

Уважаемые читатели!

Этот выпуск журнала посвящен материалам юбилейного V Конгресса гематологов России (далее — V Конгресс). Это событие, безусловно, знаменательное для нас — гематологов, онкологов, химиотерапевтов, иммунологов, микробиологов, патоморфологов, генетиков, биологов, а также для специалистов других смежных дисциплин, тесно связанных узами высокой ответственности за принимаемые решения и судьбу пациента: врачей — трансфузиологов, реаниматологов, хирургов, клинической лабораторной диагностики, терапевтов, первичной сети.

V Конгресс проходит в период насыщенных целевых задач по реализации национальной программы «Здравоохранение» (до 2024 года) с приоритетными федеральными проектами, направленными на повышение качества и доступности оказания профильной медицинской помощи в федеральных центрах и медицинских организациях 85 субъектов Российской Федерации (РФ) при организационно-методической поддержке национальными медицинскими исследовательскими центрами Министерства здравоохранения РФ.

В течение двух последних лет, прошедших от даты предыдущего Конгресса, при поддержке Минздрава России и других государственных структур произошли позитивные изменения в понимании основных стратегических вопросов поступательного развития отрасли гематология/онкология и трансплантация костного мозга в целом, по преодолению некой разобщенности направлений с формированием системного, комплексного подхода, необходимого для достижения выживаемости пациентов с заболеваниями системы крови, успешно перенесших все этапы длительного, высокотехнологичного, инновационного, программного лечения и вернувшихся к активному труду. Более очевидными в плане первоочередного внимания для разработки и внедрения новых, совместных с регионами РФ научно-практических информационных, популяционных, клинических проектов стали те направления нашей деятельности, пути решения которых отражены и в федеральных проектах: создание единого цифрового контура в здравоохранении, борьба со злокачественными новообразованиями, развитие и совершенствование института НМИЦ как основных площадок для отработки новых технологий с передачей научных, доказанных знаний в субъекты РФ, образовательная деятельность.

Основным лейтмотивом работы V Конгресса являются отражение именно уникальных, высокоинтеллектуальных, трудоемких, инновационных, диагностически и терапевтически крайне сложных решений в самой высокотехнологичной отрасли современного здравоохранения — гематологии и онкогематологии.

Впервые у гематологической службы РФ появился собственный паспорт федерального уровня, сопряженный с единой государственной системой здравоохранения, куда включены актуализированные данные описания всех профильных медицинских организаций с инфраструктурой, оснащением, медицинскими кадрами, включая и федеральные центры, и другие ассоциированные медицинские и немедицинские организации. Впервые на федеральном уровне ведется разработка и пилотирование единой автоматизированной веб-платформы для тотальной регистрации и диспансерного наблюдения всех целевых популяций с учетом разнообразия и множества нозологических форм, сложной прецизионной первичной диагностики заболеваний системы крови с логистическим описанием «движения» биологических образцов и автоматизацией всех взаимосвязей. Наличие такого инструмента для сбора, хранения, анализа первичных данных у главных территориальных гематологов РФ позволит совершить качественно новый скачок в оптимизации и описании маршрутизации профильных больных в зависимости от нозологических форм и уровня медицинской организации.

Это поможет вплотную приблизиться к достоверным оценкам характеристик и истинных показателей популяционной эпидемиологии в гематологии.

Проведение V Конгресса является неотъемлемой частью общего системного подхода по формированию единых стандартов совершенствования уровня научно-практических фундаментальных и прикладных исследований по профилю «гематология» в РФ, клинических исследований и инновационных клинических апробаций, на основе результатов которых обеспечивается качество, доступность и масштабирование специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилюям «гематология», «онкология», «трансфузиология».

V Конгресс призван быть высокопрофессиональной средой для рабочих встреч, дискуссий, размышлений и обсуждений всех заинтересованных ученых, экспертов федеральных центров, территориальных специалистов, сотрудников вузов и других образовательных организаций, представителей профессиональных сообществ, членов профильных комиссий Минздрава России.

Научная программа V Конгресса включает максимальное количество разделов, заявленных ведущими мировыми и российскими экспертами РФ в области гематологии, онкогематологии, молекулярной биологии, цитогенетики, специальной реаниматологии и микробиологии, патоморфологии, цитогенетики, трансфузиологии и других направлений. Охвачены практически все клинические подразделы нозологических форм, синдромов и состояний. В приоритете освещение фундаментальных и клинических исследований, направленных на развитие трансплантационных технологий.

Обширная повестка работы V Конгресса отражена в публикуемых в этом выпуске журнала текстах устных и стендовых докладов, тезисов.

Для участия в V Конгрессе была выбрана онлайн-регистрация на сайте Национального гематологического общества — npngo.ru.

Было размещено 456 тезисов, что на 40% превысило контент 2018 года.

С версиями всех загруженных в систему тезисов по тематическим разделам в специально созданном «Личном кабинете» эксперта работали группы (по 3–5 человек) ведущих профильных специалистов гематологических центров и организаций РФ. Каждый тезис был оценен индивидуально по 10-балльной шкале по критериям: актуальность проблемных вопросов, значимость результатов, оформление/описание работы. Подсчет среднего балла рейтинга тезиса проведен автоматически. Экспертами подчеркнуто значительно возросшее качество представленных публикаций, причем не только из федеральных, но и региональных центров.

Всего тезисов устных докладов 69. Впервые научная программа была почти на две трети сформирована на основании материалов присланных тезисов. В соответствии с рейтингом отобранных тезисов авторы были приглашены к представлению своих стендовых докладов во время постерной экспозиции V Конгресса. На сайте онлайн были размещены постеры для централизованной печати — всего 109. В журнале опубликованы тезисы постерных докладов. Специальной комиссией по оценке работы постерной экспозиции будут премированы два лучших стендовых доклада. Для публикации в журнале отобран 271 тезис.

Организационный комитет надеется, что все представленные тезисы отражают глубину и широту научного интереса и научно-практического познания.

Редакционная коллегия журнала «Гематология и трансфузиология» приветствует всех участников V Конгресса гематологов России, желает плодотворной работы, новых идей и концептуальных решений во благо улучшения диагностики, терапии и выживаемости больных заболеваниями системы крови.



ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА
V КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»,

директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

В.Г. Савченко

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы докладов V Конгресса гематологов России

Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Грибанова Е. О., Накастоев И. М., Грачев А. Е., Данилина А. М., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Гальцева И. В., Савченко В. Г.
Структура и прогностическое значение перестроек локуса гена *cMYC*/8q24 у больных множественной миеломой 17

Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Баженов А. В., Скопец А. А., Галстян Г. М.
Возможности лечения волосатоклеточного лейкоза при глубокой нейтропении и инфекционных осложнениях 17

Алянский А. Л., Головачева А. А., Быкова Е. М., Тетерина М. В., Бейнарович А. В., Морозова Е. В., Маркова И. В., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Бабенко Е. В., Афанасьев Б. В.
Опыт создания регистра потенциальных неродственных доноров костного мозга в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 18

Баженов А. В., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Интенсивная терапия жизнеугрожающих состояний больных *de novo* острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) 18

Беловежец Т. Н., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Чикаев А. Н., Матвиенко Д. А.
CAR Т-клетки, экспрессирующие новый, полностью человеческий, CD20-специфичный химерный антигенный рецептор 19

Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Цветков Н. Ю., Карягина Е. В., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.
Эффективность ингибиторов FLT3-киназы у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом 19

Буланов А. Ю., Симарова И. Б., Работинский С. Е., Гацолаева Д. С., Золотова О. В., Желнова Е. И., Гаглоева Д. Э.
Превратности диагностического пути пациента с «коагулопатией неуточненной» 20

Быкова Т. А., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Паина О. В., Осипова А. А., Доценко А. А., Борзенкова Е. С., Екушев К. А., Пирогова О. В., Рудакова Т. А., Шакеева О. У., Цветков Н. Ю., Кулагин Е. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Руксолитиниб для стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: результаты проспективного одноцентрового исследования у детей и взрослых 20

Веряскина Ю. А., Титов С. Е., Агакишиев М. М., Ковынев И. Б., Поспелова Т. И.
Эпигенетические механизмы регуляции опухолевой прогрессии при первичном и вторичном остром миелоидном лейкозе 21

Ветохина А. В., Капорская Т. С.
Динамика распространенности и антибиотикорезистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae* — возбудителей сепсиса у пациентов гематологического профиля 21

Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В.
Сохранение ремиссии без лечения у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП) с полным стойким ответом на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр) 22

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Беляева А. В., Лапин В. А., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Звонков Е. Е.
Новый комбинированный протокол (R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH) в лечении больных первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ). Промежуточные результаты 22

Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Исинова Г. А., Зарубина К. И., Гришунина М. Е., Самойлова О. С., Капланов К. Д., Лапин В. А., Бондаренко С. Н., Фокина Е. С., Минаева Н. В., Константинова Т. С., Зинина Е. Е., Антипова А. С., Баранова О. Ю., Борисенкова Е. А., Давыдова Ю. О., Капранов Н. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Значение персистенции минимальной резидуальной болезни, определяемой методом многоцветной проточной цитометрии, у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» 23

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Мартынкевич И. С., Бессмельцев С. С., Кувшинов А. Ю., Марина П. Б., Клеина Е. В., Линников С. Ю.
Оценка показателей выживаемости больных с впервые выявленной множественной миеломой в группах молекулярно-генетической стратификации mSMART 3.0 23

Гармаева Т. Ц., Джулакян У. Л., Куликов С. М., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Лукина К. А., Савченко В. Г.
Основные функции национальных медицинских исследовательских центров по организационно-методическому руководству профильными медицинскими организациями (МО) субъектов РФ в рамках выполнения приоритетных федеральных проектов национальной программы «Здравоохранение» до 2024 года 24

Гиндина Т. Л., Мамаев Н. Н., Латыпова М. В., Рябикова Е. С., Петрова И. А., Паина О. В., Дарская Е. И., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Сложные хромосомные перестройки как результат эволюции кариотипа у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов 25

Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Зайцев Д. В., Роговая Ю. Д., Моторин Д. В., Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Богданов К. В., Горюнова Е. Н., Петров А. В., Вабищевич Р. И., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.
Использование азацитидина на постконсолидационном этапе терапии ОМЛ увеличивает БРВ у МОБ-позитивных пациентов низкой группы риска и не влияет на исход в промежуточной группе риска 25

Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Яцык Г. А., Киреева А. А., Пырикова О. В., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Конова З. В., Ахмедов М. И., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Ультразвуковое исследование в диагностике острой РТПХ с поражением кишечника у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 26

Зарубина К. И., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Сурин В. Л., Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Троицкая В. В.
Исследование мутационного статуса гена tp53 у больных острыми лимфобластными лейкозами 26

Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Щецова О. О., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Яцык Г. А., Савченко В. Г.
Промежуточные результаты протокола CNS-2015 у больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС (ПДВККЛ ЦНС) 27

Звягин И. В., Фомченкова В. Е., Комеч Е. А., Жогов В. В., Благов С. Л., Лебедев Ю. Б., Чудаков Д. М., Масчан М. А.
Анализ клонального репертуара Т-лимфоцитов реципиента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с введением фракции Т-лимфоцитов памяти донора 27

Зозуля Н. И., Свирин П. В., Андреева Т. А., Петров В. Ю., Константинова В. Н., Осмульская Н. С., Перина Ф. Г., Попова Н. А., Мамаев А. Н., Коняшина Н. И., Климова Н. И., Вдовин В. В., Шиллер Е. Э.
13-летний российский опыт проведения индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А 28

Казарина Е. В., Рехтина И. Г., Столяревич Е. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Менделеева Л. П.
Морфологические и иммуногистохимические предикторы обратимости тяжелого острого повреждения почек у пациентов с миеломной каст-нефропатией 29

Калашникова О. Б., Шмидт Д. И., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Иванова М. О., Дарская Е. И., Лепик К. В., Афанасьев Б. В.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при хроническом лимфолейкозе 29

Князюк Н. Ф., Капорская Т. С., Петрова Л. М.
Реализация концепции предсказуемого качества в гематологии: опыт ГБУЗ «ИОКБ» 30

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.
Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни, определенной методом многоцветной проточной цитометрии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами в первой полной ремиссии 30

Кохно А. В., Красильникова А. Е., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н.
Эффективность низкодозной терапии с гипометилирующим праймингом у больных МДС с избытком бластов (МДС-ИБ) и ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ-МД) 31

Кулагин А. Д., Быкова Т. А., Голубовская И. К., Рудакова Т. А., Лапина А. В., Смирнова А. Г., Дарская Е. И., Эстрина М. А., Алянский А. Л., Бабенко Е. В., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Прогресс и сохраняющиеся проблемы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при апластической анемии в России 32

Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю., Рабик Ю. Д., Тимчик В. Г., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Байков В. В., Трофимов В. И., Афанасьев Б. В.
Облитерирующий бронхиолит после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 32

Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Лазарева О. В., Зайцев Д. А.
Цель создания новой национальной системы кодирования заболеваний системы крови 32

Лазарева О. В., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Герасимова И. Р., Коновалова А. А., Зайцев Д. А., Малолеткина Е. С., Поверин А. В., Лапин В. А., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Единая информационная система (ЕИС) «Гематология» — учет, регистрация и мониторинг пациентов с заболеваниями системы крови в РФ 33

Лапина А. В., Кулагин А. Д., Бархатов И. М., Бойков В. В., Иванова М. О., Голубовская И. К., Цветков Н. Ю., Богомолова М. В., Рудакова Т. А., Смирнова А. Г., Быкова Т. А., Морозова Е. В., Михайлова И. А., Бондаренко С. Н., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Афанасьев Б. В.
Приобретенная апластическая анемия у пожилых пациентов: клинико-гематологическая характеристика и результаты иммуносупрессивной терапии 33

Ломов Н. А., Вьюшков В. С., Соколова Д. В., Покровский В. С., Рубцов М. А.
Сравнение химиотерапевтических препаратов на предмет риска возникновения вторичных лейкозов 34

Лучкин А. В., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Шитарева И. В., Воронова Е. В., Скаморина О. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Эффективность включения элтромбопага в программы лечения больных апластической анемией, рефрактерных к предшествующей иммуносупрессивной терапии 34

Магомедова А. У., Сычевская К. Н., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Сурин В. Л., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Багова М. О., Горенкова Л. Г., Фастова Е. А., Нестерова Е. А., Бабаева Ф. Э., Шелехова Т. В., Аржанухина Ю. В., Зинина Е. Е., Крючкова И. В., Сизикова С. А., Ксензова Т. И., Аникина Е. В., Капланов К. Д., Константинова Т. С., Сердюк О. Д., Нечунаева И. Н., Чагорова Т. В., Сычева Т. М., Костина И. Э., Куликов С. М., Чабаева Ю. М., Савченко В. Г.
Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH-21, R-mNHL-BFM-90 и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток у нелеченых больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфой с признаками неблагоприятного прогноза — протокол ДВККЛ-2015 35

Малеева А. В., Ефимов Г. А., Кирюхин Д. О., Зорникова К. В., Шакирова Н. Т., Шмаров В. А.
Репертуар ЦМВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов здоровых доноров зависит от HLA-генотипа и иерархии иммунодоминантных эпитопов ЦМВ 35

Мальчикова А. О., Клясова Г. А.
Чувствительность биопленок *Candida*, выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови 36

Мамаев Н. Н., Шакирова А. И.
Новые возможности для изучения патогенеза пред- и посттрансплантационных рецидивов и оценки их коррекции у больных острыми миелоидными лейкозами в условиях серийных измерений уровней экспрессии генов BAALC и WT1 37

Мартынкевич И. С., Булдаков И. А., Шуваев В. А., Виноградова О. Ю., Полушкина Л. Б., Самородова А. П., Фоминых М. С., Шаркунов Н. Н., Кузяева А. А., Волошин С. В., Чечеткин А. В.
Секвенирование следующего поколения (NGS) в диагностике, определении прогноза и особенностей течения заболевания пациентов с миелоидными новообразованиями 37

Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Барышникова Д. В., Володичева Е. М., Гилязитдинова Е. А., Глонина Н. Н., Димов Г. П., Иванова М. О., Капланов К. Д., Каплина А. А., Кириллова Е. Г., Киселева М. О., Клиточенко Т. Ю., Колошейнова Т. И., Комарцева Е. Ю., Ломаиа Е. Г., Михалев М. А., Сендерова О. М., Фоминых М. С., Хазиева А. С., Черных Ю. Б., Шашкина К. С., Шуваев В. А.
Тромботические и геморрагические осложнения у больных первичным миелофиброзом. Данные регистра Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний 38

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Покровская О. С., Урнова Е. С., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Долгосрочные результаты ауто-ТГСК при множественной миеломе (одноцентровое исследование) 38

Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Двирнык В. Н., Агаширинова А. А., Виноградова О. Ю., Ларина Ю. В., Птушкин В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Опыт использования элтромбопага в первой линии лечения больных апластической анемией в сочетании с иммуносупрессивной терапией на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ и ГКБ им. С.П. Боткина 39

Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Осложнения иммунотерапии как модель аутоиммунных заболеваний 40

Моисеева А. А., Деордиева Е. А., Павлова А. В., Мерсиянова И. В., Курникова М. А., Сметанина Н. С.
Клинико-лабораторная характеристика синдрома Швахмана–Даймонда у детей: результаты одного центра 40

Новикова А. А., Грибанова Е. О., Куликов С. М., Клясова Г. А., Рыжко В. В., Савченко В. Г.
Факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных множественной миеломой, в зависимости от длительности противоопухолевой терапии 41

Обухова Т. Н., Никитин Е. А., Кислицына М. А., Дмитриева Е. А., Новикова Т. Ю., Кислова М. И., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Птушкин В. В.
Комплексный кариотип — ключевой предиктор раннего рецидива у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих терапию ибрутинибом. 41

Осипова Д. С., Евсеев Д. А., Калинина И. И., Райкина Е. В., Масчан М. А.
Мониторинг аллельной нагрузки мутации BRAF V600E у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса методом цифровой капельной ПЦР 42

Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., Кочкарева Ю. Б., Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.
Применение ингибитора jak2 в клинической практике. Опыт Московского городского гематологического центра 42

Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Фастова Е. А., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Сац Н. В., Дризе Н. И., Шендер В. О., Ануфриева К. С., Арапиди Г. П., Савченко В. Г., Лагарькова М. А.
Секреция антигенов большого комплекса гистосовместимости (HLA-ABC) мультипотентными мезенхимными стромальными клетками больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой 43

Полохов Д. М., Ершов Н. М., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Жарков П. А., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Сметанина Н. С., Пантелеев М. А.
Проточная цитометрия для функциональной характеристики тромбоцитов у детей с эссенциальной тромбоцитемией 43

Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Винокурова А. Н., Скиба Я. Б., Эстрина М. А., Кулагин А. Д., Верещагина И. В., Тотолян Н. А., Скоромец А. А., Афанасьев Б. В.
Эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при прогрессирующих типах рассеянного склероза: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 44

Попова М. О., Рогачева Ю. А., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Голощапов О. В., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Лепик К. В., Залялов Ю. Р., Бейнарович А. В., Борзенкова Е. С., Дарская Е. И., Кондакова Е. В., Михайлова Н. Б., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.
Инвазивные микозы у пациентов с р/р лимфомой Ходжкина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 44

Семенова Н. Ю., Иван И. К., Жернякова А. А., Чубарь А. В., Енукашвили Н. И., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.
Гемопоэтическая ниша костного мозга у больных с множественной миеломой сохраняет опухоль-ассоциированные признаки после терапии 45

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Фирсова М. В., Гальцева И. В.
Эффективность поддерживающей терапии у больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от МОБ 45

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Фирсова М. В., Асланиди И. П., Мухортова О. В.
ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и 11С-метионином у больных множественной миеломой после ауто-ТГСК 46

Спирин М. В., Галстян Г. М., Костина И. Э.
Применение полностью имплантируемых венозных порт-систем у больных лимфомами 46

Сычевская К. А., Рисинская Н. В., Судариков А. Б., Бабаева Ф. Э., Никулина Е. Е., Магомедова А. У., Кравченко С. К.
Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) у больных фолликулярной лимфомой и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой 47

Тандилова К. С., Галстян Г. М., Хрульнова С. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г.
Вероятность развития инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами.....47

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Паровичникова Е. Н., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Галстян Г. М., Савченко В. Г.
Результаты лечения инфекций, вызванных *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.....48

Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Кохно А. В., Гаврилина О. А., Лукьянова И. А., Галстян Г. М., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Савченко В. Г.
Результаты терапии больных *de novo* острым промиелоцитарным лейкозом с использованием триоксида мышьяка и третиноина.....49

Тумян Г. С., Тимофеева О. Л., Рябухина Ю. Е., Парамонова Е. В., Аракелян А. В., Заводнова И. З., Антипова А. С., Аракелян Г. Р., Семенова А. А., Тупицына Д. Н., Трофимова О. П., Зейналова П. А., Демина Е. А.
Персонализированный подход к лечению больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина по итогам протокола «ЛХМосква 1-3».....49

Туркина А. Г., Виноградова О. Ю., Ломаиа Э. Г., Шатохина Е. А., Шухов А. О., Челышева Е. Ю., Немченко И. С., Петрова А. Н., Быкова А. В., Зарицкий А. Ю., Сиордия Н. Т., Шихбабаева Д. И., Шуваев В. А., Михайлов И. А., Новиков Ф. Н., Шульгина В. Ю., Чилов Г. Г.
PF-114 — ингибитор BCR-ABL 4-го поколения: основные результаты клинического исследования 1-й фазы у пациентов с ХМЛ с резистентностью и непереносимостью ингибиторов 2-го поколения или с мутацией T315I.....50

Федорова А. В., Молчанова И. В., Клясова Г. А., Фролова И. Н., Хрульнова С. А., Ветохина А. В., Капорская Т. С.
Чувствительность к антимикробным препаратам ванкомицин-резистентных и линезолид-резистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови. Результаты многоцентрового исследования.....50

Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Абрамова А. В., Лучкин А. В., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Давыдова Ю. М., Капранов Н. М., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Оптимальная доза лошадиного антитимоцитарного глобулина для лечения взрослых больных приобретенной апластической анемией: результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования.....51

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Соловьев М. В., Покровская О. С., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Довыденко М. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Савченко В. Г.
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой в режиме ауто-алло.....51

Челышева Е. Ю., Петрова А. Н., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Поспелова О. М., Гурьянова М. А., Шуваев В. А., Фоминых М. С., Мартынкевич И. С., Пошивай А. А., Высоцкая Л. Л., Гусарова Г. А., Цыба Н. Н., Куликов С. М., Голенков А. К., Туркина А. Г.
Результаты наблюдения за пациентами с хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ: исторический опыт и данные проспективного многоцентрового исследования.....52

Шмидт Д. И., Гавриленко А. Н., Полушин А. Ю., Кондакова Е. В., Лепик К. В., Медведева Н. В., Климович А. В., Залялов Ю. Р., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В.
Применение ниволумаба у пациентов с лимфомами с поражением ЦНС.....53

Шналиева Н. А., Заммоева Д. Б., Осипов Ю. С., Читанава Т. В., Дышлюк М. М., Бояринова М. А., Аюбова Б. И., Васильева Е. Ю., Ломаиа Е. Г., Зарицкий А. Ю.
Оценка лабораторно-инструментальных показателей сердечной недостаточности у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.....53

Яковлева Е. В., Коняшина Н. И., Горгидзе Л. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Саломашкина В. В., Демидова Е. Ю., Гончарова М. В., Сурин В. Л., Кумскова М. А., Зозуля Н. И.
Наследственная гипофибриногенемия: кровотечения или тромбозы?.....54

Материалы постерной сессии V Конгресса гематологов России

Абакумова А. В., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Соловьев М. В., Рехтина И. Г., Фирсова М. В., Урнова Е. С., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Савченко В. Г.
Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови у больных с первичным AL-амилоидозом почек.....55

Абдуллаев А. О., Одилов А. А., Степанова Е. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Треглазова С. А., Одилов А. А., Горячева С. Р., Шухов О. А., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Туркина А. Г., Судариков А. Б.
Сочетание транслокации *BCR-ABL1* и мутации *JAK2V617F* у больных с хроническим миелолейкозом: кинетика траскрипта и аллельная нагрузка при терапии ингибиторами тирозинкиназ.....55

Абрамова А. В., Капранов Н. М., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Михайлова Е. А., Савченко В. Г.
Особенности субпопуляционного состава Т-клеток у пациентов с апластической анемией на разных этапах течения заболевания.....56

Афанасьев Б. В., Алянский А. Л., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С., Паина О. В., Быкова Т. А., Бондаренко С. Н., Маркова И. В., Кулагин А. Д.
Выбор оптимального донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).....56

Афанасьева К. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Влияние дополнительных хромосомных аберраций на исходы аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с ХМЛ.....57

Ахмерзаева З. Х., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Гаврилина О. А., Басхаева Г. А., Зарубина К. И., Бондаренко С. Н., Баранова О. Ю., Антипова А. С., Капланов К. Д., Гаврилова Л. В., Константинова Т. С., Гладкова М. А., Самойлова О. С., Гришунина М. Е., Загоскина Т. П., Зотина Е. Н., Зинина Е. Е., Капорская Т. С., Лапин В. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.
10-летний рубеж: долгосрочные показатели выживаемости больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколу ОЛЛ-2009 (результаты российской исследовательской группы по изучению острых лимфобластных лейкозов).....58

Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Успенская О. С., Карягина Е. В., Мисюрина Е. Н., Желнова Е. И., Моисеев И. С., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Алянский А. Л., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.
Оценка эффективности и токсичности режима GO-FLAG у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидном лейкозом.....58

Бабаева Ф. Э., Липатова А. В., Кочетков Д. В., Кравченко С. К., Чумаков П. М.
Омиксный анализ детерминант неходжкинских лимфом для выявления индивидуальных различий заболевания, влияющих на чувствительность к онколитическим вирусам.....59

Барабанщикова М. В., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Власова Ю. Ю., Байков В. В., Бархатов И. М., Ушал И. Э., Родионов Г. Г., Моисеев С. И., Дарская Е. И., Бондаренко С. Н., Афанасьев Б. В.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при хронических *BCR/ABL*-негативных новообразованиях в эру *JAK1/JAK2* ингибиторов.....59

Баринова А. А., Фомченкова В. Е., Микелов А. И., Комеч Е. А., Хисматуллина Р. Д., Масчан М. А., Звягин И. В.
Исследование эффекта мобилизующих агентов на состояние адаптивной иммунной системы донора гемопоэтических стволовых клеток крови.....60

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Козлов А. В., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Эффективность гаплоидентичной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с рецидивирующим и/или резистентным течением классической лимфомы Ходжкина.....60

Беляева А. В., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Звонков Е. Е.
Опыт применения высокодозной полихимиотерапии в первой линии лечения у больных фолликулярной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза.....61

Бидерман Б. В., Леонов Е. А., Ликольд Е. Б., Абдрахимова А. Р., Хамаганова Е. Г., Судариков А. Б.
Распределение HLA-аллелей у российских пациентов ХЛЛ с неблагоприятным прогнозом.....61

Борковская А. Н., Зеркаленкова Е. А., Лебедева С. А., Тимофеева Н. М., Солдаткина О. И., Земцова Л. В., Дубровина М. Э., Плясунова С. А., Попов А. М., Инюшкина Е. В., Ольшанская Ю. В., Масчан А. А.
Случай острого промиелоцитарного лейкоза с перестройкой гена *KMT2A* с образованием химерного гена *KMT2A-SEPT6*.....62

Ветошкин К. А., Целоусова О. М., Назарова Е. Л., Бутолина М. А., Васкина Е. А.
Цитокин-продуцирующая активность мезенхимальных клеток стромы костного мозга при нейтропении у детей.....62

Виноградова О. Ю., Кочкарева Ю. Б., Лучинин А. С., Салогуб Г. Н., Алексеева Ю. А., Шелехова Т. В., Дарская Е. И., Осипов Ю. С., Петров А. В., Леванов А. Н., Порунова В. В., Никитин Е. А., Афанасьев Б. В., Птушкин В. В.
Многоцентровое исследование эффектности и безопасности орального ингибитора протеасом при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы (ММ) в реальной клинической практике..... 63

Воробьев В. И., Федорова Л. В., Ильясов Р. К., Михайлова Н. Б., Калейкина Л. П., Трубякова О. С., Капланов К. Д., Мельниченко Е. В., Поспелова Т. И., Мартынова Е. В., Бахтина В. И., Елькомов И. В., Яковлева Е. П., Ли О. Ю., Тарасенко Е. В., Чумакова Е. П., Кравченко С. К., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Жеребцова В. А., Бутаев Л. С., Дубровин Е. И., Быченкова Л. А., Иванова В. Л., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Муха Л. А., Лазарев И. Е., Маркова Е. Е., Панкрашкина М. М., Новицкая Н. В., Булиева Н. Б., Птушкин В. В.
Реальная клиническая практика применения ибрутиниба в терапии рецидивов и резистентных форм лимфомы из клеток мантийной зоны..... 63

Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Басхаева Г. А., Зарубина К. И., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Котова Е. С., Бондаренко С. Н.
Применение венетоклакса в сочетании с децитабином в лечении резистентных форм, рецидивов и персистенции МРБ при остром Т-лимфобластном лейкозе у взрослых..... 64

Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.
Организация выездных мероприятий с посещением профильных медицинских организаций (МО) субъектов РФ 65

Герасимова И. Р., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц.
Описание этапов создания Справочника профильных медицинских организаций (МО) субъектов РФ для Паспорта гематологической службы ЕИС «Гематология» 65

Голощапов О. В., Гончаров Е. А., Прокофьева О. А., Кучер М. А., Спиридонова А. А., Пинегина О. А., Якимова Ж. Г., Клементьева Р. В., Щербаков А. А., Рогачева Ю. А., Попова М. О., Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В.
Частота выявления колонизации и генов резистентности к антибиотикам *Kl. pneumonia, E. coli* у пациентов после ТГСК..... 66

Голубовская И. К., Хадж Я. А., Рудакова Т. А., Быкова Т. А., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.
Эндокринные и метаболические нарушения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с апластической анемией..... 66

Горенкова Л. Г., Аль-Ради Л. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Клебанова Е. Е., Моисеева Т. Н.
Результаты применения леналидомида в протоколах лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы..... 67

Горенкова Л. Г., Ковригина А. М., Кравченко С. К.
Первичные кожные CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания: собственные наблюдения одного центра, перспективы терапии..... 67

Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О., Накастоев И. М., Новикова А. А., Королева Д. А., Гальцева И. В., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е.
Роль высокодозной консолидирующей терапии по программе CEAM с последующей ауто-ТГСК после комбинированной иммунохимиотерапии у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема..... 68

Гусак А. А., Лепик К. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Афанасьев Б. В.
Анти-PD-1 терапия меняет плотность макрофагального инфильтрата в ткани классической лимфомы Ходжкина 68

Димитриева О. С., Кумскова М. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Горгидзе Л. А., Зозуля Н. И.
Влияние наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома на течение беременности..... 69

Дрокова Д. Г., Аль-Ради Л. С., Феоктистова Е. П., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Матохина К. А., Смирнова С. Ю., Якутик И. А., Судариков А. Б., Моисеева Т. Н., Двирнык В. Н.
Диагностика ВКЛ с аберрантной экспрессией лимфоидных антигенов..... 69

Жеребцова В. А., Воробьев В. И., Ульянова М. А., Кочкарева Ю. Б., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Бутаев Л. С., Дубровин Е. И., Быченкова Л. А., Иванова В. Л., Аршанская Е. Г., Хуажева Н. К., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.
Применение комбинации карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона в реальной клинической практике в терапии резистентной/рефрактерной множественной миеломы..... 70

Зайцев Д. А., Лукина К. А., Данилина А. М., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Джулакян У. Л., Гармаева Т. Ц.
Выездные мероприятия ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и дистанционное взаимодействие с профильными медицинскими организациями (МО) субъектов РФ..... 71

Зарубина К. И., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Сурин В. Л., Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Савченко В. Г.
Исследование активации сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых..... 71

Звонков Е. Е., Чанг Л. Д., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Королева Д. А., Савенко Т. А., Савченко В. Г.
Случай успешной CAR-T терапии рецидива первичной медиастинальной лимфомы с поражением ЦНС..... 72

Исинова Г. А., Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Степанова Е. А., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Долгосрочные результаты терапии и клиренс моб у больных Ph“-” В-ОЛЛ с делециями гена *ikzf1* при применении протоколов российской исследовательской группы..... 72

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Дризе Н. И., Бигильдеев А. Е.
Эпигенетическая регуляция интерлейкина-1β в различных тканях мышей после облучения..... 73

Кислицына М. А., Гребенюк Л. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Новикова Т. Ю., Борисова А. Ю., Горячева С. Р., Моисеева Т. Н., Никитин Е. А., Обухова Т. Н.
Несбалансированные структурные хромосомные нарушения в кариотипе больных хроническим лимфолейкозом..... 73

Киценко А. Е., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Моисеева Т. Н., Луцик Н. С., Савченко В. Г., Яцык Г. А., Кохно А. В., Михайлова Е. А., Лукина Е. А., Цветаева Н. В.
Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке перегрузки железом сердца и паренхиматозных органов..... 74

Клебанова Е. Е., Галстян Г. М., Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтичеких стволовых клеток крови (алло-ТГСК)..... 75

Конова З. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Масликова У. В., Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Дмитрова А. А., Старикова О. С., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Савченко В. Г.
Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями системы крови..... 75

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Якутик И. А., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Исинова Г. А., Зарубина К. И., Савченко В. Г.
Значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами на протоколе ОЛЛ-2016..... 76

Крайзман А. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Соболева Н. П., Менделеева Л. П.
Влияние олигоклональной секреции после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой на выживаемость без прогрессии 77

Куга П. С., Эстрина М. А., Митина С. В., Кулагина И. И., Певцов Д. Э., Геворгян А. Г., Бабенко Е. В., Кучер М. А., Баховадинов Б. Б., Барышев Б. А., Зубаровская Л. С., Серов Ю. А., Афанасьев Б. В.
Особенности заготовки гемопоэтических клеток периферической крови методом аппаратного цитафереза и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов детского возраста..... 77

Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Порунова В. В., Моисеев И. С., Смирнова А. Г., Храброва М. С., Смирнов А. В., Афанасьев Б. В.
Результаты терапии пациентов с первичным системным амилоидозом легких цепей иммуноглобулинов..... 78

Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Гапонова Т. В., Грибанова Е. О., Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Васильева В. А., Любимова Л. С., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Чабаева Ю. В., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Дризе Н. И., Савченко В. Г.
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью мультипотентных мезенхимных стромальных клеток донора..... 78

Кузьминова Ж.А., Пашанов Е.Д., Павлова А.В., Курникова М.А., Мерсиянова И.В., Плясунова С.А., Сметанина Н.С.
Спектр генетических аномалий при синдроме Фишера – Эванса у детей..... 79

Кумскова М. А., Димитриева О. С., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Игнатова А. А., Васильев С. А., Пантелеев М. А., Зозуля Н. И.
Тромбоцитопатия, которую мы не замечаем: нарушение прокоагулянтной функции тромбоцитов..... 79

Кумскова М. А., Димитриева О. С., Яковлева Е. В., Яструбинецкая О. И., Лихачева Е. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Аль-Ради Л. С., Моисеевна Т. Н., Васильев С. А., Игнатова А. А., Пантелеев М. А., Зозуля Н. И.
Клинико-лабораторная характеристика типов наследственных тромбоцитопатий 80

Кучер М. А., Куга П. С., Эстрина М. А., Митина С. В., Кулагина И. И., Певцов Д. Э., Юхта Т. В., Казанцев И. В., Геворгян А. Г., Козлов А. В., Бабенко Е. В., Серов Ю. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Эффективность и безопасность мобилизации гемопоэтических клеток периферической крови с помощью филграстима и плериксафора у детей с онкогематологическими заболеваниями.....80

Лазарева О. В., Челышева Е. Ю., Куликовский А. А., Галайко М. В., Сендерова О. М., Пепеляева В. М., Мересий С. В., Лучинин А. С., Милютина Г. И., Гаврилова Л. В., Авдеева Л. Б., Дашеева Е. Б., Виноградова О. Ю., Куликов С. М., Туркина А. Г.
Результаты длительного молекулярного мониторинга пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в российской части популяционного исследования (Population Based Study EUTOS).....81

Левченко О. К., Полянская Т. Ю., Пшеничнникова О. С., Сурин В. Л., Зоренко В. Ю., Галстян Г. М., Савченко В. Г.
Изучение генетических и фенотипических маркеров боли у пациентов с гемофилией (промежуточные результаты).....81

Лепик Е. Е., Моисеев И. С., Байков В. В., Козлов А. В., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Шнейдер Т. В., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В.
Место трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении Т-клеточных лимфом: опыт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.....82

Ликольд Е. Б., Февралева И. С., Бидерман Б. В., Дмитриева Е. А., Никитин Е. А., Судариков А. Б.
Выявление мутации Cys481Ser в гене *BTK* методом АС-ПЦР у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом.....82

Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Фоминых М. С., Сиордия Н. Т., Шуваев В. А., Ефремова Е. В., Керсилова А. Е., Пошивай А. А., Корягина Е. В., Ильина Н. В., Дорофеева Н. В., Медведева Н. В., Климович А. В., Шнейдер Т. В., Степанова С. А., Полежайковская Н. Ф., Сбитякова Е. И., Лазорко Н. С., Мерзликина О. В., Заммоева Д. Б., Читанава Т. В., Зарицкий А. Ю.
Эффективность ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелолейкоза.....83

Ломаиа Е. Г., Сендерова О. М., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Димов Г. П., Ли О. Ю., Тризна К. Б., Михалев М. А., Сокурова Е. В., Отморская А. А., Хазиева А. С., Фуртовская А. Ю., Роговая Ю. Д., Зарицкий А. Ю., Сиордия Н. Т.
Ответ по селезенке на терапии руксолитинибом повышает общую выживаемость при миелофиброзе: данные многоцентрового наблюдательного исследования.....84

Лукина К. А., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Латышев В. Д., Мершина Е. А., Яцык Г. А., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.
Особенности метаболизма железа у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией.....84

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Данилина А. М., Гармаева Т. Ц.
Телемедицина: опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....85

Луцик Н. С., Яцык Г. А., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.
МРТ всего тела при множественной миеломе: показатели измеряемого коэффициента диффузии в зависимости от типа инфильтрации костного мозга.....86

Мамаев А. Н., Момот А. П., Костюченко Г. И., Румянцев А. А., Чанцев А. В.
Опыт индукции иммунной толерантности у пациентов с гемофилией А, проживающих в Алтайском крае.....86

Мамаева Е. А., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Урнова Е. С., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Арутюнян Н. К., Кондратьева Ю. А.
Клиническое течение рецидива множественной миеломы после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови.....86

Мамаева Е. А., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Урнова Е. С., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Кондратьева Ю. А.
Эффективность ауто-ТГСК у больных множественной миеломой в зависимости от использования на индукционном этапе химиотерапевтических или бортезомиб-содержащих схем.....87

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Шмаков Р. Г., Галстян Г. М., Савченко В. Г.
Лечение лимфопролиферативных заболеваний у беременных.....88

Маркова И. В., Рахманова Ж. З., Зубаровская Л. С., Бондаренко С. Н., Паина О. В., Фролова А. С., Кожокарь П. В., Екушов К. А., Алянский А. Л., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Смирнова А. Г., Аюбова Б. И., Семенова Е. В., Моисеев И. С., Серов Ю. А., Афанасьев Б. В.
Эффективность и безопасность терапии анти-CD22- и анти-CD19 моноклональными антителами при рецидивах и рефрактерных формах В-линейного острого лимфобластного лейкоза.....88

Матохина К. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Необычный случай комплексной лабораторной диагностики острого промиелоцитарного лейкоза с *PML-RARA*.....88

Мисюрина А. Е., Кравченко С. К., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Марьина С. А., Бабаева Ф. Э., Сычевская К. А., Фастова Е. А., Мангасарова Я. К., Мисюрин В. А.
Моноклональная секреция парапротеина у больных В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности ассоциирована с вовлечением центральной нервной системы и костного мозга и является признаком трансформации из индолентной лимфомы.....89

Михайлов Е. С., Осипов Ю. С., Иванов В. В., Салогуб Г. Н.
Поддерживающая терапия темозоломидом как способ улучшения результатов терапии у пациентов с первичной лимфомой ЦНС.....90

Морозова Д. С., Евстратов Д. А., Узуева С. Ш., Жарков П. А.
Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови.....90

Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Афанасьева К. С., Мамаев Н. Н., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Хронический миелоидный лейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназ.....91

Мосиеев И. С., Бондаренко С. Н., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Доценко А. А., Бейнарович А. В., Борзенкова Е. С., Кудяшева О. В., Овечкина В. Н., Пирогова О. В., Порунова В. В., Рудакова Т. А., Смыкова О. Г., Афанасьев Б. В.
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с использованием посттрансплантационного бендамустина при рефрактерных острых лейкозах.....91

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Савченко В. Г.
Герпесвирусная инфекция у больных множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии.....92

Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н., Гаврилина О. А., Черныш С. А., Двирнык В. Н., Гальцева И. В., Луговская С. А., Ковригина А. М., Гребенюк Л. А., Троицкая В. В.
Double- и triple-hit В-клеточный острый лимфобластный лейкоз.....92

Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Ковригина А. М., Дроков М. Ю., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Савченко В. Г.
В-клеточная лимфома с транслокациями *CCND1, BCL2* и *BCL6*.....93

Охота В. К., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Пластинина Л. В., Дорохина Е. И.
Атипичная клиническая картина в дебюте лимфомы Ходжкина.....93

Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Гусарова Г. А., Гурьянова М. А., Поспелова О. М., Цыба Н. Н., Ионова Т. И., Туркина А. Г.
Синдром отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в проспективном клиническом исследовании по наблюдению в ремиссии без лечения.....94

Петрова Л. М., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Ребриков А. Н.
Опыт лечения пациенток с острым лейкозом, диагностированным во время беременности. Данные отделения гематологии ГБУЗ «ИОКБ».....95

Пилунов А. М., Романюк Д. С., Шмелев А. В., Шитиков С. А., Хмелевская А. А., Вагида М. С., Кирюхин Д. О., Дианов Д. В., Ефимов Г. А.
Минорные антигены гистосовместимости как мишени для иммунотерапии посттрансплантационных рецидивов острых лейкозов.....95

Пирогова О. В., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Дарская Е. И., Бабенко Е. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.
Результаты аллогенной трансплантации костного мозга у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом.....96

Пономаренко Е. А., Игнатова А. А., Хисматуллина Р. Д., Ларин С. С., Щербина А. Ю., Масчан А. А., Новичкова Г. А., Пантелеев М. А.
Сравнение функциональной активности тромбоцитов взрослых и детей разных возрастных групп.....96

Попова М. О., Рогачева Ю. А., Цыганков И. В., Некрасова А. В., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Афанасьев Б. В.
Применение ниволумаба у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.....97

Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Масликова У. В., Михальцова Е. Д., Васильева В. А., Королева О. М., Конова З. В., Дмитрова А. А., Довыденко М. В., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Масчан М. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Реконституция Т-клеток памяти костного мозга у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....97

Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Кострица Н. С., Васильева В. А., Гаврилина О. А., Мангасарова Я. К., Сычевская К. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Кравченко С. К., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б.
Анализ профилей коротких тандемных повторов опухолевой ДНК у пациентов с гемобластозами.....98

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Лепик К. В., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.
Эпидемиология инфекционных осложнений в группе пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина при использовании новых препаратов..... 98

Романюк Д. С., Хмелевская А. А., Дроков М. Ю., Ефимов Г. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Генетические полиморфизмы, влияющие на исход трансплантации..... 99

Рудакова Т. А., Кулагин А. Д., Моисеев И. С., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Певцов Д. Э., Дарская Е. И., Бондаренко С. Н., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Афанасьев Б. В.
Тяжелая гипофункция трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: потенциальные причины и эффективность лечения..... 99

Саломашкина В. В., Гончарова М. В., Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Сергеева А. М., Познякова Ю. М., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И.
Мутационный скрининг больных с нарушениями функции фибриногена..... 100

Селиванова Д. С., Демидова Е. Ю., Саломашкина В. В., Познякова Ю. М., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.
Спектры мутаций в генах факторов свертывания крови VII и XII в российской популяции..... 100

Семенова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Результаты лечения больных с рецидивом острого промиелоцитарного лейкоза с использованием триоксида мышьяка (АТО) и полностью трансретиноевой кислоты (ATRA)..... 101

Синяев А. А., Пивоварова В. И., Рогачева Ю. А., Попова М. О., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Эмпирическая антибактериальная терапия фебрильной нейтропении у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 101

Скворцова Н. В., Поспелова Т. И., Ковынев И. Б., Нечунаева И. Н.
Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой..... 102

Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Рыжикова Н. В., Звонков Е. Е., Куликов С. М., Судариков А. Б., Габеева Н. Г.
Свободно циркулирующая ДНК плазмы у пациентов с первичной медиастинальной лимфомой..... 102

Смыкова О. Г., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Ингибиторы PD-1 в терапии пациентов с рефрактерным течением В-клеточной лимфомы, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина..... 103

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Алексеева А. Н., Байгишиева Н. Д., Беляева С. С., Богова В. С., Борисенкова Е. А., Васильев Е. В., Верхогляд И. С., Володичева Е. М., Воронова Е. В., Гайнуллина Г. Р., Гвоздарева А. С., Грибанова Е. О., Гриценко Т. А., Давыдова Ж. А., Дианова О. А., Дунаев Ю. А., Есефьева Н. Б., Зотина Е. Н., Капланов К. Д., Капорская Т. С., Кириллова Е. Г., Киселева М. Я., Козьмина М. Н., Константинова Т. С., Ксензова Т. И., Кузнецова Е. Е., Крупкина Е. С., Лагунова О. Р, Лисина Е. Г., Мартынова Е. В., Марченкова А. Н., Машнина Н. Н., Меньшакова С. Н., Михалев М. А., Морозов Д. Н., Мостовая В.З., Накастоев И. М., Наумова К. В., Новикова М. А., Патракова Е. В., Попова Н. Б., Поспелова Т. И., Пятыгин Д. П., Рачкова Н. Н., Рехтина И. Г., Савинова М. Т., Самойлова О. С., Скворцова Н. В., Соколова И. С., Степанова Н. И., Сычева Т. М., Тарасенко Е. В., Филатова Е. А., Фролова М. В., Хазиева А. С., Цинченко Я. Д., Чагорова Т. В., Шакиров И. И., Широкова М. Н., Шелехова Т. В., Шутылев А. А.
Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования)..... 103

Старцев А. А., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Крайзман А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А.
Отсроченное восстановление показателей периферической крови после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой..... 104

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Меликян А. Л., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б.
Маскированная форма истинной полицитемии в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 105

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Бабенко Е. В., Епифановская О. С., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Афанасьев Б. В.
Терапия ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина..... 105

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Рехтина И. Г., Урнова Е. С., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Кондратьева Ю. А., Савченко В. Г.
Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью..... 105

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Савченко В. Г.
Результаты ауто-ТГСК у больных множественной миеломой в зависимости от индекса массы тела..... 106

Хамаганова Е. Г., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Гапонова Т. В., Савченко В. Г.
Секвенирование нового поколения (NGS) в HLA-типировании потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток..... 107

Хамаганова Е. Г., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Кузьминова Е. П., Ахремцова А. А., Гапонова Т. В., Савченко В. Г.
HLA-генетическое разнообразие российских доноров гемопоэтических стволовых клеток..... 107

Хоржевский В. А., Гаппоев С. В., Гаркуша Т. А.
Ультраструктурный патоморфоз мегакариоцитов при истинной полицитемии и первичного миелофиброза под влиянием препаратов гидроксимочевины..... 108

Хрульнова С. А., Коробова А. Г., Федорова А. В., Фролова И. Н., Клясова Г. А.
Детекция генов приобретенных карбапенемаз у *Acinetobacter baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови..... 108

Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Бархатов И. М., Тишков А. В., Буг Д. С., Измайлова Е. А., Бондаренко С. Н., Афанасьев Б. В.
Прогностическое значение молекулярных маркеров у пациентов с миелодиспластическим синдромом..... 109

Цыганков И. В., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Некрасова А. В., Лепик К. В., Стельмах Л. В., Залялов Ю. Р., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Бойков В. В., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В.
Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции..... 110

Чекалов А. М., Лепик К. В., Ёлшин Н. Д., Муслимов А. Р., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Цветкова Л. А., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Моисеев И. С., Байков В. В., Ионова Т. И., Афанасьев Б. В.
Оценка значимости уровня цитокинов как прогностических биомаркеров у пациентов с резистентой/рефрактерной лимфомой Ходжкина на терапии ниволумабом..... 110

Чернецкая Д. М., Лихачева Е. А., Перина Ф. Г., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И.
Спектр мутаций в гене *vWF* у российских пациентов с болезнью Виллебранда..... 110

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Дорохина Е. И.
Концепция иммуногистохимической трансформации нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием в рамках одной нозологической формы..... 111

Шухов О. А., Гурьянова М. А., Челышева Е. Ю., Быкова А. В., Петрова А. Н., Немченко И. С., Поспелова М., Туркина А. Г.
Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения..... 111

Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М.
Структура критических состояний и характеристики пациентов, потребовавшие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)..... 112

Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А.
Результаты лечения критических состояний у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)..... 113

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В.
Распространенность и факторы риска кардиотоксичности у пациентов различных возрастных групп с гемобластозами, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками..... 113

Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Булгаков А. В., Гапонова Т. В., Горгидзе Л. А., Коняшина Н. И.
Криопреципитат: показания к применению..... 114

Тезисы V Конгресса гематологов России

Авдеева А. В., Шпакова В. С., Гамбарян С. П., Рукояткина Н. И.
Влияние нобилетина на трансформацию тромбоцитов..... 115

Агеева Т. А., Дьячук Е. Е., Мурашов И. С., Нечунаева И. Н., Колесникова М. А.
Редкий клинический случай метастаза рака в лимфатические узлы, пораженные неходжкинской лимфомой..... 115

Азаматов А. Р., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Мартынова Н. В.
Изменения показателей гемостаза на доклиническом этапе развития преэклампсии..... 116

Айвазова Д. С., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Гаврилина О. О., Троицкая В. В., Звонков Е. Е.
Случай успешного лечения пациента с Ph+ В-ОЛЛ с гиперлейкоцитозом и тяжелой коморбидностью..... 116

Александрова Т. Н., Мулина И. И., Ядрихинская В. Н., Соловьева И. Е., Терехова Л. Д., Санникова А. Н., Парфенова С. Н., Прядезникова А. М., Павлова Н. И., Куртанов Х. А.
Мутационный статус больных Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Республике Саха (Якутия)..... 116

Андреев Н. В., Бабаева Ф. Э., Сычевская К. А., Коняшина Н. И., Клаар Ю. А., Кумскова М. А., Магомедова А. У., Зозуля Н. И., Кравченко С. К.
Клинический случай изолированного дефицита протромбина у пациента с фолликулярной лимфомой..... 117

Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Серегина О. Б., Нечунаева И. Н.
Прогностическое значение гиперферритинемии у пациентов со злокачественными лимфомами..... 118

Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Шебуняева Я. Ю.
Анализ среднегодового количества кровотечений в группе взрослых больных гемофилией..... 118

Багиров И. А., Новрузова Н. Г., Велизаде Б. Б., Бадалова Г. Ч., Гасанова А. Б., Оруджева Л. А.
Опыт лечения острого промиелоцитарного лейкоза..... 118

Багова М. О., Чабаева Ю. А., Поверин А. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Ягудина Р. И., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Фармакоэкономическое исследование затрат на лечение больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой группы высокого риска в рамках рандомизированного многоцентрового исследования ДВККЛ-2015..... 119

Балашова В. А., Семенова Н. Ю., Чубукина Ж. В., Ругаль В. И., Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.
Колониеобразующая способность гемопоэтических стволовых клеток и количество CD34+ клеток в продукте лейкоцитафереза при различных режимах мобилизации у больных множественной миеломой..... 119

Бальжанова Я. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Анализ экспрессии рецептора к интерлейкину-3 при острых лейкозах..... 120

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Бабенко Е. В., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после терапии ниволумабом у пациентов с рецидивирующим/ рефрактерным течением лимфомы Ходжкина..... 120

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Козлов А. В., Попова М. О., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Алянский А. Л., Афанасьев Б. В.
Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина после аллогенной трансплантации костного мозга..... 121

Белозерская Г. Г., Широкова Т. И., Момот А. П., Бычичко Д. Ю., Лемперт А. Р., Кабак В. А., Неведрова О. Е., Малыхина Л. С., Миронов М. С., Голубев Е. М.
Создание и комплексное исследование новых композиционных гемостатических покрытий..... 121

Белоусов К. А., Митина Т. А., Чуксина Ю. Ю.
Сравнительная эффективность противоопухолевой терапии VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) и RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в 1-й линии терапии множественной миеломы..... 122

Блудова А. Е., Кохно А. В., Клясова Г. А., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Паровичникова Е. Н., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Инфекционные осложнения у больных миелодиспластическим синдромом с избытком бластов (МДС-ИБ) и острым миелобластным лейкозом, с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ-МД), в период первого курса индукции..... 122

Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Пирогова О. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Цветков Н. Ю., Самородова И. А., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Бейнарович А. В., Рахманова Ж. З., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.
Оптимальное время для аллогенной ТГСК у взрослых пациентов с ОМЛ..... 123

Борисов Ю. А., Судницына Ю. С., Власов Т. Д., Миндукшев И. В., Суглобова Е. Д.
Снижение деформационно-функциональных характеристик эритроцитов пациентов ХПН в процессе лечения хроническим гемодиализом..... 123

Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Самарина С. В.
Значение экспрессии pAKT1 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой..... 124

Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н., Орел Е. Б., Марголин О. В., Новикова Д. В., Соколова М. А.
Антифосфолипидный синдром в диагностике тромбофилий..... 124

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Дубняк Д. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Дмитрова А. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Вторичные солидные опухоли после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток у взрослых..... 124

Васильева В. А., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Гапонова Т. В., Королева О. М., Довыденко М. В., Старикова О. С., Конова З. В., Дмитрова А. А., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Гуляева А. А., Дроков М. Ю., Савченко В. Г.
Вирусные гепатиты В и С у пациентов, нуждающихся в трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток..... 125

Виноградов А. В., Резайкин А. В., Константинова Т. С., Партылова Е. А., Сазонов С. В., Сергеев А. Г.
Исследование частоты мутаций в генах FLT3 и NPM1 при острых миелоидных лейкозах в возрасте 45–60 лет..... 125

Войтко М. С., Поспелова Т. И., Климонтов В. В., Мезит Е. В., Шебуняева Я. Ю.
Факторы риска и распространенность переломов у больных лимфомой Ходжкина..... 126

Волков Н. В., Яцык Г. А., Луцик Н. С., Троицкая В. В.
Диагностическая ценность магнитно-резонансной венографии (МР-венографии) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастным усилением интракраниальных тромбозов..... 126

Волошин С. В., Гарифуллин А. Д., Кузяева А. А., Кувшинов А. Ю., Шуваев В. А., Рысев Г. А., Шмидт А. В., Сельцер А. В., Балашова В. А., Чубукина Ж. В., Линников С. Ю., Михалева М. А., Ходот А. В., Чечеткин А. В.
Использование некриоконсервированных и криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток для аутологичной трансплантации при множественной миеломе..... 127

Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И., Агеева Т. А., Максимов В. Н., Гуражева А. А., Рзаев Ж. А., Воронина Е. И., Дьячук Е. Е., Корпова В. С.
Изучение мутационного профиля ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС методами секвенирования нового поколения..... 127

Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Хрущев С. О., Дроков М. Ю., Гемджян Э. Г., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Терапевтическая стратегия при когнитивных нарушениях у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 128

Габдулхакова А. Х., Овсепян В. А., Трегубова Е. В., Назарова Е. Л.
Взаимосвязь мутационного статуса генов *JAK2, CALR* и *MPL* с фенотипом первичного миелофиброза..... 128

Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Исинова Г. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Бондаренко С. Н., Лапин В. А., Капланов К. Д., Гришунина М. Е., Гришунина М. Е., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Результаты терапии взрослых больных Ph-позитивными острыми лимфобластными лейкозами: данные Российской исследовательской группы по изучению ОЛЛ (RALL)..... 129

Гамбарян С. П.
Способны ли эритроциты продуцировать NO и тем самым ингибировать активность тромбоцитов..... 129

Гармаева Т. Ц., Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Савченко В. Г.
Организация выездных мероприятий в субъекты РФ в рамках исполнения функций национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ)..... 130

Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Зайцев Д. В., Роговая Ю. Д., Шатилова А. А., Моторин Д. В., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Петухов А. В., Зайкова Е. К., Белоцерковская Е. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.
Мутации генов эпигенетической регуляции при ОМЛ: частота встречаемости, влияние на прогноз..... 130

Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Пушкина Т. Д., Хасигова Б. Б., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Гемджян Э. Г.
Сложноопределяемые антигены системы Резус.....131

Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Столяр М. А., Комаровский Ю. Ю., Ольховский И. А.
Соматическая мутация c.7541_7542delCT в гене NOTCH1 ассоциирована с экспрессией мРНК генов HIF при ХЛЛ.....132

Горбенко А. С., Столяр М. А., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалев М. А., Хазиева А. С., Ольховик Т. И., Ольховский И. А.
Экспрессия мРНК гена *ROR1* в лейкоцитах крови при ХЛЛ ассоциирована с индексом экспрессии *HIF1a/2a*.....133

Горенкова Л. Г., Рыжикова Н. В., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Кравченко С. К.
Т-клеточные лимфомы кожи (грибовидный микоз) в практике гематолога.....133

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Сычевская К. А., Куликов С. М.
Промежуточные результаты исследования сравнительной эффективности программ NHL-BFM-90 и CHOEP у ранее не получавших лечения взрослых больных анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомой.....133

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Воробьев В. И., Нестерова Е. С.
Результаты применения высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови в лечении интестинальных периферических Т-клеточных лимфом.....134

Грачев А. Е., Звонков Е. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Накастоев И. М., Новикова А. А., Хажбахмадова Х. С., Гемджян Э. Г., Савченко В. Г.
Новая индукционная терапия макроглобулинемии Вальденстрема.....134

Гребенюк Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Пискунова И. С., Алимова Г. А., Ершов А. А., Новикова Т. Ю.
Случай выявления редкого хромосомного нарушения с вовлечением локуса гена *CCND1*/11q13 у больного лимфомой из клеток мантии.....135

Грицаев С. В., Кострома И. И., Запреева И. М., Жернякова А. А., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.
Выживаемость больных множественной миеломы после одиночной и двойной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой.....135

Давыдова Ю. О., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Моисеева Т. Н., Лукина Е. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Савченко В. Г.
Диагностическая значимость цитометрических шкал оценки признаков дисмиелопоэза.....136

Данилина А. М., Костина И. Э., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Менделеева Л. П.
Визуализация остеодеструкций методом низкодозной компьютерной томографии при множественной миеломе.....136

Данилина А. М., Костина И. Э., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П.
Биохимические маркеры метаболизма костной ткани у больных множественной миеломой в дебюте заболевания.....137

Двирнык В. Н., Матохина К. А., Захарько Е. И., Наумова И. Н., Лукина Е. А., Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л.
Роль метода проточной цитофлюориметрии в диагностике редких случаев системных мастоцитозов, ассоциированных с гематологическими неоплазиями.....137

Двирнык В. Н., Матохина К. А., Захарько Е. И., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Значение характерных иммунофенотипических аберраций у больных острым миелоидным лейкозом с t(8;21).....138

Денисова Е. Н., Галстян Г. М., Пурло Н. В., Спирин М. В., Тишкова Д. Э.
Выбор сосудистого доступа для проведения заместительной почечной терапии у больных с повреждением почек при первично выявленной множественной миеломе.....138

Дмитрова А. А., Дроков М. Ю., Шмаров В. А., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Дубняк Д. С., Конова З. В., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Масликова У. В., Старикова О. С., Кирюхин Д. О., Ефимов Г. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Влияние режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на восстановление ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....139

Дмитрова А. А., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Довыденко М. В., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Дубняк Д. С., Конова З. В., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Масликова У. В., Старикова О. С., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от сингенного донора. Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....139

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.
Результаты терапии первой линии больных с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием в зависимости от иммуногистохимического подварианта опухолевого субстрата.....140

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Охота В. К., Пластинина Л. В., Мангасарова Я. К.
Продолжительность ответа на монотерапию ниволумабом у пациентов с резистентным и рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина.....141

Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Дубняк Д. С., Конова З. В., Ахмедов М. И., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Факторы риска повторной госпитализации пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....141

Дроков М. Ю., Ахмедов М. И., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Дубняк Д. С., Конова З. В., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Поддерживающая терапия лимфоцитами донора в сочетании с 5-азацитидином у пациентов с ОМЛ: результаты протокола КА-2017-47-4.....142

Дубняк Д. С., Рисинская Н. В., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Сравнение эффективности лошадиного АТГ и посттрансплантационного циклофосфамида к лимфодеплеции конвенциональных и регуляторных Т-клеток у пациентов с острыми лейкозами после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности.....142

Дьяконов Д. А., Перфилова Е. А., Фокина Е. С., Росин В. А.
Анализ пролиферативной активности Ki-67-позитивных клеток мегакариоцитарного ряда при первичном миелофиброзе.....143

Ефимова Л. П., Кабанова Е. Н., Зинина Е. Е.
Сложности диагностики протеинурии при впервые выявленной множественной миеломе.....143

Зайцев Д. А., Стаценко Т. П., Гармаева Т. Ц., Коновалова А. А., Дрозд Н. Н., Куликов С. М., Менделеева Л. П.
Информационно-аналитическая система результатов научной деятельности (ИАС РНД) «Внутренний портал научных сотрудников» как инструмент управления и контроля научно-исследовательских работ.....144

Зайцева А. Н., Щербаков А. А., Швецов А. Н., Голощапов О. В., Алянский А. Л., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Аль-Шукри С. Х., Афанасьев Б. В.
Геморрагические циститы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых.....144

Захарова А. Ю., Кудинова Т. В., Тихомирова Е. А., Стефанкина Е. В., Елакова Е. М.
Регистрация периодического паттерна с трехфазной морфологией на электроэнцефалограмме у подростков с онкогематологическими заболеваниями в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.....145

Зозуля Н. И., Кумскова М. А.
Применение моноклонального антитела (эмицизумаб) для профилактики кровотечений у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. Клиническое наблюдение.....145

Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А.
Эндопротезирование локтевых и плечевых суставов при терминальной стадии артропатии у больных гемофилией.....146

Ионова Т. И., Афанасьев Б. В., Амдиев А. А., Андриевских М. И., Барях Е. А., Васильев Е. В., Волков М. В., Володичева Е. М., Иванов В. В., Каверина О. В., Капланов К. Д., Киселева М.Я., Клиточенко Т. Ю., Куракин В. И., Лазарева Д. Г., Ларионова О. Г., Лепик К. В., Лысенко И. Б., Минуллина Р. И., Миронов О. В., Мисюрина Е. Н., Михайлова Н. Б., Мочкин Н. Е., Никитина Т. П., Осипов Ю. С., Петрова Т. С., Порфирьева Н. М., Рукавицын О. А., Сафин Р. Н., Симашова П. И., Смирнова Е. Г., Тренина Н. А., Фадеева Н. В., Хусаинова Г. Н., Чанг В. Л., Шелехова Т. В., Шерстнев Д. Г.
Ответ на терапию и качество жизни у больных рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина, получающих терапию брентуксимабом ведотином, в реальной клинической практике.....146

Исаева Н. В., Докшина И. А., Максимов О. Д., Бутина Е. В., Киселева А. Н., Змеева Ю. С.
Аутоиммунные антитромбоцитарные антитела при хроническом лимфолейкозе.....147

Йовдий А. В., Бутина Е. В., Попонина Е. А., Шерстнев Ф. С.
Индивидуализация трансфузионной терапии пациентов гематологической клиники, иммунизированных к антигенам эритроцитов.....147

Калинина Н. Ю., Драганов П. А., Бражкина Т. И., Рогачкова Е. Н., Крылова Н. Н., Куликова Л. Н., Суханова Д. С., Акулова А. Н., Шестерикова И. Е.
Редкий случай развития множественной миеломы у больной с острым промиелоцитарным лейкозом.....148

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р., Тугушев М. Т.
Скрининг наследственных тромбофилий у пациенток с эндометриозом яичников.....148

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р., Тугушев М. Т.
Исследование системы гемостаза у пациенток с эндометриозом яичников.....149

Кашлакова А. И., Сидорова Ю. В., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Исинова Г. А., Кохно А. В., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Исследование мутаций генов *IDH1, IDH2* при острых миелоидных лейкозах взрослых.....149

Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Трацевская Ж. В., Шерстнев А. А.
Патоморфологическая диагностика вариантов мастоцитоза по данным ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....150

Ковынев И. Б., Поспелова Т. И., Веряскина Ю. А., Титов С. Е., Забела А. В., Селиванов В. С., Мелихов С. П., Воронцова Е. В., Колесникова М. А., Агакишиев М. М.
Возможности микро-РНК-профилирования в дифференциальной диагностике острых лейкозов и бластных форм миелодисплазий.....150

Колева Л. Д., Бовт Е. А., Макагонова А. С., Кушнир Н. С., Борсакова Д. В., Даниелян А. Д.
L-аспарагиназа в эритроцитах для лечения острого лимфобластного лейкоза.....150

Кондратьева Ю. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Арутюнян Н. К., Макунина Э. А., Скидан Н. И., Менделеева Л. П.
Эффективность локальной лучевой терапии на остаточные костные плазмоцитомы после ауто-ТГСК у пациентов с множественной миеломой.....151

Коржова С. М., Ковригина А. М., Джулакян У. Л., Аль-Ради Л. С.
Структура В-клеточных лимфом селезенки на операционном материале и трепанобиоптатах костного мозга.....151

Коржова С. М., Ковригина А. М., Джулакян У. Л., Аль-Ради Л. С.
Дифференциальная диагностика вариантной формы волосатоклеточного лейкоза на операционном материале селезенок и трепанобиоптатов костного мозга.....152

Коробицына О. В., Фаризова К. О., Коробкин Е. А., Захарова М. Н., Коробкин А. В., Киселева М. О., Любченко М. А., Ударцева А. А., Маркова Ю. А.
Миелома молодых: особенности течения и результаты терапии у пациентов моложе 40 лет.....152

Коробкин А. В., Любченко М. А., Шмунк И. В., Симонова Н. А., Захарова М. Н., Киселева М. О., Маркова Ю. А., Коробицына О. В., Ударцева А. А., Фаризова К. О., Новгородцева Е. П., Фоминых Т. Л.
Результаты терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ).....153

Коробкин А. В., Кобзев В. В., Пластовец А. И., Коробкин Е. А.
Онкогематологическая заболеваемость. Челябинская область. 2005–2018 гг......153

Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Гальцева И. В., Звонков Е. Е.
Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016» у больных лимфомой из клеток зоны мантии без мутаций в гене *TP53*.....154

Королева Д. А., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Бидерман Б. В., Васильева В. А., Попова Н. Н., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Клясова Г. А., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой линии терапии лимфомы из клеток зоны мантии с мутациями в гене *TP53*.....154

Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Капланов К. Д., Булиева Н. Б., Чубукина Ж. В., Балашова В. А., Сидорова Ж. В., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.
Опыт включения карфилзомиба в состав режима кондиционирования при выполнении атологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой.....155

Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В., Грицаев С. В.
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой с и без введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в посттрансплантационном периоде.....155

Кострома И. И., Грицаев С. В., Жернякова А. А., Запреева И. М., Чубукина Ж. В., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.
Заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой без цитостатических препаратов: первый опыт.....156

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Исинова Г. А., Зарубина К. И., Фидарова З. Т., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.
Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза.....156

Кочкарева Ю. Б., Виноградова О. Ю., Иванова В. Л., Маркова Е. Е., Черников М. В., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Новицкая Н. В., Лазарев И. Е., Аршанская Е. Г., Ларина Ю. В., Шихбабабаева Д. И., Кудрявцева О. А., Птушкин В. В.
Применение помалидомида в лечении рефрактерной рецидивирующей множественной миеломы в Московском гематологическом центре ГКБ им. С. П. Боткина.....157

Кочкарева Ю. Б., Маркова Е. Е., Иванова В. Л., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.
Опыт применения элотузумаба при рецидивирующей множественной миеломе в Московском гематологическом центре ГКБ им С. П. Боткина.....157

Кузнецова П. И., Меликян А. Л., Раскуражев А. А., Танашян М. М.
Очаговые изменения головного мозга при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях.....158

Кузнецова С. А., Обухова Т. Н., Сурин В. Л., Мангосарова Я. К., Кравченко С. К., Абрамова Т. В., Гребенюк Л. А., Сергеева А. М., Пшеничникова О. С.
Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений *CIITA* у больных с первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой.....158

Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Терешина О. В., Данилова О. Е., Наумова К. В., Косякова Ю. А., Хайретдинов Р. К., Степанова Т. Ю., Мордвинова Е. В.
Субклиническая сократительная дисфункция левого желудочка у больных хроническим лимфолейкозом на фоне химиотерапевтического лечения.....159

Кумскова М. А., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Горгидзе Л. А., Яструбинецкая О. И., Двирнык В. Н., Васильев С. А., Зозуля Н. И.
Тромбастения Гланцмана: особенности клинического фенотипа и выбор тактики лечения в зависимости от типа заболевания.....159

Куркина Н. В., Чегодаева Л. В., Горшенина Е. И.
Эффективность и безопасность применения ибрутиниба у пациентов группы высокого риска и при химиорезистентном хроническом лимфолейкозе.....160

Куркина Н. В., Вишнякова А. А.
Клинический случай болезни Гоше I типа у близких родственников.....160

Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Кривова С. П., Гриценко Т. А., Куртова А. И., Давыдкин И. Л.
Рецидивы тромбозов при применении антикоагулянтов.....161

Куртов И. В., Осадчук А. М., Фатенкова Е. С., Куртова А. И., Давыдкин И. Л.
Антикоагулянтная терапия у женщин с патологией системы фибринолиза.....161

Кучма Г. Б., Кузнецова Е. Е., Лебеденко С. А., Гайнуллина Г. Р., Никулина Е. Ю., Козлова Л. К.
Эпидемиология множественной миеломы в Оренбургской области.....162

Кучма Г. Б., Лебеденко С. А., Шевель Е. Н., Козлова Л. К., Гайнуллина Г. Р.
Результаты применения трансплантации аутологичных стволовых клеток в терапии больных множественной миеломы в Оренбургской области.....162

Лаврова П. С., Кумскова М. А., Орел Е. Б., Захарько Е. И., Дрокова Д. Г., Рыбкина Е. Б., Матохина К. А., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н.
Исследование функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.....163

Лазарева О. В., Туркина А. Г., Цыба Н. Н., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Некоторые экспертные оценки результатов выездных мероприятий (ВМ) в профильные медицинские организации (МО) субъектов РФ в Центральном федеральном округе (ЦФО).....163

Латышев В. Д., Чавынчак Р. Б., Ковригина А. М., Лукина Е. А.
Гистиоцитозы — сроки диагностики и демографические характеристики пациентов, опыт НМИЦ гематологии.....164

Латышев В. Д., Модел С. В., Костина И. Э., Ковригина А. М., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Лукина Е. А.
Болезнь Эрдгейма–Честера с поражением сердца — описание клинического случая.....164

Левченко О. К., Галстян Г. М., Савченко В. Г.
Противоболевая помощь в гематологии.....165

Лепик К. В., Борезнкова Е. С., Волков Н. П., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Цветкова Л. А., Залялов Ю. Р., Федорова Л. В., Козлов А. В., Бейнарович А. В., Афанасьев Б. В.
Прогностическая значимость раннего ответа при использовании ниволумаба в терапии рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина.....165

Лепков С. В., Суборцева И. Н., Тумян Г. С., Кокосадзе Н. В., Коломийцев О. А., Рябухина Ю. Е., Зейналова П. А., Купрышина Н. А., Иванова В. Л., Лазарев И. Е., Захаров О. Д., Борисовская С. В., Паджева Т. М., Иващенко Р. А., Савкина К. В., Петренко Н. В., Резник Е. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г.
Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома костного мозга (ПЛКМ ДВКЛ).....165

Лепков С. В., Суборцева И. Н., Брылев Л. В., Гражданцева Л. Ю., Тумян Г. С., Зейналова П. А., Купрышина Н. А., Кокосадзе Н. В., Семенова А. А., Иващенко Р. А., Савкина К. В., Лепков А. С., Захаров О. Д., Борисовская С. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г.
Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) ЦНС — редкая лептоменингиальная форма.....166

Лесниченко И. Ф., Грицаев С. В., Кострома И. И., Жернякова А. А., Бессмельцев С. С., Капустин С. И.
Исследование концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в плазме аспиратов костного мозга больных множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....166

Липартия М. Г., Алимов Т. Р., Добрицына М. А.
Эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности при неходжкинских лимфомах в республике Узбекистан.....167

Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Калинкина О. Б., Гогель Л. Ю., Белоконева Т. С.
Оценка эндотелиально-тромбоцитарного звена у женщин с климактерическим синдромом.....167

Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Овчинникова М. А., Белоконева Т. С., Гогель Л. Ю.
Связь клинической реализации наследственных и приобретенных тромбофилий с часто рецидивирующей герпетической инфекцией у беременных.....167

Лихачева Е. А., Чернецкая Д. М., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И.
Режимы гемостатической терапии при различных генотипах болезни Виллебранда.....168

Лужнова Н. Н., Сараева Н. О., Капорская Т. С., Силин А. П., Гаскина Л. В., Хороших О. В., Киселева Н. В., Желтовская А. А., Петрова Л. М., Кустанович М. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Ребриков А. Н., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кузема Е. С., Лавшук А. М., Грекина М. И.
Острая перемежающаяся порфирия: клинический случай.....168

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц.
Научно-практические мероприятия с применением телемедицинских технологий как фактор развития межрегионального взаимодействия.....169

Лукьянова И. А., Кузнецова С. А., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.
Исследование мутационного статуса гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах взрослых.....169

Лукьянова И. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Соколов А. Н., Кохно А. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Обухова Т. Н.
Результаты программной терапии больных ОМЛ.....170

Луцик Н. С., Яцык Г. А., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.
Применение МРТ всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для диагностики поражения костного мозга и оценки противоопухолевого ответа после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой.....171

Лямкина А. С., Ковынев И. Б., Перепечаева М. Л., Гришанова А. Ю., Березина О. В., Поспелова Т. И., Логвиненко Н. И.
Уровень гена *mir203a* при различных фазах хронического миелолейкоза (ХМЛ).....171

Майер Р. А., Бакиров Б. А.
Оценка тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями в г. Уфе.....172

Майер Р. А., Бакиров Б. А.
Рак желудка у пациента с хроническим лимфолейкозом.....172

Макаренко О. А., Кузьмич Е. В.
Опыт работы Национального регистра доноров костного мозга имени Васи Перевощикова.....172

Макунина Э. А., Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Сурин В. Л., Соловьев М. В., Сергеева А. М., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Крайзман А. А., Кондратьева Ю. А., Арутюнян Н. К.
Экспрессия гена *MAGE-C1* у больных множественной миеломой в дебюте заболевания.....173

Малышева Ю. В., Тихомирова И. А., Васильев А. А.
Влияние эндогенных вазодилататоров на функциональные свойства клеток крови в норме и при онкопатологии молочной железы.....173

Мамаев А. Н., Пыхтеева М. В., Кудинов А. В., Трухина Д. А., Терехов С. С.
Сравнение современных методов количественного определения уровня D-димера, основанных на иммунотурбидиметрии.....174

Мамонов В. Е.
Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара.....174

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Бабаева Ф. Э., Кравченко С. К.
Промежуточная позитронно-эмиссионная томография у пациентов первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.....175

Мангасарова Я. К., Рисинская Н. В., Судариков А. Б., Никулина Е. Е., Сурин В. Л., Кузнецова С. А., Обухова Т. Н., Магомедова А. У., Кравченко С. К.
Успешное лечение резистентной первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с EMAST-вариантом микросателлитной нестабильности в опухоли (клинический случай).....175

Манн С. Г., Райкина Е. В., Сметанина Н. С.
Комплексный подход к генетической диагностике гемоглобинопатий.....176

Марченко Е. Н., Бордюгова Е. В., Дудчак А. П.
Особенности диагностики болезни Розаи–Дорфмана у ребенка 7 лет.....176

Марьина С. А., Соболева Н. П., Петрова Н. А., Ускова О. С., Ковалева П. А., Орданина К. А., Двирнык В. Н.
Сравнение трех методов количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке.....177

Масликова У. В., Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Довыденко М. В., Конова З. В., Дмитрова А. А., Дубняк Д. С., Старикова О. С., Камельских Д. В., Гальцева И. В., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Реконституция CD8+ Т-клеток памяти у пациентов после гаплоидентичной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови.....177

Матохина К. А., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Дроков М. Ю., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Двирнык В. Н.
Иммунофенотипические особенности острого промиелоцитарного лейкоза с *PML-RARA*.....178

Меликян А. Л., Егорова Е. К., Пустовая Е. И., Володичева Е. М., Чабаева Ю. А., Куликов С. М.
Оценка общей выживаемости больных с иммунной тромбоцитопенией старшей возрастной группы в Тульской области по данным национального регистра.....178

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Богова В. С., Володичева Е. М., Воронова Е. В., Гайнуллина Г. Р., Грибанова Е. О., Зотина Е. Н., Капланов К. Д., Киселева М. Я., Козьмина М. Н., Ксензова Т. И., Кузнецова Е. Е., Накастоев И. М., Кучма Г. Б., Лагунова О. Р., Машнина Н. Н., Меньшакова С. Н., Морозов Д. Н., Осюнихина С. М., Попова Н. Б., Поспелова Т. И., Рехтина И. Г., Самойлова О. С., Скворцова Н. В., Сычева Т. М., Тарасенко Е . В., Фролова М. В., Шакиров И. И., Шелехова Т. В., Широкова М. Н.
Цитогенетические нарушения у больных ММ по данным российского многоцентрового исследования.....179

Менделеева Л. П., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Афанасьев Б. В., Грицаев С. В., Зейналова П. А., Зинина Е. Е., Зубаровская Л. С., Капорская Т. С., Константинова Т. С., Крючкова И. В., Ксензова Т. И., Масчан М. А., Медведева Н. В., Мельниченко В. Я., Минаева Н. В., Моторин Д. В., Мясников А. А., Поп В. П., Попова Н. Б., Россиев В. А., Рукавицин О. А., Сергеевичева В. В., Скаморина О. П., Скоробогатова Е. В., Шаманский С. В.
Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра).....180

Минаев М. С., Дьяконов Д. А., Перфилова Е. А.
Анализ CD68-позитивных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина.....180

Минеева Н. В., Кробинец И. И., Богданова И. О., Чечеткин А. В., Шилова Е. Р.
Выявление аутоантител к антигенам систем HNA и HPA у больных лимфопролиферативными заболеваниями.....181

Мисюрин В. А., Мисюрина А. Е., Лыжко Н. А., Финашутина Ю. П., Марьин Д. С., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Пластинина Л. В., Пенская Е. А., Барышникова М. А., Кравченко С. К., Мисюрин А. В.
Новые данные о прогностическом значении экспрессии гена *PRAME* у больных Т-клеточными лимфомами и фолликулярной лимфомой.....181

Михайлов А. М., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю., Раскин Г. А., Коновалов Д. М., Абрамов Д. С., Щербина А. Ю., Козлова А. Л., Хмельницкая Н. М.
Плотность развития сосудистой сети в ткани лимфатического узла у детей при гиалиново-васкулярном типе болезни Кастлемана.....182

Михальцова Е. Д., Троицкая В. В., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г., Соколов А. Н., Гаврилина О. А., Конова З. В., Довыденко М. В., Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Королева О. М.
Алло-ТГСК у пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом, опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....182

Моисеева Т. Н., Дорохина Е. И., Мангасарова Я. К., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М.
Эффективность терапии больных с рецидивирующим и первично-резистентным течением классической лимфомы Ходжкина после индукционной программы BEACOPP-14..... 183

Момот А. П., Николаева М. Г., Ясафова Н. Н.
Тромбоэмболические осложнения у носительниц мутации, лейден-ассоциированные с коморбидностью и выраженностью АПС-резистентности..... 183

Момот А. П., Макогон С. И., Григорьева Е. В.
Повышение эффективности терапии первичной открытоугольной глаукомы путем нефармакологического усиления фибринолиза..... 183

Момот А. П., Лебедева Е. И., Яворская С. Д., Николаева М. Г.
Клиническая эффективность перемежающейся пневматической компрессии у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе..... 184

Момот А. П., Лебедева Е. И., Яворская С. Д., Николаева М. Г.
Влияние перемежающейся пневматической компрессии на фибринолиз и перфузию эндометрия у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе..... 184

Моор Ю. В., Просвирина Н. В.
Оценка состояния системы гемостаза у пациентов, получающих гемотрансфузии..... 185

Мустяцэ В. Г., Пынзарь С. Г., Спорыш Н. С., Мустяцэ Л. З., Робу М. В.
Злокачественные лимфомы и лейкозы: эпидемиологические аспекты и диагностика..... 185

Мустяцэ Л. З., Спорыш Н. С., Мустяцэ В. Г., Пынзарь С. Г., Стратан В. Г.
Диагностика, непосредственные и отдаленные результаты лечения эритремии..... 186

Назарова Е. Л., Исаева Н. В., Дубровина А. А., Фокина Е. С., Минаева Н. В.
Молекулярно-генетические предпосылки дифференцированной экспрессии CD20 на опухолевых клетках при хроническом лимфолейкозе..... 186

Накастоев И. М., Новикова А. А., Грачев А. Е., Бальжанова Я. Б., Данилина А. М., Абрамова Т. В., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.
Эффективность VRD-PACE режимов химиотерапии у больных множественной миеломой с резистентностью к первой линии терапии..... 187

Наумова К. В., Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Кривова С. П., Степанова Т. Ю., Попельнюк Н. С., Мордвинова Е. В.
Особенности развития эндотелиальной дисфункции у больных хроническим миелолейкозом при применении ингибиторов тирозинкиназ I и II поколений..... 187

Немченко И. С., Цыба Н. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Туркина А. Г.
Анализ эффективности поддерживающей терапии иматинибом у больных с PDGFRA-позитивным новообразованием..... 188

Нестерова Е. С.
Информативность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела (МРТ всего тела с ДВИ) в определении объема опухоли, распространенности опухолевого процесса и детекции поражения костного мозга (к.м.) у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ)..... 188

Никифорова Н. М., Дроков М. Ю., Королева О. М., Попова Н. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Дубняк Д. С., Михальцова Е. Д., Дмитрова А. А., Конова З. В., Старикова О. С., Масликова У. В., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Мониторинг питания больных при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 189

Николаева М. Г., Момот А. П., Ясафова Н. Н., Тараненко И. А.
Ассоциация активности протромбина при мутации F2(21210)GA с тромботическими событиями у женщин репродуктивного возраста..... 189

Николаева М. Г., Момот А. П., Терехина В. Ю., Щеклеина К. В., Корчагина А. В.
Особенности активации свертывания крови при развитии преэклампсии..... 190

Никулина Е. Е., Сидорова Ю. В., Глинщикова О. А., Рисинская Н. В., Смирнова С. Ю., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б.
Применение ДОП-ПЦР при низких концентрациях ДНК..... 190

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Савченко В. Г.
Частота инфекционных осложнений в зависимости от сроков регистрации противоопухолевого ответа на лечение у больных множественной миеломой..... 191

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Зубарева Ю. А., Рыжко В. В., Савченко В.Г.
Исследование колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных множественной миеломой до и в процессе противоопухолевой терапии..... 191

Новикова Д. В., Пластинина Л. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Марголин О. В., Мангасарова Я. К., Шитарева И. В., Дорохина Е. И., Пискунова И. С., Охота В. К., Киреева А. А., Яцык Г. А., Кравченко С. К., Васильев С. А.
Тромботические осложнения у больных лимфомой Ходжкина..... 192

Обухова Т. Н., Кислова М. И., Никитин Е. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Дроков М. Ю., Птушкин В. В.
Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе..... 192

Овсепян В. А., Трегубова Е. В., Лучинин А. С., Минаева Н. В.
Полиморфизмы генов регуляции апоптоза *TNFA, NFKB1* и *CASP8* как возможные факторы патогенеза и прогноза общей выживаемости при хроническом миелолейкозе..... 193

Овсянникова Г. С., Лившиц А. М., Балашов Д. Н., Шелихова Л. Н., Сметанина Н. С.
Предварительные результаты применения руксолитиниба в качестве предтрансплантационной подготовки у детей с неадекватно леченной большой формой бета-талассемии..... 194

Олейников С. В., Кадушева Н. С., Прасолов Н. В.
Изменение параметров оксигенации при торакоскопических оперативных вмешательствах у пациентов с лимфатическими опухолями средостения..... 194

Ольховский И. А., Горбенко А. С., Столяр М. А., Комина А. В., Комаровский Ю. Ю., Сендерова О. М., Виноградова Е. Ю., Терехова Л. Д., Соловьева И. Е., Парфенова С. Н., Овсиенко Н. Г., Вершинина Г. Р., Сафронова Н. В., Сарым-олл А. Н., Монгуш А. Х., Дуу-Дарый К. И., Гущин Д. С., Плечко Е. А.
Исследование гаплотипа 46/1 JAK2 и драйверных мутаций Ph-негативных миелопролиферативных новообразований: межрегиональное исследование с использованием образцов сухих пятен крови..... 194

Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Довыденко М. В., Кузьмина Л. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Конова З. В., Дмитрова А. А., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И.
Актуальность EBMT-score для оценки рисков смерти, связанной с трансплантацией, для популяции пациентов с острыми лейкозами, трансплантированными в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2009 по 2019 г...... 195

Осипова А. А., Быкова Т. А., Овечкина В. Н., Боровкова А. С., Паина О. В., Кожокарь П. В., Фролова А. С., Екушов К. А., Галимов А. Н., Алянский А. Л., Морозова Е. В., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом..... 195

Паина О. В., Рахманова Ж. З., Цветкова Л. А., Кожокарь П. В., Фролова А. С., Екушов К. А., Маркова И. В., Бондаренко С. Н., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Бархатов И. М., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С., Афаеасьев Б. В.
Влияние доз бусульфана в режимах кондиционирования на исход алло-ТГСК у детей с ОМЛ..... 196

Панасенко М. Н., Карпова И. В., Ефимкина Я. А., Двирнык В. Н.
Сравнительный анализ методов исследования активности лактатдегидрогеназы у пациентов с гемобластозами..... 196

Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Соколов А. Н., Кохно А. В., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Савченко В. Г.
Нужна ли интенсивная консолидация после достижения полной ремиссии после первого индукционного курса у больных ОМЛ?..... 197

Петренко А. А., Демидова Е. Ю., Сурин В. Л., Стуклов Н. И., Пивник А. В.
Клинический случай Х-сцепленной сидеробластной анемии с новой миссенс-мутацией CD518 TTG-TTT (Leu518Phe) в гене *ALAS2*..... 198

Петрова Л. М., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Киселев И. В., Ребриков А. Н., Романова Е. В., Кустанович М. А.
Длительное течение заболевания, выбор химиотерапевтического лечения у пациентки с хроническим лимфолейкозом на фоне динамичного развития онкогематологии..... 198

Петровский Д. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Королева А. А.
Ингибирование фибринолиза при артропластиках коленного сустава у пациентов с тяжелой формой гемофилии А..... 198

Пивоварова В. И., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Попова М. О., Сюськин О. С., Голощапов О. В., Анна А. С., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Роль смены ЦВК в диагностике и лечении фебрильной нейтропении и сепсиса у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 199

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Охота В. К., Васильев С. А., Дорохина Е. И., Савченко В. Г., Монахов А. Р., Зубенко С. И.
Редкие случаи синдрома Казабаха–Меррит у взрослых..... 199

Пластинина Л. В., Марголин О. В., Полеводова О. А., Шитарева И. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Новикова Д. В., Смирнова С. Ю., Яцык Г. А., Васильев С. А., Васильев А. Э., Галстян Г. М., Кравченко С. К.
Тромбозы сосудов головного мозга как осложнение лечения у больных лимфомой Ходжкина.....200

Поверин А. В., Лазарева О. В., Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г.
Анализ лекарственного обеспечения медицинской помощи взрослого населения по профилю «гематология» в РФ.....201

Полеводова О. А., Галстян Г. М.
Исследование системы гемостаза у больных *de novo* острыми лейкозами.....201

Полушин А. Ю., Моисеев И. С., Владовская М. Д., Голощапов О. В., Хуторная Т. А., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.
Анализ встречаемости ишемического инсульта и влияние на выживаемость у детей и взрослых со злокачественными гематологическими и онкологическими заболеваниями при трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга.....202

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., Судариков А. Б., Зоренко В. Ю.
Связь переломов и нестабильности компонентов эндопротезов у больных гемофилией с генетическими маркерами остеопороза.....202

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., Судариков А. Б., Зоренко В. Ю.
Тромботические постоперационные осложнения у больных гемофилией: возможная связь с наследственными маркерами тромбофилии.....203

Пономарев Р. В., Лукина К. А., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Орел Е. Б., Лукина Е. А.
Мониторинг волчаночного антикоагулянта у пациентов с болезнью Гоше в процессе заместительной ферментной терапии.....203

Попонина Е. А., Бутина Е. В., Йовдий А. В., Зайцева Г. А., Шерстнев Ф. С.
Двухлетний опыт функционирования регистра доноров эритроцитсодержащих компонентов крови, типированных по широкому спектру антигенов эритроцитов.....204

Порунова В. В.
Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в сочетании с костными и/или экстрамедуллярными плазмоцитомами.....204

Потапенко В. Г., Баллюзек М. Ф.
Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с синдромом хронической усталости в амбулаторной практике врача-гематолога.....205

Потапенко В. Г., Капланов К. Д., Боброва А. А., Лучинин А. С., Климович А. В., Рябчикова В. В., Скороход И. А., Чагинская Д. А., Порунова В. В., Дорофеева Н. В., Ващенков Р. В., Котова Н. А., Козыро В. В., Самородова И. А., Медведева Н. В.
Использование помалидомида у пациентов с множественной миеломой, рефрактерных к терапии леналидомидом и бортезомибом.....205

Потапенко В. Г., Барабанщикова М. В., Украинченко Е. А., Низамутдинова А. С., Морозова Е. В., Климович А. В., Медведева Н. В.
Агрессивный системный мастоцитоз. Результаты лечения группы пациентов.....206

Потапенко В. Г., Климович А. В., Рябчикова В. В., Скороход И. А., Чагинская Д. А., Котова Н. А., Козыро В. В., Самородова И. А., Медведева Н. В.
Эффективность режима химиотерапии «РЕРС» у пациентов с химиорезистентными лимфомами.....206

Потапенко В. Г., Лапин С. В., Первакова М. Ю., Суркова Е. А., Павлюченко Е. С., Потихонова Н. А., Климович А. В., Медведева Н. В.
Отношение уровней ферритина и С-реактивного белка в дифференциальном диагнозе сепсиса и вторичного гемофагоцитарного синдрома.....207

Потапенко В. Г., Климович А. В., Федуняк И. П., Каченя Г. В., Догужиева Е. В., Первакова М. Ю., Лапин С. В., Егорова Е. Г., Козлов С. С., Медведева Н. В.
Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение острого лейшманиоза. Клиническое наблюдение.....207

Прасолов Н. В., Водолазская Т. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В.
Влияние транексама на объем периоперационной кровопотери при протезировании крупных суставов.....208

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Орел Е. Б.
Приобретенная гипопротромбинемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Методы коррекции в периоперационном периоде.....208

Прасолов Н. В., Водолазская Т. В., Щекина А. Е., Овчинников Н. В.
Эффективность парнапарина в профилактике венозно-тромбоэмболических осложнений в постоперационном периоде.....208

Рахмани А. Ф., Михайлова Е. А., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Дубинкин И. В., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Гапонова Т. В.
Тромбоцит-ассоциированные иммуноглобулины и компоненты системы комплемента у трансфузионно-зависимых больных апластической анемией и гемобластозами.....209

Рехтина И. Г., Хышова В. А., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Менделеева Л. П.
Цитогенетические аберрации плазматических клеток у больных первичным амилоидозом.....209

Робу М. В., Томачинский В. В., Мустяцэ Л. З., Буруянэ С. И., Попеску М. Г.
Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением периферических лимфатических узлов.....210

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Паина О. В., Быкова Т. А., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.
Инвазивный аспергиллез, обусловленный *Aspergillus* не-*fumigatus*, у детей и взрослых после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и химиотерапии.....210

Рогачева Ю. А., Вероника И. П., Александр А. С., Попова М. О., Сюськин О. С., Голощапов О. В., Спиридонова А. А., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Колонизации кишечника Гр(-) бактериями, резистентными к антибактериальным препаратам, и ее роль в развитии инфекций кровотока у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....211

Романенко Н. А., Шилова Е. Р., Алборов А. Э., Безверхий А. А., Чеботкевич В. Н., Волошин С. В.
Анализ осложнений после катетеризации центральной вены в онкогематологической практике.....211

Романенко Н. А., Алборов А. Э., Гришина Г. В., Безверхий А. А., Шилова Е. Р., Чечеткин А. В.
Определение важности сатурации крови у пациентов с анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов.....212

Рыбкина Е. Б., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Захарько Е. И., Дрокова Д. Г., Матохина К. А., Борисова А. Ю.
Иммунофенотип бластных клеток при BIV варианте острого В-лимфобластного лейкоза по классификации EGIL.....212

Рябчикова Н. Р., Сафуанова Г. Ш., Минниахметов И. Р., Сафуанова Д. Р.
Анализ влияния полиморфных вариантов гена *hOCT1* на терапию и продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом.....213

Самарина С. В., Лучинин А. С., Минаева Н. В., Семенова Н. Ю., Грицаев С. В., Назарова Е. Л.
Прогностическое значение маркера ангиогенеза CD34 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.....213

Самородова И. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Котова Н. А., Климович А. В., Медведева Н. В., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Афанасьев Б. В.
Эффективность различных доз цитарабина в консолидации ремиссии при остром миелоидном лейкозе у взрослых.....214

Сафуанова Г. Ш., Гайсарова Г. А., Рябчикова Н. Р., Гильманшина В. И., Сафуанова Н. Р.
Результаты динамического наблюдения за пациентами с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в Республике Башкортостан.....214

Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Жарков П. А., Миндукшев И. В., Гамбарян С. П., Пантелеев М. А.
Применение метода малоуглового светорассеяния для оценки функции тромбоцитов.....214

Свитина С. П., Жернякова А. А., Сидорова Ж. Ю., Дрижун Ю. С., Чубукина Ж. В., Грицаев С. В., Капустин С. И.
Особенности аллельного полиморфизма генов иммунной системы у больных ММ при выполнении ауто-ТГСК.....215

Сердюк О. Д., Филиппова О. Е., Персиянова Н. В., Латыпова С. Г., Кравцова И. В., Величко С. В., Макаова Е. В., Яскульский Д. А., Напсо Л. И., Оберемченко К. С.
Опыт лечения рецидивов фолликулярной лимфомы препаратом обинутузумаб в комбинации с бендамустином.....215

Сердюк О. Д., Новоспасская Н. В., Яскульский Д. А., Смаглюк А. П., Кучерявых Л. В.
Успешный опыт лечения пациента с POEMS-синдромом.....216

Серегина О. Б., Бабаева Т. Н., Нечунаева И. Н., Поспелова Т. И.
Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и хроническая системная воспалительная реакция (СВР) у больных агрессивными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ), находящихся в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии (КГР).....216

Сидорова Ю. В., Глинщикова О. А., Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Лукьянова И. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б.
Количественный мониторинг мутации гена *NPM1* для оценки минимальной резидуальной болезни при ОМЛ.....217

Сидорова Ю. В., Дорохина Е. И., Никулина Е. Е., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Судариков А. Б.
Исследование В-клеточной клональности при нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина 217

Силин А. П., Ребриков А. Н., Капорская Т. С., Киселев И. В., Сараева Н. О., Петрова Л. М., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А., Лыскова В. А., Грекина М. А., Малюшкина Е. С., Кузема Е. С., Хороших О. В., Киселева Н. В., Мишарина Н. П., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я.
Анализ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным лейкозами Иркутского региона 218

Силин А. П., Смирнова В. В., Лужнова Н. Н., Романова Е. В.
Гемофилия и болезнь Виллебранда: госпитальный портрет в начале XXI века 218

Скверчинская Е. А., Добрылко И. А., Якимов Е. Н., Баллюзек М. Ф., Миндукшев И. В., Кривченко А. И.
Действие комбинированной химиотерапии на деформируемость эритроцитов..... 219

Склянная Е. В., Грибов В. В., Эль-Хатиб М. А.
Состояние системы гемостаза у больных с тромбоцитопенией по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии..... 219

Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Федоров А. Б., Махиня С. А., Ковригина А. М.
Поражение яичников при лимфоме Ходжкина..... 220

Смыкова О. Г., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Маркова И. В., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Таргетная и иммунная терапия пациентов с рефрактерными или рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами..... 220

Соболева О. А., Соркина О. М., Егорова Е. К., Меликян А. Л., Данишян К. И.
Интра- и послеоперационные тромбогеморрагические осложнения спленэктомии у взрослых больных иммунной тромбоцитопенией..... 220

Соколов А. Н., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Куликов С. М., Бондаренко С. Н., Лукьянова И. А., Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Исинова Г. А., Савченко В. Г.
Сочетанная иммунотерапия блинатумомабом и таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ в лечении рецидивов и рефрактерных форм острых лимфобластных лейкозов..... 221

Соловьева А. А., Яцык Г. А., Пономарев Р. В., Лукина К. А., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Лукина Е. А.
Количественная оценка специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше с помощью метода Диксона..... 221

Старикова О. С., Давыдова Ю. О., Дроков М. Ю., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Влияние донор-специфичных антител на несостоятельность трансплантата у пациентов после гаплоидентичной ТГСК с TCRαβ и CD19 деплецией..... 222

Столяр М. А., Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалев М. А., Ольховик Т. И., Хазиева А. С., Бабушкин В. А., Ольховский И. А.
Определение микро-РНК miR-155 в лейкоцитах крови пациентов с хроническим лимфолейкозом и Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями..... 223

Судницына Ю. С., Гамбарян С. П., Миндукшев И. В.
В условиях гипераммониемии концентрация аммония в эритроцитах на порядок выше, чем во внеклеточной среде..... 223

Тао П. П., Рамеев В. В., Рамеева А. С., Лысенко (Козловская) Л. В.
Частота рецидива локального AL-амилоидоза после хирургического лечения..... 224

Тапинова О. Д., Филатов Н. А., Скверчинская Е. А., Букатин А. С.
Противораковые препараты изменяют способность эритроцитов проходить микроканалы, *in vitro* 224

Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Азаматов А. Р., Мартынова Н. В.
Определение уровня фетального гемоглобина в качестве предиктора преэклампсии..... 225

Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Эрметов В. К., Курбанова А. М.
Влияние видимого инфракрасного поляризованного света на функциональное состояние клеток крови..... 225

Теляшов М. А., Галузяк В. С., Щербакова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Апарцева В. К., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Дроков М. Ю., Камельских Д. В., Гапонова Т. В.
Сравнение эффективности мобилизации и сбора в различные дни у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при проведении двух последовательных аферезов..... 226

Тихомиров Д. С., Демин М. В., Дроков М. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Туполева Т. А., Филатов Ф. П., Паровичникова Е. Н.
Определение мутаций в гене *UL97* цитомегаловируса, ассоциированных с устойчивостью к действию противовирусных препаратов, у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток..... 226

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Меликян А. Л., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б.
Структура Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 227

Треглазова С. А., Соколова М. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Степанова Е. А., Абдуллаев А. О., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Судариков А. Б.
Мутации гена *SRSF2* у пациентов МДС/МПЗ: пилотное исследование..... 228

Трегубова Е. В., Сарпова М. В., Овсепян В. А., Лучинин А. С.
Прогностическое значение полиморфизма -2467T/delT гена *CYP1A2* у больных хроническим миелоидным лейкозом при терапии ингибиторами тирозинкиназы первого поколения..... 228

Турба А. А., Финашутина Ю. П., Лыжко Н. А., Мисюрин В. А., Касаткина Н. Н., Солопова О. Н., Алиев Т. К., Ларина М. В., Мисюрин А. В.
Моноклональные антитела к белку PRAME замедляют развитие PRAME-экспрессирующей опухоли..... 229

Урыбин И. Ю., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П.
KIR полиморфизм русских, осетин и бурят..... 229

Усанкин И. С.
Спектр инфекционных осложнений у пациентов с острым миелоидным лейкозом на этапе индукции ремиссии в городском гематологическом центре Екатеринбурга..... 230

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Козлов А. В., Залялов Ю. Р., Попова М. О., Байков В. В., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.
Восстановление чувствительности к терапии PD-1 ингибитором ниволумабом за счет комбинации его с другими препаратами у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина..... 231

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Бабенко Е. В., Епифановская О. С., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Афанасьев Б. В.
Повторная терапия ниволумабом у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина..... 231

Федорова Л. В., Михайлова Н. Б., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Афанасьев Б. В.
Мантийноклеточная лимфома: опыт ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова..... 232

Федянина О. С., Филиппова А. Е., Закирова А. О., Хвастунова А. Н., Филатов А. В., Кузнецова С. А., Масчан А. А.
Использование клеточного биочипа в дифференциальной диагностике острых лейкозов..... 232

Феоктистова Е. П., Наумова И. Н., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Вахрушева М. В., Сафонова Т. И., Двирнык В. Н.
Дифференциальная диагностика гемолитических анемий, протекающих со сфероцитозом..... 232

Филиппова А. Е., Кузнецова С. А., Федянина О. С., Хвастунова А. Н., Хорева А. Л., Щербина А. Ю., Новичкова Г. А.
Исследование мегакариоцитарного ростка у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича при помощи клеточного биочипа..... 233

Хайретдинов Р. К., Давыдкин И. Л., Кривова С. П., Данилова О. Е., Осадчук А. М., Кузьмина Т. П.
Опыт применения внутривенных иммуноглобулинов при парвовирусно-ассоциированной красноклеточной аплазии на фоне ВИЧ-инфекции 233

Хватов В.Б., Макаров М.С., Высочин И.В., Боровкова Н.В., Дегтяренко К.М., Берковский А.Л.
Оценка клеточных и плазменных компонентов гемостаза в тромбоконцентратах короткого и длительного криохранения..... 234

Хмелевская А. А., Шитиков С. А., Романюк Д. С., Быкова Н. А., Звягин И. В., Ефимов Г. А.
Выявление мишеней иммунного ответа после трансплантации аллогенных стволовых клеток через анализ репертуара Т-лимфоцитов..... 234

Хоржевский В. А., Гаппоев С. В., Гаркуша Т. А.
Гетерогенность иммуногистохимически определяемой экспрессии кальретикулина при миелопролиферативных неоплазиях..... 235

Хрущев С. О., Королева О. М., Выборных Д. Э., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш.
Психологические факторы субъективного качества жизни у пациентов с острым лейкозом на ранних этапах после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 235

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Менделеева Л. П.
Иммунофенотипическая характеристика плазматического клона у больных системным AL-амилоидозом..... 236

Цветаева Н. В., Авербух О. М., Никулина О. Ф., Феоктистова Е. П., Васильченкова П. И., Чавынчак Р. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.
Применение редуцированных доз ритуксимаба для лечения резистентных форм аутоиммунной гемолитической анемии 237

Цветков Н. Ю., Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Самородова И. А., Моисеев И. С., Смирнова А. Г., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Бейнарович А. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.
Результаты терапии гласдегибом у пациентов с острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом..... 237

Цветков Н. Ю., Моисеев И. С., Гусак А. А., Байков В. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.
Уровень экспрессии молекул иммунных контрольных точек в костном мозге как предиктор клинического исхода при миелодиспластическом синдроме..... 237

Цопова И. А., Кузьменко Е. Г.
В-ХЛЛ: структура и результаты лечения в Кыргызстане..... 238

Цыба Н. Н., Ионова Т. И., Лазарева О. В., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Петрова А. Н., Туркина А. Г., Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г.
Качество жизни врачей-гематологов разных регионов Российской Федерации..... 238

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.
Динамика изменений миелопоэза при аллогенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток у больных первичным миелофиброзом..... 239

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л., Судариков А. Б.
Динамика изменений стромы костного мозга и трабекулярной кости при аллогенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток у больных первичным миелофиброзом..... 239

Чеботкевич В. Н., Кулешова А. В., Жернякова А. А., Киселева Е. Е., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С.
Инфекционные осложнения у онкогематологических больных при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 240

Черняк Е. А., Манн С. Г., Сметанина Н. С.
Характеристика пациентов с наследственной гемолитической анемией, вызванной дефицитом пируваткиназы..... 240

Чечулова А. В., Капустин С. И., Томченко А. И., Сорока В. В., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.
Оценка влияния «ген-генного взаимодействия» полиморфизма *FXIII-A* (Val34Leu) и *PAI-1* (– 675 4G/5G) на риск тромбоэмболических осложнений у пациентов молодого возраста..... 241

Шардаков В. И., Назарова Е. Л., Докшина И. А.
Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных неходжкинскими лимфомами..... 241

Шаркунов Н. Н., Никитин Е. А., Виноградова О. Ю., Стрекова М. Н., Агаширинова А. А., Дмитриева Е. А., Майорова С. Ю., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.
Клинический опыт применения брентуксимаба ведотина (BV) в комбинации с бендамустином у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (Р/Р кЛХ)..... 242

Шаркунов Н. Н., Виноградова О. Ю., Никитин Е. А., Стрекова М. Н., Агаширинова А. А., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.
Клинический опыт применения ниволумаба в терапии рефрактерного течения В-клеточных лимфом и классической лимфомы Ходжкина (кЛХ)..... 243

Шебуняева Я. Ю., Войтко М. С., Мезит Е. В., Поспелова Т. И., Ступакова В. А.
Структура негематологических осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина..... 243

Шипунова И. Н., Дорофеева А. И., Петинати Н. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.
Изменение дифференцировочного потенциала стромальных предшественников в костном мозге больных апластической анемией в дебюте заболевания..... 244

Шпакова В. С., Гамбарян С. П., Рукояткина Н. И.
Куркумин в низких дозах потенцирует, в высоких — ингибирует апоптоз, вызываемый ABT-737..... 244

Штыркова С. В., Карагюлян С. Р., Шутов С. А., Данишян К. И.
Результаты лечения перианальной инфекции у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови и апластической анемией в период нейтропении..... 245

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Дорохина Е. И.
Опухолевая трансформация нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому..... 245

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Дорохина Е. И.
Клиническое значение выраженности THRLBCL-подобных участков при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием..... 245

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Дорохина Е. И.
Клинико-патоморфологическая характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием в зависимости от времени от появления лимфаденопатии до выполнения биопсии..... 246

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Яцык Г. А., Гржимоловский А. В., Сабиров К. Р., Гемджян Э. Г.
Экстренные хирургические вмешательства при острой и хронической РТПХ..... 246

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М., Никифорова Н. М., Шутова Н. А., Новиков В. А., Костина И. Э., Гемджян Э. Г., Банникова Е. С., Попова О. Ю.
Успешный случай хирургического лечения некроза тощей кишки как осложнения острой РТПХ у пациента в состоянии септического шока при нейтропении..... 247

Щербаков А. А., Зайцева А. Н., Кучер М. А., Паина О. В., Клементьева Р. В., Голощапов О. В., Зубаровская Л. С.
Оценка эффективности внутривенного иммуноглобулина G в терапии геморрагического цистита у детей при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 247

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В.
Оценка процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками..... 248

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ V КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Грибанова Е. О., Накастоев И. М., Грачев А. Е., Данилина А. М., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Гальцева И. В., Савченко В. Г.

СТРУКТУРА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ЛОКУСА ГЕНА *CMYC*/8Q24 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Определение перестроек локуса гена *cMYC*/8q24 на данный момент не включается в стандартный протокол исследования пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), и их влияние на течение заболевания до конца не изучено.

Цель работы. Определить частоту встречаемости перестроек локуса гена *cMYC*/8q24 у больных ММ и их корреляцию с клиническим течением и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. 216 больным ММ с декабря 2009 года по сентябрь 2018 года, 111 мужчин и 105 женщин, средний возраст 57 лет (30–81), было выполнено FISH-исследование с локус-специфическими и центромерными ДНК-зондами (XL cMYC BA, XL IGH plus, XL t(11;14), XL t(4;14), XL t(14;16), XL t(14;20), XL t(6;14), XL 5p15/9q22/15q22, XL 1p32/1q21, XL P53 (MetaSystems), D13S25 (Cytocell). Индукционная терапия бортезомиб-содержащими курсами была начата 208 больным из 216 (96,3%) (4 пациента с вялотекущей ММ находились под наблюдением, 4 больным была начата терапия без включения в схемы лечения бортезомиба). Оценку противоопухолевого ответа на бортезомиб-содержащие курсы проводили в соответствии с критериями IMWG (2016 г.). 96 пациентам выполнена ауто-ТГСК (трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток). Медиана наблюдения составила 30,9 мес. (1,3–95).

Результаты и обсуждение. Хромосомные нарушения обнаружены у 215 больных из 216 (99,5%). Транслокации с вовлечением локуса IGH/14q32 выявлены у 36,1%, множественные трисомии — у 45,4%, их сочетание — у 6% пациентов. Частота встречаемости отдельных t(14q32)/IGH составила: t(11;14) — 21,3%, t(4;14) — 13,9%, t(14;16) — 4,2%, t(14;20) — 1,4%, t(6;14) — 0,9%, хромосомный партнер не установлен у одного пациента. Del13q14/-13 обнаружена у 45,4%, amp1q21 — у 38,4%, del17p13/TP53 — у 12%, del1p32/CDKN2C — у 5,1%. Среди перестроек локуса гена *cMYC*/8q24: t(8q24)/*cMYC* — 13%, amp(8q24)/*cMYC* — 3,7%, del8q24 — 0,9%. Из-за малой выборки оценка противоопухолевого ответа на бортезомиб-содержащие курсы и показателей выживаемости не выполнялась у больных с amp(8q24)/*cMYC* и del8q24. Проведенный статистический анализ относительных рисков показал, что наличие t(8q24)/*cMYC* ассоциировано с высоким риском развития резистентности к бортезомиб-содержащей терапии (ОР = 6,93, 95% ДИ, p < 0,0001) (рис. 1). Доказано негативное влияние t(8q24)/*cMYC* на показатели общей выживаемости (ОВ) больных ММ. Так, 5-летняя ОВ при наличии t(8q24)/*cMYC* — 38,2% против 67,3% без данного хромосомного нарушения (p = 0,003) (рис. 2). Многофакторный анализ подтвердил независимое неблагоприятное влияние t(8q24)/*cMYC* (ОР = 2,5, 95% ДИ, p = 0,0068) на ОВ больных ММ. Ауто-ТГСК улучшает показатели ОВ больных, однако не нивелирует неблагоприятное влияние t(8q24)/*cMYC*.

Заключение. Нарушения в локусе гена *cMYC*/8q24 характеризуются различными перестройками (транслокации, амплификации, делеции). Наши результаты показывают, что t(8q24)/*cMYC* оказывают существенное негативное влияние на результаты лечения и выживаемости больных ММ.

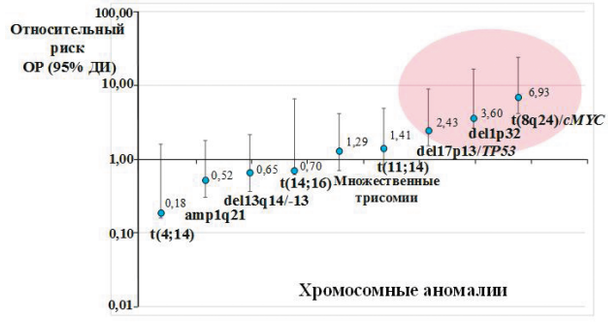


Рисунок 1. Риск возникновения резистентности к бортезомиб-содержащей терапии в зависимости от выявленных хромосомных аномалий

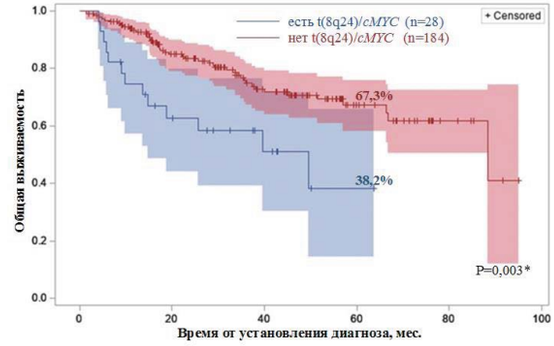


Рисунок 2. ОВ больных ММ в зависимости от наличия t(8q24)/*cMYC*

Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Баженов А. В., Скопец А. А., Галстян Г. М.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА ПРИ ГЛУБОКОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, для которого типично вовлечение костного мозга и селезенки. Для большинства случаев ВКЛ характерна цитопения, в частности нейтропения. В арсенал лечения ВКЛ входят препараты интерферона-α, аналог пурина кладрибин, спленэктомия, однако применение этого лечения часто невозможно при глубокой нейтропении или развитии инфекционных осложнений. После обнаружения при ВКЛ в 2011 г. маркерной мутации BRAFV600E для лечения резистентного ВКЛ с 2012 г. применяется ингибитор BRAF-киназ вемурафениб. Вемурафениб не обладает миелотоксическим действием, что может служить показанием для его применения в дебюте ВКЛ с глубокой нейтропенией, при противопоказаниях стандартной терапии.

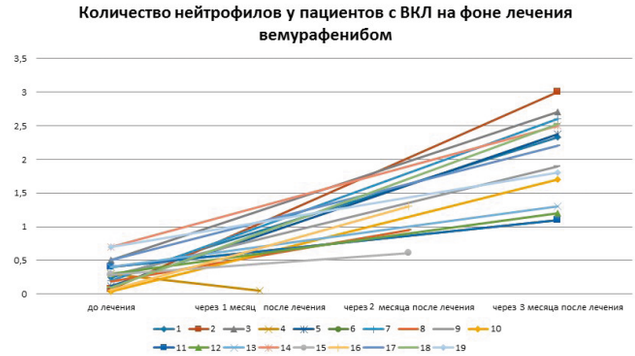
Цель работы. Представить результаты применения вемурафениба у пациентов ВКЛ с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ установлен в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными критериями, включая морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипическое исследование методом многоцветной проточной цитометрии и определение мутации V600E гена BRAF методом ПЦР. Вемурафениб по показаниям глубокая нейтропения (нейтрофилы (0,1–0,9)×10^9/л) применяли в дозе 240 мг 1–2 р./день.

Результаты и обсуждение. Вемурафениб применили у 19 пациентов ВКЛ (м:ж=2:2; медиана возраста 54 года (24–78 лет) с глубокой нейтропенией — 14 пациентов в дебюте заболевания, 5 пациентов

с рецидивом ВКЛ. У 7 (38%) пациентов лечение проводилось в период тяжелых инфекционных проявлений (субтотальная пневмония, аспергиллез, легионеллез, сепсис) в условиях реанимационного отделения, в том числе у 1 пациентки — при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Из 16 пациентов с применением вемурафениба ≥ 3 мес все достигли ответа — увеличение нейтрофилов >1,0×10^9/л ((1,1–2,7)×10^9/л), нормализация гемоглобина, повышение числа тромбоцитов >100×10^9/л, сокращение размера селезенки. Из 3 пациентов с применением вемурафениба менее 3 мес у 2 пациентов отмечен прирост нейтрофилов до 0,75×10^9/л и 1,67×10^9/л, лечение продолжено. У 1 пациента в течение 1 мес терапии эффект не получен. Осложнений при применении вемурафениба не отмечено. У 16 пациентов через 3 мес лечения вемурафенибом проведен 1 стандартный курс химиотерапии кладрибином с достижением ремиссии, сохраняющейся при медиане наблюдения 15 мес (от 3 до 42 мес). Короткий агранулоцитоз в течение 3 дней после курса кладрибина отмечен только у 2 пациентов.

Заключение. Глубокая нейтропения и жизнеугрожающие инфекционные осложнения являются препятствием для применения препаратов интерферона-α и кладрибина в 1-й линии терапии при ВКЛ. В этом случае при доказанной мутации BRAFV600E может быть с эффектом применен вемурафениб как предварительный этап терапии, позволяющий достичь улучшения показателей крови, и затем безопасно провести основной этап лечения кладрибином.



Алянский А. Л., Головачева А. А., Быкова Е. М., Тетерина М. В., Бейнарович А. В., Морозова Е. В., Маркова И. В., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Бабенко Е. В., Афанасьев Б. В.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА В НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

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

Введение. В период 2012–2019 гг. в клинике НИИ ДОГиТ было выполнено всего 168 ТГСК от неродственных доноров из российских локальных баз данных (регистров), из них 140 — в 2016–2019 гг. Из них 79 трансплантатов было получено от доноров, найденных в локальном регистре НИИ ДОГиТ, 50 — от доноров, зарегистрированных в регистре ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА», и 39 трансплантатов получено из регистров других российских специализированных медицинских учреждений.

Цель работы. Оценка эффективности активации доноров костного мозга из российских локальных баз данных (регистров).

Материалы и методы. Анализ 168 алло-ТГСК от неродственных доноров из Российских локальных баз данных (регистров).

Результаты и обсуждение. Созданная в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбМУ им. И.П. Павлова объединенная Российская база данных неродственных доноров костного мозга показала чрезвычайную эффективность, что позволило в НИИ ДОГиТ в 2019 году проводить каждую вторую родственную ТГСК от российского донора и суммарно сэкономить более 250 млн рублей благотворительных средств, необходимых при поиске неродственного донора в зарубежных регистрах. Также проанализирована клиническая эффективность трансплантации при заготовке трансплантата у российских доноров. Проведено срезовое исследование на 124 пациентах, получивших ТГСК в 2014–2018 гг., и подобранных по заболеванию, его статусу и технологии ТГСК 196 реципиентов, получивших трансплантацию от зарубежного неродственного донора. Выявлено снижение частоты острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II–IV ст. (14% против 25%, p=0,015) и требующей системного лечения хронической РТПХ (19% против 28%, p=0,09), что сопровождалось снижением трансплантационной летальности (21% против 33%, p=0,001).

Заключение. Таким образом, Российская объединенная база данных неродственных доноров костного мозга не только демострирует крайне высокую частоту донаций, но и трансплантация от российских доноров имеет благоприятные результаты по сравнению с активациями зарубежных доноров.

Баженов А. В., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЙ БОЛЬНЫХ *DE NOVO* ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОЛЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

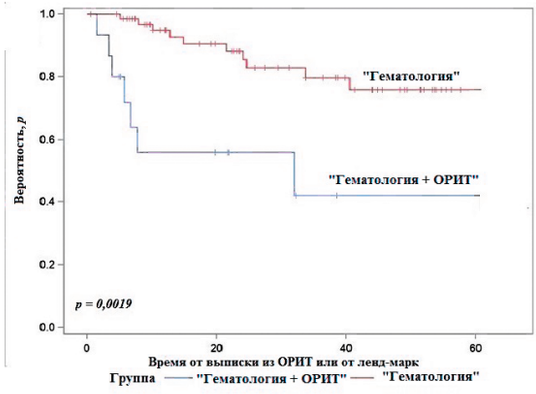
Введение. Лечение больных ОЛЛ может быть ассоциировано с жизнеугрожающими состояниями, в связи с которыми больные переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Отдаленные результаты лечения больных в ОЛЛ в ОРИТ не изучены.

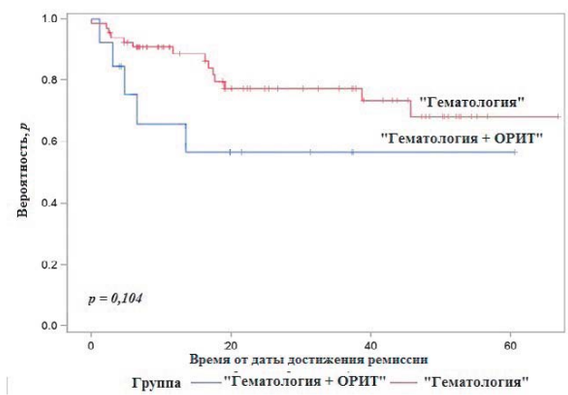
Цель работы. Сравнить общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных ОЛЛ, выписанных из ОРИТ, с ОВ и БРВ больных, которым перевод в ОРИТ во время проведения индукции ремиссии не потребовался.

Материалы и методы. В исследование включены все больные pH-негативный — ОЛЛ в возрасте 18–60 лет (медиана 28 лет), поступившие в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2013 по 2017 г. Больные были разделены на две группы: I — больные, которым во время индукции ремиссии потребовался перевод в ОРИТ: группа «Гематология + ОРИТ»; II — больные, которые не переводились в ОРИТ во время индукции ремиссии: группа «Гематология». Сравнивали ОВ и БРВ методом Каплана–Мейера между больными из групп «Гематология + ОРИТ» и «Гематология». В группе «Гематология + ОРИТ» — причину перевода и структуру критических синдромов в ОРИТ, потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вазопрессорной поддержки и заместительной почечной терапии, факторы риска развития неблагоприятного исхода в ОРИТ.

Результаты и обсуждение. Из 87 больных ОЛЛ, включенных в исследование, 18 (20,6%) были переведены в ОРИТ. Причинами перевода были: острая дыхательная недостаточность у 44% больных, острое нарушение мозгового кровообращения у 28% больных, синдром лизиса опухоли у 17% больных, септический шок у 11% больных. ИВЛ проводили у 28% больных, вазопрессорная поддержка потребовалась 28% больных, заместительную почечную терапию проводили у 22% больных. Выживаемость в ОРИТ составила 89% (2 больных умерли от септического шока). Потребность в ИВЛ и вазопрессорной поддержке была фактором риска неблагоприятного исхода в ОРИТ. 5-летняя ОВ была 44 и 76% (p = 0,0019), рис. 1, 5-летняя БРВ была 43,6 и 57,4% (p = 0,104), рис. 2, в группах «Гематология + ОРИТ» и «Гематология» соответственно.

Заключение. Несмотря на высокий показатель выживаемости в ОРИТ, 5-летняя ОВ больных ОЛЛ из группы «Гематология + ОРИТ» значимо ниже, чем в группе «Гематология». В то же время значимой разницы в показателях БРВ у больных из исследуемых групп нет. Причиной более низкого показателя ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» является смерть от инфекционных осложнений.





Беловежец Т. Н., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Чикаев А. Н., Матвиенко Д. А.

CAR T-КЛЕТКИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ НОВЫЙ, ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ, CD20-СПЕЦИФИЧНЫЙ ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР

ИМКБ СО РАН

Введение. Несмотря на имеющиеся таргетные и нетаргетные подходы к лечению онкогематологических заболеваний В-клеточной природы, ситуация с терапией таких пациентов после нескольких рецидивов остается достаточно тяжелой: долговременный прогноз их выживаемости негативен. В то же время использование аутологичных CD19-специфических CAR Т-клеточных продуктов позволило достичь частоты полных ответов в диапазоне от 50 до 90% в пределах 6–12 месяцев наблюдений у педиатрических и взрослых пациентов с рецидивирующими и устойчивыми формами В-клеточных неоплазий. Таким образом, часть пациентов изначально не отвечают на терапию CAR Т-клетками, и поддержание устойчивой, долговременной ремиссии у «отвечающих» пациентов является крайне актуальной и многофакторной проблемой. Доказанными негативными факторами эффективности CAR Т-клеточной терапии являются гетерогенность опухолевых клеток (начальная или возникшая в ходе CAR-терапии), большая опухолевая нагрузка, а также краткосрочное поддержание CAR Т-клеток в организме. Для преодоления этих и других проблем ключевым параметром является дизайн CAR, который может и должен быть оптимизирован для того, чтобы обеспечить максимальную эффективность проводимой терапии.

Цель работы. Создание и изучение активности нового химерного антигенного рецептора (CAR) со специфичностью к CD20 и его сравнение с другими опубликованными CAR аналогичной специфичности.

Материалы и методы. Были сконструированы лентивирусные плазмиды, кодирующие CAR с антигенраспознающими доменами от CD20-специфических мышиных антител 1F5 и Leu16, а также высокоаффинного человеческого антитела офатумумаб (2F2). С использованием псевдотипированных лентивирусных частиц на основе данных плазмид были получены Т-клетки здорового донора, экспрессирующие различные варианты CAR против CD20. Анализ поверхностной экспрессии CAR, а также фенотипирование CAR Т-клеток производили на проточном цитофлуориметре BD CantoII.

Результаты и обсуждение. Мы получили Т-клетки здорового донора, экспрессирующие различные структурные варианты CAR против поверхностного маркера В-клеток, белка CD20, и показали их специфическую цитотоксичность в отношении CD20+ CD19+ клеток-мишеней линии Raji на уровне, сравнимом с CD19-специфичным CAR на основе антитела FMC63. Также был изучен субпопуляционный состав полученных CAR Т-клеточных продуктов, поскольку известно, что коммитированные CAR Т-клетки хуже персистируют в организме.

Заключение. Используемая нами методика позволяет получать популяцию CAR Т-клеток с высоким уровнем экспрессии CAR и близким к исходному соотношению фенотипических субпопуляций, что должно обеспечить поддержание ими долговременного противоопухолевого контроля в экспериментах *in vivo*. Исследование было поддержано грантом РФФИ № 19-415-543015 р_мол_а.

Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Цветков Н. Ю., Карягина Е. В., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ FLT3-КИНАЗЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20–30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Выявление данной мутации ассоциировано с более низкой частотой достижения полных ремиссий и высокой частотой рецидивов, что приводит к ухудшению общей выживаемости данной группы пациентов. В 2017 г. FDA одобрила первый ингибитор FLT3 киназы мидостаурин (М) для терапии впервые выявленных (В/В) ОМЛ FLT3+ в сочетании с химиотерапией (ХТ). Следующим одобренным препаратом стал ингибитор FLT3 второго поколения — гилтеритиниб для терапии рецидивирующих и рефрактерных (Р/Р) ОМЛ FLT3+.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ингибиторов FLT3 киназы у взрослых ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 12 пациентов (пцт) с В/В ОМЛ, которые получали индукционную ХТ «7+3» в сочетании с М и 17 пцт с Р/Р ОМЛ, которым проводилась монотерапия Г. Медиана возраста для М составила 58 (36–72), а для Г — 38 (18–79) лет. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 10 (83%) пцт и у 16 (94%) пцт в группе Г, а мутация FLT3-TKD у 2 (17%) пцт в группе М и 1 (6%) в группе Г. Группа цитогенетического риска (ЦгР): промежуточная у 9 (53%) пцт, неблагоприятная — 8 (47%) пцт. Первично химиорезистентных (ХР) были 7 (41%) пцт, первый рецидив (Р1) — 7 (41%) пцт, второй рецидив (Р2) — 3 (18%) пцт. Алло-ТГСК (гапло-3) проведена после терапии Г 3 (18%) пцт, у 6 (35%) пцт Г использовался после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. В группе М эффект оценен у 9 пцт. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 6 (67%) пцт, 1 (11%) пцт умер во время 2-го курса индукции от сепсиса, 2 (22%) пцт первично-рефрактерные. Медиана продолжительности ПР составила 3,6 мес (1–4,8).

В группе Г эффект оценен у 13 пцт. ПР достигнута у 5 (38%), ПР без восстановления показателей периферической крови (нПР) у 3 (23%) пцт соответственно, общий положительный ответ (ОПО) получен у 8 (61%) пцт. Частота ОПО не зависела от ЦгР и составила по 4 пцт в каждой группе. Медиана продолжительности ПР составила 2,2 мес (1–4,9). На момент проведения анализа случаев рецидива и летальных исходов не было. В группе М у 11 (92%) пцт наблюдалась фебрильная нейтропения, в группе Г — у 4 (24%) пцт. Клинически значимых проявлений негематологической токсичности не было. Случаев дифференцировочного синдрома не отмечалось ни у одного пациента. Отмена препарата не требовалась.

Заключение. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении ингибиторов FLT3 как в комбинации с ХТ, так и в монорежиме.

* М и Г предоставлялись в рамках программы расширенного доступа по жизненным показаниям

Буланов А. Ю., Симарова И. Б., Работинский С. Е., Гацолаева Д. С., Золотова О. В., Желнова Е. И., Гаглоева Д. Э.

ПРЕВРАТНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПУТИ ПАЦИЕНТА С «КОАГУЛОПАТИЕЙ НЕУТОЧНЕННОЙ»

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы»

Введение. Международная классификация болезней 10-го пересмотра содержит пункт D68.9 — нарушение свертываемости неуточненное. Формально этот факт позволяет остановить диагностический поиск на выводе «коагулопатия неуточненная», что довольно часто встречается в заключениях консультантов. Между тем с позиции реальной клинической практики подобное заключение представляет собой диагностический и лечебный тупик.

Цель работы. Обсуждение стратегии диагностического поиска причины вторичной коагулопатии с тяжелыми геморрагическими проявлениями на примере клинического случая.

Материалы и методы. Приведен клинический случай тяжелых геморрагических проявлений, обусловленных вторичной коагулопатией в дебюте миеломной болезни из практики консультативной гемостазиологической бригады ДЗ г. Москвы.

Результаты и обсуждение. Пациентка Ж., 57 лет, до недавнего времени считала себя абсолютно здоровой. В отношении системы гемостаза это утверждение, по крайней мере отсутствие наследственной патологии, подтверждалось двумя ранее выношенными нормальными беременностями закончившимися неосложненными родами. О необходимости гемостазиологического обследования впервые речь зашла около двух лет назад (лето 2017 г.), после лечения у стоматолога. Нормальное самочувствие не стимулировало пациентку к выполнению данной рекомендации. Не явилась поводом к углубленной диагностике и спонтанная гематома брызжейки тонкой кишки в марте 2019 г. Диагностический поиск эскалировало развитие спонтанного разрыва маточной трубы с массивным внутрибрюшным кровотечением лишь в августе 2019 г. Послеоперационный период сопровождался мультифокальными геморрагическими проявлениями: кровоточивость операционной раны, кожные гематомы, рецидивирующие носовые кровотечения. Причину кровоточивости удалось установить лишь спустя два месяца после острой ситуации (октябрь 2019 г.). За это время пациентка сменила три стационара, была неоднократно консультирована различными специалистами. Обсуждались дефицит витамина К, дезагрегационная тромбоцитопатия, дефицит XIII фактора, дисфибриногенемия. Чаще всего фигурировала неуточненная коагулопатия. На основании сделанных выводов проводилась разнообразная гемостатическая терапия с кратковременным купированием геморрагического синдрома. Истиной же причиной клинически значимых нарушений гемостаза явилась секреция парапротеина в рамках миеломной болезни. Установка диагноза и начало специфической терапии позволили через короткий промежуток времени полностью купировать геморрагический синдром.

Заключение. Развитие кровотечения, присоединение септических осложнений существенно затрудняет диагностический поиск первичной причины нарушений системного гемостаза за счет потребления компонентов системы гемостаза, проводимой гемостатической терапии, неспецифической воспалительной реакции. Меж тем это не отменяет необходимость выяснения первопричины, тем более что в исходе гемостазиологических проблем довольно часто лежит патология других систем, требующая своей специфической терапии.

Быкова Т. А., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Паина О. В., Осипова А. А., Доценко А. А., Борзенкова Е. С., Екушев К. А., Пирогова О. В., Рудакова Т. А., Шакеева О. У., Цветков Н. Ю., Кулагин Е. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

РУКСОЛИТИНИБ ДЛЯ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

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

Введение. Стероид-рефрактерная реакция «трансплантат против хозяина» (срРТПХ) — одно из самых угрожающих осложнений алло-ТГСК. Нами было проведено проспективное исследование применения руксолитиниба у взрослых и детей

Цель работы. Оценить эффективность руксолитиниба для лечения срРТПХ у взрослых и детей.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов со срРТПХ, 34 из которых были детского возраста. Показанием к выполнению алло-ТГСК у 29% был ОМЛ, у 24% — ОЛЛ, у 19% — миелопролиферативные заболевания, у 10%-лимфопролиферативные заболевания, у 18% — незлокачественные заболевания. Алло-ТГСК от родственного совместимого донора была выполнена у 12%, от неродственного — у 65% и гаплоидентичного — у 23%. Острая РТПХ была диагностирована у 32 пациентов (66% имели III–IV ст. тяжести), хроническая — у 43 (83% имели тяжелую степень заболевания).

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 23 месяца. Общая частота ответа (ОЧО) при острой срРТПХ составила 75%, включая 63% полных ответов (ПО) (95% CI 44–79%) и 13% частичных ответов (ЧО) (95% CI 4–29%). Медиана времени до ЧО составила 20 дней (диапазон 1–112), до ПО — 53 дня (диапазон 9–255). Факторами риска, снижающими ОЧО, были III–IV ст. тяжести острой РТПХ (p=0,03), вовлечение ЖКТ (p=0,003). При хронической срРТПХ ОЧО составила 81% (95% CI 67–92%), из них ПО — 21% (95% CI 10–36%), ЧО — 60% (95% CI 44–75%). Медиана времени до ЧО составила 71 день (диапазон 18–783), до ПО — 425 дней (диапазон 27–635). Фактор, снижающий ОЧО, — поражение легких при хронической срРТПХ (p=0,002). Статистических различий в достижении ОЧО между группами пациентов детского и взрослого возраста не выявлено. Основным проявлением токсических осложнений была гематологическая токсичность (анемия 3 ст./зависимость от трансфузий у 86%/85% пациентов, тромбоцитопения 4 ст. у 77%/15%, нейтропения 4 ст. у 53%/5% в группе острой и хронической срРТПХ соответственно). После начала терапии руксолитинибом у 59% пациентов зарегистрирована реактивация ЦМВ; из-за развития инфекционных осложнений 74% пациентов назначена системная антибактериальная терапия, 62% — противовирусная, 32% — противогрибковая терапия. Общая выживаемость (ОВ) составила 59% (95% CI 49–74%) в группе пациентов с острой срРТПХ и 85% (95% CI 70–93%) с хронической срРТПХ. Фактором, снижающим ОВ в группе острой срРТПХ, было поражение ЖКТ III–IV ст. (29% vs 93%, p=0,0001). Тяжесть хронической срРТПХ, возраст пациентов, поражение определенных органов-мишеней значимо не оказывали влияния на ОВ пациентов данной группы.

Заключение. Исследование показало высокую эффективность руксолиниба при срРТПХ как у взрослых, так и у детей с приемлемым профилем токсичности.

Веряскина Ю. А., Титов С. Е., Агакишиев М. М., Ковынев И. Б., Поспелова Т. И.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН»; ФГБУН «ИМКБ СО РАН»; АО «Вектор-Бест»;
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является агрессивным гематологическим злокачественным новообразованием и может возникать как *де novo*, так и в качестве вторичного события на фоне миелодиспластического синдрома (МДС). Однако даже в пределах одной прогностической группы вариабельность течения и прогрессирования заболевания неоднородна. Понимание фундаментальных основ развития миелодисплазии позволит максимально персонализировать проводимую терапию. В лейкозогенезе участвуют множественные генетические и эпигенетические механизмы регуляции опухолевого развития, включая микроРНК (миРНК).

Цель работы. Сравнительный анализ профилей экспрессии миРНК в различных диагностических подгруппах ОМЛ.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы препараты костного мозга, полученные от пациентов с верифицированным диагнозом ОМЛ (n=40), а также образцы условно нормальной ткани (n=30). В том числе группа образцов с диагнозом ОМЛ-М1 (n=15); ОМЛ-М2 (n=15); ОМЛ-М3 с наличием транслокации t (15;17) (n=10); ОМЛ с нормальным кариотипом (n=10); ОМЛ *де novo* (n=36); ОМЛ + МДС (n=14); ОМЛ + тромбоцитопения (n=17). Анализ уровней экспрессии миРНК проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. В работе получены статистически достоверные различия уровней экспрессии миРНК-20a и миРНК-92a ($p<0,05$) при сравнительном анализе групп образцов первичного ОМЛ и ОМЛ, являющегося вторичным по отношению к МДС. Наличие транслокации t(15;17) является благоприятным прогностическим фактором в диагностике ОМЛ. Относительные уровни экспрессии миРНК-128, -100, -146a, -221 и -99a статистически достоверно различаются между подгруппами образцов с наличием транслокации t(15;17) и нормальным кариотипом ($p<0,05$), подтверждая принципиальное различие механизмов развития новообразований с хромосомными аберрациями в отличие от нормального кариотипа. Лейкоз — это системное заболевание, в ряде случаев характеризующееся наличием тромбоцитопении. Так, выявлены статистически достоверные различия уровней экспрессии миРНК-96 и миРНК-let7a ($p<0,05$) между подгруппами образцов с наличием и отсутствием тромбоцитопении, подтверждая роль миРНК в регуляции гемостаза. В исследовании получены статистически достоверные различия уровней экспрессии миРНК-150 и миРНК-223 ($p<0,05$) при сравнении ОМЛ-М1 по FAB с условной нормой; миРНК-128, -150, -210, -221, -26, -29, -451a ($p<0,05$) при сравнении М2-варианта с условной нормой и миРНК-150, -155, -223, -126, -221, -26, -451a ($p<0,05$) при сравнении М3 с условной нормой. Полученные данные подчеркивают различные механизмы развития опухолевой прогрессии в зависимости от морфологического подтипа ОМЛ.

Заключение. Комплексный анализ молекулярно-генетических и морфологических данных способствует пониманию фундаментальных основ развития и прогрессирования ОМЛ. Полученные данные позволяют рассматривать миРНК в качестве перспективных онкомаркеров, обладающих высокой диагностической ценностью. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-34-60024).

Ветохина А. В., Капорская Т. С.

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. Иммунокомпрометированные пациенты гематологического профиля входят в группу риска развития инфекционных осложнений, наиболее опасным из которых является сепсис. В последнее время в этиологической структуре возбудителей сепсиса лидирующую позицию занимают грам-отрицательные бактерии, среди которых, преобладают антибиотикорезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

Цель работы. Изучить частоту выделения *Klebsiella pneumoniae* из гемокультуры у больных гематологического отделения, уровень их антимикробной резистентности и на основании полученных данных определить основные направления рациональной терапии данной патологии.

Материалы и методы. Проанализирована этиологическая структура микроорганизмов, выделенных из гемокультуры пациентов гематологического отделения, в динамике. Определен уровень антибиотикорезистентности (АБР) и способность к продуцированию карбапенемаз штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Исследование гемокультур осуществляли на анализаторах Bactec 9050 (BD, США), BactAlert 3D 120 (BioMerieux, Франция). Идентификация микроорганизмов проводилась методом MaldiTof на масс-спектрометре Vitec MS (BioMerieux, Франция), тестирование АБР осуществлялось диско-диффузионным методом, методом градиентной диффузии (Е-тесты) при помощи анализатора Adagio (Bio-Rad, Франция). Фенотипы резистентности, связанные с продукцией ESBL, определены методом двойных дисков, продуцирование карбапенемаз определено CIM-тестом (метод инактивации карбапенемов), выявление MBL проводилось при помощи Е-тестов «имипенем+имипенем с ЭДТА» (BioMerieux, Франция).

Результаты и обсуждение. В последние годы отмечен значительный рост частоты выделения *Klebsiella pneumoniae* из гемокультур пациентов гематологического отделения. Количество выделенных штаммов увеличилось по сравнению с 2009 годом (3,3%): в 7 раз в 2017 и 2018 годах (21%) и в 10 раз в 2019 году (33%). Наиболее высокий процент клебсиеллезных бактериемий был отмечен у пациентов с диагнозом острого миелобластного лейкоза. Наряду с высокорегистрируемой частотой выделения *Klebsiella pneumoniae* возросла их резистентность к противомикробным препаратам: к цефалоспоринам III поколения — на 17% (53% в 2009 г. и 70% в 2018 г.), к фторхинолонам — на 34% (43% в 2009 г. и 77% в 2018 г.), к карбапенемам — на 16% (2% в 2009 г. и 18% в 2018 г.). Стабильным остается уровень резистентности к аминогликозидам — 33%. Резистентность к карбапенемам в 19,5% случаев (2018 г.) была обусловлена продукцией карбапенемаз в сочетании с ESBL, количество штаммов-продуцентов ESBL составило 42%. У всех штаммов, продуцирующих карбапенемазы, не выявлено наличие металло-бета-лактамазы, чувствительность к цефтазидиму/авибактаму составила 100%.

Заключение. Выявлена тенденция роста резистентности *Klebsiella pneumoniae* к бета-лактамным антибиотикам за счет продуцирования сериновых карбапенемаз. В случае резистентности к карбапенемам обоснована эмпирическая и этиотропная терапия, что подтверждает необходимость микробиологического мониторинга и выявления фенотипов резистентности в комплексном лечении сепсиса в онкогематологии.

Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В.

СОХРАНЕНИЕ РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (ИТП) С ПОЛНЫМ СТОЙКИМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ АГОНИСТАМИ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АТПОР)

[1]МГЦ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы»; [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Основная цель терапии ИТП — достижение стойкого повышения количества тромбоцитов без необходимости непрерывного лечения. Классическая терапия имеет ряд ограничений. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов продемонстрировали высокую эффективность, а при достижении стабильного ответа — возможность снижения дозы препаратов, вплоть до полной отмены.

Цель работы. Оценка стойкости клинической ремиссии ИТП после отмены аТПОр у больных с полным стабильным ответом на терапию.

Материалы и методы. В МГЦ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ терапию аТПОр получали 277 пациентов с первичной ИТП (ромиплостим — 187, элтромбопаг — 90). Из них 66 мужчин — 24% и 211 женщин — 76% в возрасте 18–86 лет (медиана 59 лет). Время с момента диагностики до начала терапии агонистами тромбопоэтина — 2 (0,5–60) мес. Все пациенты получали в качестве 1-й линии терапии кортикостероиды, 81 (29%) больных имели в анамнезе 2 и более линий лечения, 37 (13%) — спленэктомию. Медиана тромбоцитов на начало терапии аТПОр 20 (1–49) × 10^9/л. Полный ответ (ПО) на терапию расценивался как увеличение уровня тромбоцитов ≥ 100 × 10^9/л. Отмену терапии аТПОр осуществляли при достижении полного стойкого ответа при его сохранении на фоне низких доз препаратов. Потерю ответа на фоне «стоп-терапии» диагностировали при появлении геморрагического синдрома, снижении уровня тромбоцитов менее 20 × 10^9/л.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности применения ромиплостима — 79 (1–481), элтромбопага 73 (2–396) нед. Медиана(интервал) средней недельной дозы ромиплостима — 4 (1–10), максимальной — 6 (1–12) мкг/кг, элтромбопага — 50 (25–75) мг. Частота достижения ПО составила 68% (n=127) при терапии ромиплостимом и 54% (n=49) элтромбопагом. Полная отмена аТПО проведена 53 пациентам (19% от всех больных, получающих аТПОр), из них получавшим ромиплостим — 36, элтромбопаг — 17. Ответ сохранился в 61% (n=22) случаев в когорте пациентов, ранее получавших ромиплостим, и 65% (n=11) — элтромбопаг, длительность ремиссии при отсутствии какой-либо терапии ИТП составила 120 (11–326) и 103 (36–182) недели соответственно. Стойкость ремиссии при «стоп-терапии» аТПОр коррелировала с продолжительностью ПО на терапию аТПОр, уровнем тромбоцитов на начало «стоп-терапии», в меньшей степени — с числом предшествующих линий, длительностью заболевания до назначения аТПОр.

Заключение. Применение аТПОр позволяет добиться стойкой ремиссии, которая при прерывании лечения на фоне полного стойкого длительного ответа может сохраняться более чем в 60% случаев. Необходимо проведение проспективного исследования возможности прерыванию терапии аТПОр при ремиссии ИТП на значительной когорте пациентов.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Беляева А. В., Лапин В. А., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Звонков Е. Е.

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ (R-M-NHL-BFM-90/R-EPOCH) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ (ПМЛ). ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

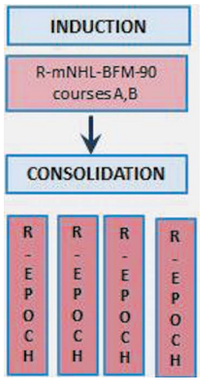
ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗРФ

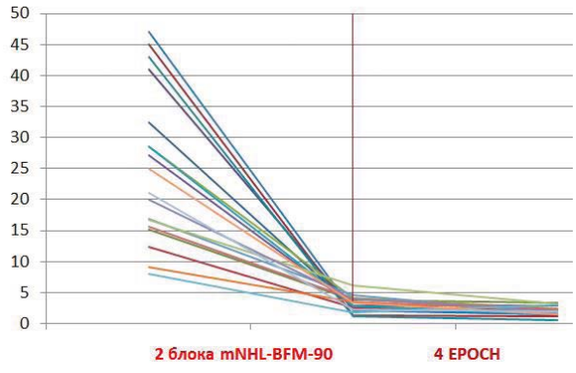
Введение. Несмотря на агрессивное течение, ПМЛ является химиочувствительной опухолью. Применение «стандартной» ПХТ (R-CHOP, R-DA-EPOCH) при приемлемой токсичности позволяет излечить до 70% больных ПМЛ (Malenda A., 2019). Интенсификация ПХТ (R-NHL-BFM-90, Hyper-CVAD) увеличивает число выздоровлений до 85–90%, но сопровождается накопленной токсичностью (особенно 4–6-й курсы) и трудновыполнима в «реальной практике» (Wästerlid T., 2019; Niederwieser D., 2017). С целью снижения токсичности при возможном сохранении эффективности применен новый протокол лечения, который включал 2 блока R-m-NHL-BFM-90 (A, B) с консолидацией 4 курсами R-EPOCH без эскалации (рис. 1). При оценке эффективности терапии, помимо промежуточного ПЭТ/КТ, у части больных была впервые применена динамическая оценка свободной опухолевой ДНК (соДНК).

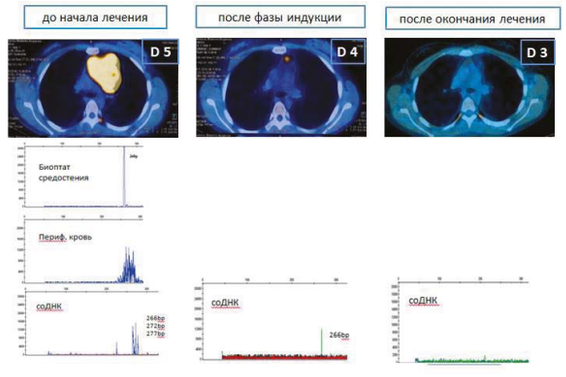
Цель работы. Оценить эффективность протокола R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH для лечения ПМЛ.

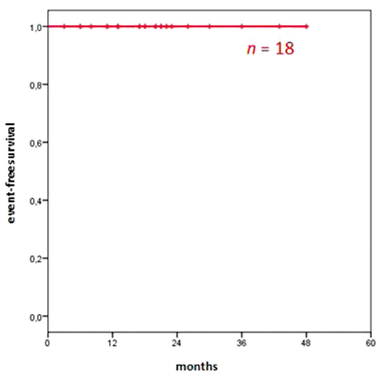
Материалы и методы. С 2016 по 2019 год в исследование были включены 19 больных ПМЛ; средний возраст 34 г.; М/Ж=5/14; стадия >I у 16 (94%); ФНП у 14 (73%). По результатам ИГХ из 8 больных у 7 (87%) опухолевые клетки были MUM1+. Для оценки ответа проводилась ПЭТ/КТ до начала, после индукции и через месяц после завершения терапии. После выделения свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) из плазмы на всех этапах терапии исследовали В-клеточную клональность. Исследование клональности сцДНК проводили только при выявлении клональной перестройки генов IG в опухолевых образцах.

Результаты и обсуждение. Лечение закончено у 18 из 19 больных. Индукция ремиссии (R-m-NHL-BFM-90, блоки A, B)









выполнена всем больным в полном объеме. В фазу консолидации 13 больным проведено 4 курса, 3-м — 2 курса и 2-м — 1 курс. Уменьшение количества курсов было связано с развитием гематологической токсичности 3–4 ст. на программе R-EPOCH. При оценке динамики метаболической активности опухоли максимальное снижение SUV отмечалось после индукции: до начала терапии средний SUVmax=25, после блоков А, В SUVmax=3 и после окончания лечения SUVmax=2 (рис. 2). После индукции ПЭТ-негативность достигнута у 10 (56%) больных; после консолидации — у 17 (94%). У 1 больной после лечения DS составил 4; ей была проведена ауто-ТГСК. Динамику соДНК плазмы на всех этапах лечения удалось оценить у 5 больных. У всех 5 больных В-клональность в первичном образце соДНК плазмы совпадала с опухолевой тканью. После индукции у 1 из 5 сохранялась В-клональность соДНК (рис. 3). После лечения клональность не определялась ни у одного больного. При среднем сроке наблюдения 17 мес (3–45) все 18 больных в ПР (рис. 4). У 5 больных, которые получили 1–2 курса R-EPOCH, сохраняется ПР от 2 до 23 мес.

Заключение. Протокол R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH показал высокую эффективность у больных ПМЛ и не требует ЛТ и высокодозной консолидации. Сокращение числа курсов до 4, связанное с токсичностью R-EPOCH, не повлияло на прогноз. В перспективе это дает основание для разработки нового протокола (с уменьшением количества курсов до 4-х) с контролем ПЭТ/КТ и соДНК.

Гаврилина О. А.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Троицкая В. В.[1], Гальцева И. В.[1], Обухова Т. Н.[1], Двирнык В. Н.[1], Судариков А. Б.[1], Исинова Г. А.[1], Зарубина К. И.[1], Гришунина М. Е.[2], Самойлова О. С.[2], Капланов К. Д.[3], Лапин В. А.[4], Бондаренко С. Н.[5], Фокина Е. С.[6], Минаева Н. В.[6], Константинова Т. С.[7], Зинина Е. Е.[8], Антипова А. С.[9], Баранова О. Ю.[9], Борисенкова Е. А.[10], Давыдова Ю. О.[1], Капранов Н. А.[1], Куликов С. М.[1], Савченко В. Г.[1]

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ, ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ, У БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАМКАХ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ОЛЛ-2016»

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; [3]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград; [4]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль; [5]НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Санкт-Петербург; [6]Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров; [7]ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы №1», Екатеринбург; [8]Сургутская окружная клиническая больница, Сургут; [9]ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва; [10]Калужская областная больница, Калуга

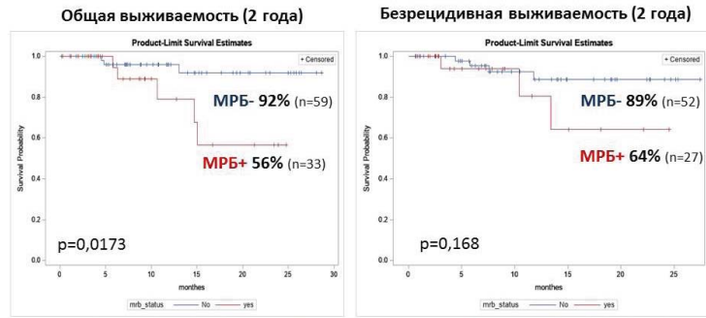
Введение. По данным ранее представленных многоцентровых исследований уже было показано значение сохраняющейся персистенции минимальной резидуальной болезни (МРБ) как фактора неблагоприятного прогноза на всех этапах терапии (по окончании индукции, консолидации, перед трансплантацией) при применении различных подходов химиотерапии у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако, по данным предыдущего российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2009» значение фактора персистенции МРБ не оценивалось. Одной из задач проспективного многоцентрового исследования «ОЛЛ-2016» стало определить значение персистенции МРБ на различных этапах терапии.

Цель работы. Оценить значение персистенции МРБ в контрольные точки (дни +70, +133, +190 протокола) у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по сентябрь 2019 г. в исследование «ОЛЛ-2016» включено 156 пациентов с Ph-негативным ОЛЛ. Из них 85 (54%) В-ОЛЛ, 66 (43%) Т-ОЛЛ, 5 (3%) СФОЛ. Характеристики пациентов: медиана возраста 32 лет (18–54 года), м/ж=101/55 (65%/35%), гиперлейкоцитоз у 35 из 156 (22%), нейролейкемия у 12 из 156 (8%), экстрамедуллярные очаги поражения у 49 из 156 (31%) (из них лимфобластная лимфома у 9 пациентов). Всем пациентам, включенным в исследование, проводится централизованный мониторинг МРБ на 70, 133 и 190-й дни протокола. Исследование проводится в пунктате костного мозга методом 6-цветной проточной цитофлуориметрии с минимальной чувствительностью 0,01%.

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность на терапии составила 8% (9 из 110 пациентов). Частота достижения полной ремиссии (ПР) в течение первых 70 дней протокола составила 87% (96 из 110). Первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 8 из 110 (7%): у 7 больных с В-ОЛЛ и у 1 с Т-ОЛЛ. 2-летняя ОВ составила 70%. МРБ негативный статус по окончании индукции (70-й день протокола) достигнут у 82% (31 из 38 пациентов) с Т-ОЛЛ, у 64% пациентов с В-ОЛЛ (23 из 36) и у 1 из 2 (50%) пациентов с бифенотипическим лейкозом. Среди пациентов с В-ОЛЛ к 133-му дню протокола МРБ-негативный статус подтвержден у 76% пациентов (22 из 29), а с Т-ОЛЛ — у 91% (20 из 22), а к 190-му — у 93% (25 из 27) пациентов с В-ОЛЛ и 92% (12 из 13) с Т-ОЛЛ. Достоверных различий в ОВ и БРВ не было получено в зависимости от МРБ статуса в точки 133-й и 190-й день протокола. Однако при анализе МРБ по окончании индукции (70-й день) ОВ составила 92% vs 56% (p=0,017), а БРВ — 89% vs 64% (p=0,16) соответственно МРБ- и МРБ+.

Заключение. Частота достижения ПР на протоколе «ОЛЛ-2016» составила 87%, что сопоставимо с результатами терапии по протоколу «ОЛЛ-2009». Персистенция МРБ определяется у 7% больных В-ОЛЛ и 8% Т-ОЛЛ по окончании консолидации, и данная группа больных является кандидатами для выполнения алло-ТКМ. Доказано, что персистенция МРБ после окончания индукционной терапии является фактором неблагоприятного прогноза при анализе 2-летней ОВ.



70-й день протокола!!!

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Мартынкевич И. С., Бессмельцев С. С., Кувшинов А. Ю., Марина П. Б., Клеина Е. В., Линников С. Ю.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ГРУППАХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ MSMART 3.0

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

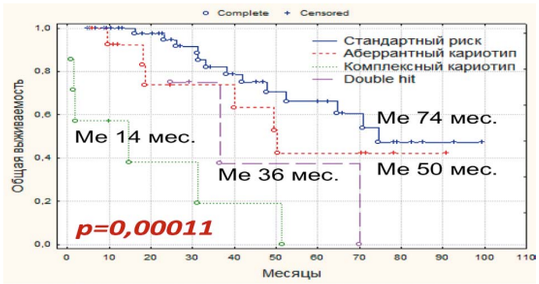
Введение. Стратификация риска при множественной миеломе прошла неоднократные обновления в связи с появлением информации о прогностическом воздействии генетических аномалий и других факторов. Разделение пациентов в группы риска на основе генетических маркеров используется многими центрами для выбора и оптимизации тактики лечения. Однако роль комплексных и сочетанных генетических нарушений, а также аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) остается до конца неясной.

Цель работы. Определить влияние генетических аномалий и аутоТГСК на показатели выживаемости пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ВВММ), соответственно риск стратификации.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 87 пациентов с ВВММ. Все пациенты получали бортезомиб-содержащие программы первичной противомиеломной терапии (VD, CVD, VMP, PAD).

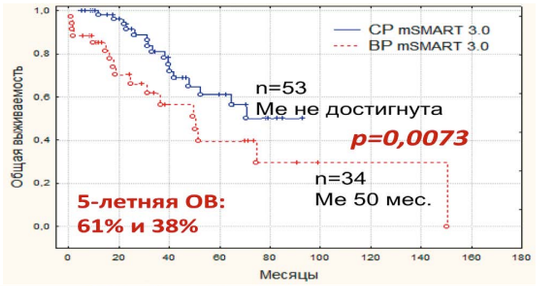
Результаты и обсуждение. Наличие аберрантного кариотипа (сочетание 2 аномалий не из группы высокого риска), Double Hit (2 аномалии высокого риска) и комплексного кариотипа (3 и более аномалии) являлось неблагоприятным прогностическим маркером по сравнению с группой стандартного риска (СР) mSmart 3.0 (нормальный кариотип, t(11;14), гиподиплоидия, гипердиплоидия и другие единичные аномалии). Медиана общей выживаемости (ОВ) в данных группах представлена на рисунке 1 и составила: 74, 50, 36 и 14 месяцев (p=0,00011). На основании результатов ОВ и БПВ нами проведена модификация (mod) группы высокого риска (ВР) mSMART 3.0 (TP53/del17p, t(4;14), t(4;16), t(14;20), +1q, R-ISS III) с добавлением пациентов, имеющих «комплексный кариотип» и наличие Double Hit (рис 2). Медиана ОВ в группе СР mSMART 3.0 (n=53) не была достигнута, в группе ВР mSMART 3.0mod (n=34) — 50 месяцев: 5-летняя ОВ составила 61 и 38% соответственно (p=0,0073) (рис. 3). Наилучшие результаты БПВ и ОВ были достигнуты в обеих группах пациентов, которым выполнена аутоТГСК. Медиана ОВ в группе стандартного риска mSMART 3.0 с аутоТГСК (n=37) не была достигнута, в группе высокого риска mSMART 3.0 mod с аутоТГСК — 48 месяцев (n=20); в группе стандартного риска mSMART 3.0 без аутоТГСК — 40 месяцев (n=16); в группе высокого риска mSMART 3.0 mod без аутоТГСК — 22 месяца (n=14); 5-летняя ОВ составила 81, 60, 33 и 28% соответственно (p=0,0015) (рис. 4). Медиана БПВ не была достигнута, 46, 22 и 19 месяцев соответственно (p=0,017) (рис. 5).

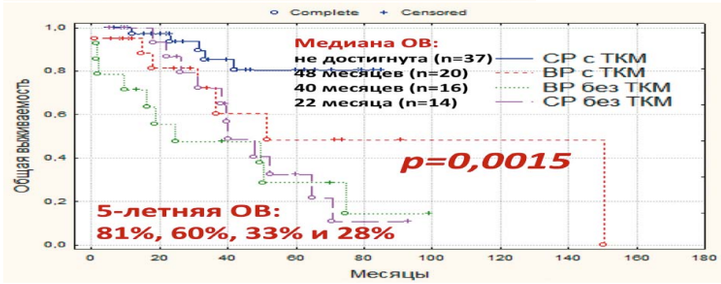
Заключение. Аберрантный кариотип, Double Hit или комплексный кариотип являются неблагоприятным прогностическим маркером по сравнению аномалиями стандартного риска или без аномалий. Это может быть полезно для обновления системы стратификации риска в будущем. Медиана общей и беспрогрессивной выживаемости достоверно выше у пациентов в группе стандартного риска, чем в группе высокого риска по данным mSMART 3.0 mod. Аутологичная трансплантация ГСК может улучшить результаты лечения, особенно у пациентов в группе высокого молекулярно-генетического риска.

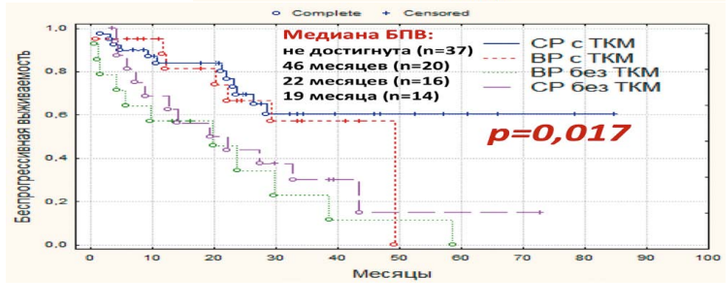


Система риск-стратификации mSMART 3.0 mod

Стандартный риск (n=53)	Высокий риск (n=34)
нормальный кариотип	del17p
гипердиплоидия	t(4;14)
t(11;14)	t(14;16)
t(6;14)	t(14;20)
и другие, не относящиеся к группе высокого риска	Gain 1q
	R-ISS III
	КОМПЛЕКСНЫЙ КАРИОТИП
	Double and triple hit MM







Гармаева Т. Ц., Джулакян У. Л., Куликов С. М., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Лукина К. А., Савченко В. Г.

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ ПО ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОМУ РУКОВОДСТВУ ПРОФИЛЬНЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ (МО) СУБЪЕКТОВ РФ В РАМКАХ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРИОРИТЕТНЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» ДО 2024 ГОДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

Введение. Реализация основных направлений федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и инновационных технологий» направлена на повышение качества, эффективности и доступности оказания профильной медицинской помощи в субъектах РФ под руководством ведущих федеральных центров, подведомственных Минздраву России. Стратегическое развитие гематологии и трансплантации костного мозга в РФ предполагает поступательное развитие отрасли в соответствии с федеральными проектами и программами.

Цель работы. Организация и совершенствование оказания медицинской помощи по профилю «гематология/онкология» в МО 3-го уровня 85 субъектов РФ, в том числе с использованием дистанционных технологий.

Материалы и методы. Современная гематология/онкогематология — многообразная (мульти- и междисциплинарная), многопрофильная, многоуровневая, сложная медицина, в основе которой прецизионная комплексная диагностика заболеваний системы крови и выбор наиболее эффективных методов программной терапии. Принципиальным условием является оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях многопрофильного круглосуточного стационара краевых, республиканских, областных, окружных больниц с широкими диагностическими и научно-практическими возможностями, подготовленными кадрами, развитой инфраструктурой лабораторных и вспомогательных подразделений, визуализационных технологий, адекватной сопроводительной и заместительной терапией, высокого уровня реанимационного пособия, стационарами дневного пребывания пациентов, диспансерного наблюдения, преемственности на всех этапах и пожизненного мониторинга статуса больных заболеваниями системы крови.

Результаты и обсуждение. Ключевыми задачами текущего этапа являются создание Паспорта гематологической службы РФ — справочника профильных МО; дистанционное консультирование и обучение; проведение выездных мероприятий с аналитическими отчетами и оценками качества оказания медицинской помощи и маршрутизации профильных больных; формирование единой статистической отчетности; разработка и создание единой информационной системы (ЕИС) «Гематология» — веб-платформы сбора первичных данных, учета и регистрации пациентов, мониторинга жизненного статуса и непрерывного диспансерного наблюдения; развитие института НМИЦ с разработкой новых методов лечения, актуализацией кли-

нических рекомендаций, Порядков и стандартов по гематологии/онкологии, СОПов при трансплантации гемопоэтических клеток крови, клинические апробации, образовательную деятельность.

Заключение. Для выполнения поставленных целевых задач необходимо дальнейшее развитие и консолидация института главных внештатных специалистов гематологов территорий и федеральных округов РФ, подготовка профильных медицинских кадров, повышение престижа, безукоснительного доверия, авторитетности заключений научных сотрудников НМИЦ — ведущих ученых, основных экспертов отраслевой науки и практики РФ.

Гиндина Т. Л., Мамаев Н. Н., Латыпова М. В., Рябикова Е. С., Петрова И. А., Паина О. В., Дарская Е. И., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

СЛОЖНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ КАК РЕЗУЛЬТАТ ЭВОЛЮЦИИ КАРИОТИПА У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМИ РЕЦИДИВАМИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

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

Цель работы. На основании серийных исследований охарактеризовать профили цитогенетических изменений у больных острыми лейкозами в рецидивах после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), оценить частоту встречаемости сложных (комплексных) кариотипов, клональной гетерогенности и их связь с режимами кондиционирования.

Материалы и методы. В исследование были включены 73 больных ОМЛ и ОЛЛ (35 женщин и 38 мужчин, в возрасте от 0,8 до 60 лет), которым была проведена алло-ТГСК в ПСПбГМУ им И.П. Павлова в период с 2009 по 2016 год. Изменения кариотипа в клетках костного мозга в посттрансплантационном рецидиве (ПТР) сравнивали с кариотипом, обнаруженным до алло-ТГСК. Медиана времени от ТГСК до ПТР была 87 дней (18–1280 дней). Миелоаблативный режим кондиционирования и кондиционирование со сниженной интенсивностью доз использовали у 39 (53%) и 34 (47%) пациентов соответственно.

Результаты и обсуждение. Изменения цитогенетического профиля в ПТР имели место у 29 (71%) больных ОМЛ и 23 (72%) ОЛЛ. Большинство из них касались структурных хромосомных аберраций, которые были свойственны 33 (45%) больным. У 14 (19%) пациентов было отмечено сочетание структурных и количественных аномалий кариотипа. Приобретение ≥3 новых аномалий хромосом, чаще несбалансированного характера, наблюдалось приблизительно у 1/3 больных в ПТР. Эволюция кариотипа в рецидивах после алло-ТГСК наблюдалась чаще в группе острых лейкозов (ОЛ) с неблагоприятными аберрациями хромосом на предтрансплантационном этапе (p=0,02), а также при использовании миелоаблативного режима кондиционирования (p=0,02). Сложный и сверхсложный кариотипы с ≥3 (СК≥3) и ≥5 (СК≥5) клоновыми аберрациями соответственно чаще регистрировали у больных ОЛ в ПТР, чем до алло-ТГСК (62% vs. 33%, p=0,03 для СК≥3 и 48% vs. 27%, p=0,008 для СК≥5). Обращало внимание частое формирование в ПТР сложных хромосомных обменов, в частности маркерных, производных хромосом, которые имели место у 48% больных ОМЛ и 52% больных ОЛЛ соответственно, что стало основанием для допущения значимой роли хромотрипсиса в этом процессе и поэтому нуждается в молекулярном подтверждении. Сложный кариотип с ≥3 аберрациями в ПТР у больных с неблагоприятными цитогенетическими профилями до алло-ТГСК наблюдали чаще, чем в благоприятной или промежуточной цитогенетических группах (81% vs. 39%, p=0,0002), причем преимущественно при ОМЛ (80% vs. 29%, p=0,001). Клональная гетерогенность с наличием ≥2 аномальных родственных клонов имела место у 6 (8%) больных до ТГСК и у 24 (33%) на этапе ПТР (p<0,0002).

Заключение. Изменение исходного кариотипа в ПТР является частым событием у больных острыми лейкозами. Сложный кариотип в ПТР более свойствен больным острыми лейкозами с неблагоприятной цитогенетикой. Формирование в ПТР сложных хромосомных обменов не исключает важное место в этих преобразованиях хромотрипсиса, что требует дальнейшего изучения с использованием молекулярных походов (SNP-array, NGS).

Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Зайцев Д. В., Роговая Ю. Д., Моторин Д. В., Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Богданов К. В., Горюнова Е. Н., Петров А. В., Вабищевич Р. И., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЗАЦИТИДИНА НА ПОСТКОНСОЛИДАЦИОННОМ ЭТАПЕ ТЕРАПИИ ОМЛ УВЕЛИЧИВАЕТ БРВ У МОБ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ НИЗКОЙ ГРУППЫ РИСКА И НЕ ВЛИЯЕТ НА ИСХОД В ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ГРУППЕ РИСКА

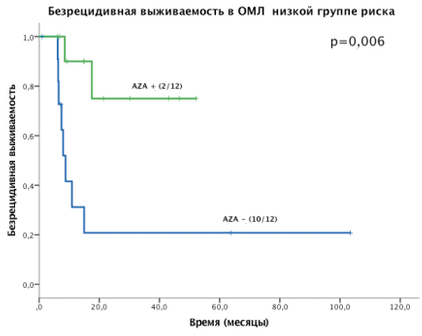
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России

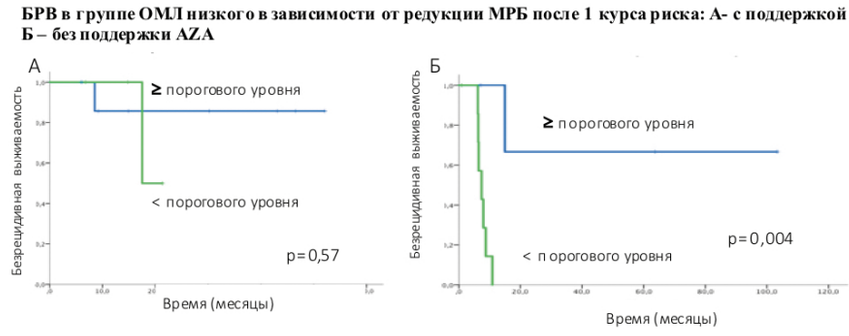
Введение. CBF-ОМЛ и ОМЛ с мутацией NPM1 относятся к группе благоприятного прогноза. Однако даже в данной группе частота рецидивов остается высокой. Определение уровня МОБ может позволить прогнозировать вероятность развития рецидива. Профилактика рецидива остается основной целью лечения пациентов с ОМЛ. Алло-ТКМ снижает риск рецидива. Однако токсичность данного метода лечения и низкая доступность HLA-совместимого донора могут перевесить имеющиеся преимущества в низкой и промежуточной группах риска в 1ПР. В связи с этим препараты с механизмами действия, альтернативными прямым цитотоксическим, могут иметь терапевтический потенциал на постконсолидационном этапе терапии.

Цель работы. Определить эффективность использования AZA для профилактики рецидивов при МОБ+ ПР у пациентов с низким риском и МОБ- с промежуточным риском ОМЛ после окончания ХТ.

Материалы и методы. Пациентам с *de novo* ОМЛ проводилась стандартная программная терапия «7+3», HiDAC. После завершения консолидации в исследование включено 43 пациента — 24 МОБ+ с низким и 19 МОБ- с промежуточным риском. Оценка NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ/MYH11 и WT1 проводилась методом RT-PCR. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Терапия AZA проведена 12 больным с низким и 7 с промежуточным риском. Количество курсов поддерживающей терапии сопоставимо в обеих группа: медиана 5 циклов (2–12), с удовлетворительной переносимостью. 19 пациентам проводилась терапия AZA (75 мг/м^2/д, 7 дней каждые 28 дней). 24 пациентам проводился мониторинг МОБ без поддерживающей терапии.

Результаты и обсуждение. Перед началом исследования уровень МОБ в обеих группах низкого риска не отличался и составлял соответственно 0,01% (0,001–2,94% и 0,001–3,8%). Медиана наблюдения





составила 10 мес (2–103). В течение 10 мес только у 1/12 пациентов, получавших терапию AZA, развился рецидив через 8,5 мес. Тогда как в группе без AZA у 7/12 пациентов был диагностирован рецидив (p=0,03). БРВ была короче в группе без терапии AZA (8,7 мес против недостижения медианы, p=0,006). Пороговый уровень (ПУ) редукции после 1 курса, прогнозирующий рецидив, составил 3,7 lg для NPM1, 2,4 lg для RUNX1-RUNX1T1 и 50 копий для CBFβ/MYH11. Медиана БРВ не была достигнута по сравнению с 7,9 мес (p=0,003). У 8/8 пациентов с уровнем редукции МОБ после индукции менее ПУ в последующие 24 мес развился рецидив без терапии AZA. В группе пациентов, получавших терапию AZA, частота рецидивов не зависела от достижения ПУ редукции МОБ (p=0,57). В промежуточной группе риска снижение уровня WT1 после индукционного курса было >2 lg, а после окончания консолидации уровень составлял <250 копий/10⁴ABL. Поддерживающая терапия AZA у пациентов с МРБ-негативным промежуточным риском не улучшала БРВ (p=0,84).

Заключение. Улучшение БРВ в группе пациентов низкого риска с низким уровнем МОБ после консолидации может быть достигнуто при проведении поддерживающей терапии AZA, в том числе для пациентов с недостаточно глубоким ответом после первого курса терапии. Напротив, поддерживающая терапия AZA не влияла на БРВ пациентов промежуточного риска.

Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Яцык Г. А., Киреева А. А., Пырикова О. В., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Конова З. В., Ахмедов М. И., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ РТПХ С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартом лечения многих больных злокачественными заболеваниями системы крови. Одним из наиболее тяжелых осложнений посттрансплантационного периода является острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника. На сегодняшний день в общепринятые диагностические критерии острой РТПХ с поражением кишечника входит только лишь объем стула за сутки, что не всегда позволяет своевременно установить диагноз и начать иммуносупрессивную терапию.

Цель работы. Изучить возможность применения ультразвукового исследования кишечника для диагностики острой РТПХ с поражением кишечника.

Материалы и методы. Проспективное исследование включило 50 больных после алло-ТГСК. Клинические признаки острой РТПХ с поражением кишечника (диарея более 500 мл/сут) были у 40 пациентов. Контрольная группа включала 10 больных после алло-ТГСК, у которых отсутствовали признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Всем больным проводили ультразвуковое исследование толщины стенки кишечника. Все больные, включенные в наш анализ, были разделены на 3 группы: больные с острой РТПХ, пациенты с диареей иного генеза и группа контроля.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у больных с острой РТПХ стенки всех отделов кишечника были значимо толще по сравнению с контрольной группой и с больными диареей, не связанной с РТПХ. Более того, толщина стенки слепой кишки более 3,25 мм у больных после алло-ТГСК с объемной диареей достоверно ассоциировалась с развитием острой РТПХ. Данные ROC-анализа представлены на рисунке 1.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что толщина стенки слепой кишки более 3,25 мм у пациентов после алло-ТГСК с объемной диареей может быть диагностическим признаком развития острой РТПХ с поражением кишечника.

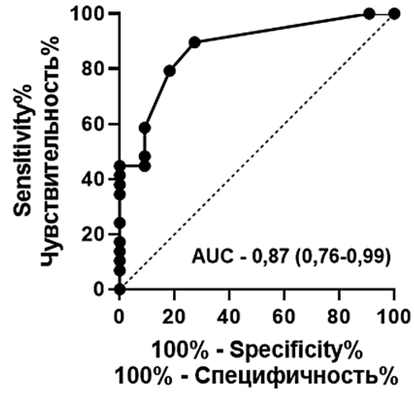


Рисунок 1. Вероятность развития острой РТПХ с поражением кишечника в зависимости от толщины стенки слепой кишки.

Зарубина К. И., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Сурин В. Л., Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Троицкая В. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА TP53 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутации гена TP53 редкое генетическое событие у взрослых больных ОЛЛ и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

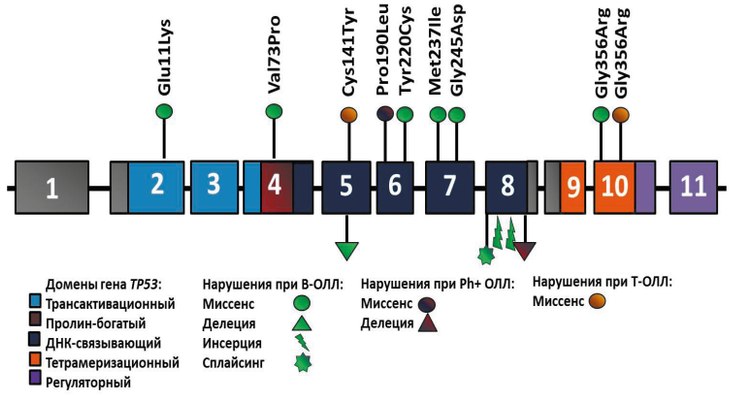
Цель работы. Оценить частоту, спектр и характер мутаций TP53 у взрослых пациентов ОЛЛ и определить их влияние на прогноз заболевания на протоколах российских многоцентровых исследований.

Материалы и методы. Включено 165 взрослых пациентов: 84 В-ОЛЛ, м:ж (39:45), Me возраста 31 год (17–59); 55 Т-ОЛЛ, м:ж (38:17), Me возраста 27 лет (16–53); 26 Ph+, м:ж (10:16), Me возраста 34 года (23–72). Лечение по протоколу ОЛЛ-2016 проводили 99 пациентам, по ОЛЛ-2009 43 (двоим с ИТК в связи с Ph+) и 23 по ОЛЛ-2012 (для Ph+). Me наблюдения — 18,1 мес (0,57–129,5). Анализ TP53-MUT проводили секвенированием по Сэнгеру в экзонах 2–10.

Результаты и обсуждение. TP53-MUT выявлены у 8,4% (14/165). Наибольшее число мутаций 11,9% (10/84) обнаружено у больных В-ОЛЛ, 3,6% (2/55) у Т-ОЛЛ и 7,7% (2/26) у Ph+ ОЛЛ. Выявлено 9 миссенс-мутаций, 2 делеции, 2 инсерции и 1 сплайсинговая. Все мутации гетерозиготные и носят клональный характер. Ни у одного больного не выявлено две мутации одновременно. Распределение мутаций внутри гена представлено на рисунке 1. Мутации в основном локализованы в ДНК-связывающем домене 71,4% (10/14), все они согласно программам Mutation Taster, fathmm, PROVEAN, PolyPhen-2 и базе данных ncbi.nlm.nih.gov/clinvar, прогнозирующим функциональные последствия несинонимичных замен, относятся к патогенным (нарушающим функции TP53) и ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени (Л-Ф). 70% (7/10) патогенных мутаций были выявлены при В-ОЛЛ. Клиническое значение оставшихся 4 мутаций неопределенно, они также ассоциированы с Л-Ф. У 5 больных статус гена TP53 оценивали в ремиссии на образцах костного мозга (к.м.) (n=4), крови (n=1), к.м. после алло-ТКМ (n=2), в тканях некроветворного происхождения (буккальный эпителий) (б.э.) (n=3). У 4 из 5 TP53-MUT детектировались в неопухолевых клетках (к.м. в ремиссии и б.э.). В анализ включены только больные В-ОЛЛ с TP53-MUT (n=10) и TP53-WT (n=74) ввиду достаточного количества больных в группах сравнения. Группы TP53-WT и TP53-MUT сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам. Различия определялись между ИФТ характеристиками бластных клеток

и кариотипом: для TP53-MUT был характерен B-I вариант (p=0,003), для TP53-WT B-II (p=0,007), для TP53-MUT характерен комплексный кариотип (p=0,003). Достижение ПР значимо выше в группе TP53-WT — 86,5% vs 60% TP53-MUT (p=0,035). Смерть в индукции и в ремиссии значимо не отличались. При оценке влияния TP53-MUT на параметры ОВ, БРВ, ВРР учитывались только патогенные мутации. Больные TP53-MUT имели худшие показатели 3-у ОВ vs TP53-WT (50 vs 82,2%; p = 0,033), при этом БРВ и ВРР значимо не отличались.

Заключение. TP53-MUT чаще выявляются при В-ОЛЛ (11,9%) по сравнению с Т и Ph+ и связаны с худшими показателями ОВ и меньшей частотой ПР при лечении по протоколам ОЛЛ-2009 и -2016. Детекция TP53-MUT в неопухолевых клетках позволяет предположить наследственный характер мутаций и в этом случае рассматривать лейкемию как проявление синдрома Л-Ф. Эти результаты имеют важное значение для понимания генетического патогенеза ОЛЛ.



Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Щецова О. О., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Яцык Г. А., Савченко В. Г.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОКОЛА CNS-2015 У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦНС (ПДВККЛ ЦНС)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

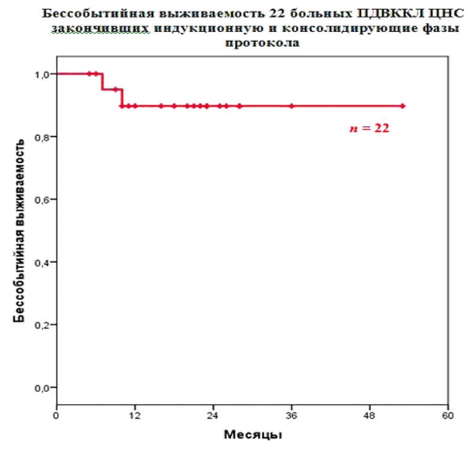
Введение. Достоверно увеличить бессобытийную и общую выживаемость ПДВККЛ ЦНС стало возможным только после применения высокодозной консолидации (режим ТВС с включением высоких доз тиотепы, бусульфана и циклофосфамида) [A. Omuro et al., 2015]. Рациональность поддерживающей терапии первичной ПДВККЛ ЦНС изучается. Первые позитивные результаты разработанного нами в 2015 году протокола CNS-2015 и включавшего в себя 3 этапа терапии: первичная индукция (схема R-MPV), последующая консолидация (режим ТВС + трансплантация ауто-ГСКК) и поддерживающая терапия (темозоламид в дозе 150 мг/м^2 — 5 дней каждые 3 месяца в течение 2-х лет), потребовали увеличения числа больных и сроков наблюдения для окончательной оценки эффективности и токсичности.

Цель работы. Представить промежуточные результаты протокола CNS-2015 у больных ПДВККЛ ЦНС.

Материалы и методы. В период с июля 2015 по ноябрь 2019 года в проспективное исследование CNS-2015 было включено 25 пациентов с впервые установленным диагнозом ПДВККЛ ЦНС. Медиана возраста составила 45 лет (18–62). Соотношение мужчины: женщины = 16:9. У 3 (12%) пациентов соматический статус соответствовал ≥2 баллов по шкале ECOG. Согласно критериям прогностической шкалы MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center): 23 (92%) больных были отнесены к 1-му классу и 2 (8%) больных — ко 2-му классу. Эффективность терапии оценивалась посредством МРТ головного мозга на всех этапах лечения и в контрольные сроки после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Полностью выполнен протокол CNS-2015 у 22 больных. На момент ауто-ТГСК 17 (77%) пациентов были в полной ремиссии и 5 (23%) пациентов в частичной ремиссии. После завершения высокодозной консолидации и ауто-ТГСК все 22 пациента достигли полной ремиссии. Гематологическая токсичность 3–4-й степени наблюдалась только после высокодозной химиотерапии у всех 22 пациентов (100%): медиана восстановления числа лейкоцитов составила 10 дней (8–16); числа тромбоцитов — 14 дней (9–23). При медиане наблюдения 19 месяцев (2–52) 20 пациентов находятся в полной ремиссии заболевания (рис.). В сроки +4 и +5 месяц после ауто-ТГСК у 2 больных был констатирован ранний рецидив заболевания. Эффект при применении второй линии ХТ и лучевой терапии оказался кратковременным, и оба пациента погибли. Троим больным терапия продолжается. Всем больным в ПР проводится поддерживающая терапия темозоломидом после контрольного обследования. Полностью завершили поддерживающую терапию 4 больных.

Заключение. Протокол CNS-2015 продемонстрировал высокую эффективность и приемлемую токсичность у больных ПДВККЛ ЦНС моложе 65 лет, без тяжелых неврологических дефектов и сопутствующей патологии. Учитывая развитие ранних рецидивов (8% случаев), рациональным является дальнейшая интенсификация режимов индукции и поддерживающей терапии.



Звягин И. В., Фомченкова В. Е., Комеч Е. А., Жогов В. В., Благов С. Л., Лебедев Ю. Б., Чудаков Д. М., Масчан М. А.

АНАЛИЗ КЛОНАЛЬНОГО РЕПЕРТУАРА Т-ЛИМФОЦИТОВ РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ВВЕДЕНИЕМ ФРАКЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПАМЯТИ ДОНОРА

НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева;
ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»

Введение. Деплеция αβТ-лимфоцитов в трансплантате позволяет значительно снизить риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при ТГСК от родственного донора с неполной совместимостью по МНС. Вместе с тем деплеция зрелых Т-лимфоцитов трансплантата приводит к длительному периоду восстановления защитных функций системы адаптивного иммунитета. Одним из способов снижения риска и длительности посттрансплантационных осложнений, связанных с иммунодефицитом реципиента в этот период, является инфузия фракции зрелых Т-лимфоцитов памяти донора. Безопасность такого подхода с точки зрения риска развития РТПХ продемонстрирована ранее. Однако остается неизученной структура репертуара Т-лимфоцитов реципиента в период иммунореконституции, клональный состав и динамика Т-клеток донора памяти в организме реципиента.

Цель работы. Работа направлена на характеристику клонального репертуара Т-лимфоцитов реципиента после аллогенной ТГСК с деплецией αβТ-лимфоцитов и введением фракции Т-лимфоцитов донора, обедненной по CD45RA-экспрессирующим клеткам.

Материалы и методы. Для реконструкции и анализа Т-клеточных репертуаров образцов клеток используется разработанная при участии авторов технология, включающая метод подготовки библиотек кДНК ТКР и набор программного обеспечения для обработки и анализа данных высокопроизводительного секвенирования библиотек ТКР. Проведен анализ характеристик репертуара образцов периферической крови реципиентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями (n=25) в нескольких временных точках (d60, d120–180 и d360) с инфузией CD45RA-деплецированных клеток донора и без таковой. Реконструированы репертуары образцов трансплантата до деплеции αβТ-лимфоцитов, тотальной фракции и отдельных субпопуляций зрелых Т-клеток памяти донора.

Результаты и обсуждение. Клональное разнообразие Т-лимфоцитов реципиента в течение полугода после аллогенной ТГСК резко снижено, нарастает по мере восстановления тимусной продукции, не достигая, однако, нормальных значений у большой доли реципиентов через год после ТГСК. Введение Т-лимфоцитов памяти донора не оказывает существенного влияния на показатель клонального разнообразия. Вместе с тем клоны Т-лимфоцитов памяти обеих субпопуляций (хелперной и цитотоксической) вносят вклад в репертуар реципиента, достигая существенной доли от общего числа Т-клеток периферической крови. Большая часть таких клонов прослеживается спустя 4–6 месяцев после введения.

Заключение. Часть клонов Т-лимфоцитов памяти донора при аллогенной ТГСК с деплецией αβТ-клеток вносит значимый вклад в Т-клеточный репертуар реципиента в течение длительного срока периода восстановления, что позволяет предполагать эффективность данного подхода для снижения риска посттрансплантационных осложнений. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №19-015-00551.

Зозуля Н. И., Свирин П. В., Андреева Т. А., Петров В. Ю., Константинова В. Н., Осмульская Н. С., Перина Ф. Г., Попова Н. А., Мамаев А. Н., Коняшина Н. И., Климова Н. И., Вдовин В. В., Шиллер Е. Э.

13-ЛЕТНИЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ИНДУКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

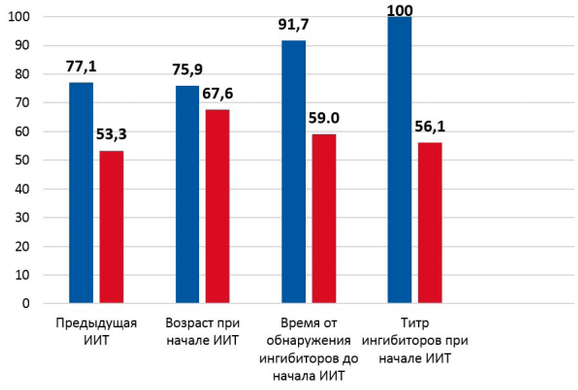
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является единственным методом лечения с доказанной способностью элиминировать ингибиторы у пациентов с гемофилией А. Определены прогностически неблагоприятные факторы для успеха ИИТ: возраст пациентов к моменту начала высокодозной терапии старше 7 лет, время от обнаружения ингибитора до начала терапии более 2-х лет, стартовый титр ингибитора ≥10 БЕ, а также предыдущие неуспешные попытки достижения толерантности.

Цель работы. Оценка эффективности ИИТ у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы. В период с 2006 года до октября 2019 года 73 пациента с гемофилией А с титром ингибитора к FVIII ≥0,6 БЕ получали первичную (1-й линии) или повторную (2-й линии) ИИТ плазматическими концентратами FVIII/VWF в соответствии с Боннским протоколом. 63 пациента завершили ИИТ. Завершение ИИТ было определено как одно из следующего: достижение полного успеха (титр ингибитора <0,6 БЕ, нормализация времени восстановления ≥66% и периода полужизни FVIII ≥6 часов) или завершение 36-месячного периода наблюдения. Частичным успехом считалось достижение 2-х из трех лабораторных критериев, частичным ответом — одного из трех. ИИТ считалась неуспешной в случае отсутствия достижения хотя бы одного критерия в течение 36 месяцев наблюдения. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение. Несмотря на наличие неблагоприятных прогностических факторов для успеха ИИТ у 88,9% (56/63) больных, полная иммунологическая толерантность была достигнута у 66,7% больных в общей группе (табл. 2). Медиана времени достижения критериев успеха составила: до достижения отрицательного титра ингибитора (<0,6 БЕ) у 45 больных — 2,4 (0,0–27,4) мес., до нормализации восстановления FVIII (≥66%) у 44 больных — 4,2 (0,0–25,9) мес, до нормализации периода полувыведения FVIII (≥6 часов) у 42 больных — 10,5 (2,4–28,0) месяца. Элиминация ингибитора была достигнута, в том числе и у пациентов с наличием прогностически неблагоприятных факторов (диаграмма). Среднемесячная частота развития кровотечений снижалась более чем в 10 раз после достижения отрицательного титра ингибитора. Рецидивов повторного появления ингибитора не наблюдалось.



Заключение. ИИТ у больных с ингибиторной формой гемофилии А с использованием плазматических концентратов FVIII/VWF эффективна, в том числе при наличии неблагоприятных прогности-

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики больных, получавших ИИТ

Показатель	Пациенты с низким ответом (n = 15)	Пациенты с высоким ответом (n = 48)	Все участники (n = 63)
Возраст при обнаружении ингибиторов [лет], медиана (диапазон)	11,18 (1,01–44,21)	2,80 (0,63–5,69)	3,32 (0,63–56,69)
Возраст при начале ИИТ [лет], медиана (диапазон) Дети (<8 лет) / взрослые (≥18 лет)	20,71 (1,29–56,91) 7 / 8	6,54 (0,82–58,82) 34 / 14	8,26 (0,82–58,82) 41 / 22
Предшествующая терапия ИИТ, n (%) Да Нет	 1 (6,7%) 14 (93,3%)	 14 (29,2%) 34 (70,8%)	 15 (23,8%) 48 (76,2%)
Титр ингибиторов при начале ИИТ, БЕ, медиана (диапазон)	0.6 (0,0–3,9)	23,0 (0,3–9736,0)	16,20 (0,0–9736,0)
≥2 лет между обнаружением ингибиторов и началом ИИТ, n (%)	9 (60,0%)	30 (62,5%)	39 (61,9%)
Возраст ≥7 лет при начале ИИТ, n (%)	11 (73,3%)	23 (47,9%)	34 (54,0%)
Титр ингибиторов ≥10 БЕ при начале ИИТ, n (%)	0 (0%)	41 (85,4%)	41 (65,1%)
Пациенты с ≥1 неблагоприятным прогностическим фактором, n (%)	11 (73,3%)	45 (93,7%)	56 (88,9%)
Неблагоприятные прогностические факторы у каждого пациента, n (%) 0 1 2 3 4	 4 (26,7%) 2 (13,3%) 8 (53,3%) 1 (6,7%) 0 (0%)	 3 (6,3%) 12 (25,0%) 11 (22,9%) 14 (29,2%) 8 (16,7%)	 7 (11,1%) 14 (22,2%) 19 (30,2%) 15 (23,8%) 8 (12,7%)

Таблица 2. Результаты проведения ИИТ

Критерии успеха ИИТ	Достигшие пациенты, n (%)		
	пациенты с низким титром ингибитора (n = 15)	пациенты с высоким титром ингибитора (n = 48)	все участники (n = 63)
Полный успех 1-я линия ИИТ (n = 48) 2-я линия ИИТ (n = 15)	14 (93,3%) 13 (92,9%) 1 (100%)	28 (58,3%) 22 (64,5%) 6 (42,8%)	42 (66,7%) 35 (72,9%) 7 (46,7%)
Частичный успех 1-я линия ИИТ 2-я линия ИИТ	1 (6,7%) 1 (7,1%) 0 (0%)	1 (2,1%) 1 (2,9%) 0 (0%)	2 (3,2%) 2 (4,2%) 0 (0%)
Частичный ответ 1-я линия ИИТ 2-я линия ИИТ	0 (0%) - -	1 (2,1%) 0 (0%) 1 (7,1%)	1 (1,6%) 0 (0%) 1 (6,7%)
Неэффективность ИИТ 1-я линия ИИТ 2-я линия ИИТ	0 (0%) - -	16 (33,3%) 9 (26,5%) 7 (50,0%)	16 (25,4%) 9 (18,8%) (46,7%)

ческих факторов: у 71,4% (45/63) больных элиминация ингибитора была достигнута через 2,4 месяца (медиана), у 66,7% (42/63) пациентов был достигнут полный успех через 10,5 месяца (медиана). При достижении титра ингибитора <0,6 БЕ отмечается значимое улучшение клинического течения заболевания со снижением частоты возникновения геморрагических эпизодов в 10 раз.

Казарина Е. В., Рехтина И. Г., Столяревич Е. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Менделеева Л. П.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОБРАТИМОСТИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ КАСТ-НЕФРОПАТИЕЙ

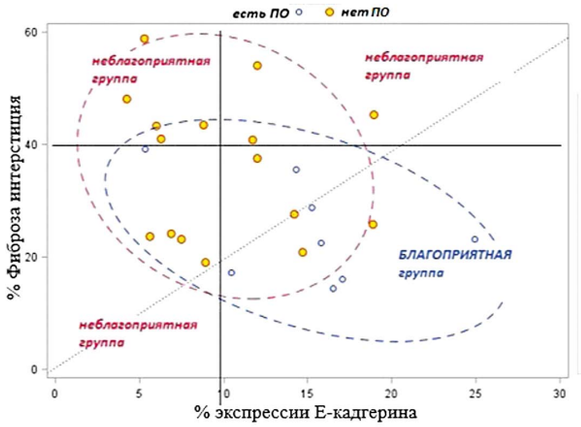
[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ

Введение. Миеломная каст-нефропатия (МКН) — основная причина острого повреждения почек (ОПП) у больных множественной миеломой (ММ). В 8–9% случаев развивается тяжелое ОПП, требующее проведения диализа. Современные программы химиотерапии (ХТ) позволяют получить гематологический ответ (ГО) у большинства пациентов. Однако почечный ответ (ПО) у больных на диализе составляет лишь 21–48%. Причина отсутствия ПО, а также предикторы обратимости ОПП не установлены.

Цель работы. Выявить морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) предикторы обратимости ОПП с потребностью в диализе у больных МКН на основании исследования нефробиоптатов.

Материалы и методы. Включено 42 пациента с впервые диагностированной ММ с 3-й стадией ОПП (AKIN, 2012) и гистологически подтвержденной МКН. Диагноз ММ, ГО и ПО установлены в соответствии с критериями IMWG, 2016. Медиана возраста составила 57 лет (38–74). Биопсию почки выполняли до начала ХТ. В нефробиоптатах полуколичественно оценивали выраженность острого канальцевого повреждения, тубулярной атрофии и фиброза интерстиция (ИФТА), а также распространенность экспрессии ИГХ-маркеров: Е-кадгерина, виментина, α-гладкомышечного актина (α-ГМА). Методом компьютерной морфометрии измеряли площадь ИФТА, клеточной воспалительной инфильтрация и экспрессии ИГХ-маркеров. У 7(16%) больных проведена консервативная терапия ОПП, у 35(84%) — диализ. Индукционная терапия ММ у 29(69%) больных включала бортезомиб, у 11(26%) пациентов использовали другие режимы ХТ. 2(5%) пациента умерли до начала ХТ

Результаты и обсуждение. ГО был достигнут у 25 (60%) больных, ПО — у 19 (45%). У 3 (7%) пациентов ПО наблюдался после коррекции дегидратации до начала ХТ, у остальных 16 (38%) — лишь при достижении ГО. При диализзависимом ОПП высокая степень ИФТА диагностирована у 68% пациентов, при консервативно-курабельной стадии — у 29%. У 18 больных на диализе достигнут ГО, из них ПО наблюдали в 11 (61%) случаях, отсутствие — в 7 (39%) (табл.). Процент склерозированных клубочков статистически значимо не различался. Медиана количества белковых цилиндров оказалась равной. Острое канальцевое повреждение было выявлено у всех пациентов. Более чем в 50% случаев в обеих группах преобладала 2-я степень повреждения (25–50% от эпителия канальцев). У пациентов с ПО медиана площади ИФТА оказалась почти в 2 раза меньше. При ИГХ-исследовании получено, что площадь экспрессии Е-кадгерина значимо больше у пациентов с ПО на ХТ. Значимых различий в экспрессии виментина и α-ГМА выявлено не было. С помощью двумерного дискриминантного анализа разработана эвристическая прогностическая модель и создано логическое правило, которое позволяет определить неблагоприятную группу по достижению ПО. При площади экспрессии Е-кадгерина менее 10% и ИФТА более 40% достижение ПО маловероятно: отношение шансов получения ПО в благоприятной группе по отношению к неблагоприятной составляет 24,5. Вероятность недостижения ПО в неблагоприятной группе составляет 93,3% (рис.).



Заключение. Вероятность обратимости тяжелого ОПП вследствие МКН определяется выраженностью морфологических изменений в почках и эффективностью ХТ.

Показатели	Пациенты с гематологическим ответом (n=18)		p
	с почечным ответом (n=11)	без почечного ответа (n=7)	
Процент склерозированных клубочков	4,8% (0–33,3)	3,5% (0–40)	0,84
Количество цилиндров в поле зрения	6,4 (1,3–36,5)	6,4 (4–31)	0,69
Степень острого канальцевого повреждения	1 ст–у 23%; 2 ст–53%; 3–24%	1 ст–33%; 2 ст–50%; 3ст–17%	0,87
Степень тубулярной атрофии	1 ст–53%; 2 ст–47%; 3 ст–0%	1 ст–17%; 2 ст–50%; 3ст.–33%	0,03
Площадь клеточной воспалительной инфильтрации от интерстиция	6,3% (0–22,6)	4,7% (2,6–17,5)	0,15
Площадь фиброза интерстиция (полуколичественно)	1 ст–50%; 2 ст–50%; 3ст–0%	1 ст–0%; 2 ст–71%; 3ст–29%	0,008
Площади фиброза интерстиция (количественно)	24,9% (12,9–39,3)	45,9% (19,1–59)	0,001
Процент проксимальных канальцев экспрессирующих Е-кадгерин	26,9% (15,3–41,2)	11,5% (0–15,8)	0,002
Площадь экспрессии Е-кадгерина от тубуло-интерстиция	15,9% (5,4–24,8)	7,1% (4,2–12)	0,006
Процент дистальных канальцев экспрессирующих Е-кадгерин	32,6% (23,6–48,9)	40,6% (9,1–62,5)	0,62
Площадь экспрессии виментина от площади тубуло-интерстиция	22,9% (6,3–43,9)	23,5% (11,1–48,4)	0,78
Площадь экспрессии α-ГМА от площади тубуло-интерстиция	33,5% (14,9–56,5)	47,5% (30,6–64,2)	0,24

Калашникова О. Б., Шмидт Д. И., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Иванова М. О., Дарская Е. И., Лепик К. В., Афанасьев Б. В.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

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

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний. Несмотря на внедрение новых агентов, изменивших парадигму лечения ХЛЛ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным потенциально излечивающим методом для пациентов из группы высокого риска. Однако, алло-ТГСК несет в себе риск тяжелых осложнений и смерти. Таким образом, оптимизация процесса алло-ТГСК является актуальной проблемой.

Цель работы. Оценить факторы, влияющие на общую и беспрогрессивную выживаемость после ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 25 пациентов, 20 мужчин и 5 женщин, с диагнозом ХЛЛ, получившие

алло-ТГСК в ПСПбГМУ им. Павлова в период с 2006 по 2019 г. Медиана возраста составила 48 лет (33–66). У 8 пациентов (32%) наблюдалась потеря функции TP53, 5 пациентов (20%) имели del11q, 12 пациентов (48%) имели неблагоприятный кариотип. Цитогенетическое обследование не было выполнено у 1 пациента. Мутационного статуса VH-генов исследован у 4 пациентов: у всех выявлен немутированный вариант IGHV. У 1 пациента наблюдался синдром Рихтера. Медиана линий терапии до ТГСК составила 3 (1–8). Перед трансплантацией полный ответ констатирован у 4 пациентов, частичный — у 11 пациентов, стабилизация заболевания — у 2 пациентов, прогрессирование — у 8 пациентов. У 9 пациентов в качестве bridge-терапии использовались новые агенты (8 пациентов получали ибрутиниб, 1 пациент — венетоклакс). До ТГСК у 12 пациентов наблюдалась устойчивость к химиоиммунотерапии (ХИТ) и у 2 пациентов — к ибрутинибу.

Результаты и обсуждение. ТГСК от полностью совместимых родственных доноров выполнена 9 пациентам (36%), 16 пациентам (64%) выполнена трансплантация от неродственного донора (12 полностью совместимых, 4 частично совместимых). Большинство пациентов получили режим кондиционирования, основанный на флударабине и бендамустине (68%, n=17). Посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ) использовался в качестве профилактики острой реакции трансплантат против хозяина (оРТПХ) у 15 пациентов. У 18 пациентов (72%) развилась оРТПХ. Из них у 13 (52%) пациентов — 1–2-й стадии и у 5 (20%) пациентов — 3–4-й стадии. Медиана наблюдения составила 21 мес. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 29 мес. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 64%. Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость — 56%. Смертность, не связанная с рецидивом, составила 20% (n=5). Факторами, значимо влияющими на ОВ при однофакторном анализе, являлись применение ибрутиниба до ТГСК (p=0,0369), лучший ответ на ТГСК (p=0,0002), оРТПХ 3–4-й стадии (p=0,0002), статус заболевания на момент ТГСК (p=0,0033), ПТ-ЦФ (p=0,0398).

Заключение. Алло-ТГСК является возможным методом лечения для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфолейкозом. Статус заболевания перед трансплантацией — важный потенциально модифицируемый прогностический фактор. Флударабин и бендамустин вместе с режимами профилактики РТПХ, основанными на циклофосфамиде, улучшают выживаемость. Смертность, не ассоциированная с рецидивом, является важнейшей проблемой в данной группе пациентов.

Князюк Н. Ф., Капорская Т. С., Петрова Л. М.

РЕАЛИЗАЦИЯ КОНЦЕПЦИИ ПРЕДСКАЗУЕМОГО КАЧЕСТВА В ГЕМАТОЛОГИИ: ОПЫТ ГБУЗ «ИОКБ»

ГБУЗ «ИОКБ», Иркутск

Введение. Применение современных методов менеджмента качества позволяет оказывать медицинскую помощь по профилю «гематология» на уровне мировых стандартов. Речь идет о внедрении системы управления, основанной на требованиях международного стандарта ISO 9001:2015. «Предсказуемое (встроенное) качество» — система организационных мер, направленных на недопущение выполнения некачественной с точки зрения пациента услуги, основывается на стандартизации.

Цель работы. Представить основные разработки, применяемые в гематологическом отделении ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» (ГБУЗ «ИОКБ»), которые являются универсальными и могут быть использованы для улучшения деятельности любой медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «гематология».

Материалы и методы. Наше исследование проводилось на базе гематологического отделения ГБУЗ «ИОКБ». Использованы данные анализа действующей системы менеджмента качества, данные внутреннего и внешнего аудита.

Результаты и обсуждение. В 2019 г. отделение гематологии успешно прошло сертификацию на соответствие требованиям ISO 9001:2015. Основой системы менеджмента качества стала стандартизация, которая охватывала деятельность отделения на всех этапах оказания медицинской помощи. 1. Стандарты обеспечения кадрами. Разработаны и внедрены процессы поиска и подбора персонала, адаптации введение в должности. Определены и документированы основные компетенции персонала на всех уровнях. 2. Стандарты и порядки оказания медицинской помощи, применение на постоянной основе актуальных версий. 3. Стандарты оснащения в соответствии с Порядками оказания МП. Мониторинг сроков метрологического контроля оборудования. 3. Стандарты информированных добровольных согласий на все медицинские услуги отделения. 4. Стандарты технологии оказания медицинских услуг с описанием действий медицинских работников, включая идентификацию пациента и выполнение всех этапов медицинской помощи. 5. Стандартные операционные процедуры. В первую очередь разрабатывались СОП для наиболее критических разделов деятельности отделения: «Порядок организации и проведения аутотрансплантации стволовых кроветворных» и др. 6. Стандарты протоколов на все медицинские услуги по перечню были разработаны, согласованы и утверждены главным врачом, после чего размещены в МИС «Ариадна». 7. Стандарты формуляров расходных веществ на каждую медицинскую услугу позволит перейти к этапу списания и формирования заявки в автоматическом режиме по мере оказания медицинской помощи. 8. Стандарты протоколов контроля качества медицинской помощи автоматизированы и позволили проводить экспертную оценку заведующей отделением в 100% законченных случаев с детальной оценкой по критериям, заложенным в приказе МЗ 203-н.

Заключение. Результатом внедрения концепции предсказуемого качества стало достижение целевого коэффициента качества — 0,99; повышение коэффициента удовлетворенности потребителей до 0,95 по результатам социологического опроса; снижение несоответствий и исключение дефектов в оказании медицинской помощи до минимума.

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одной из основных причин неудач трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является рецидив заболевания. Выявление пациентов с высоким риском рецидива после алло-ТГСК и последующее назначение им превентивной посттрансплантационной терапии может способствовать улучшению клинического исхода заболевания. Одним из предикторов рецидива при острых лейкозах может быть минимальная остаточная болезнь (МОБ), определяемая методом многоцветной проточной цитофлюорометрии (МПЦ).

Цель работы. Оценить прогностическую значимость МОБ статуса, определенного у больных острыми лейкозами перед алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента с ОМЛ и 25 пациентов ОЛЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с июля 2016 по октябрь 2019 года. Все пациенты были в первой полной морфологической ремиссии перед алло-ТГСК. Медиана наблюдения за пациентами составила 14 (2–37,5) месяцев для ОМЛ и 8 (1–20,5) — для ОЛЛ. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Образцы костно-

го мозга перед алло-ТГСК были исследованы с помощью 6-цветной МПЦ (BD FACS Canto II, США). У всех пациентов остаточные лейкемические клетки определялись методом «пустых мест» как популяция клеток, отличающаяся от нормальных паттернов экспрессии антигенов на определенных клеточных линиях гемопоэза, в сочетании с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом (ЛАИФ), выявленным в дебюте заболевания. МОБ-положительный статус (МОБ+) определялся при пороговом количестве остаточных лейкемических клеток более 0,01%. Вероятность общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась по методу Каплана — Мейера. Для сравнения двух кривых применялся log-ранк тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05.

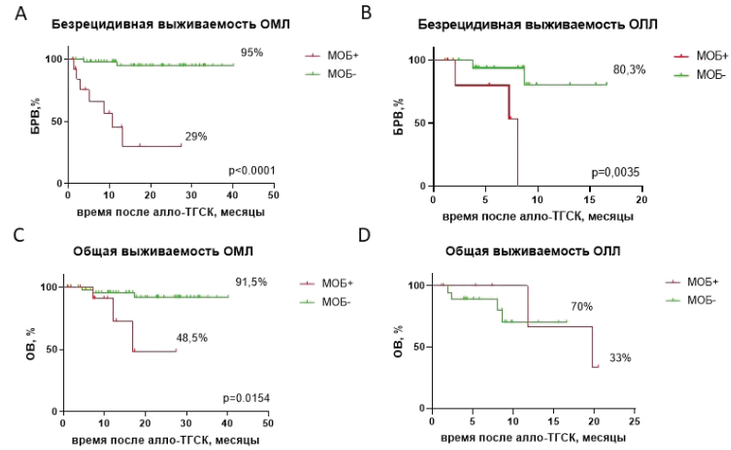
Результаты и обсуждение. У 14 пациентов с ОМЛ (22,2%) и 6 (24%) с ОЛЛ перед алло-ТГСК был выявлен МОБ+ статус. Впоследствии у 7 МОБ+ ОМЛ (50%) и у 3 МОБ+ ОЛЛ (50%) был констатирован рецидив заболевания. У 2 из 49 МОБ негативных (МОБ-) пациентов с ОМЛ (4,08%) и у 2 из 19 МОБ- ОЛЛ (10,5%) также был диагностирован рецидив. При статистическом анализе выявлены различия между МОБ+ и МОБ- пациентами: МОБ+ статус оказал влияние на безрецидивную выживаемость как у пациентов с ОМЛ (29% против 95%, p <0,0001, рис. 1A), так с ОЛЛ (p = 0,0035, рис. 1B). Общая выживаемость МОБ+ пациентов с ОМЛ была хуже, чем у МОБ- ОМЛ (48,5% против 91,5%, p=0,0154, рис. 1C). ОВ у МОБ+ ОЛЛ значимо не отличалась от МОБ- ОЛЛ (33% против 70%, рис. 1D).

Заключение. В нашем исследовании МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК оказал влияние на ОВ и БРВ пациентов с ОМЛ и на БРВ пациентов с ОЛЛ после трансплантации. Таким образом, определение МОБ является необходимым исследованием перед алло-ТГСК и может помочь выявить группу больных ОЛ, которым необходимо проведение превентивной посттрансплантационной терапии.

Таблица 1. Характеристики пациентов

	МОБ+		МОБ-	
	ОМЛ (n=14)	ОЛЛ (n=6)	ОМЛ (n=49)	ОЛЛ (n=19)
Тип донора, n (%)				
• родственный полностью совместимый	5 (35.7%)	1 (16,7%)	18 (36.8%)	2 (12.5%)
• неродственный полностью совместимый	4 (28.6%)	2 (33,3%)	14 (28.6%)	5 (31.3%)
• неродственный частично совместимый	2 (14.3%)	2 (33,3%)	8 (16.3%)	6 (37.5%)
• гаплоидентичный	3 (21.4%)	1 (16,7%)	9 (18.3%)	6 (18.7%)
Режим кондиционирования, n (%)				
• миелоаблативный	6 (42.8%)	4 (80%)	18 (36.8%)	7 (36.8%)
• пониженной интенсивности	8 (57.2%)	2 (20%)	31 (63.2%)	12 (63.2%)
Источник трансплантата, n (%)				
• костный мозг	7 (50%)	3 (50%)	26 (55.3%)	5 (26.3%)
• периферические стволовые клетки	7 (50%)	3 (50%)	23 (44.7%)	14 (73.7%)

Рисунок 1. Прогностическая значимость МОБ перед алло-ТГСК



Кохно А. В., Красильникова А. Е., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМ ПРАЙМИНГОМ У БОЛЬНЫХ МДС С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (МДС-ИБ) И ОМЛ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эффективность терапии гипометилирующими препаратами МДС составляет около 60%, при этом полные ремиссии (ПР) достигаются в 20–30%. Проведение терапии по программе «7+3» у этих больных сопровождается высокой ранней летальностью и непродолжительностью ремиссии. Добавление в режимы химиотерапии (ХТ) гипометилирующих агентов повышает ее эффективность. С 2016 года в НМИЦ гематологии начато исследование эффективности низкодозных режимов химиотерапии с предшествующим гипометилирующим праймингом.

Цель работы. Изучить эффективность курсов Dac-Ida-Ara-C и Aza-Ida-Ara-C у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД.

Материалы и методы. За период с октября 2016 по ноябрь 2019 года терапия по программам Dac-Ida-Ara-C и Aza-Ida-Ara-C была проведена 38 больным МДС-ИБ и ОМЛ-МД, из них мужчин было 22, женщин — 16, в возрасте 19–85 лет (Me-58). Диагноз МДС-ИБ на начало проведения курса был верифицирован у 16 больных и ОМЛ-МД — у 22. В 19 (50%) случаях ранее проводилась ХТ, в т.ч. и гипометилирующими препаратами, без эффекта. Курс Dac-Ida-Ara-C (децитабин 20 мг/м^2 — 1–3-й дни, цитарабин 20 мг/м^2 в день 4–17-й дни и идарубицин 3 мг/м^2 — 4–10-й дни) был проведен 17 больным и Aza-Ida-Ara-C (азацитидин 75 мг/м^2 — 1–3-й дни, цитарабин 20 мг/м^2 в день — 4–17-й дни и идарубицин 3 мг/м^2 — 4–10-й дни) — 21. Эффект оценивали после 2 индукционных курсов.

Результаты и обсуждение. Частота достижения общего ответа (полная ремиссия — ПР, костномозговая ремиссия — КМР, частичная ремиссия и гематологическое улучшение) после Aza-Ida-Ara-C составила 57% (12 из 21) и 53% (9 из 17) после Dac-Ida-Ara-C, при этом ПР+КМР были достигнуты в 43% (9 из 21) и 47% (8 из 17) соответственно (p=0,79). Медиана общей выживаемости (ОВ) у больных при проведении Aza-Ida-Ara-C составила 7,2 и 16,1 мес при Dac-Ida-Ara-C (p=0,91). Учитывая отсутствие достоверных различий в эффективности и ОВ, дальнейший анализ проводился в общей группе больных. Медиана ОВ достоверно не различалась у больных с МДС-ИБ — 7,6 мес и ОМЛ-МД — 10,8 мес (p=0,37) и не зависела от факта ранее проводимой терапии (p=0,8). Вероятность достижения ответа у больных без предшествующей терапии составила 57% (11 из 19) и 53% у больных с предшествующей терапией (10 из 19) (p=0,74). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была выполнена 10 больным, в сроки 1,5–11,0 мес (Me 5,6) от начала проведения Aza/Dac-Ida-Ara-C. При проведении Land-mark анализа через 5,6 мес от начала проведения Aza/Dac-Ida-Ara-C медиана ОВ в группе больных без алло-ТГСК составила 10,4 мес, в то время как в группе с алло-ТГСК она не достигнута. Однако на момент проведения анализа эти данные не имеют статистически значимых различий (p=0,10), что, на наш взгляд, требует более длительного периода наблюдения.

Заключение. Эффективность курсов Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C и частота достижения полных ремиссий сопоставимы у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД, вне зависимости от ранее проводимой терапии. Выполнение алло-ТГСК больным МДС-ИБ и ОМЛ-МД при более длительных сроках наблюдения, возможно, улучшит результаты общей выживаемости.

Рис. 1 Общая выживаемость в зависимости от варианта курса индукции Aza-Ida-Ara-C vs Dac-Ida-Ara-C (p=0,91)

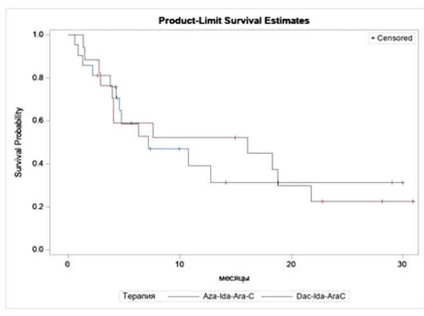
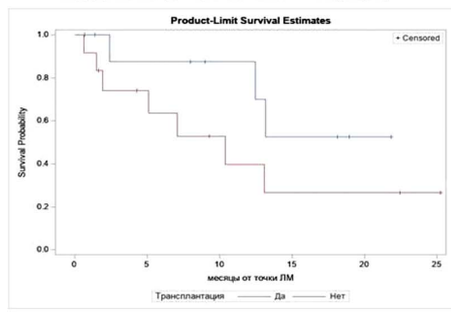


Рис. 2. Land-mark анализ общей выживаемости поддерживающей терапии vs алло-ТГСК (p=0,10)



Кулагин А. Д., Быкова Т. А., Голубовская И. К., Рудакова Т. А., Лапина А. В., Смирнова А. Г., Дарская Е. И., Эстрина М. А., Алянский А. Л., Бабенко Е. В., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

ПРОГРЕСС И СОХРАНЯЮЩИЕСЯ ПРОБЛЕМЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В РОССИИ

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

Введение. Апластическая анемия (АА) является показанием для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) уже более 40 лет. Непосредственные результаты и долгосрочная эффективность процедуры улучшаются, однако сохраняются проблемы отсутствия подходящего донора, риска неприживления и отторжения трансплантата, тяжелой реакции «трансплантат против хозяина». В России технология воспроизводится рутинно лишь в единичных центрах и в целом недооценивается гематологическим сообществом, остается типичным позднее направление пациентов, включая случаи с наличием полностью совместимого родственного донора.

Цель. Оценить долгосрочные результаты и факторы прогноза алло-ТГСК у больных с приобретенной АА.

Материалы и методы. Когортное ретроспективное (2001–2013 гг.) и проспективное (2014–2019 гг.) исследование у взрослых и детей с приобретенной АА, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Проведен анализ ключевых параметров долгосрочной эффективности, предтрансплантационных характеристик пациентов, практики определения показаний к ТГСК и времени направления пациентов, доступности родственного донора и эффективности поиска неродственного донора.

Результаты и обсуждение. В анализ включено 110 больных с АА (М/Ж=62/48, медиана возраста 21 год (3–50)), прошедших первую алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного (n=63), гаплоидентичного (n=6) и неродственного (n=41) донора. Медиана времени от установления диагноза АА до родственной совместимой, гаплоидентичной и неродственной алло-ТГСК составила 3,5 (0,5–144), 12 (3,3–18) и 31 (5,6–207) месяцев соответственно. Медиана времени поиска и активации неродственного донора составила 3,6 (1,4–15) месяцев. К моменту проведения анализа жив 91 (83%) больной с вероятностью общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без неудач лечения (смерть, неприживление/отторжение трансплантата, тяжелая РТПХ) в течение 5 лет 83 и 72% соответственно. Результаты алло-ТГСК улучшились в проспективной фазе с достижением 98 и 80% ОВ при родственной и неродственной алло-ТГСК соответственно. Обсуждаются показания для проведения неродственной алло-ТГСК, значение возраста, продолжительности заболевания и трансфузионной терапии, режимов кондиционирования для политрансфузированных больных, источника трансплантата, снижение частоты отторжения трансплантата и тяжелой РТПХ, риск-адаптированная стратегия гаплоидентичной алло-ТГСК.

Заключение. Крупнейшее в России исследование определяет пути дальнейшего улучшения эффективности алло-ТГСК при АА и дает основания для включения данного метода лечения в клинические рекомендации.

Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю., Рабик Ю. Д., Тимчик В. Г., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Байков В. В., Трофимов В. И., Афанасьев Б. В.

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой,
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
(ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия)

Введение. Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является тяжелым и недостаточно изученным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Выраженная инвалидизация и неблагоприятный прогноз для жизни диктуют необходимость поиска более эффективных методов профилактики и раннего лечения ОБ на основе изучения факторов риска, диагностических трудностей, вариантов клинической манифестации и отдаленного прогноза.

Цель работы. Охарактеризовать частоту, факторы риска, клиническую манифестацию и прогноз ОБ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включались взрослые пациенты после алло-ТГСК с ОБ согласно критериям NIH (2014). Изучены кумулятивная частота и факторы риска в регрессионной модели Fine-Gray для конкурирующих событий, характер и тяжесть клинической манифестации ОБ, показатели функции внешнего дыхания, изменения легких по данным компьютерной томографии (КТ). Общую выживаемость (ОВ) пациентов анализировали по методу Каплана–Мейера с момента установления диагноза ОБ.

Результаты и обсуждение. На 01.12.2019 когорта включала 45 больных, М/Ж 23/22, медиана возраста на момент алло-ТГСК — 33 года (18–58). Кумулятивная частота развития ОБ составила 1,9% (95% ДИ, 1,2–2,8), 4,7 (95% ДИ, 3,4–6,2) и 5,8% (95% ДИ, 4,1–7,9) через 1 год, 3 и 5 лет после алло-ТГСК соответственно. Медиана времени от алло-ТГСК до развития симптомов и верификации ОБ составила 364 (86–1771) и 383 (161–2134) дней соответственно. Риск развития ОБ повышался при гаплоидентичных и неродственных частично совместимых ТГСК, использовании миелоаблативного кондиционирования и профилактики РТПХ без включения посттрансплантационного циклофосфамида. Наличие обструктивных заболеваний легких до ТГСК имело пограничное значение. Ключевым посттрансплантационным фактором риска развития ОБ была хроническая РТПХ. Инфекция предшествовала дебюту ОБ в 40% случаев, что требовало повторной верификации диагноза. Кашель имелся у 89% пациентов, одышка 0, 1, 2, 3 и 4-й степени согласно критериям mMRC — у 11, 4, 36, 45 и 4% пациентов соответственно. В 3 (7%) случаях легочная симптоматика отсутствовала. Медиана объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношения ОФВ1/ЖЕЛ и остаточного объема легких составили 36, 47 и 198% соответственно. Наиболее частыми изменениями КТ легких были утолщение бронхиальных стенок (93%) и «воздушные ловушки» (75%). При медиане наблюдения 2,3 года живы 32 пациента (71%), вероятностная 5-летняя ОВ составляет 62% (95% ДИ, 43–77).

Заключение. Крупное когортное исследование позволило детализировать ключевые клинические характеристики ОБ как редкого осложнения алло-ТГСК. Полученные данные могут служить основой для оптимизации профилактики, диагностики и лечения в условиях междисциплинарного взаимодействия гематологов и пульмонологов.

Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Лазарева О. В., Зайцев Д. А.

ЦЕЛЬ СОЗДАНИЯ НОВОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время существует несколько систем кодирования заболеваний системы крови (общепринятые международные МКБ10, ВОЗ, МКБО3), которые в полной мере крайне затруднительно использовать в автоматизированных системах управления,

клинических компьютерных системах, клинических базах данных отдельного нозологического регистра или системах диспансерного учета и наблюдения профильных больных.

Цель работы. Для целевых задач учета, регистрации, расчета тарифов, страховой статистики в развитых странах созданы диагностически «родственные» группы (ДРГ (DRG от англ. diagnostic-related groups)) или клинико-диагностические группы. Разработка подобной системы также необходима для реализации веб-платформы ЕИС «Гематология».

Материалы и методы. Такие требования системы, как полнота данных (соответствие каждой нозологической формы персональному коду и охват всех заболеваний системы крови — гематологического и онкогематологического профиля, в том числе имеющих наследственный характер и/или связанных с любыми функциональными изменениями и состояниями), иерархичность построения, возможность быстрого перевода данных в международные классификаторы, расширяемость, преемственность, гибкость редактирования, удобство для программирования справочников и проведения статистических расчетов, табуляции и графического представления, позволяют стать многофункциональной платформой и уникальным форматизированным языком учета больных заболеваниями системы крови.

Результаты и обсуждение. Для реализации и внедрения в ЕИС «Гематология» были разработаны диагностические группы учета (ДГУ), представляющие иерархическую систему кодирования заболеваний системы крови и обладающие следующими признаками: многоуровневость, позволяющая учитывать диагнозы разной степени дифференциации (до 8 уровней), детализированность (полное совпадение с международной классификацией ВОЗ 2017 на нижнем уровне «Гемобластозы»), охват всех заболеваний системы крови, удобство алгоритмизации диагностических процедур прецизионной диагностики согласно основным спискам проводимых исследований. На сегодняшний день ДГУ объединяет свойства МКБ10, ВОЗ, МКБО3 — является, по сути, синтетической моделью и служит основой для алгоритмов мониторинга (списков отслеживаемых событий). На самом высоком уровне классификации можно выделить 3 класса заболеваний системы крови: онкогематологические заболевания (гемобластозы), гематологические заболевания (неопухолевые), депрессии кроветворения (апластическая анемия, миелодиспластические синдромы). Каждый класс заболеваний является ступенчатым и подразделяется на подклассы, а соответствующие коды состоят из порядковых номеров нозологий/групп нозологий в классах данного уровня, разделенных точкой (например, 1.1.1.1.8 ОМЛ с BCR-ABL1).

Заключение. Предлагаемая система классификации ДГУ ставит перед собой целью не только кодирование диагнозов, но и организации информационной структуры, логики интерфейса ввода и контроля данных. Таким образом, код группы нозологических диагнозов связывается с перечнем необходимых для диагностики алгоритмов исследований и мониторируемых ключевых событий (течение заболевания и этапы терапии).

Лазарева О. В., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Герасимова И. Р., Коновалова А. А., Зайцев Д. А., Малолеткина Е. С., Поверин А. В., Лапин В. А., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ЕДИНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА (ЕИС) «ГЕМАТОЛОГИЯ» – УЧЕТ, РЕГИСТРАЦИЯ И МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; Ярославская областная клиническая больница, Ярославль

Введение. В рамках реализации федеральных проектов «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и инновационных технологий» и «Создание единого цифрового контура в здравоохранении» на первый план выступает необходимость тотальной регистрации и долговременного диспансерного наблюдения за целевой популяцией пациентов с заболеваниями системы крови, а также четкое, актуализированное описание инфраструктуры отрасли, процессов маршрутизации больных, биологических образцов и других целевых объектов.

Цель работы. Создание и разработка ЕИС «Гематология» для регистрации, учета, пожизненного наблюдения и мониторинга жизненного статуса пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Разработка ЕИС «Гематология» необходима для создания единой государственной системы сбора статистических данных о больных заболеваниями системы крови; автоматизированных процедур маршрутизации и диспетчеризации профильных пациентов от предварительного диагноза до окончательной верификации заболевания, этапов терапии, жизненного статуса; формализованного описания инфраструктуры гематологической службы РФ; единого классификатора/рубрикатора заболеваний системы крови для статистического учета, регистрации, управления и анализа.

Результаты и обсуждение. В составе ЕИС «Гематология» предусмотрены следующие модули: «Хранение медицинских записей» — база данных диспансерного наблюдения больных с новой системой кодирования заболеваний системы крови; Паспорт гематологической службы РФ, включающий данные о медицинских организациях, лабораторной сети и ассоциированных немедицинских организаций с платформой логистических решений для маршрутизации, диспетчеризации перемещений больных, биологических образцов, сопроводительной информации; «Справочники нормативно-справочной информации» — централизованное хранилище нормативно-справочной информации; Библиотечный модуль для хранения информации по клиническим рекомендациям (26) по профилю «гематология»; Набор модулей для электронного обмена данными с другими автоматизированными системами как федерального уровня (ЕГИСЗ с подсистемами ФРМО/ФРМР), так и локальными системами (клинические МИС, лабораторные информационные системы (ЛИС), автоматизированные системы других ассоциированных организаций); Инструментальная среда для информационного сопровождения и сбора данных клинических и эпидемиологических исследований. Основными блоками системы являются диспансерное наблюдение больных заболеваниями системы крови и Паспорт гематологической службы РФ.

Заключение. Все пациенты с заболеваниями системы крови подлежат диспансерному учету и пожизненному наблюдению. ЕИС «Гематология» не является клинической либо лабораторной информационной системой, это своеобразная интегрирующая надстройка для решения статистических, эпидемиологических, административных, управленческих задач.

Лапина А. В., Кулагин А. Д., Бархатов И. М., Бойков В. В., Иванова М. О., Голубовская И. К., Цветков Н. Ю., Богомолова М. В., Рудакова Т. А., Смирнова А. Г., Быкова Т. А., Морозова Е. В., Михайлова И. А., Бондаренко С. Н., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Афанасьев Б. В.

ПРИОБРЕТЕННАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

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, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Пожилые пациенты составляют до половины всех случаев приобретенной апластической анемии (АА), однако они редко направляются в референс-центры и включаются в клинические исследования. При оценке цитопений у пожилых доминирует диагностическая концепция миелодиспластического синдрома (МДС), что приводит к гиподиагностике АА. У пожилых пациентов не рассматривается

аллогенная трансплантация костного мозга, а иммуносупрессивная терапия (ИСТ) ограничена коморбидным статусом, профилем лекарственной токсичности и низкой приверженностью к лечению.

Цель работы. Охарактеризовать АА и оценить эффективность ИСТ и элтромбопага у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты в возрасте старше 60 лет на момент установления диагноза АА. Диагноз АА подтверждался данными гистологического исследования трепанобиоптата КМ, выполнялось стандартное цитогенетическое исследование КМ и тестирование клона ПНГ. Степень тяжести АА устанавливалась в соответствии с критериями B. Camitta и A. Bacigalupo, гематологический ответ оценивался согласно критериям B. Camitta. Описательная характеристика когорты включала число наблюдений, пропорции, медианы, диапазон значений. Общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) (смерть, отсутствие ответа на ИСТ, рецидив, клональная трансформация) выживаемость анализировали по методу Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. На 01.12.2019 в анализ вошли 36 пациентов (5% от общей когорты, n=663), в том числе 21/124 (17%) из Санкт-Петербурга. Медиана возраста составила 66 лет (60–84), М/Ж=14/22. Нетяжелая, тяжелая и сверхтяжелая АА имелись у 22 (61%), 10 (28%) и 4 (11%) больных соответственно. Клон ПНГ до начала лечения определялся у 18 из 28 обследованных пациентов (64%). Аномалии кариотипа (трисомия 8) обнаружены у 4 больных. Ответ на ИСТ (ЦсА и АТГ), оценен у 31 больного, с включением элтромбопага — в 6 случаях. Как минимум частичный гематологический ответ достигнут у 17 (55%) пациентов, в т.ч. у 4/6 (67%) получавших элтромбопаг в первой или последующих линиях. При медиане наблюдения 4,5 года (0,2–17) живы 22 пациента (78%), 5-летняя ОВ и БСВ составляют 83% (95% ДИ, 64–93) и 54% (95% ДИ, 31–72) соответственно. В неселектированной на момент направления в Федеральный центр когорте пациентов Санкт-Петербурга 5-летняя ОВ и БСВ составили 78% (95% ДИ, 50–91%) и 57% (95% ДИ, 23–81).

Заключение. Удельный вес пожилых пациентов с АА остается ниже экстраполированных эпидемиологических данных. АА у пожилых характеризуется значительной долей нетяжелой формы, частота выявления клона ПНГ соответствует таковой у молодых пациентов. Стандартная ИСТ с включением элтромбопага обеспечивает приемлемую частоту достижения гематологического ответа и общую выживаемость.

Ломов Н. А., Вьюшков В. С., Соколова Д. В., Покровский В. С., Рубцов М. А.

СРАВНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРЕДМЕТ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, лаборатория молекулярной биологии;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение. Развитие химиотерапевтических протоколов привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с опухолевыми заболеваниями. Однако химиотерапия может приводить к развитию тяжелого побочного эффекта — вторичного лейкоза. У 12% пациентов со вторичным лейкозом в опухолевых клетках обнаруживается хромосомная транслокация t(8;21), приводящая к образованию слитого гена AML1-ETO. Образование такой транслокации связывают с использованием в химиотерапии ингибиторов топоизомераз, приводящих к возникновению двуцепочечных разрывов в ДНК. Неправильная репарация таких разрывов приводит к возникновению хромосомных перестроек. Как правило, вместе с топоизомеразными ядами (этопозид, доксорубицин) комплексно применяют и другие препараты. На сегодня не существует метода сравнения химиотерапевтических препаратов на предмет их влияния на риск возникновения в будущем вторичных лейкозов.

Цель работы. С использованием клеточной модели сравнить наиболее распространенные противоопухолевые препараты на предмет их влияния на формирование лейкозогенной хромосомной транслокации AML1-ETO.

Материалы и методы. Для количественного сравнения частоты образования транслокации AML1-ETO была создана клеточная модель iAML/ETO. В геном клеток лимфобластоидной природы RPMI8866 были встроены элементы системы CRISPR/Cas9: ген эндонуклеазы Cas9 и гидовых РНК, которые направляют нуклеазу в локусы в генах AML1 и ETO. В итоге имитируется действие топоизомеразных ядов: образуются разрывы, которые с определенной вероятностью приводят к транслокации AML1-ETO. Ген Cas9 находится под контролем системы TetON: экспрессия запускается при добавлении в среду к клеткам доксициклина (проверено количественной ПЦР с обратной транскрипцией). Спустя 96 часов число транслокаций измеряется количественной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Клеточная модель использовалась для анализа влияния потенциального противоопухолевого препарата Mirin (ингибитор комплекса репарации MRE11) на предмет снижения частоты возникновения транслокаций. Было показано, что данный ингибитор не влияет на частоту формирования транслокации. С другой стороны, NU7026 (ингибитор другого пути репарации — негомологичного соединения концов) повышает частоту формирования транслокаций. Также было проведено сравнение противоопухолевых препаратов, применяемых в комплексе с топоизомеразными ядами. Такими препаратами являются: алкилирующие агенты (цисплатин, карбоплатин), антиметаболиты (фторурацил, гемцитабин, метотрексат), ингибиторы топоизомеразы I (топотекан, иринотекан), стабилизаторы микротрубочек (паклитаксел).

Заключение. Была получена клеточная линия iAML/ETO, в которой возможно воспроизведение транслокации AML1-ETO после активации доксициклином встроенной системы CRISPR/Cas9. Линия может быть использована для сравнения веществ на предмет их влияния на частоту образования перестройки AML1-ETO.

Лучкин А. В., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Шитарева И. В., Воронова Е. В., Скаморина О. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ЭЛТРОМБОПАГА В ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Открытие новых механизмов патогенеза апластической анемии (АА) и накопленный опыт исследований применения элтромбопага в мировой практике показывают возможность его использования с целью повышения эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у больных при развитии рефрактерности к стандартным методам лечения.

Цель работы. Изучить эффективность терапии элтромбопагом у больных апластической анемией, не ответивших на предшествующую ИСТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 17 больных (НАА/ТАА = 2/15) с рефрактерной апластической анемией, которые были распределены на три группы. В 1-ю группу (n=8) вошли больные с рефрактерностью к 1 или 2 курсам лошадиного антитимоцитарного глобулина (лАТГ) и циклоспорина-А (ЦСА). Во 2-ю группу (n=7) были включены больные с абсолютной рефрактерностью после 2–3 курсов лАТГ и ЦСА. 3-ю группу составили двое больных с сохраняющейся тромбоцитопенией после проведенного лечения. Медиана возраста составила в первой группе 28,5 (19–37) года; во второй — 28 (22–51) лет. Возраст больных третьей группы — 28 и 65 лет. Медиана времени от начала ИСТ до терапии элтромбопагом составила в 1-й группе 3 (1–9) месяца, во 2-й — 42 (11–119) месяца, в 3-й группе — 12 и 117 месяцев. Медиана длительности приема препарата — 12,5 (1–20), 11 (8–38)

в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе длительность терапии составила 6 и 11 месяцев. Все больные получили препарат в дозе 100–150 мг/сут, в большинстве случаев в сочетании с приемом ЦСА (14 из 17).

Результаты и обсуждение. Гематологический ответ на фоне терапии элтромбопагом в 1-й группе был получен у 5 из 8 больных (улучшение — 2, ремиссия — 3). В одном случае на первом месяце терапии была выявлена моносомия 7, что с высокой степенью вероятности может свидетельствовать о клональной эволюции апластической анемии. В связи с этим была выполнена аллогенная ТКМ от неродственного донора. У абсолютно рефрактерных к ИСТ больных во 2-й группе ответ был получен в 3 из 7 случаев (улучшение — 1, ремиссия — 2). В одном случае диагностирован рецидив апластической анемии на 4-м месяце монотерапии элтромбопагом. В последующем после присоединения к терапии ЦСА вновь получен гематологический ответ. У обоих больных из 3-й группы на фоне приема элтромбопага отмечалось достижение ремиссии. Однако у первого больного диагностирована потеря ответа после прекращения девятимесячного лечения. Ремиссия была вновь достигнута на возобновлении приема элтромбопага в сочетании с ЦСА. Суммарно в группе больных, рефрактерных к стандартной иммуносупрессии на терапии элтромбопагом, ответ был получен в 58% наблюдений (n=10) с последующей потерей эффекта в 2 случаях и восстановлением показателей после возобновления/модификации лечения. Медиана времени развития ответа составила 4 (1–15) месяца. Клональная трансформация была отмечена только у 1 больной, что составило 5,8% от всей группы исследуемых.

Заключение. Элтромбопаг может быть эффективен у больных апластической анемией при развитии рефрактерности после проведенного лечения (ИСТ). Необходим тщательный контроль за возможными клональными осложнениями на фоне приема препарата.

Магомедова А. У., Сычевская К. Н., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Сурин В. Л., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Багова М. О., Горенкова Л. Г., Фастова Е. А., Нестерова Е. А., Бабаева Ф. Э., Шелехова Т. В., Аржанухина Ю. В., Зинина Е. Е., Крючкова И. В., Сизикова С. А., Ксензова Т. И., Аникина Е. В., Капланов К. Д., Константинова Т. С., Сердюк О. Д., Нечунаева И. Н., Чагорова Т. В., Сычева Т. М., Костина И. Э., Куликов С. М., Чабаева Ю. М., Савченко В. Г.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, КОНТРОЛИРУЕМОГО (СРАВНИТЕЛЬНОГО) ОТКРЫТОГО, ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ R-DA-EPOCH-21, R-MNHL-BFM-90 И ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У НЕЛЕЧЕНЫХ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОЙ С ПРИЗНАКАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА – ПРОТОКОЛ ДВККЛ-2015

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2002 г. применяется модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90). В 2008 г. были опубликованы результаты лечения больных ДВККЛ программой R-DA-EPOCH-21 с эффективностью более 80% для всей группы, в связи чем в настоящее время широко применяется у больных ДВККЛ.

Цель работы. Оценить эффективность программ R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH-21 у больных ДВККЛ с наличием 2-х и более признаков неблагоприятного прогноза по aaIPI.

Материалы и методы. С февраля 2015 по октябрь 2019 г. в исследование включен 101 больной из 11 гематологических клиник России. Критерии включения: диагноз ДВККЛ и наличие 2 и более признаков неблагоприятного прогноза. Медиана возраста — 50 лет (от 18 до 65). Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ. Ни в одном случае не выявлена мутация гена p53. Больные рандомизированы на 4 ветви: R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТСКК по 21 (24%) человеку, R-mNHL-BFM-90 (блоки A, B) ± ауто-ТСКК — 23 (26%) и 24 (26%) пациента. Для анализа оценки первичных конечных точек (частоты полной (ПР), частичной ремиссии (ЧР), прогрессирования и летальности) 4 ветви объединены в 2 без учета ауто-ТСКК. На этапе предфазы из протокола исключены 7 пациентов: 6 пересмотрен диагноз и 1 пациентка отказалась от лечения. У 5 пациентов продолжается лечение. Терапия завершена у 89 больных.

Результаты и обсуждение. Из 42 на терапии R-DA-EPOCH-21 и 47 больных на R-mNHL-BFM-90 по намерению лечить ПР достигнута у 24 (57%) и у 43 (91,5%), ЧР — у 15 (36%), у 2 (4,25%), прогрессия отмечалась у 3 (7%) и у 0, рецидив развился у 1 (4%) и 1 (2%) пациента, а летальность составила 0 и 4,25% (2 человека), вероятность достижения ПР — 78 и 96% (p=0,0091) соответственно. Четырехлетняя общая и бессобытийная выживаемость не отличалась — 91 и 84% (p=0,88), 93 и 82% (p=0,55) соответственно. У 11 больных из других клиник с ЧР, прогрессией и рецидивом после 6 курсов химиотерапии были пересмотрены гистологические препараты в ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ: только в 1 (8%) случае диагноз ДВККЛ подтвердился, в 10 (91%) случаях пересмотрен в пользу других лимфом. Результаты лечения оставшихся 78 пациентов представлены в таблице 1. В группе высокого риска вероятность достижения полной ремиссии составила 68% на R-DA-EPOCH и 100% — mNHL-BFM-90 (0,0021) (рис. 1).

Заключение. Программа mNHL-BFM-90 высокоэффективна у больных ДВККЛ. Вероятность достижения ПР в группе высокого риска составила 94 и 57% соответственно (p=0,0047). Отсутствие ПР или рецидив на терапии (mNHL-BFM-90 в группе высокого и R-DA-EPOCH в группе промежуточного риска) говорит о том, что диагноз неверный. Поэтому в подобных случаях следует «ревизовать» диагноз для исключения трансформации зрелоклеточных лимфом в ДВККЛ или других нозологических форм В-клеточных крупноклеточных лимфом.

Таблица 1. Результаты терапии больных ДВККЛ

aa-IPI группы риска/терапия	Всего	ПР	ЧР	Летальность	Прогрессия	Рецидив
Промежуточный риск R-mNHL-BFM-90 R-DA-EPOCH	11 (100%) 12 (100%)	11 (100%) 11 (92%)	0 1 (8%)	0 0	0 0	0 0
p		0,11				
Высокий R-mNHL-BFM-90 R-DA-EPOCH	31 (100%) 24 (100%)	29 (94%) 13 (54%)	0 8 (33%)	2 (6%) 0	0 3 (13%)	1 (3,4%) 1 (8%)
p		0,0021				

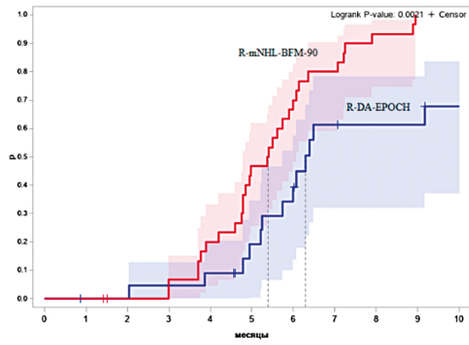


Рис. 1. Вероятность достижения полной ремиссии у больных ДВККЛ в группе высокого риска

Малеева А. В., Ефимов Г. А., Кирюхин Д. О., Зорникова К. В., Шакирова Н. Т., Шмаров В. А.

РЕПЕРТУАР ЦМВ-СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ ЗАВИСИТ ОТ HLA-ГЕНОТИПА И ИЕРАРХИИ ИММУНОДОМИНАНТНЫХ ЭПИТОПОВ ЦМВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитомегаловирус (ЦМВ)-специфичные Т-лимфоциты применяются как терапия острой ЦМВ инфекции при иммунодефицитных состояниях, в частности после алло-ТГСК. Ранее описанные иммунодоминантные эпитопы белка pp65 представляются в наиболее

частых аллелях HLA-A*02:01 (A*02) и HLA-B*07:02 (B*07). HLA-генотип донора влияет на антигенную направленность и разнообразие Т-лимфоцитов, что может определять эффективность клеточного препарата. Для выбора оптимального донора и метода получения терапевтических лимфоцитов (активация полным pp65 или изоляция эпитоп-специфичных лимфоцитов MHC-тетрамерами) нужен анализ лимфоцитов, полученных различными методами

Цель работы. Изучить антигенную направленность, разнообразие и репертуар Т-клеточных рецепторов (ТКР) CD8+ Т-клеток, отвечающих на белок pp65 ЦМВ и его иммунодоминантные эпитопы (NLV, TPR, RPH) у здоровых доноров, в зависимости от наличия аллелей A*02 и B*07.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 87 здоровых доноров. pp65-специфичные Т-клетки (IFNγ-продуценты) получали после стимуляции пулом пептидов pp65 ЦМВ. Эпитоп-специфичные Т-клетки получали с помощью MHC-тетрамеров, нагруженных соответствующим пептидом. Из полученных после сортировки клеток выделяли тотальную мРНК, затем получали ДНК-библиотеки β-цепей ТКР и секвенировали их с помощью NGS.

Результаты и обсуждение. 1. Наличие аллеля A*02 у здоровых доноров связано с увеличением pp65-специфичных лимфоцитов — в среднем 1,8% (0,2–4,2%), а у доноров без A*02 — 0,8% (0,2–1,4%). 2. Иммунный ответ у доноров с A*02 и/или B*07 фокусируется на иммунодоминантных эпитопах: в группе A*02+B*07- ответ на NLV в среднем 90% (80–100%) от pp65-специфичных Т-клеток; в группе A*02-B*07+ ответ на TPR и RPH — 70% (61–78%); в группе A*02+B*07+ ответ на NLV, TPR, RPH — 63% (49–75%). 3. Т-клеточный ответ на pp65 ЦВМ характеризуется четкой иерархией эпитопов (TPR и RPH доминантнее NLV). В присутствии B*07 наблюдается значимое снижение NLV-специфичного ответа в среднем до 0,04% (0–0,2%) по сравнению с 0,62% (0–4,1%) в группе без B*07. 4. Репертуар ТКР NLV-специфичных CD8+ Т-клеток в группе A*02+B*07- ограничен несколькими крупными клонами (2–4 клона), занимающими 80–100% репертуара pp65-специфичных Т-клеток, а репертуары ТКР клеток, специфичных к TPR и RPH имеют большее разнообразие (4–7 клонов) и занимают 17–53% общего репертуара. 5. Среди pp65-специфичных клонов обнаруживаются клоны, специфичные к неизвестным эпитопам. При наличии B*07 такие клоны занимают 45% (22–51%), а при отсутствии B*07 — 10% (0–20%). 6. Продукцией IFNγ отвечают на pp65 в среднем 29% NLV-специфичных клонов (17–100%); 54% TPR-специфичных клонов (29–100%), 37% RPH-специфичных клонов (13–86%).

Заключение. В контексте клинического применения полученные данные означают, что лимфоциты от B*07+ донора будут неэффективны для B*07- пациента вне зависимости от совпадений по другим аллелям. Для получения ЦМВ-специфичных Т-клеток предпочтительным является использование пула пептидов pp65 ЦМВ, т.к. клеточный препарат получается клонально более разнообразным и функционально активным. Выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№17-04-02088А).

Мальчикова А. О., Клясова Г. А.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БИОПЛЕНОК *CANDIDA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

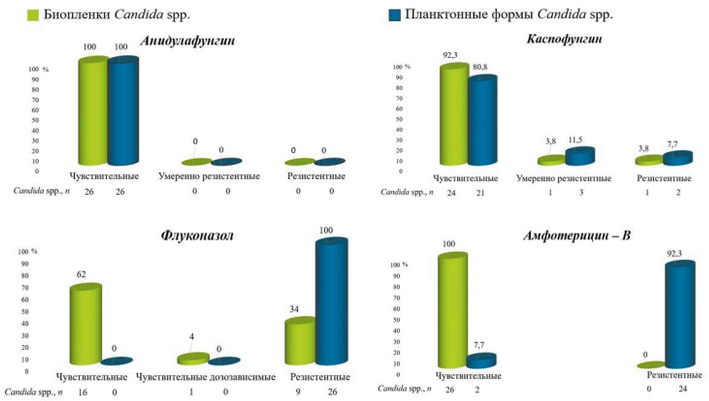
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Негативное влияние на лечение инвазивного кандидоза может оказывать способность *Candida spp.* к формированию биопленок, прежде всего по причине резистентности биопленок *Candida spp.* к большинству противогрибковых препаратов, применяемых в клинике.

Цель работы. Изучить чувствительность к противогрибковым препаратам биопленок *Candida spp.*, выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Определение чувствительности биопленок *Candida spp.* проводили стандартизованным методом последовательных серийных микроразведений в бульоне [Pierce C. G., 2008]. Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) противогрибковых препаратов против биопленок *Candida spp.* определяли спектрофотометрически при длине волны 490 нм с использованием соли тетразолия. Для интерпретации результатов чувствительности *Candida spp.* в планктонных формах и биопленках использовали критерии CLSI 2012 г.

Результаты и обсуждение. Чувствительность к анидулафунгину, каспофунгину, флуконазолу и амфотерицину-В была изучена у 26 изолятов *Candida spp.*, включая *C. krusei* (n=8), *C. tropicalis* (n=7), *C. parapsilosis* (n=6) и *C. albicans* (n=5), выращенных в состоянии планктонных форм и биопленок. На рисунке представлены результаты чувствительности к противогрибковым препаратам биопленок и планктонных форм *Candida spp.*, в таблице — значения МПК антимикотиков против исследуемых форм грибов. Анидулафунгин был активен *in vitro* в отношении биопленок и планктонных форм всех видов *Candida*, и значения МПК90 анидулафунгина были идентичными.



К каспофунгину были чувствительными 92,3% планктонных форм и 80,8% биопленок *Candida spp.* Значения МПК90 каспофунгина в отношении биопленок и планктонных форм *Candida spp.* были идентичными для *C. parapsilosis* (1 мкг/мл) и *C. krusei* (8 мкг/мл) и несколько выше для биопленок *C. albicans* (0,032 и 0,125 мкг/мл соответственно) и *C. tropicalis* (0,125 и 1 мкг/мл соответственно). К флуконазолу были резистентными все биопленки *Candida spp.* и 9 (34%) изолятов в планктонных формах. Крайне высокие значения МПК флуконазола были детектированы для всех биопленок *Candida spp.* и составили более 1024 мкг/мл. Резистентными к амфотерицину-В были 92,3% (n=24) биопленок *Candida spp.*, в то время как планктонные формы были чувствительными. Значения МПК50 амфотерицина-В у биопленок *Candida spp.*, были в 64 раза выше чем значения МПК50 планктонных форм (4 мкг/мл против 0,064 мкг/мл), МПК90 — в 16 раз выше (16 мкг/мл против 1 мкг/мл соответственно).

Таблица. МПК противогрибковых препаратов в отношении планктонных форм и биопленок разных видов *Candida*

Показатель	Значения МПК противогрибковых препаратов для *Candida* spp. (мкг/мл)			
	планктонные формы		биопленки	
	$МПК_{50}$	$МПК_{90}$	$МПК_{50}$	$МПК_{90}$
Candida spp. (*n* = 26)				
Амфотерицин-В	0,064	1	4	16
Флуконазол	0,5	0,5	>1024	>1024
Каспофунгин	0,032	0,5	0,125	1
Анидулафунгин	0,016	0,25	0,125	1
C. albicans (*n* = 5)				
Амфотерицин-В	0,032	0,125	4	4
Флуконазол	0,125	0,25	>1024	>1024
Каспофунгин	0,016	0,032	0,125	0,125
Анидулафунгин	0,008	0,125	0,125	0,125
C. parapsilosis (*n* = 6)				
Амфотерицин-В	0,016	1	8	16
Флуконазол	0,25	4	>1024	>1024
Каспофунгин	0,25	1	0,125	1
Анидулафунгин	0,125	1	0,25	1
C. krusei (*n* = 8)				
Амфотерицин-В	0,25	1	16	16
Флуконазол	32	64	>1024	>1024
Каспофунгин	0,25	8	0,25	8
Анидулафунгин	0,032	0,125	0,064	0,125
C. tropicalis (*n* = 7)				
Амфотерицин-В	0,064	1	4	16
Флуконазол	0,25	8	>1024	>1024
Каспофунгин	0,032	0,125	0,25	1
Анидулафунгин	0,008	0,125	0,064	0,125

Заключение. Доказана активность эхинокандинов *in vitro* в отношении биопленок *Candida spp.* Среди биопленок *Candida spp.* была определена более высокая чувствительность к анидулафунгину (100%), чем к каспофунгину (80,8%). К флуконазолу были резистентными все биопленки *Candida spp.* и 9 (34%) изолятов в планктонных формах. Резистентность к амфотерицину-В определена у 92,3% биопленок *Candida spp.*, в то время как все планктонные формы были чувствительными.

Мамаев Н. Н., Шакирова А. И.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕД- И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ И ОЦЕНКИ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В УСЛОВИЯХ СЕРИЙНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ BAALC И WT1

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой

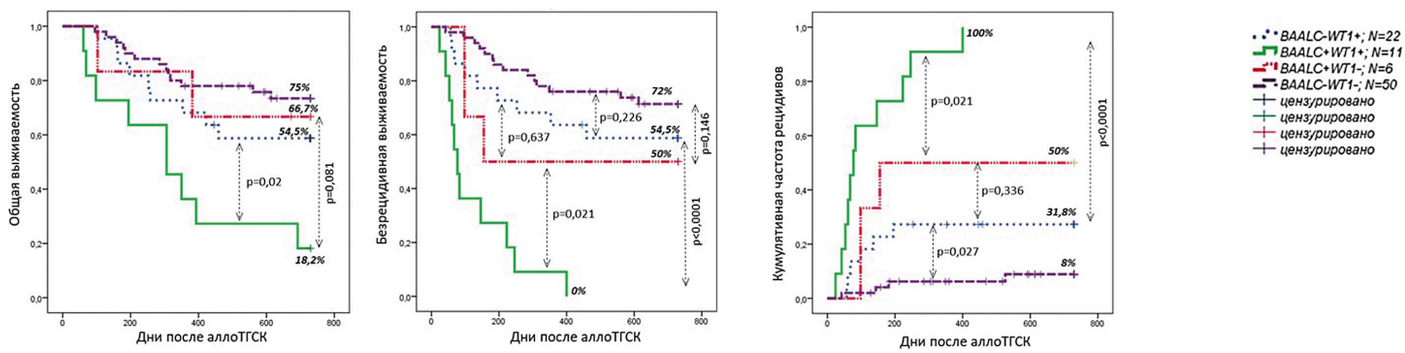
Введение. Недавно стало ясно, что массы ответственных за резистентность к терапии и рецидивы лейкозных клеток предшественниц с иммунофенотипом CD34+CD38- успешно оцениваются методом количественной ПЦР в реальном времени по уровням экспрессируемого ими гена BAALC [Jentzsch et al., 2017a, b; Shakirova et al., 2019]. В комбинации же с параллельно измеряемыми аналогичным способом массами WT1 экспрессирующих бластных элементов открывается реальная возможность не только изучать патогенез этих рецидивов, но и эффективно оценивать предлагаемые способы их коррекции.

Цель работы. Оценить вклад BAALC-экспрессирующих опухолевых предшественников в возникновении рецидивов у леченных алло-ТГСК больных.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте от 2 до 66 лет (медиана — 25 лет). Одновременное серийное измерение уровней экспрессии генов BAALC и WT1 было осуществлено до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и после нее методом количественной ПЦР в реальном времени. В качестве пороговых уровней экспрессии генов BAALC и WT1 были взяты разработанные нами величины в 31% и 250 копий/10^4 копий ABL1 соответственно.

Результаты и обсуждение. В группе из 12 больных со скрытым рецидивом на день Д0 показано, что в случае гиперэкспрессии гена BAALC (N=3) кумулятивная частота рецидивов (КЧР) по сравнению с группой сравнения была достоверно выше (p=0,002), а сроки безрецидивной выживаемости (БРВ) короче (p=0,019) [Shakirova et al., 2019]. Тестирование этого неблагоприятного параметра показало, что комбинированная гиперэкспрессия обоих генов на этапах посттрансплантационных рецидивов (ПТР) встречалась одинаково часто при М1 (4/7, 57%), М2 (3/5, 60%) и М4 (4/7, 57%) ФАБ- вариантах ОМЛ. Сравнение 2-летней КЧР у больных с зафиксированной после ТГСК гиперэкспрессией гена BAALC и без таковой обнаружило достоверное повышение (p=0,026) в первой группе. Расширяя это исследование, на основании данных посттрансплантационного анализа мы выделили 4 группы больных ОМЛ с молекулярными статусами BAALC+WT1+ (n=11), BAALC+WT1- (n=6), BAALC-WT1+ (n= 22) и BAALC- WT1- (n=50). Как оказалось, наихудшие 2-летние КЧР (100%), БРВ (0%) и ОВ (18,2%) были свойственны больным первой группы (рис. 1). Они были достоверно хуже, чем те же параметры у больных контрольной группы (8, 72 и 74%, p<0,0001 для всех показателей). У больных с гиперэкспрессией одного из этих генов изученные показатели занимали промежуточное положение в отношении КЧР, достигая 50 и 31,8% для генов BAALC или WT1 соответственно. Следует отметить, что в этих группах БРВ была достоверно лучше, чем у BAALC+WT1+ больных (p<0,021).

Заключение. Полученные данные о неблагоприятной прогностической значимости повышенной экспрессии гена BAALC, особенно в комбинации с гиперэкспрессией гена WT1, у обследованных больных ОМЛ разного возраста оправдывает расширенное использование этого молекулярного подхода в клинике, в первую очередь для изучения патогенеза и лечения ПТР.



Мартынкевич И. С., Булдаков И. А., Шуваев В. А., Виноградова О. Ю., Полушкина Л. Б., Самородова А. П., Фоминых М. С., Шаркунов Н. Н., Кузяева А. А., Волошин С. В., Чечеткин А. В.

СЕКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) В ДИАГНОСТИКЕ, ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА И ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. Стремительное развитие технологии NGS-существенно расширило рамки представлений о патогенезе миелопролиферативных новообразований (МПН). Обнаруженные соматические мутации у пациентов с МПН показывают диагностическую или прогностическую ценность, некоторые из них являются мишенью для таргетных препаратов.

Цель работы. Оценить возможности использования NGS-технологии в диагностике и определении прогноза течения заболевания у пациентов с различными вариантами миелоидных новообразований в рамках рутинной лабораторной практики.

Материалы и методы. Исследован 21 пациент (9 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 36 до 79 лет (медиана Me=55 лет). Диагноз МПН, не ассоциированных с филадельфийской хромосомой (Ph-МПН), был ранее установлен у 18 больных (в том числе у 5 — в фазе бластной трансформации), миелодиспластических синдромов (МДС) — у 2, первичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — у 1 пациента. Исследование проводилось с целью установления клональной природы заболевания у 12 больных без драйверных мутаций в генах JAK2, CALR, MPL, у остальных — для выявления дополнительных прогностически значимых генетических аберраций. У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием миелоидной панели из 55 генов со средней глубиной прочтения ×200 или ×1000 на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 2% порог частоты встречаемости аллеля (VAF).

Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и ClinVar.

Результаты и обсуждение. Использование NGS позволило выявить генетические аберрации у всех исследуемых пациентов, в среднем определялись 7 мутаций (от 4 до 12 у одного больного). При этом мутации соматической природы выявлены в 95% случаев (20/21) в количестве от 1 до 8 (в среднем 3 мутации на одного пациента). В 71% исследуемых проб (15/21) обнаруживались от 1 до 3 мутаций с известной клинической значимостью. При контрольном секвенировании по Сэнгеру клинически значимых мутаций наблюдалась 100% конкордантность с результатами NGS. Дополнительные соматические мутации были обнаружены у всех больных с драйверной мутацией и у 92% пациентов с Ph-МПН (11/12) — с тройным негативным мутационным статусом, что позволило подтвердить клональность и верифицировать диагноз заболевания. Важно отметить, что у 6 из 8 (75%) больных с обнаруженными двумя и более клинически значимыми мутациями наблюдалась бластная трансформация. В группе пациентов с драйверными мутациями прогрессирование в бластную фазу ассоциировалось с дополнительными мутациями в генах эпигенетической регуляции (ASXL1, EZH2, IDH1), а у больных Ph-МПН с тройным негативным статусом — с мутациями в генах, ответственных за передачу сигнала (RAS-гены, PTPN11).

Заключение. Таким образом, данные, полученные при применении NGS-технологии, позволяют подтвердить клональную природу заболевания в сложных диагностических случаях, что может послужить основой для разработки наиболее точных прогностических систем стратификации рисков у больных МПН и делает возможным персонализированное лечение.

Меликян А. Л.[1], Суборцева И. Н.[1], Барышникова Д. В.[2], Володичева Е. М.[3], Гилязитдинова Е. А.[1], Глонина Н. Н.[4], Димов Г. П.[5], Иванова М. О.[6], Капланов К. Д.[7], Каплина А. А.[8], Кириллова Е. Г.[2], Киселева М. О.[5], Клиточенко Т. Ю.[7], Колошейнова Т. И.[1], Комарцева Е. Ю.[8], Ломаиа Е. Г.[9], Михалев М. А.[10], Сендерова О. М.[11], Фоминых М. С.[12], Хазиева А. С.[13], Черных Ю. Б.[14], Шашкина К. С.[1], Шуваев В. А.[15]

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ. ДАННЫЕ РЕГИСТРА Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» ; [3]ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»; [4]КБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева»; [5]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; [6]ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; [7]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1»; [8]ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; [9]ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [10]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7» ; [11]ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» ; [12]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; [13]КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; [14]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; [15]ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»

Введение. Основные причины, приводящие к инвалидизации и смерти при миелопролиферативных новообразованиях, представлены артериальными и венозными тромбозами и кровотечениями. Патогенез тромбоза является результатом сложного взаимодействия факторов, опосредованных как заболеванием, так и другими биологическими причинами. Тромбоз и кровотечение характерны главным образом для истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). Частота тромбогеморрагических осложнений у пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ) не известна.

Цель работы. Оценить частоту тромбозов и кровотечений у больных ПМФ в отдельных регионах России.

Материалы и методы. В 2017 году было начато многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование с участием 14 исследовательских центров из 11 регионов России. В исследование были включены 188 пациентов: 177 (94%) ПМФ, 10 постполицитемический МФ, 1 посттромбоцитемический МФ. Соотношение мужчин и женщин — 1: 1,3.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях диагноз был установлен на основании критериев ВОЗ 2017. Количество пациентов с геморрагическими проявлениями в анамнезе на момент включения в исследование составило 8,5% (16 пациентов): носовое — 6, после удаления зуба — 3, из слизистой оболочки полости рта — 2, после биопсии костного мозга — 2, желудочно-кишечные — 1, маточное — 1, другое — 4. Геморрагические проявления в анамнезе чаще встречались у мужчин, чем у женщин (11:5, 2,2:1). В анамнезе тромбоз регистрировался у 15,9% пациентов (30 из 188) с ПМФ на момент включения в исследование: глубоких вен нижних конечностей — 6, инфаркт миокарда — 3, воротной вены — 2, инфаркт головного мозга — 2, воротной вены и селезеночной вены — 1, воротной вены и верхней брыжеечной вены — 1, другой 4. Тромбоз в анамнезе был реже у мужчин, чем у женщин (12:18, 1:1,5). Первая линия терапии: гидроксимочевина — 58%, руксолитиниб — 14%, интерферон-альфа — 10%, глюкокортикостероиды — 5%, эритропоэтин — 3%, анагрелид — 1%, другие виды терапии — 9%. Переливание крови выполнено у 70% пациентов, переливание тромбоконцентрата — у 6%. Сопутствующая терапия назначается 63% (119) пациентов: ацетилсалициловая кислота — 78, аллопуринол — 49, эритропоэтин — 11, клопидогрел — 6, НПВП — 3, сулодексид — 3, транексамовая кислота — 1, этамзилат — 1, другие (дипиридамол, препараты железа, фолиевая кислота, витамин B_{12}) — 30. Эффективность терапии оценена у 52 пациентов: полная клиническая и гематологическая ремиссия — 23% (12), частичная клиническая и гематологическая ремиссия — 48% (25), стабилизация заболевания — 29% (15). Продолжительность наблюдения за пациентами составляла от 6 месяцев до 3 лет (в среднем 2,6 года). За период наблюдения было зарегистрировано 3 случая тромбоза: инфаркт миокарда — 2, вены нижних конечностей — 1. За период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения.

Заключение. Настороженность в отношении тромбозов и кровотечений должна быть не только у пациентов с ИП, ЭТ, но и при ПМФ. Терапия основного заболевания снижает риск возникновения тромботических осложнений, но не позволяет полностью его купировать.

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Покровская О. С., Урнова Е. С., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУТО-ТГСК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, выполнение ауто-ТГСК, являющейся «золотым стандартом» терапии молодых, позволило оптимизировать показатели выживаемости больных ММ.

Цель работы. Определить показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. С декабря 2001 по сентябрь 2019 г. 503 больных ММ (227 мужчин и 276 женщин) в возрасте 19–67 лет (медиана 54) были включены в проспективное исследование. Стадия заболевания по системе D-S в момент диагностики была расценена как I — у 21 больного, II — у 30, III — у 452 больных. Миеломная нефропатия была констатирована у 94 (19%) больных, из них в 26 (28%) случаях проводился программный гемодиализ. Индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие схемы в 466 случаях, иммуномодуляторы — в 80 случаях и только химиотерапевтические препараты — у 37 больных. После индукции ремиссии выполняли мобилизацию CD34+ клеток крови по следующим схемам: ЦФ+Г-КСФ — у 456 больных, Г-КСФ — в 31 случае, DHAP+Г-КСФ — у 10 больных, плерикса-

фор +ГКСФ — в 5 случаях, эксфузия костного мозга — у 1 больного. Перед выполнением первой ауто-ТГСК достижение ПР констатировано у 195 больных, ОХЧР — в 165 случаях, ЧР — у 82 больных, стабилизация — в 28 случаях, прогрессия — у 33 больных. В условиях высокодозного мелфалана (140–200 мг/м^2) выполняли однократную (n=306) или тандемную (n=197) ауто-ТГСК. Поддерживающее лечение проводилось 244 больным: интерферон применялся в 30 случаях, бортезомиб — в 115, леналидомид — у 87 больных, талидомид — в 12 случаях. Каждые три месяца до развития рецидива заболевания или смерти больного проводилась оценка статуса заболевания с обязательным выполнением иммунохимического исследования. Статистический анализ параметров выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера, для расчетов использовался статистический пакет Statistica 10.

Результаты и обсуждение. На момент анализа живы 333 больных, 191 (57%) из них сохраняют ремиссию продолжительностью от 1 до 120 месяцев (медиана 21) и у 210 больных была диагностирована прогрессия через 1–99 месяцев после ауто-ТГСК (медиана 18), 89 — выбыли из-под наблюдения. 10-летняя ВБП для всей группы больных составила 22% (медиана 36 месяцев), 10-летняя ОВ — 50%. Рисунок 1 и таблица 1 иллюстрируют выявленные достоверные (p<0,02) различия показателей ВБП и ОВ в зависимости от достигнутого перед ауто-ТГСК противоопухолевого ответа.

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК на фоне прогрессии/стабилизации заболевания у больных ММ не привносит дополнительного противоопухолевого эффекта и характеризуется крайне низкими показателями ВБП — у большинства больных была документирована прогрессия заболевания в первые 6 месяцев после ауто-ТГСК. Регулярный мониторинг противоопухолевого ответа, применение новых лекарственных препаратов и выполнение ауто-ТГСК обеспечило улучшение ОВ больных ММ — 5-летняя ОВ больных, достигших общего противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК, составила 75 и 50% в случае выполнения ауто-ТГСК на фоне прогрессии/стабилизации.

Таблица 1. Показатели выживаемости больных ММ в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого перед ауто-ТГСК

Фаза заболевания перед ауто-ТГСК	Показатели выживаемости			
	ВБП	медиана ВБП (месяцы)	ОВ	медиана ОВ (месяцы)
ПР	10-летняя 35%	48	10-летняя 60%	не достигнута
ОХЧР	10-летняя 15%	36	10-летняя 48%	106
ЧР	7-летняя 18%	26	9-летняя 50%	84
Стабилизация (СЗ)	6-летняя 16%	10	6-летняя 40%	58
Прогрессия	6-летняя 2%	2	10-летняя 15%	62

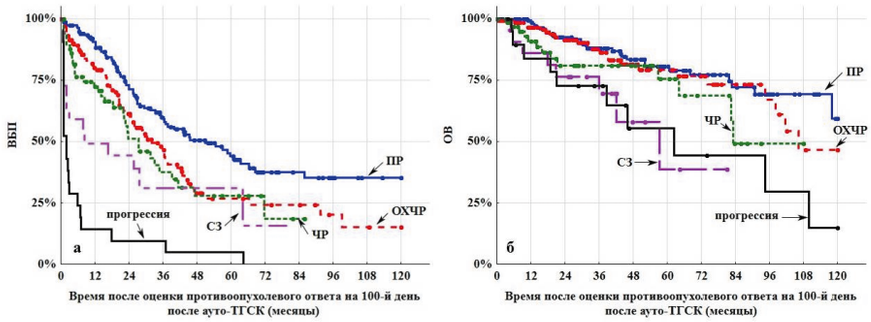


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессии (а) и общая выживаемость (б) больных ММ в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого перед ауто-ТГСК

Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Двирнык В. Н., Агаширинова А. А., Виноградова О. Ю., Ларина Ю. В., Птушкин В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛТРОМБОПАГА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МЗ РФ И ГКБ ИМ. С.П. БОТКИНА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

Введение. Современные протоколы иммуносупрессивной терапии (ИСТ) позволяют достичь длительную выживаемость у 80–90% больных апластической анемией (АА). При этом поздний ответ и наличие рефрактерных больных на первом этапе лечения определяют необходимость поиска новых препаратов, способных улучшить результаты существующей терапии. Одним из направлений разработки новых подходов является применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (элтромбопаг) на первых этапах лечения АА.

Цель работы. Изучить эффективность включения элтромбопага (Эпага) в программы ИСТ у больных АА на первом этапе лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 11 больных с впервые выявленной АА (м/ж = 4/7; ННА/ТАА = 4/7). Медиана (ME) возраста составила 39 (21–67) лет. ME времени от установки диагноза до начала лечения — 1,5 (1–5) месяца. На момент диагностики не выявлено случаев клональных нарушений кариотипа. Эпаг в дозе 150 мг/сут был включен в стандартные программы ИСТ: лошадиный антитимоцитарный глобулин (лАТГ) 20 мг/кг/сутки 5 дней в сочетании с циклоспорином (ЦС) (n=8) или в курсовую терапию циклоспорином (n=3). ME времени наблюдения за больными составила 9 (3–16) месяцев.

Результаты и обсуждение. На 3-м месяце лечения ответ был получен у 7 из 11 больных (63%): у 3-х (27%) гранулоцитарный ответ, у 4-х (36%) трехлинейный ответ, в т.ч. гематологическое улучшение (n=1), частичная ремиссия (n=2), полная ремиссия (n=1). У одной из 11 больных ТАА Эпаг был добавлен к монотерапии ЦС. Больная умерла без ответа на лечение через 3 месяца от тяжелых инфекционных осложнений. На 6-м месяце ответ мог быть оценен у 7 больных. Из них у 4-х сохранялся ответ (гранулоцитарный — 2, ремиссия — 2), полученный на 3-м месяце терапии. Двое достигли гематологического улучшения к 6 месяцу, у одной эффекта от терапии не было. Таким образом, на данной точке исследования эффективность лечения была отмечена в 6 из 7 случаев. Двум больным был проведен 2-й курс лАТГ на фоне приема Эпага, у остальных — была продолжена терапия ЦС. У всех 5 больных к 12-му месяцу достигнут эффект от лечения. У одной больной к 16-му месяцу зафиксирована потеря гранулоцитарного ответа. Ей продолжена терапия Эпагом и ЦС. Ни у одного больного за период наблюдения не было отмечено появления цитогенетических аберраций. В 7 случаях на фоне приема Эпага отмечалось повышение общего билирубина сыворотки: ME — 42 (37,6–60,3) мкмоль/л.

Больной, №	Первая линия терапии	Ответ на +3 месяц	Ответ на +6 месяц терапии	Коррекция проводимой терапии	Ответ на +12 месяц терапии
1. 22 года, СТАА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Нет	Нет	АТГ №2 + ЦСА + Эпаг	Гранулоцитарный ответ
2. 58 лет, ННА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Нет	Гематологическое улучшение	ЦСА + Эпаг	Гематологическое улучшение
3. 55 лет, ННА	ЦСА + Эпаг	Частичная ремиссия	Полная ремиссия	ЦСА, Эпаг отменен	Полная ремиссия
4. 22 года, ТАА	АТГ+ ЦСА+ Эпаг	Гранулоцитарный ответ	Гранулоци-тарный ответ	АТГ №2 + ЦСА + Эпаг	Гематологическое улучшение
5. 39 лет, ТАА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Гранулоцитарный ответ	Гранулоцитарный ответ	ЦСА + Эпаг	Гранулоцитарный ответ
6. 67 лет, ТАА	ЦСА + Эпаг	Нет, смерть от инфекции	-	-	-
7. 32 года, ННА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Полная ремиссия	Полная ремиссия	ЦСА, Эпаг отменен	Точка проведения анализа не достигнута
8. 49 лет, ТАА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Нет	Гематологическое улучшение	ЦСА, Эпаг отменен	Точка проведения анализа не достигнута
9. 55 лет, ННА	ЦСА + Эпаг	Нет	Точка проведения анализа не достигнута	-	-
10. 21 год, СТАА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Частичная ремиссия	Точка проведения анализа не достигнута	-	-
11. 29 лет, ТАА	АТГ + ЦСА + Эпаг	Гранулоцитарный ответ, Эпаг отменен (токсичность)	Точка проведения анализа не достигнута	-	-

У одного из этих больных диагностирован синдром Жильбера, развитие энтеропатии и диспептических явлений, в связи с чем препарат был отменен. Других проявлений токсичности не было.

Заключение. Включение Эпага в программы ИСТ на 1-м этапе лечения оказалось эффективным в 63% случаев. Дальнейший анализ позволит выработать алгоритм применения Эпага в сочетании с ИСТ на разных этапах течения болезни. Ожидаемые результаты — получение оптимального ответа на лечение в кратчайшие сроки с целью снижения трансфузионной зависимости, снижения объема ИСТ и предупреждения клональной эволюции заболевания.

Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ КАК МОДЕЛЬ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Введение. В последние годы отмечается возрастающая роль иммунотерапии в лечение различных онкогематологических заболеваний. К методам иммунотерапии относятся аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ингибиторы контрольных точек (ИКТ), биспецифические антитела (BiTe) и CAR-T клетки. Спектр осложнений этих методов лечения существенно отличается от осложнений химиотерапии и клинически соответствуют различимым иммунопатологическим состояниям человека.

Цель работы. Целью исследования было оценить спектр и различия осложнений основных методов иммунотерапии.

Материалы и методы. В анализ вошло 1013 взрослых реципиентов алло-ТГСК, 101 пациент, получавший терапию ингибиторами контрольных точек, и 128 пациентов, получавших терапию BiTe.

Результаты и обсуждение. При аллогенной трансплантации самым частым осложнением была реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота острой РТПХ составила 44%, хронической — 32%. Проанализирован спектр клинических проявлений РТПХ, факторы прогноза. Проанализированы результаты лечения острой РТПХ в первой линии терапии глюкокортикостероидами (n=257) и второй линии терапии, включая терапию моноклональными антителами, экстракорпоральный фотоферез, ингибиторами Янус-киназ (n=80). Проанализированы результаты лечения хронической РТПХ (n=209) в первой линии и результаты лечения рефрактерных форм (n=60). Определены предикторы ответа на терапию. При терапии ИКТ аутоиммунные осложнения наблюдались у 56% пациентов. Тяжелые, 3–4-й степени, аутоиммунные осложнения наблюдались у 18% пациентов и включали лейкопению, тромбоцитопению, увеит, асептический менингит, аутоиммунные колит, гепатит, панкреатит, гипофизит, артрит. Проанализирована эффективность терапии этих осложнений. После BiTe-терапии лихорадка наблюдалась у 66% пациентов, нейротоксичность — у 19% и синдром выброса цитокинов — у 5%. Проведен сравнительный анализ различий в спектре иммунных осложнений (табл.).

Заключение. Выявлены существенные различия в спектре иммунных осложнения после алло-ТГСК, ИКТ и BiTe. Также выявлены различия в эффективности их лечения. Требуется дальнейшее развитие направления осложнений иммунотерапии для определения факторов риска и прогноза, возможности выбора оптимального метода лечения.

Характеристика	Ингибиторы контрольных точек	Алло-ТГСК	CAR-T/bite
Ауто/алло – реактивные клоны	+	+++	-
Обязательно наличие предрасположенности до лечения	++	-	-?
Гиперцитокинемия	+	+	+++
Синдром активации макрофагов	-	+	+++
Повышение сосудистой проницаемости	-	+	+++
Длительность осложнений	++	+++	+
Эффективность лечения	+++	+	+
Можно профилактировать	+	++	-

Моисеева А. А., Деордиева Е. А., Павлова А. В., Мерсиянова И. В., Курникова М. А., Сметанина Н. С.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ШВАХМАНА–ДАЙМОНДА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) — это редкое заболевание из группы рибосомопатий, являющееся одним из наследственных синдромов костномозговой недостаточности, характеризующееся также множественными аномалиями развития, а также высоким риском трансформации в миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Цель работы. Провести анализ клинико-лабораторных проявлений, генетических дефектов и спектра гематологических осложнений у пациентов с СШД.

Материалы и методы. В исследование были включены 33 пациента, наблюдавшиеся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2013 по 2019 год в возрасте от 1 до 17 лет (медиана возраста — 4 года), 16 девочек (48,5%) и 17 мальчиков (51,5%), соответствовавших клиническим диагностическим критериям СДШ. Для выявления генетического дефекта использовалось секвенирование по Сэнгеру гена SBDS, высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (NGS).

Результаты и обсуждение. У 31 пациента (90,9%) были выявлены компаунд-гетерозиготные мутации в гене SBDS, у 1 пациента — гомозиготная мутация в гене SBDS, у 2 пациентов — генетических дефектов, достоверно отвечающих за развитие заболевания, выявлено не было (проводится хромосомное микроматричное исследование). Цитопении выявлялись у всех пациентов, при этом нейтропения — у 84% пациентов (n=28), однако только 35% из них (n=10) нуждались в регулярной терапии Г-КСФ, тромбоцитопения выявлялась у 33% пациентов (n=11), анемия — у 55% (n=18). По результатам морфологического исследования костного мозга гипоцеллюлярность была отмечена у 52% (n=17) пациентов, признаки диспоэза хотя бы одного из ростков кроветворения — у 85% пациентов (n=28). У 2 пациентов было отмечено развитие МДС в возрасте 1 года и 17 лет, с цитогенетическими аномалиями del7q и del5q, а также iso7q, что потребовало проведения ТГСК для одного из пациентов, при этом диагноз СШД был установлен уже после развития данного осложнения. У других пациентов, обследованных при отсутствии МДС, цитогенетических аномалий выявлено не было. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, определяемая клинически и лабораторно по низкому содержанию эластазы-1 в кале, была выявлена у 76% пациентов (n=25), повышение активности печеночных трансаминаз отмечено у 27% пациентов (n=8), задержка роста наблюдалась у 52% больных (n=17), врожденные скелетные аномалии наблюдались у 3 пациентов и включали килевидную деформацию грудной клетки (n=1) и расщелины твердого нёба (n=2), проявления атопического дерматита отмечены у 4 детей. Результаты

Таблица 1.

Генотип	Число больных
c.258 +2T>C / c.258 +2T>C	1
c.258 +2T>C / 183-184 TA>CT	23
c.258 +2T>C / c.653 G>C	2
c.258 +2T>C / c.356 G>A	1
c.258 +2T>C / c.184 A>T	3
c.297-300 delAAGA / c.338 C>T	1

молекулярно-генетического исследования представлены в таблице 1. Наиболее часто встречаемый в нашей когорте генотип с.258 +2T>C / с.183-184 TA>CT характеризуется умеренно выраженными гематологическими проявлениями и вариабельными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы.

Заключение. Гетерогенность клинических проявлений, а также вариабельность их степени тяжести, манифестация заболевания в более старшем возрасте создают трудности при постановке диагноза. Необходим мультидисциплинарный подход в диагностике и для своевременной выявляемости осложнений.

Новикова А. А., Грибанова Е. О., Куликов С. М., Клясова Г. А., Рыжко В. В., Савченко В. Г.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ СРЕДНЕГО КОЛИЧЕСТВА ЭПИЗОДОВ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции являются одной из основных причин летальности больных множественной миеломой (ММ). Продолжительное цитостатическое воздействие приводит к накоплению токсичности и усугублению иммунодефицита, увеличению риска развития инфекционных осложнений. В части случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер, когда в период зарегистрированных инфекционных процессов может быть несколько эпизодов инфекции.

Цель работы. Изучить факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных ММ, в зависимости от длительности противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включали больных *de novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по июль 2018 г. в НМИЦ гематологии. Эпизодом инфекции считали инфекционное осложнение, возникшее в период одного курса противоопухолевой терапии и межкурсового интервала. К персистенции относили инфекционные осложнения, которые протекали в течение двух и более последовательных курсов противоопухолевой терапии. Факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции, определяли методом «анализа повторяющихся событий», дополнительно осуществляли проверку постоянства влияния факторов во времени. В исследование было включено 174 больных *de novo* ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте от 23 до 87 лет (медиана возраста 61 год). Медиана наблюдения за больными составила 5,6 мес (диапазон 1,9–49,4 мес).

Результаты и обсуждение. Факторы, ассоциированные ($p<0,05$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение периода наблюдения у 174 больных ММ, представлены в таблице. Методом проверки постоянства влияния факторов во времени было доказано, что в первые 6 мес противоопухолевой терапии статистически значимо увеличивали среднее количество эпизодов такие факторы, как анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л), перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков в течение месяца до начала противоопухолевой терапии, наличие инфекции при поступлении. В течение всего периода наблюдения факторами, ассоциированными ($p<0,05$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции, были III стадия ММ по Durie–Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3–4 балла, наличие почечной недостаточности и снижение концентрации иммуноглобулинов класса М менее 60 МЕ/мл.

Заключение. Факторами, ассоциированными ($p<0,05$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения, являлись III стадия ММ по Durie–Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3–4 балла, наличие почечной недостаточности и снижение концентрации иммуноглобулинов класса М менее 60 МЕ/мл.

Таблица. Факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных ММ в течение периода наблюдения

Показатель	ОШ (95% ДИ)	*p*
III стадия ММ по Durie–Salmon	2,38 (1,69–3,45)	<0,0001
III стадия ММ по ISS	1,35 (1,12–1,67)	0,002
Перевод на лечение из другого стационара	2,22 (1,85–2,70)	<0,0001
Антибиотики в течение месяца до противоопухолевой терапии	1,92 (1,56–2,38)	<0,0001
Инфекции при поступлении	2,27 (2,78–1,89)	<0,0001
Статус по шкале ECOG 3–4 балла	2,38 (1,92–2,86)	<0,0001
Почечная недостаточность	1,56 (1,29–1,89)	<0,0001
Анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л)	1,56 (1,29–1,89)	<0,0001
Концентрация иммуноглобулинов класса М <60 МЕ/мл	1,30 (1,21–1,31)	0,04

Обухова Т. Н., Никитин Е. А., Кислицына М. А., Дмитриева Е. А., Новикова Т. Ю., Кислова М. И., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Птушкин В. В.

КОМПЛЕКСНЫЙ КАРИОТИП – КЛЮЧЕВОЙ ПРЕДИКТОР РАННЕГО РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ГБУ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗ г. Москвы; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Введение. Фармакологическое ингибирование сигнального пути В-клеточного рецептора является одним из наиболее эффективных методов лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). По данным наблюдательного исследования ГКБ им. С.П. Боткина, прогрессия в течение первых 2 лет терапии ибрутинибом наблюдается у 26% больных. Следовательно, монотерапия не оптимальна для части пациентов с ХЛЛ.

Цель работы. Анализ комплексного кариотипа (КК) и других исходных параметров, ассоциированных с риском прогрессии в течение первых 2 лет приема ибрутиниба.

Материалы и методы. В исследование включено 85 пациентов ХЛЛ, 54 мужчины (62%) и 31 женщина (38%), в возрасте от 32 до 82 лет (медиана 63 года), которые получали ибрутиниб по поводу рецидива или выявления del17p. Стандартное цитогенетическое исследование

График 1. Бессобытийная выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия комплексного кариотипа

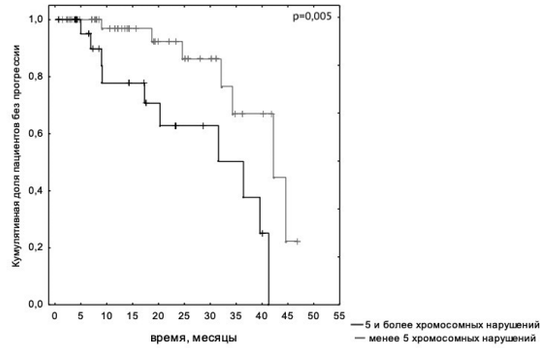
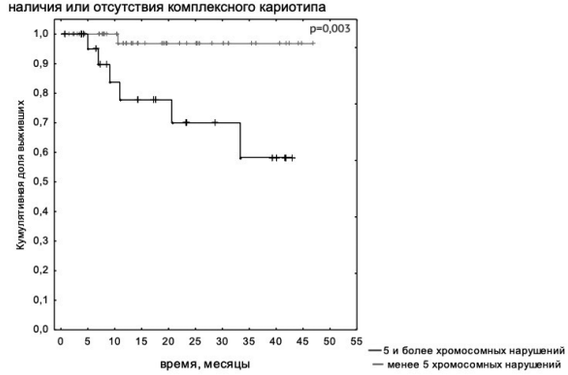


График 2. Общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия комплексного кариотипа



с использованием CpG-олигонуклеотида+IL2 в качестве стимуляторов деления клеток ХЛЛ и FISH-исследование с ДНК-зондом к 17p13/TP53 выполнено всем пациентам. Больные получали ибрутиниб в дозе 420 мг в день до прогрессии или неприемлемой токсичности. В качестве показателей эффективности учитывались общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) — время от начала приема ибрутиниба до прогрессии, назначения нового варианта лечения или смерти. КК определялся по факту выявления 5 и более хромосомных аберраций.

Результаты и обсуждение. Делеция 17p выявлена у 40 из 83 пациентов (48%), стадия С — у 40 из 79 (51%) больных, статус по шкале ECOG >2 — у 39 (56%). Вариант без мутаций VH-генов выявлен у 33 из 35 обследованных больных (91%). Синдром Рихтера верифицирован гистологически у 5 пациентов. Десять больных с del17p получали ибрутиниб в качестве первой линии, 75 — по поводу рецидива. Медиана числа линий терапии в анамнезе равнялась 3 (1–8). Ибрутиниб в монорежиме получали 79 больных (93%), 6 пациентов (7%) — в комбинации с антителами к CD20 или иммунохимиотерапией. Медиана срока приема ибрутиниба составила 14 мес (от 0,6 до 46,8 мес). Прогрессия с переходом на другой препарат случилась у 14 пациентов, зарегистрировано 7 смертей. КК выявлен у 29 пациентов из 85 (34%) и ассоциировался с достоверно худшей БСВ (p=0,005) и ОВ (p=0,003, графики 1 и 2). С худшей БСВ ассоциировались также мужской пол (p=0,02) и del17p (p=0,01). С КК достоверно ассоциировались делеция 17p (p = 0,002) и синдром Рихтера (p=0,006). В анализ ассоциаций были включены стадии по Binet (В против С), мутационный статус VH-генов, число линий терапии в анамнезе, статус по шкале ECOG, мужской пол, вероятность развития тяжелых и любых бактериальных инфекций. Достоверной связи с этими параметрами не было.

Заключение. Комплексный кариотип является ключевым предиктором раннего рецидива у пациентов, получающих терапию ибрутинибом, и ассоциируется с наиболее неблагоприятным прогнозом по сравнению с другими параметрами. В группе больных с комплексным кариотипом необходимо исследовать роль альтернативной комбинированной терапии с последующей трансплантацией аллогенных стволовых кроветворных клеток.

Осипова Д. С., Евсеев Д. А., Калинина И. И., Райкина Е. В., Масчан М. А.

МОНИТОРИНГ АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ МУТАЦИИ BRAF V600E У ПАЦИЕНТОВ С ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА МЕТОДОМ ЦИФРОВОЙ КАПЕЛЬНОЙ ПЦР

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Введение. Соматическая мутация BRAF V600E выявляется приблизительно у 60% пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Мутация приводит к аномальной пролиферации и аккумуляции в органах и тканях патологических гистиоцитов. Определение аллельной нагрузки BRAF V600E в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови, а также в популяции миелоидных предшественников костного мозга (CD34+ CD19-) может служить многообещающим биомаркером.

Цель работы. Мониторинг аллельной нагрузки BRAF V600E в различных видах биоматериала у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с целью определения активности заболевания и ответа на терапию.

Материалы и методы. В группу исследования был включен 61 пациент с диагнозом гистиоцитоз из клеток Лангерганса с медианой возраста 4 г. 1 мес. Из них 11 пациентов были с моносистемным поражением (SS), 25 — с мультисистемным поражением без вовлечения органов риска (MS RO-) и 25 — с мультисистемным поражением с вовлечением органов риска (MS RO+). Свободно циркулирующую ДНК плазмы крови анализировали при первичной диагностике (43 образца) и на последующих этапах терапии (128 образцов) согласно протоколу. Также у 28 из 61 пациента была проанализирована популяция миелоидных предшественников (CD34+CD19-), выделенная на проточном сортере клеток BD FACSAria III. Для определения мутации и ее аллельной нагрузки использовали метод цифровой капельной ПЦР (Bio-Rad). Кроме того, мутацию в костном мозге и в миелоидных предшественниках определяли с помощью секвенирования по Сэнгеру с целью последующего сравнения эффективности методов определения мутации.

Результаты и обсуждение. Наличие мутации BRAF V600E в свободно циркулирующей ДНК на этапе первичной диагностики ассоциировано с более тяжелым течением заболевания. Так, в группе пациентов с SS, мутацию обнаружили в 1 образце из 10 (10%); в группе с MS RO — у 8 из 18 образцов (44,4%); в группе с MS RO+ — у 10 из 12 (83,3%). Дальнейший мониторинг BRAF V600E показал, что на фоне терапии аллельная нагрузка снижается и достигает близких к нулю значений. В популяции миелоидных предшественников с помощью цифровой капельной ПЦР мутация BRAF V600E была выявлена у 11 пациентов, тогда как методом Сэнгера — только у 5 ввиду низкой аллельной нагрузки мутации и гораздо меньшей чувствительности метода. Обнаружение мутации в миелоидных предшественниках не всегда соответствовало клинически определяемому поражению костного мозга, что позволяет рассматривать это как потенциальный маркер минимальной остаточной болезни.

Заключение. Выявление мутации BRAF V600E с помощью цифровой капельной ПЦР является более результативным по сравнению с секвенированием по Сэнгеру, так как обладает большей чувствительностью и позволяет провести количественную оценку аллельной нагрузки. Определение и количественный анализ BRAF V600E в свободно циркулирующей ДНК и популяции миелоидных предшественников методом цифровой капельной ПЦР могут быть использованы для оценки минимальной остаточной болезни, мониторинга ответа на лечение, прогноза клинического течения заболевания, а также, возможно, определения длительности терапии BRAF-ингибиторами.

Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., Кочкарева Ю. Б., Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА JAK2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ МОСКОВСКОГО ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дм. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии; [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Руксолитиниб — единственный зарегистрированный в нашей стране препарат прицельного таргетного действия, блокирующий активность мутантного и «дикого» типа JAK2-киназ, направленный на ключевое звено патогенеза первичного миелофиброза (ПМФ) — сигнальный путь JAK-STAT. Целью современной терапии ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с улучшением качества жизни больных.

Цель работы. Оценить клинико-гематологическую эффективность и безопасность руксолитиниба, а также качество жизни пациентов с хроническим миелофиброзом, получающих данную терапию.

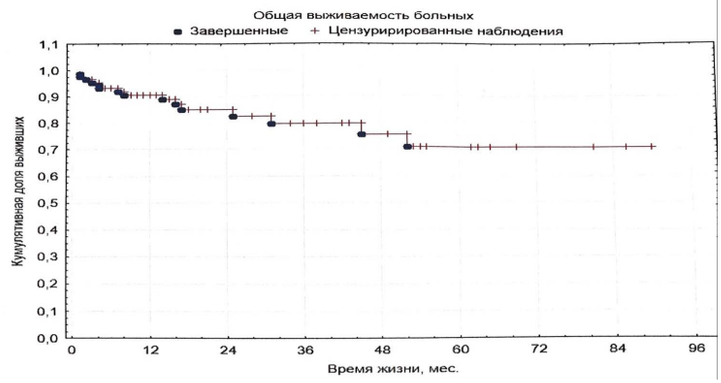
Материалы и методы. Терапия руксолитинибом в Московском городском гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина проводилась 88 пациентам. Из них 82 — с первичным и вторичным миелофиброзом, 5 пациентам — с истинной полицитемией и 1 пациенту — с эссенциальной тромбоцитемией (49 мужчин, 39 женщин). Препарат у всех пациентов применялся при резистентности или неэффективности стандартной циторедуктивной терапии, прогрессирующей спленомегалии, в качестве второй и последующей линий лечения. Медиана возраста пациентов была 61 (18–81) год. 63 (75%) больных имели мутацию в гене Jak2V617F, у 17 (20%) пациентов определялась

мутация в гене CALR, мутация в гене MPL выявлена у 2 (2%) пациентов. К группе промежуточного 2 и высокого риска по шкале DIPSS было отнесено 58 пациентов. У 39 пациентов проведено исследование эпигенетических мутаций: у 7 пациентов выявлена мутация в гене ASXL1, у 1 — EZH2, 1 — IDH1 и 1 пациент — с TET2-мутацией.

Результаты и обсуждение. Из 88 пациентов эффект достигнут у 54 (62%) больных: частичный ответ достигнут у 7 (8%), 16 (19%) имели полный клинико-гематологический ответ, клиническое улучшение — у 30 (35%) пациентов. У 28 (32%) больных сохранялась стабилизация болезни, однако клинико-гематологического ответа получено не было. Уменьшение размеров селезенки за весь период терапии было зарегистрировано у 90% больных, при этом сокращение более чем на 50% — у 25% пациентов за весь период терапии. У всех пациентов отмечено улучшение показателей качества жизни, определенного анализом данных, указанных пациентами в опросниках. Общая выживаемость пациентов к 1-му году терапии составила 90%, 3-летняя — 80%, 4-летняя — 75%.

Заключение. Терапия руксолитинибом пациентов с миелофиброзом показала высокую эффективность, у 62% больных был получен клинико-гематологический ответ. У большинства больных уменьшились симптомы интоксикации и повысилась толерантность к физическим нагрузкам, а также улучшились показатели качества жизни.

График 1. Общая выживаемость пациентов при терапии руксолитинибом



Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Фастова Е. А., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Сац Н. В., Дризе Н. И., Шендер В. О., Ануфриева К. С., Арапиди Г. П., Савченко В. Г., Лагарькова М. А.

СЕКРЕЦИЯ АНТИГЕНОВ БОЛЬШОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (HLA-ABC) МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ МЕЗЕНХИМНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФНКЦ ФХМ ФМБА России

Введение. Молекулы HLA — мембран-связанные переносчики, которые несут пептиды из цитоплазмы на поверхность клетки для представления циркулирующим Т-лимфоцитам. Обычно в кровь выделяется низкий уровень растворимых HLA молекул. Многие типы опухолевых клеток высвобождают большее количество этих молекул предположительно для противодействия иммунному надзору со стороны Т-клеток. Известно, что мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) без вовлечения костного мозга отличаются от МСК доноров по многим характеристикам.

Цель работы. Целью работы было изучение молекул HLA-ABC, экспрессированных МСК больных ДВККЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 6 больных ДВККЛ в дебюте заболевания и через месяц после окончания курса NHL-BFM-90 (медиана возраста 54 года), 5 — в отдаленные сроки после терапии курсами CHOP и 5 — после лечения по программе NHL-BFM-90 (через 5–12 лет). МСК получали по стандартному протоколу из 3–5 мл костного мозга после получения информированного согласия у больных. Изучали экспрессию HLA-ABC на поверхности МСК методом проточной цитофлуориметрии, транскрипцию этих генов при помощи глубокого секвенирования (RNA-seq) и их присутствие в составе секретома МСК.

Результаты и обсуждение. МСК, на поверхности которых экспрессируется небольшое количество HLA-ABC, выделяют их в окружающую среду. МСК больных ДВККЛ без вовлечения костного мозга секретируют в 3 раза больше растворимых HLA-ABC, чем МСК доноров, независимо от времени, прошедшего после лечения. При этом количество мембран-связанных HLA-ABC у первичных больных достоверно ниже, чем на МСК доноров. После лечения количество мембран-связанных HLA-ABC нормализуется, тогда как транскрипция генов HLA-ABC в дебюте заболевания и после лечения в 3–4 раза выше в МСК больных, чем в МСК доноров. Секреция растворимой формы HLA-ABC может быть одним из механизмов избегания опухолью иммунного ответа.

Заключение. В работе показано, что у больных с ДВККЛ происходят необратимые после лечения изменения в МСК. МСК больных секретируют растворимую форму HLA-ABC в 4 раза больше, чем МСК доноров, подобно клеткам некоторых опухолей, что указывает на влияние наличия опухолевых клеток в организме на функциональную активность этих клеток и на возможное участие МСК в развитии опухолевого процесса.

Полохов Д. М., Ершов Н. М., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Жарков П. А., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Сметанина Н. С., Пантелеев М. А.

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) у детей — редкое хроническое миелопролиферативное заболевание. Пациенты с ЭТ могут страдать от гемостатических осложнений.

Цель работы. Чтобы изучить функциональную активность тромбоцитов при этом заболевании, мы исследовали образцы крови детей с ЭТ.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов. Медиана возраста составил 12,5 года (диапазон 1,5–17 лет). Гендерный состав — 12 мальчиков и 8 девочек. У 10 пациентов заболевание прогрессировало без клинических проявлений, связанных с гемостазом (группа 1). У 7 наблюдались ишемические симптомы: эритромелалгия, боль в груди, головные боли (группа 2). У 3 пациентов имелись геморрагические проявления: экхимозы и/или кровотечения из носа различной степени тяжести (группа 3). Мы определяли количество тромбоцитов (PLT) и исследовали функцию тромбоцитов методом проточной цитометрии (ПЦ), в покое и после активации смесью CRP плюс TRAP-6. Контрольная группа (КГ) состояла из 58 здоровых детей, средний возраст 10 лет (диапазон 2–17 лет).

Результаты и обсуждение. Медиана PLT в группах 1, 2 и 3 составляла 1468×10^9/л, 1562×10^9/л и 780×10^9/л соответственно. Не было достоверных различий в PLT между группами пациентов. Размер тромбоцитов, определяемый по прямому светорассеянию (FSC), был достоверно уменьшен у пациентов по сравнению с КГ, но достоверно не отличался между группами пациентов в состоянии покоя. Не было достоверных различий в объеме плотных гранул в покое по сравнению с КГ и между группами пациентов. После активации объем высвобождения плотных гранул был достоверно снижен у пациентов с геморрагическими симптомами по сравнению с КГ и с пациентами

без геморрагий. Размер тромбоцитов после активации у пациентов с геморрагическими симптомами был достоверно увеличен по сравнению с пациентами без них. PAC1 до и после активации был достоверно снижен во всей когорте пациентов по сравнению с КГ.

Заключение. Мы выявили уменьшение размера тромбоцитов, объема высвобождения плотных гранул и PAC1 после активации у всех пациентов по сравнению с контролем. У 3 детей с геморрагическими проявлениями объем высвобождения плотных гранул после активации снижен, а размер тромбоцитов увеличен по сравнению с 17 пациентами без геморрагий. Наши данные показывают, что тромбоциты у детей с эссенциальной тромбоцитемией качественно ненормальны.

Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Винокурова А. Н., Скиба Я. Б., Эстрина М. А., Кулагин А. Д., Верещагина И. В., Тотолян Н. А., Скоромец А. А., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ТИПАХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ОПЫТ НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

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

Введение. Мировой опыт применения ВИСТ+АТГСК при рассеянном склерозе насчитывает более 20 лет. Однако, несмотря на то что за последние 10 лет достигнут прорыв в направлении принятия неврологической концепции «время–мозг», именно неврологическим сообществом данный метод лечения до сих пор расценивается в качестве «терапии отчаяния» и рассматривается к применению в основном пациентам с длительным стажем заболевания и прогрессирующими типами течения, при которых доминирующую патогенетическую роль играет нейродегенерация, а не миелинопатия, четко ассоциируемая с воспалением.

Цель работы. Проанализировать эффективность ВИСТ+АТГСК у пациентов с рассеянным склерозом в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период 2000–2010 гг.

Материалы и методы. В ходе анализируемого периода выполнено 24 ВИСТ+АТГСК (n=15 с режимом кондиционирования BEAM-ATG/ALG; n=9 FluMel-ATG). Срок наблюдения составил 13±2,5 года (от 19 до 7 лет от АТГСК). Исход первой АТГСК завершился летальным исходом на Д+5. В течение последующих 7 лет в 2 случаях зафиксирован летальный исход, не связанный с основным заболеванием или терапией. С 2 пациентами связаться не удалось. В 2019 г. проанализированы истории болезни, с доступными пациентами проведены беседы, оценен неврологический статус по шкале Expanded Disability Status (EDSS), измерен индекс прогрессирования рассеянного склероза по шкале Multiple Sclerosis Severity (MSSS). Для его оценки были использованы балл EDSS и длительность заболевания на момент выполнения трансплантации и в настоящее время. Для анализа было доступно 19 пациентов со стажем заболевания 6±3,3 года (от 1,5 до 20 лет) на момент АТГСК, по которым имелись необходимые данные в двух точках. По типам течения распределение получилось следующим: ремитирующий тип — n=3, вторичная прогрессия — n=8, первичная прогрессия — n=8. С учетом малого количества пациентов сравнение происходило не в ранговых величинах (7-я ранговая градация по MSSS), а по числовому значению центилей. Для сравнения данного параметра в двух временных точках зависимой выборки использовался непараметрический тест W-критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ в двух точках исследования показал, что средняя прогрессия неврологического статуса анализируемой группы составила +0,5±1,1 балла по EDSS. Однако балл по MSSS на момент АТГСК составлял 76,5±21,3, а спустя 13±2,5 года — 62,43±25, при этом данное снижение величины параметра оказалось статистически значимым (p=0,015). Полученные результаты указывают на то, что проведенная ВИСТ+АТГСК повлияла на агрессивность течения рассеянного склероза и позволила перевести ранговое значение MSSS из группы «Быстропрогрессирующее течение 3B» в группу «Прогрессирующее течение 3A», выведя среднее значение пациентов за порог инвалидизации (3B).

Заключение. ВИСТ+АТГСК является эффективным методом лечения рассеянного склероза. С помощью режимов кондиционирования средней интенсивности может быть достигнуто торможение и стабилизация состояния пациентов при прогрессирующих формах заболевания.

Попова М. О., Рогачева Ю. А., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Голощапов О. В., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Лепик К. В., Залялов Ю. Р., Бейнарович А. В., Борзенкова Е. С., Дарская Е. И., Кондакова Е. В., Михайлова Н. Б., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С Р/Р ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Количество исследований об эпидемиологии инвазивных микозов (ИМ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) ограниченно.

Цель работы. Оценить частоту и эпидемиологию ИМ у пациентов с р/р ЛХ до и после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В период с 2002 по 2018 год в НИИДОГиТ было выполнено 86 алло-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ. Медиана возраста — 27 (13–49) лет, дети (<18 лет) — 13% (n=11). Алло-ТГСК от MUD проведена у 45,4% (n=39) пациентов, MRD у 24,4% (n=21), от MMUD в 15,1% (n=13) и гапло — 15,1% (n=13). Первичная противогрибковая профилактика представлена флуконазолом в 85%, в качестве втор. профилактики использовали вориконазол (100%). EORTC/MSG 2008 критерии использовались для постановки диагноза и оценки ответа на антимикотическую терапию. «Активный ИМ» — ИМ диагностирован до проведения алло-ТГСК. Медиана наблюдения составляет 12 (1–71) месяцев.

Результаты и обсуждение. Частота ИМ у пациентов с р/р ЛХ до алло-ТГСК — 12,8% (n=11). Все случаи ИМ до ТГСК были представлены инвазивным аспергиллезом (ИА), основной орган поражения — легкие. Антимикотическая терапия была проведена в 81,8% случаев с медианой длительности 2 месяца. Полный ответ на терапию был получен у 45,4% пациентов, частичный ответ или стабилизация — 36,4% и 18,2% имели «активный ИМ». После алло-ТГСК все пациенты получали вторичную профилактику или лечение вориконазолом. Частота рецидивов или прогрессирования ИА после ТГСК составила 18,2%, медиана дня — 49 (19–79), все пациенты были успешно пролечены вориконазолом. ИМ после алло-ТГСК у пациентов без ИА в анамнезе развился в 17,6% (n=13/74). Этиология ИМ после проведения алло-ТГСК была представлена ИА — 69%, инвазивным кандидозом — 15%, мукормикозом — 8% и ИМ, обусловленным комбинацией *Aspergillus fumigatus* + *Rhizopus stolonifer* — 8%. Медиана дня развития ИМ после алло-ТГСК составила 114 дней (1–489). Основной орган поражения — легкие (88%), общим клиническим симптомом для всех пациентов была лихорадка выше 38 °C (100%). Антимикотическая терапия: вориконазол — 59%, микафунгин — 17%, позаконазол — 8%, лип. амфотерицин B — 8% и комбинация лип. амфотерицина B с каспофунгином — 8%. Общая выживаемость (ОВ)

в течение 12 недель после постановки диагноза ИМ составила 80%. ОВ в течение 2 лет у детей и взрослых с р/р ЛХ после алло-ТГСК составила 73,3%. Развитие ИМ после алло-ТГСК не ухудшает 2-летнюю ОВ (69,2% vs 74%, p=0,77). Наличие ИА до алло-ТГСК не влияет на 2-летнюю ОВ пациентов с р/р ЛХ (63,6% vs 74,7%, p=0,47).

Заключение. ИМ до алло-ТГСК диагностирован у 12,8% пациентов с р/р ЛХ. Впервые выявленный ИМ после алло-ТГСК развился у 17,6%. ИА самый частый ИМ как до, так и после алло-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ. Несмотря на высокую частоту развития ИМ, осложнение не влияло на ОВ у пациентов с р/р ЛХ после алло-ТГСК.

Семенова Н. Ю., Иван И. К., Жернякова А. А., Чубарь А. В., Енукашвили Н. И., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ НИША КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ СОХРАНЯЕТ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПРИЗНАКИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; ФГБУН «Институт цитологии РАН»; ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. Мечникова»; ООО «Покровский банк стволовых клеток»

Введение. Множественная миелома (ММ) — распространенный вид моноклональных гаммапатий, развитие которых опосредовано, в частности, взаимодействием лейкозных клеток с микроокружением костного мозга (КМ), в котором мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются ключевыми участниками гемопоэтической ниши. Изучение особенностей МСК КМ необходимо для прояснения механизмов поддержки роста опухоли и развития резистентности к лечению.

Цель работы. Оценить морфофункциональные особенности основных компонентов гемопоэтической ниши у больных ММ после терапии.

Материалы и методы. Проанализированы данные обследования 12 больных ММ в возрасте 52–68 лет, включая гистологические препараты и культуры МСК КМ. Образцы КМ заготавливали после индукционных курсов с бортезомибом и выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Контрольная группа (КГ) была представлена донорами КМ. Больные были распределены в 2 группы. Группа с низкой инфильтрацией (ИНФ) КМ: интерстициальная ИНФ и менее 10% плазматических клеток (ПК) в аспирате. Группа с высокой ИНФ КМ: диффузная ИНФ и более 10% ПК в аспирате. Иммуногистохимически определяли площадь микрососудов васкулярной ниши КМ. В первичных культурах МСК определяли иммунофенотип, пролиферативную активность, способность к остеогенной дифференцировке, наличие признаков опухоль-ассоциированного фенотипа (синтез α-ГМА), β-галактозидазы).

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что повышенный ангиогенез коррелировал с количеством ПК в миелограмме (r=0,58; p<0,05) и типом ИНФ КМ (r=0,85; p<0,05). У всех больных выявлено увеличенное количество микрососудов в паренхиме КМ и, в частности, в субэндостальной зоне: 12,7±2,3% при интерстициальной ИНФ и 15,2±2,8% при диффузной ИНФ по сравнению с 7,1±1,2% в КГ; p<0,05. Установлено, что иммунофенотип МСК КМ больных ММ не отличался от иммунофенотипа МСК КМ КГ, однако выявлено снижение пролиферативного потенциала в 2,4 раза. Отмечено снижение остеогенного потенциала МСК КМ больных ММ по сравнению с МСК КГ. Прослежена корреляция с типом ИНФ КМ: культуры МСК КМ больных ММ с низкой степенью ИНФ сохраняли способность к остеогенной дифференцировке, культуры МСК КМ больных с высокой степенью ИНФ КМ показали снижение по этому параметру. По сравнению с КГ у больных ММ происходит увеличение уровня синтеза α-ГМА, причем при низкой степени ИНФ КМ количество положительных культур составляет 25%, а при высокой — 75%. Выявлено, что из 7 больных с ярко выраженными чертами опухоль-ассоциированного микроокружения у 5 (70%) был установлен МОБ-позитивный статус (более 0,01% методом проточной цитофлуориметрии) и у 4 (57%) был достигнут частичный ответ или терапия была неэффективной. Корреляций с генетическими аберрациями, стадией и длительностью течения заболевания выявлено не было.

Заключение. Культуры МСК и нишеформирующие элементы КМ больных ММ обладают чертами опухоль-ассоциированного микроокружения, несмотря на проведенное лечение. Работа поддержана грантом Президента РФ №МК-6706.2018.7, РНФ 15-15-20026.

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Фирсова М. В., Гальцева И. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ММ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОБ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Международные рандомизированные клинические исследования подчеркивают целесообразность проведения всем больным поддерживающей терапии после ауто-ТГСК. Однако в этих работах не рассматривались такие важные вопросы, как необходимость поддерживающей терапии больным, достигшим строгой ПР после ауто-ТГСК. Возможно, именно результаты исследования МОБ после ауто-ТГСК позволят получить обоснованный ответ на этот вопрос.

Цель работы. Оценить эффективность поддерживающей терапии у больных ММ, достигших ПР после ауто-ТГСК, в зависимости от МОБ.

Материалы и методы. С декабря 2015 г. по июнь 2019 г. в проспективное исследование включено 116 больных ММ (43 муж. и 73 жен.) в возрасте от 32 до 68 лет (медиана 56). Всем больным проводилась индукционная терапия с включением бортезомиба, иммуномодулирующие препараты применялись в 15 случаях. После индукционной терапии одна ауто-ТГСК выполнена 93 больным, тандемная — 23. На 100-й день после ауто-ТГСК проводилось исследование костного мозга с целью определения МОБ методом 6-цветной проточной цитометрии (CD38, CD138, CD45, CD56, CD117, CD19). МОБ-негативный статус определялся при обнаружении <20 клональных плазматических клеток среди 2 000 000 лейкоцитов (<0,001%, предел обнаружения 10^{-5}). На 100-й день после ауто-ТГСК все больные достигли ПР заболевания и были рандомизированы на поддерживающую терапию леналидомидом 15 мг в сутки с 1 по 21 день 28-дневного курса в течение года или без таковой. Период наблюдения с момента определения МОБ составил 4–54 месяца (медиана — 29). Статистический анализ параметров выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера, для расчетов использовался статистический пакет Statistica 10.

Результаты и обсуждение. На проведение поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК были рандомизированы 60 больных: у 36 из них иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга свидетельствовало об отсутствии МОБ и у 24 — был подтвержден МОБ-позитивный статус. Наблюдение без дальнейшего лечения после ауто-ТГСК осуществлялось за 56 больными: в 38 случаях при МОБ-негативном статусе и в 18 — с наличием аберрантных плазматических клеток в костном мозге. Сравниваемые группы были сопоставимы по таким параметрам, как возраст и стадия ISS. 4-летняя ВБП больных ММ, находившихся в МОБ-негативном статусе после ауто-ТГСК, получавших (n=36) и не получавших (n=38) поддерживающую терапию, статистически значимо не отличалась (p=0,3) и была равна соответственно 58 и 46% (рис. 1а). У больных с МОБ-позитивным статусом после ауто-ТГСК при посттрансплантационном назначении леналидомида 3-летняя ВБП была достоверно (p<0,05) выше и составила 75% против 8% в группе больных без поддерживающего лечения (рис. 1б). 5-летняя ОВ для всей группы больных составила 92%, различий показателей ОВ в зависимости от проведения поддерживающего лечения и МОБ статуса получено не было.

Заключение. Достижение МОБ-негативного статуса после ауто-ТГСК сопровождалось высокими показателями 4-летней ВБП

независимо от наличия или отсутствия поддерживающей терапии (58% против 46%, p=0,3). Назначение поддерживающей терапии больным с МОБ-позитивным статусом после ауто-ТГСК оказывает влияние на ВБП, улучшая ее.

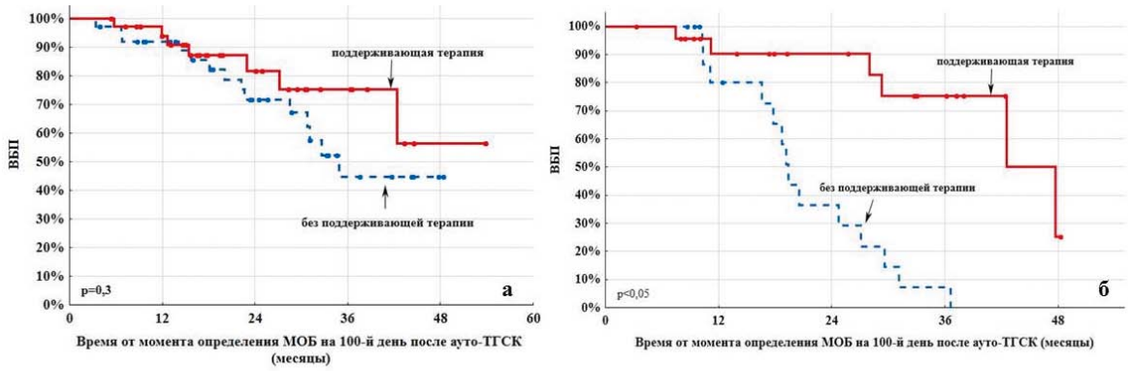


Рисунок 1. ВБП больных с МОБ-негативным (а) и МОБ-позитивным (б) статусом после ауто-ТГСК в зависимости от проведения поддерживающей терапии

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Фирсова М. В., Асланиди И. П., Мухортова О. В.

ПЭТ/КТ С 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ И 11С-МЕТИОНИНОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

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

Введение. В последние годы активно изучается возможность применения ПЭТ/КТ при ММ, появляются сведения о том, что использование 11С-метионина вместо 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) у больных ММ способствует снижению ложнонегативных результатов ПЭТ/КТ. Сравнительная оценка эффективности обнаружения остаточных очагов опухолевого поражения у больных ММ после ауто-ТГСК различными радиофармпрепаратами при ПЭТ/КТ является важной задачей.

Цель работы. Сопоставить результаты визуализации опухолевого поражения методом ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и 11С-метионином у больных ММ после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по март 2019 г. 35 больных ММ (10 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 32 до 67 лет (медиана 55) были включены в проспективное исследование. Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики была расценена как I у 14 больных, II — у 10, III — в 11 случаях. Всем больным проводилась индукционная терапия с включением бортезомиба, иммуномодулирующие препараты применялись в 9 случаях. В условиях высокодозного мелфалана (200 мг/м^2) выполняли однократную (n=23) или тандемную (n=12) ауто-ТГСК. На 100-й день после ауто-ТГСК проводили ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами — 18F-ФДГ и 11С-метионином. Полученные изображения оценивали визуально и полуколичественно. Выявляли очаги повышенного накопления каждого из препаратов, не связанные с его физиологическим распределением. Проводили сопоставление результатов ПЭТ/КТ и противоопухолевого ответа, достигнутого после ауто-ТГСК, согласно критериям IMWG. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10. Количественные значения были выражены как среднее ± стандартное отклонение или медиана. Сравнение соответствующих метрических измерений проводилось с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. После выполнения ауто-ТГСК у 24 (69%) больных была достигнута ПР. При использовании 18F-ФДГ патологическое накопление отмечено в 37% (n=13) случаев, ПЭТ-негативные результаты получены у 63% (n=22) больных. Очаги гиперметаболизма после применения 11С-метионина выявлены в 63% (n=22) случаев, отсутствие накопления определено у 37% (n=13) больных. При исследовании с 11С-метионином у больных ММ в 1,7 раза чаще определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата (p<0,02). После введения 18F-ФДГ на ПЭТ/КТ у больных ММ обнаруживалось от 1 до 6 (средняя 1±1,4) очагов патологической фиксации, а применение 11С-метионина позволило выявить от 1 до 12 (средняя 2,3±2,8) очагов поражения. При использовании 11С-метионина в среднем определялось в 2,3 раза больше очагов патологического накопления по сравнению с 18F-ФДГ (p<0,05). Среднее значение SUVmax для 18F-ФДГ составило 1,02±1,5, в то время как среднее значение SUVmax для 11С-метионина — 2,08±2. При использовании 11С-метионина получены значения SUVmax, достоверно превышающие аналогичный показатель после применения 18F-ФДГ (p=0,02).

Заключение. Применение 11С-метионина, обладающего более высокой специфичностью к миеломным клеткам по сравнению с 18F-ФДГ, обеспечивает дополнительные возможности оценки противоопухолевого ответа, в частности выявление минимального опухолевого поражения у больных ММ.

Спирин М. В., Галстян Г. М., Костина И. Э.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛНОСТЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ВЕНОЗНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для обеспечения сосудистого доступа при лечении больных лимфомами, которое часто проводится в амбулаторно, оптимальным является использование порт-систем. В то же время до начала лечения у 13,1% больных лимфомами выявляется синдром сдавления верхней полой вены (СВПВ). У этой категории больных для обеспечения венозного доступа может быть использована катетеризация бедренным доступом, в том числе с помощью порт-систем.

Цель работы. Изучить особенности обеспечения сосудистого доступа у больных лимфомами с помощью порт-систем, установленных различными доступами.

Материалы и методы. В проспективное исследование включен 51 больной лимфомами (11 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 19 до 68 (медиана 34) лет, которым были имплантированы порт-системы (BBraun, Bard Access System) в верхнюю полую вену (ВПВ) через яремные (23), подключичные (2) вены и в нижнюю полую вену (НПВ) через бедренную (27) вену. Лимфома Ходжкина была у 12 (24%) больных, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома — у 26 (51%), другие неходжкинские лимфомы — у 13 (25%). СВПВ устанавливали на основании клинической картины и данных компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной с контрастом. Больным с СВПВ катетеры устанавливали бедренным доступом. Анализировали время использования и осложнения, связанные с эксплуатацией катетера, — катетер-ассоциированную инфекцию кровотока (КАИК), катетер-ассоциированный

тромбоз (КАТ), дисфункция. Данные представлены в виде медианы, межквартильного интервала (МКИ), частоты, инцидентности на 1000 катетеро-дней (к/д).

Результаты и обсуждение. Были установлены 52 порт-системы (25 в ВПВ, 27 в НПВ). При бедренном доступе резервуар располагали на передней поверхности бедра. У 1 больного порт-система была переустановлена в связи с дислокацией катетера из НПВ. Медиана эксплуатации порт-систем, установленных в ВПВ, составила 300 (МКИ 164–749) дней, в НПВ — 150 (МКИ 120–193) дней. При установке в ВПВ КАИК не зафиксирована, при установке в НПВ зафиксирована в 2 случаях (*Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*) и сочеталась с инфекцией подкожного кармана, катетеры были удалены. Таким образом, частота КАИК при установке порт-систем в НПВ составила 7,4%, инцидентность — 0,4/1000 к/д. КАТ был выявлен в 3 случаях при установке в ВПВ (частота — 11,5%, инцидентность — 0,3/1000 к/д) и в 4 случаях при установке в НПВ (частота 15%, инцидентность 0,9/1000 к/д), в 2 случаях в сочетании с инфекцией подкожного кармана. Дисфункция катетера была выявлена в 5 случаях при бедренном расположении порт-систем (частота 18%, инцидентность 1,1/1000 к/д). Порт-системы, установленные яремным доступом, были удалены в связи с КАТ — 1 (4%), прекращением лечения — 15 (60%); при установке бедренным доступом в связи с дислокацией — 1 (3,7%), КАИК — 2 (7,4%), КАТ — 1 (3,7%), прекращением лечения — 18 (66%).

Заключение. Порт-система, установленная бедренным доступом, может рассматриваться как метод выбора при обеспечении сосудистого доступа при развитии СВПВ у больных лимфомами на весь период лечения. Соблюдение правил обработки и ухода за порт-системой снижает риск возникновения осложнений.

Сычевская К. А., Рисинская Н. В., Судариков А. Б., Бабаева Ф. Э., Никулина Е. Е., Магомедова А. У., Кравченко С. К.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ (MSI, EMAST) У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ И ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В работе представлены первые результаты исследования нестабильности микросателлитных повторов ДНК в популяции больных В-клеточными лимфомами на примере фолликулярной лимфомы (ФЛ) и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Генетическая нестабильность является характерной чертой опухолевой трансформации и, согласно существующим представлениям канцерогенеза, определяет опухолевую прогрессию. Она возникает в результате нарушений в комплексе репарации ДНК, обусловливающих высокий мутагенный потенциал опухолевой клетки. Интегральная оценка генетической нестабильности возможна при изучении микросателлитов — коротких тандемных повторов ДНК: нестабильности мононуклеотидных повторов (MSI, microsatellite instability) и изменения длины тетрануклеотидных тандемных повторов (EMAST, elevated microsatellite alteration at selected tetranucleotides). Актуальность исследования обусловлена перспективой использования маркеров нестабильности генома (MSI и EMAST) как предикторов клинического течения заболевания на ранних этапах диагностики у больных с В-клеточными лимфомами.

Цель работы. Изучение частоты выявления и характера распределения MSI и EMAST при ФЛ и ДВККЛ.

Материалы и методы. Проанализирована выборка из 12 человек (7 случаев ФЛ и 5 случаев ДВККЛ). Все больные наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Пациенты были информированы о проведении исследования и дали свое согласие на участие в нем. ДНК клеток опухоли и контроля (здоровых соматических клеток того же пациента) выделяли согласно стандартному протоколу. Исследование микросателлитной нестабильности проводили методом мультиплексной ПЦР коротких тандемных повторов с использованием наборов праймеров COrDIS Plus и COrDIS MSI («Гордиз», Москва) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продукта на генетическом анализаторе ABI 3130 (Thermofisher Scientific, USA).

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости MSI и EMAST при ФЛ составила 15% (1/7) и 28% (2/7); при ДВККЛ — 0% (0/5) и 20% (1/5) соответственно. Применение методики ПЦР коротких тандемных повторов также позволило выявить на данной выборке больных явление аллельного дисбаланса за счет потери гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity) с высокой частотой 71% (5/7) и 60% (3/5) при ФЛ и ДВККЛ соответственно. Феномен LOH представляет собой самостоятельную форму генетической нестабильности и, вероятно, связан с нарушением работы белков комплекса рекомбинации в опухолевых клетках. LOH отражает утрату значительного объема генетического материала одной хромосомы при формировании делеций или однородительской дисомии. Обобщение полученных данных представлено в таблице.

Заключение. Малый объем выборки не позволяет на настоящий момент проводить достоверные клинико-лабораторные сопоставления, однако опыт изучения 12 пациентов показывает, что при В-клеточных лимфомах нестабильность микросателлитных повторов не является редким событием и требует дальнейшего детального анализа с целью определения ее клинического значения.

Таблица. Результаты определения нестабильности микросателлитов у больных ФЛ и ДВККЛ

Пациенты	Диагноз	EMAST	LOH	MSI	Результат лечения ХТ
№1	ФЛ	+	+	-	Ранний рецидив с трансформацией в ДВККЛ, прогрессия с поражением ЦНС
№2	ФЛ	-	+	-	Прогрессия
№3	ФЛ	+	-	+	Прогрессия
№4	ФЛ	-	+	-	Ранний рецидив, вторая ремиссия. Второй ранний рецидив. Прогрессия
№5	ФЛ	-	+	-	Ранний рецидив/Прогрессия
№6	ФЛ	-	+	-	Поздний рецидив. Ремиссия
№7	ФЛ	-	-	-	Поздний рецидив. Ремиссия
№8	ДВККЛ	-	-	-	Ремиссия
№9	ДВККЛ	+	+	-	Ремиссия
№10	ДВККЛ	-	-	-	Ремиссия
№11	ДВККЛ	-	+	-	Ремиссия
№12	ДВККЛ	-	+	-	Ремиссия

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

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *ENTEROBACTERALES* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И КОЛОНИЗАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ДАННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным предиктором возникновения инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными бактериями.

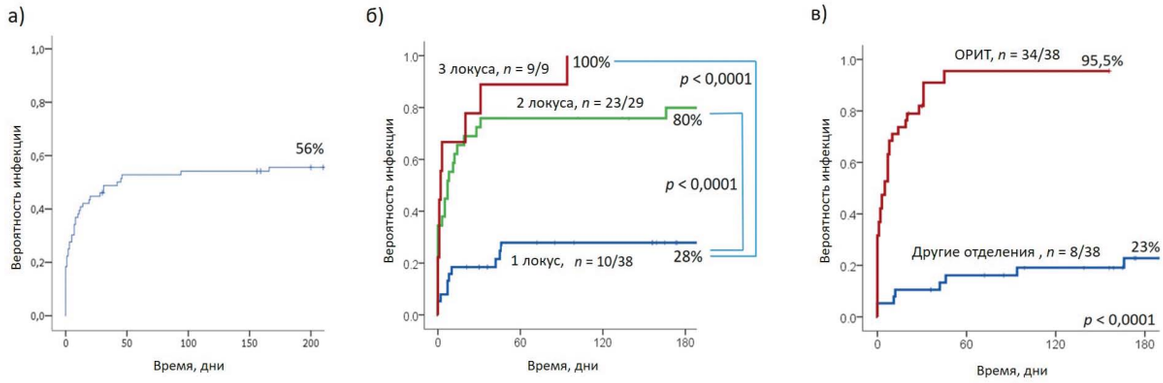
Цель работы. Изучить вероятность развития инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника этими микроорганизмами.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз,

находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2015–2018 гг.). Наличие генов карбапенемаз *blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP* определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия).

Результаты и обсуждение. В проспективное исследование были включены 76 больных с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз (39 мужчин, 37 женщин, медиана возраста — 42 года, острый лейкоз — 45%, неходжкинские лимфомы — 30%, противоопухолевая терапия — 52 (68%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 20% (аллогенная — n=12). Среди 76 больных, колонизированных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales*, из другого стационара были переведены 46 (60%), причем 17 (37%) из них имели колонизацию продуцентами карбапенемаз при поступлении. Всего у 76 больных был выделен 81 микроорганизм со слизистой оболочки кишечника: *K. pneumoniae* — 68 (84%), *E. coli* — 5 (6%), *E. cloacae* — 4 (5%), *C. freundii* — 2 (2%), *S. marcescens* — 1 (1%), *M. morganii* — 1 (1%). У микроорганизмов были детектированы следующие гены карбапенемаз: *blaOXA-48 64* (79%), *blaNDM 10* (12%), *blaOXA-48+blaNDM 6* (7%), *blaKPC* 1 (1%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, составила 56% (рис. а). При многофакторном анализе независимыми факторами риска развития инфекции явились необходимость пребывания в ОРИТ (ОШ 36,4) и колонизация более 1 локуса (ОШ 8,1). Вероятность развития инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, была значимо выше среди больных с колонизацией более 1 локуса (рис. б) и у больных, находившихся на лечении в ОРИТ (рис. в). Вероятность развития инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией этими бактериями (а) в зависимости от количества локусов колонизации (б), среди больных, находившихся в ОРИТ (в).

Заключение. Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз у больных с колонизацией данными микроорганизмами, составила 56%. Среди микроорганизмов, выделенных со слизистой оболочки кишечника, преобладали *K. pneumoniae* (84%) с продукцией ОХА-48 (79%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, была значимо выше среди больных, имевших колонизацию продуцентами карбапенемаз более 1 локуса, а также среди больных, колонизированных продуцентами карбапенемаз и находившихся в ОРИТ.



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

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *ENTEROBACTERALES* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

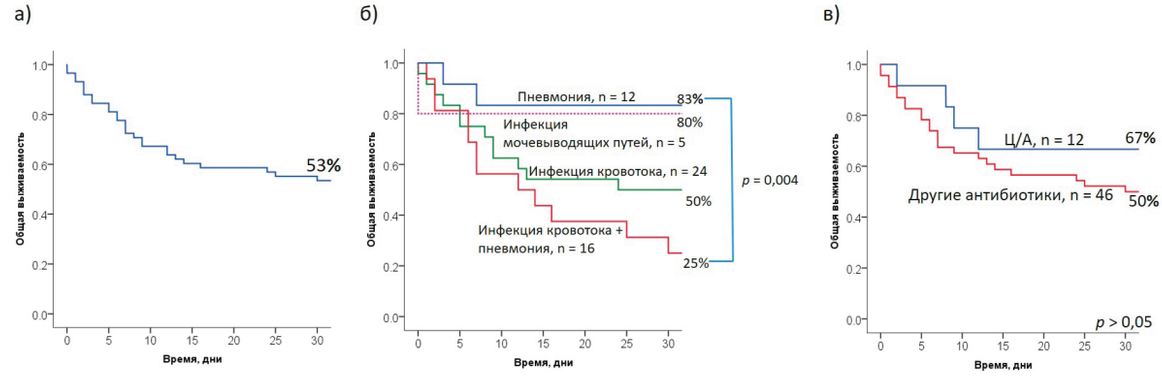
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В последние годы возрастает частота инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, и наибольшую угрозу представляют *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз.

Цель работы. Изучить результаты лечения инфекций, вызванных *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и инфекциями, вызванными *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2014–2019 гг.). Наличие генов карбапенемаз *blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP* определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия). Общая выживаемость была оценена на 30-й день от даты первого выделения *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз из клинически значимых образцов.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период инфекция, вызванная *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, была диагностирована у 58 больных (32 мужчины, 26 женщин, медиана возраста — 46,5 года, острый лейкоз — 48%, неходжкинские лимфомы — 28%; противоопухолевая терапия — 60%, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 24% (аллогенная — n=12). Инфекционные осложнения, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, включали инфекции кровотока (n=24; 41%), инфекции кровотока в сочетании с пневмонией (n=16; 28%), пневмонии (n=12; 20%), инфекции мочевыводящих путей (n=5; 9%), инфекцию кожи и мягких тканей (n=1; 2%). Среди возбудителей преобладали *K. pneumoniae* (n=56; 96%),



далее следовали *S. marcescens* (n=1; 2%) и *E. coli* (n=1; 2%) с детекцией следующих генов карбапенемаз: *blaOXA-48* (n=51; 88%), *blaNDM* (n=3; 5%), *blaOXA-48+blaNDM* (n=2; 3%), *blaKPC* (n=2; 3%). Общая выживаемость составила 53% (рис. а). У больных с инфекцией кровотока в сочетании с пневмонией показатели выживаемости были значимо ниже в сравнении с больными, имевшими только пневмонию (25% против 83%, p=0,004), рис. б. Выживаемость среди больных при лечении сочетанием антибиотиков, включавшим цефтазидим/авибактам, была выше в сравнении с больными, получавшими другие противомикробные препараты (67% против 50%, p>0,05), рис. в. Общая выживаемость больных с инфекциями, вызванными *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз (а), в зависимости от варианта инфекции (б), режима противомикробной терапии (в). Ц/А — сочетание антибиотиков, включавшее цефтазидим/авибактам.

Заключение. Инфекции, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, преобладали у больных острыми лейкозами и были представлены преимущественно инфекциями кровотока, включая пневмонии (69%). Основными возбудителями были *K. pneumoniae* (96%) с продукцией OXA-48 (88%). Общая выживаемость составила 53% и была значимо ниже при сочетании инфекции кровотока с пневмонией (25%). При использовании комбинации противомикробных препаратов, включавшей цефтазидим/авибактам, были зарегистрированы более высокие показатели выживаемости.

Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Кохно А. В., Гаврилина О. А., Лукьянова И. А., Галстян Г. М., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Савченко В. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ *DE NOVO* ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА И ТРЕТИНОИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С появлением в арсенале противоопухолевых препаратов триоксида мышьяка (ATO — *arsenic trioxide*) острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) стал первым острым лейкозом, излечимым без использования цитостатических препаратов. Терапия ATO в сочетании с третиноином (ATRA) позволяет достигать ремиссии более чем у 90% больных как с *де novo* ОПЛ из группы низкого риска (ELN), так и при рецидиве после химиотерапии (ХТ) [F.Lo-Coco, 2013].

Цель работы. Разработать риск-адаптированную программу терапии на основе ATO+ATRA больных ОПЛ в зависимости от группы риска и оценить ее эффективность у больных ОПЛ *де novo*.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» был разработан исследовательский протокол, в который с 2014 по 11.2019 г. было включено 45 больных с *де novo* цитогенетически и молекулярно доказанным ОПЛ в возрасте 21–73 г. (медиана — 44 г.), м/ж — 19/26. В соответствии с ELN-классификацией (Л ≥10×10^9/л) 71% больных (n=32) были отнесены к группе низкого риска и 29% — высокого (n=13). Индукционную терапию проводили в течение 30–60 дней (ATO 0,15 мг/кг в/в+ATRA 45 мг/м^2 р.о.) до достижения костномозговой ремиссии (группа высокого риска — всем 60 дней) и курсы консолидации (4 — для низкого и 5 — для высокого риска). В ходе индукции с циторедуктивной целью больным из группы высокого риска вводили идарубицин 8–12 мг/м^2 (1–3 введения), а при нарастании лейкоцитоза с клинически значимым оссалгическим синдромом — цитарабин 100 мг/м^2 (1–3 введения).

Результаты и обсуждение. У 4 больных результаты молекулярного исследования еще не оценены. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 42 больных (93,3%). У 38 больных констатирована молекулярная ПР: у 35 (92%) — после индукции, 3 (8%) — после 1-го курса консолидации. Ранняя летальность составила 6,7% (n=3), смерть в ремиссии — 2,3% (n=1). Все летальные случаи зарегистрированы у больных из группы высокого риска, что значимо сказалось на показателях ОВ (рис. 1А). Дифференцировочный синдром развился у 29% больных (n=13) на 1–15 дни (медиана — 2) индукционной терапии, инфекционные осложнения — у 87% (n=39), 9 больным потребовался перевод в отделение реанимации (20%). Транзиторное нарастание лейкоцитоза было отмечено у 41/45 (91%) больных в 1,1–60 раз (медиана — 7,1) от исходного, в связи с чем 4 больным с циторедуктивной целью выполняли введение цитарабина. Токсические осложнения терапии ATO-ATRA были следующие: удлинение интервала QT — у 22% больных (n=10), повышение трансаминаз — 78% (n=35), повышение панкреатической амилазы — 9% (n=4), острый панкреатит — 2% (n=1). После достижения ремиссии всю терапию проводили в условиях дневного стационара. Постремиссионное течение заболевания у больных из разных групп риска не отличалось. В настоящее время живы 41/45 больных (91%), срок наблюдения 1–63 мес (медиана — 9,6 мес), у всех сохраняется достигнутая ремиссия, ОВ — 90,8% и БРВ — 97,3% (рис. 1Б).

Заключение. Разработанная программа высокоэффективна у больных ОПЛ всех групп риска, однако остается высоким показатель ранней летальности у больных с инициальным лейкоцитозом более 10×10^9/л. Лечение больных ATO+ATRA после достижения ПР может осуществляться в амбулаторных условиях.

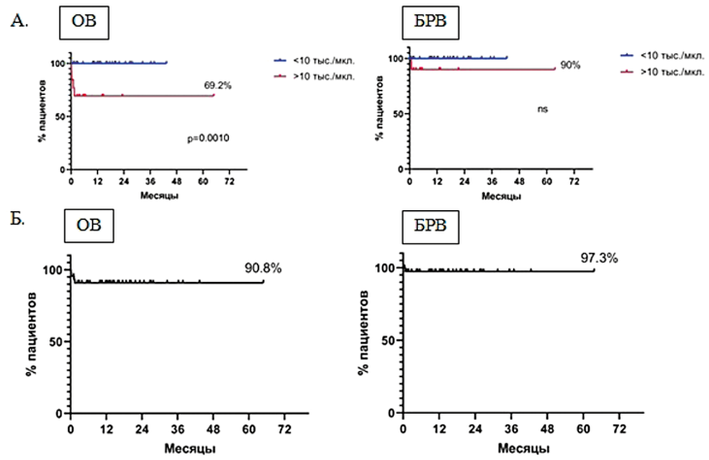


Рис.1 Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость больных ОПЛ по группам риска (А) и в общей группе больных (Б)

Благодарность: Авторы выражают благодарность Фонду Борьбы с лейкемией за помощь в обеспечении больных препаратом триоксида мышьяка.

Тумян Г. С., Тимофеева О. Л., Рябухина Ю. Е., Парамонова Е. В., Аракелян А. В., Заводнова И. З., Антипова А. С., Аракелян Г. Р., Семенова А. А., Тупицына Д. Н., Трофимова О. П., Зейналова П. А., Демина Е. А.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ИТОГАМ ПРОТОКОЛА «ЛХМОСКВА 1-3»

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Интенсивные программы противоопухолевой терапии демонстрируют высокую эффективность у большинства больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ). Однако они сопряжены с определенным числом ранних и поздних осложнений. Одним из путей снижения токсичности может служить отказ от лучевой терапии по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной на промежуточном этапе лечения (ПЭТ2).

Цель работы. Цель данной работы заключается в изучении возможностей коррекции программной терапии у больных

с распространенными стадиями ЛХ в зависимости от метаболической активности опухоли по данным ПЭТ2.

Материалы и методы. В 2009–2017 гг. 147 больных с распространенными стадиями ЛХ получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по оригинальному протоколу «ЛХМосква 1–3»: 6 циклов ЕА(50)COPP-14 + лучевая терапия (ЛТ) на остаточные лимфатические узлы >2,5 см без учета результатов ПЭТ. Эффективность программы высокая: 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 86%, 4-летняя общая выживаемость — 95%. Большинство больных ЛХ (108 из 147 — 74%) получали лучевую терапию. ПЭТ2 было выполнена у 87 (59%) из 147 больных. При дальнейшем наблюдении оказалось, что в группе ПЭТ2-негативных пациентов рецидивов не было. С 2017 г. нами были внесены поправки в действующий протокол. В частности, у больных с ПЭТ2-негативным статусом и остаточными очагами поражения <4,5 см облучение не проводилось. Последние 3 года (2017–2019 гг.) лечение по модифицированному протоколу «ЛХМосква 1–3» получили 68 больных с распространенными стадиями ЛХ. Медиана возраста составила 29 лет (19–52), женщин — 60%. Большинство больных (44 из 68 — 65%) имели III–IV стадии заболевания, у 24 (35%) — определялся место местно-распространенный процесс в грудной клетке с наличием больших массивов опухоли (IIX) и/или изолированным экстранодальным вовлечением (IIE). Всем больным выполнялась промежуточная ПЭТ после 2-х циклов EACOPP-14 (ПЭТ2).

Результаты и обсуждение. У 20 из 68 (29%) сохранялось в опухоли активное накопление радиофармпрепарата, соответствующее 4–5 баллам по шкале Deauville (DC4-5), у остальных 48 (71%) достигнут полный метаболический ответ. Результаты лечения в целом признаны удовлетворительными. За период 3-летнего наблюдения диагностированы 2 ранних рецидива. Лучевая терапия проведена половине больных — 36 из 68 (52%). В сравнении с первым историческим периодом (2009–2017 гг..), на втором (2017–2019 гг.) число пациентов, не подвергнутых лучевому воздействию, уменьшилось на 22%.

Заключение. Полный метаболический ответ после 2-х циклов EACOPP-14 является важным прогностическим фактором при лечении распространенных стадий ЛХ по протоколу «ЛХМосква 1–3». У больных этой подгруппы возможна существенная коррекция программной терапии. При отсутствии большой резидуальной опухоли и ПЭТ2-негативном статусе возможна отмена лучевой терапии без риска снижения общей эффективности лечения.

Туркина А. Г.[1], Виноградова О. Ю.[2], Ломаиа Э. Г.[3], Шатохина Е. А.[1], Шухов А. О.[1], Челышева Е. Ю.[1], Немченко И. С.[1], Петрова А. Н.[1], Быкова А. В.[1], Зарицкий А. Ю.[3], Сиордия Н. Т.[3], Шихбабаева Д. И.[2], Шуваев В. А.[4], Михайлов И. А.[5], Новиков Ф. Н.[5], Шульгина В. Ю.[5], Чилов Г. Г.[5]

PF-114 – ИНГИБИТОР BCR-ABL 4-го ПОКОЛЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 1-й ФАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ 2-го ПОКОЛЕНИЯ ИЛИ С МУТАЦИЕЙ T315I

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]Боткинская больница, Москва, Россия; [3]ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; [4]ГКБ им. В.В Вересаева ДЗМ, Москва, Россия; [5]ООО «Фьюжн Фарма», Москва, Россия

Введение. PF-114 мезилат — ингибитор 4-го поколения тирозинкиназы Bcr-Abl и ее мутантных форм, включая T315I. Получены результаты клинического исследования 1-й фазы в пациентах с Ph+ ХМЛ в хронической или фазе акселерации с резистентностью к ≥1 ингибитору Bcr-Abl 2-го поколения, с непереносимостью одобренных ингибиторов или с наличием мутации T315I в гене *BCR-ABL* (NCT02885766) на минимальном сроке терапии 6 месяцев.

Материалы и методы. Исследование имеет классический 3+3 дизайн увеличения дозы препарата; основная задача — достижение максимально переносимой дозы (МПД) и изучение дозолимитирующих токсичностей (ДЛТ) в ходе первого (28-дневного) цикла терапии, с последующим изучением ряда доз ниже уровня МПД. Вторичные задачи — изучение нежелательных явлений (НЯ), фармакокинетики и эффективности. НЯ оценивали согласно критериям NCI-CTCAE v4.03.

Результаты и обсуждение. В исследование был включен 51 пациент. Начальные дозы препарата составили 50 мг (n=3), 100 мг (n=3), 200 мг (n=9), 300 мг (n=11), 400 мг (n=12), 500 мг (n=3), 600 мг (n=6), 750 мг (n=4). Средний возраст пациентов составил 50 лет (диапазон 29–82 года); медиана продолжительности ХМЛ перед включением в исследование — 10 лет (диапазон 0,3–23 года). Двенадцать пациентов имели *BCRABLIT315I*; 25 пациентов получали ранее ≥3 ИТК; 5 пациентов с *BCRABLIT315I* получали ранее 1 ИТК. Промежуточный анализ был проведен на сроке наблюдения ≥6 месяцев (дата отсечки 16.01.2019). На момент анализа терапия продолжалась у 17 пациентов в дозах 200 мг (n=4), 300 мг (n=9), 400 мг (n=3) и 600 мг (n=1). Доза 600 мг составила МПД с псориазиформными поражениями кожи 3-й степени в качестве ДЛТ. Кожная токсичность 3-й степени наблюдалась у 11 пациентов на дозах ≥400 мг. Не было отмечено других негематологических НЯ 3-й степени, связанных с препаратом, кроме гепатита на дозе 400 мг. Не было выявлено ухудшения лодыжечно-плечевого индекса или событий сосудистой окклюзии. В исследовании было зарегистрировано 11 случаев достижения большого цитогенетического ответа (БЦО) и 6 случаев достижения большого молекулярного ответа (БМО), из которых 6 случаев БЦО и 4 — БМО произошли на дозе PF-114 300 мг. Из 12 пациентов с *BCRABLIT315I* 5 ответили: 3 — с БЦО, 1 — ПЦО и 1 — ПГО. Из 5 пациентов после неудачи терапией понатинибом 2 пациента достигли ПГО.

Заключение. PF-114 мезилат продемонстрировал активность у пациентов с резистентными формами ХМЛ и мутацией T315I. Доза 300 мг PF-114 продемонстрировала оптимальное соотношение эффективности и безопасности и будет изучена в клиническом исследовании 3-й фазы.

Федорова А. В., Молчанова И. В., Клясова Г. А., Фролова И. Н., Хрульнова С. А., Ветохина А. В., Капорская Т. С.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ВАНКОМИЦИН-РЕЗИСТЕНТНЫХ И ЛИНЕЗОЛИД-РЕЗИСТЕНТНЫХ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции кровотока, вызванные ванкомицин-резистентными *Enterococcus faecium* (VREF), являются одним из тяжелых инфекционных осложнений у больных гемобластозами.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам VREF и линезолид-резистентных *E. faecium* (LREF), выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к антимикробным препаратам было проведено среди VREF и LREF, выделенных с 2002 по 2018 г. из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами инфекции, находившихся на стационарном лечении в 6 лечебных учреждениях России. Чувствительность VREF к антимикробным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI), к даптомицину — методом градиентной диффузии (E-тест, bioMerieux). Скрининг для выявления высокого уровня устойчивости к аминогликозидам проводили на агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid), содержащем гентамицин — 500 мкг/мл, стрептомицин — 2000 мкг/мл. Для интерпретации результатов чувствительности к антибиотикам были использованы критерии CLSI (2018 г.), к тигециклину — EUCAST (2018 г). Изоляты *E. faecium* оценивались как чувствительные при значениях МПК ванкомицина ≤4 мкг/мл, линезолида ≤2 мкг/мл.

Гены резистентности к ванкомицину (*vanA* и *vanB*) определяли методом ПЦР. У LREF исследовали наличие мутаций в гене 23SpPHK и в гене L4 методом секвенирования, гены cfr и optrA — методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. В период с 2002 по 2018 г. было выделено 393 *E. faecium* из гемокультуры, из них 71 (18,1%) изолят был резистентным к ванкомицину и 2 (0,5%) изолята — к линезолиду. Значения МПК ванкомицина среди VREF варьировали от 128 до 2018 мкг/мл. Значения МПК линезолида составили 8 и 16 мкг/мл. Среди VREF 47 (66,2%) изолятов имели *vanA* гены устойчивости к ванкомицину, а 24 (33,8%) — *vanB* гены. Все VREF были чувствительными к даптомицину (МПК90 3 мкг/мл) и тигециклину (МПК90 0,125 мкг/мл). Оба LREF были чувствительными к даптомицину, тигециклину и хлорамфениколу. Один изолят LREF был устойчивый к ванкомицину (МПК 1024 мкг/мл) и имел *vanA* гены резистентности, другой — чувствительный к ванкомицину (МПК 0,5 мкг/мл). При секвенировании LREF были определены мутации в генах, кодирующих 23SpPHK. Чувствительность *vanA* и *vanB* VREF представлена в таблице. Чувствительность ряда антимикробных препаратов была несколько выше в отношении *vanB* изолятов VREF, чем *vanA*. Все *vanB* VREF были чувствительными к тейкопланину. Чувствительность изолятов *vanA* VREF в сравнении с *vanB* VREF была достоверно ниже к стрептомицину — 42,6% против 79,2%(p=0,005) и к хлорамфениколу — 74,5% против 100% (p=0,006) соответственно.

Заключение. Среди *E. faecium*, выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови, резистентными к ванкомицину были 18,1% изолятов, к линезолиду — два (0,5%). Гены резистентности *vanA* (66,2%) преобладали над генами *vanB* (33,8%) среди VREF. Активность антимикробных препаратов была выше в отношении *vanB* VREF. Даптомицин и тигециклин проявляли активность против всех VREF и LREF.

Таблица. Чувствительность *vanA* и *vanB* VREF к антимикробным препаратам

Антимикробный препарат	Категории чувствительности к антимикробным препаратам VREF					
	vanA, всего=47 n (%)			*vanB*, всего=24 n (%)		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Даптомицин	47 (100)	0	0	24 (100)	0	0
Тигециклин	47 (100)	0	0	24 (100)	0	0
Линезолид	46 (97,9)	0	1 (2,1)	24 (100)	0	0
Хлорамфеникол	35 (74,5)	9 (19,1)	3 (6,4)	24 (100)	0	0
Тетрациклин	32 (68,1)	1 (2,1)	14 (29,8)	17 (70,8)	0	7 (29,2)
Стрептомицин	20 (42,6)	-	27 (57,4)	19 (79,2)	-	5 (20,8)
Гентамицин	12 (25,5)	-	35 (74,5)	5 (20,8)	-	19 (79,2)
Эритромицин	7 (14,9)	4 (8,5)	36 (76,6)	1 (4,1)	4 (16,7)	19 (79,2)
Левофлоксацин	1 (2,1)	0	46 (97,9)	0	0	24 (100)
Тейкопланин	0	0	47 (100)	24 (100)	0	0
Ампициллин	0	0	47 (100)	0	0	24 (100)
Пенициллин	0	0	47 (100)	0	0	24 (100)

Примечание: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные

Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Абрамова А. В., Лучкин А. В., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Давыдова Ю. М., Капранов Н. М., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА ЛОШАДИНОГО АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Доказано преимущество лошадиного антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) над кроличьим в терапии больных приобретенной апластической анемией (АА). В то время как для лечения детей применяется один режим дозирования — 40 мг/кг/сут 4 дня, в лечении взрослых больных нет однозначного мнения относительно дозы препарата. Выбор оптимальной дозы АТГАМ необходим для формирования тактики ведения больных и своевременного перехода к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора.

Цель работы. Сравнить эффективность и частоту ответа на АТГАМ* 20 и дозу АТГАМ*40 у взрослых больных АА

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование с 2013 г. включено 43 больных с *де novo* АА в возрасте от 18 до 36 лет. Медиана времени наблюдения за больными составила 36 (3–72) месяцев. До начала иммуносупрессивной терапии больные были рандомизированы на 2 ветви: АТГАМ*20 (АТГАМ 20 мг/кг/день 1–5 дни, n=21) и АТГАМ*40 (АТГАМ 40 мг/кг/день 1–4 дни, n=22). Достоверных различий в группах при сравнении следующих показателей получено не было: медиана возраста (24 vs 24 года); пол (М/Ж: 12/9 vs 12/10); тяжести АА (ННА/ТАА: 10/11 vs 10/12); медиана количества гранулоцитов (0,68 vs 0,49×10^9/л) и ретикулоцитов (29,7 vs 25×10^9/л); наличие ПНГ-клона (15 vs 20 больных); медиана времени начала ИСТ от момента установки диагноза — 3 месяца в обеих группах.

Результаты и обсуждение. Частота развития реакции на введение АТГАМа, сывороточной болезни, инфекционных осложнений. Кумулятивная частота развития ответа на 1 курс АТГАМ*40 была выше в сравнении с ответом на 1 курс АТГАМ*20 (79,8% (95% ДИ: 62–97,6%) vs 60,5% (95% ДИ: 37,3–83,6%) соответственно. Общий ответ на комбинированную ИСТ также в группе АТГАМ*40 был выше в сравнении с АТГАМ*20 (93,3% (95% ДИ: 87,1–99,5%) vs 82,3% (95% ДИ: 73,2–91,4%) соответственно. Частоты достижения полной ремиссии в группах АТГАМ*40 и АТГАМ*20 были сопоставимы 55,1% (95% CI: 43,1–67,1%) vs 41,2% (95% CI: 27–55,4%) (p>0,05). Бессобытийная выживаемость была выше в группе АТГАМ*20 (50% (95% ДИ: 32,70–67,3%)) в сравнении с 37,5% (95% ДИ: 19,1–55,9) в группе АТГАМ*40.

Заключение. Проведение курсов в разных дозовых режимах АТГАМа не сопровождалось избыточной токсичностью. Как общий ответ на комбинированную ИСТ, так и ответ на 1 курс АТГАМ был выше в группе АТГАМ*40, что статистически оказалось незначимо.

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Соловьев М. В., Покровская О. С., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Довыденко М. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Савченко В. Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В РЕЖИМЕ АУТО-АЛЛО

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при множественной миеломе (ММ) — потенциально возможный вид лечения, сопряженный, однако, с высоким риском тяжелых, летальных осложнений. Согласно рекомендациям EBMT 2019 г., алло-ТГСК при ММ рассматривается в качестве возможной терапевтической опции с уровнем доказательности II (Duarte R.F., 2019). При сравнении результатов лечения в 3-х группах: алло-ТГСК после индукционной терапии, тандемная ауто-алло-ТГСК и алло-ТГСК в последующих линиях лечения, комбинация ауто-алло-ТГСК показала преимущества в 5-летней общей выживаемости (ОВ).

Цель работы. Определить эффективность последовательного выполнения ауто-алло-ТГСК от родственного HLA — идентичного донора больным ММ.

Материалы и методы. С 2013 по 2018 г. 7 пациентам (5 муж., 2 жен.) с ММ в возрасте от 27 до 55 лет (медиана 39 лет) была выполнена последовательная ауто-алло-ТГСК. На индукционном этапе боль-

ным было выполнено от 2-х до 4-х линий терапии, в результате чего достигнута ОХЧР у 1 больного, ЧР — у 3 пациентов, стабилизация — у 2 больных, прогрессия — в 1 случае. Всем больным последовательно выполнена ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2), а через 2–5,5 мес — алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора (флюдарабин + бусульфан + АТГ). Иммуносупрессивная терапия: циклофосфан в +3, +4 дни. Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен по методу Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. Ранний период после алло-ТГСК осложнился стоматитом (100%), некротической энтеропатией (86%), сепсисом (43%), пневмонией (29%). Длительность агранулоцитоза составила от 12 до 25 дней (медиана 18,5 дня). Восстановление лейкоцитов периферической крови >1×10^9/л отмечено на 17–24-й день после алло-ТГСК (медиана 19 дней), тромбоцитов > 50×10^9/л — на 13–64-й день (медиана 22 дня). Острая РТПХ развилась в 57% случаев (n=4): у 3 пациентов — I–II ст. с поражением кожи, слизистых, у 1 больного — IV ст. с поражением кожи. Хроническая форма РТПХ кожи и слизистых, не требующая системной терапии, констатирована у 57% пациентов (n=4). На сроке + 5 мес. алло-ТГСК на фоне 100% донорского молекулярного химеризма у 4 больных документирована ПР, у 3 пациентов — ОХЧР. При наблюдении в течение 15–78 мес (медиана 51 мес) после алло-ТГСК ПР сохраняется у 86% больных (n=6). В 1 случае через 12 мес после алло-ТГСК на фоне 100% молекулярного химеризма и сохраняющейся следовой секреции парапротеина отмечалась прогрессия миеломы в виде увеличения размеров костной плазмоцитомы ребра. На протяжении 5 лет больному проводятся различные схемы специфической терапии, локальная лучевая терапия на появляющиеся новые костные плазмоцитомы при сохранении 100% донорского химеризма костного мозга. 5-летняя ВБП составила 85%, 5-летняя ОВ — 100%.

Заключение. Ауто-алло-ТГСК может рассматриваться в качестве эффективного метода терапии молодых больных с ММ высокого риска. 5-летняя ВБП составила 85%. Прогрессия миеломы отмечена в 1 случае в виде появления новых костных плазмоцитом на фоне 100% донорского химеризма костного мозга.

Челышева Е. Ю., Петрова А. Н., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Поспелова О. М., Гурьянова М. А., Шуваев В. А., Фоминых М. С., Мартынкевич И. С., Пошивай А. А., Высоцкая Л. Л., Гусарова Г. А., Цыба Н. Н., Куликов С. М., Голенков А. К., Туркина А. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ БЕЗ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва; [2]ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России, Санкт-Петербург; [3]ГБУЗ МО «МОНИКИ им. Ф.М. Владимирского», г. Москва; [4]ГУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», г. Москва; [5]Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург

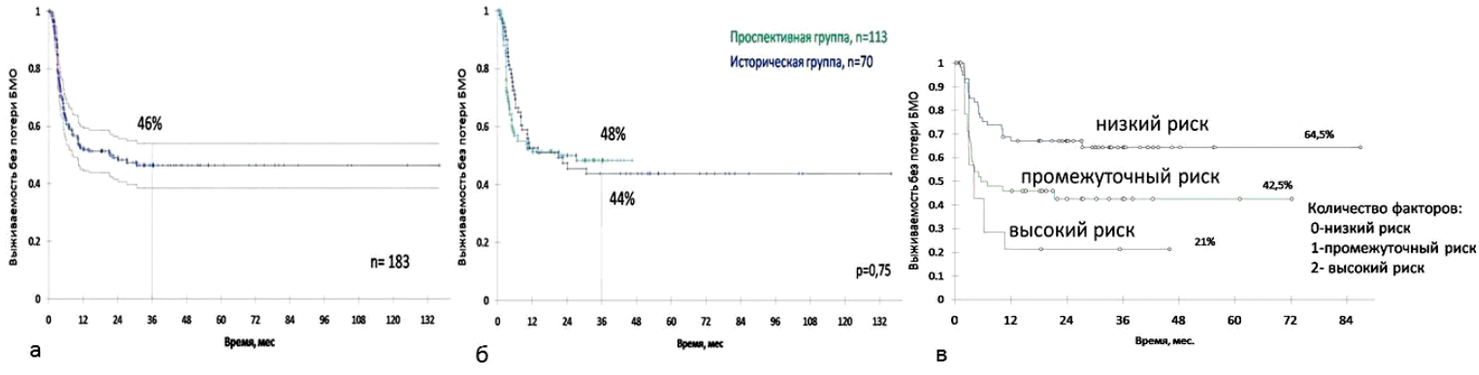
Введение. В связи с появлением возможности наблюдения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в ремиссии без лечения (РБЛ) актуальными являются определение факторов сохранения РБЛ и оценка результатов наблюдения на разных этапах после отмены ингибиторов тирозинкиназ (ИТК).

Цель работы. Оценить вероятность потери и восстановления большого молекулярного ответа (БМО) у больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО) после отмены и возобновления ИТК и выявить факторы сохранения РБЛ.

Материалы и методы. В анализ включено 183 больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ и глубоким МО, у была отмена ИТК и наблюдение без терапии под контролем молекулярного исследования (количественная ПЦР). В исторической группе (ИГ) было 70 пациентов (отмена ИТК в 2005–2016 гг., причины — токсичность, беременность, желание пациента), в проспективной группе (ПГ) — 113 пациентов (проспективное многоцентровое исследование RU-SKI 2015–2019 гг.). Возобновление ИТК проводилось при повышении уровня BCR-ABL IS >0,1%, у беременных допускалось наблюдение без ИТК до потери МО2 (BCR-ABL IS >1%). Характеристики пациентов, включая группы риска ELTS и Sokal, между ИГ и ПГ не различались. Me возраста — 43 года (от 21 до 86), доля мужчин — 39%. Иматиниб и ИТК2 до отмены получали 123 (67%) и 60 (33%) больных соответственно. Для выполнения анализа применяли метод Каплана–Майера, оценку кумулятивной частоты событий и регрессионный анализ с использованием модели Кокса.

Результаты и обсуждение. Me наблюдения без терапии составила 33 мес. (мин 1 — макс 136). Выживаемость без потери БМО через 6, 12, 24 и 36 мес после отмены ИТК составила 62% (ДИ 55–70%), 53% (ДИ 45–60%), 49% (ДИ 42–57%) и 46% (95% ДИ 38–54%) соответственно; потери БМО после 36 мес не было. При однофакторном и многофакторном анализе неблагоприятными факторами для выживаемости без потери БМО были длительность терапии ИТК <82 мес и глубина (МО4 vs МО4,5) перед отменой ИТК. Сочетание этих факторов определяет высокий риск потери БМО, наличие 1 фактора — промежуточный риск, отсутствие факторов — низкий риск. Выживаемость без потери БМО через 36 мес при низком, промежуточном и высоком риске составила 64,5, 42,5 и 21% соответственно. Кумулятивная частота восстановления БМО и глубокого МО через 12 мес после возврата на ИТК составила 90% (ДИ 85–96%) и 84% (ДИ 76–92%) соответственно. Восстановление БМО происходило позже при возобновлении ИТК через >30 дней (p=0,009) от потери БМО и при потере МО2 (p=0,015). Прогрессии ХМЛ после отмены ИТК не было.

Заключение. Суммирован более чем 10-летний опыт наблюдения в РБЛ у больных ХМЛ со стабильным глубоким МО. Выживаемость без потери БМО через 36 мес составила 46%. Длительность терапии и глубина МО являются значимыми факторами для сохранения РБЛ. Молекулярный мониторинг обязателен для безопасной отмены ИТК.



Шмидт Д. И., Гавриленко А. Н., Полушин А. Ю., Кондакова Е. В., Лепик К. В., Медведева Н. В., Климович А. В., Залялов Ю. Р., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В.

ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой; Городская клиническая больница №31 Санкт-Петербурга

Введение. Прогноз при первичной лимфоме центральной нервной системы (ПЛЦНС) и вторичных поражениях ЦНС при лимфомах (ВЛЦНС) остается неблагоприятным. Биологические характеристики лимфом ЦНС определяют потенциал использования ингибиторов иммунных контрольных точек при рефрактерных или рецидивирующих (р/р) формах лимфом ЦНС.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии ниволумабом (ниво), влияние консолидации на результаты лечения.

Материалы и методы. С 2010 по 2019 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и ГКБ №31 получали лечение 35 пациентов с лимфомой ЦНС. Среди них — 54% (n=19) ВЛЦНС, 40% (n=14) ПЛЦНС и 6% (n=2) с вовлечением ЦНС при первичной тестикулярной лимфоме (ПТЛ). Пациенты с ПТЛ в силу схожих биологических и клинических характеристик рассматриваются вместе с пациентами с ПЛЦНС. Ниво использовался у 12 пациентов (ПЛЦНС — 44% (n=7/16), ВЛЦНС — 26% (n=5/19). Медиана введений ниво составила 8 (2–23). В группе ниво медиана наблюдения составила 10 (0–31) мес для ПЛЦНС, 7 (1–10) мес для ВЛЦНС. Гистологический тип опухоли в группе ниво соответствовал диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в 92% (n=11) случаев, у одного пациента диагностирована первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома. На момент начала ниво 5 из 7 пациентов с ПЛЦНС и 4 из 5 пациентов с ВЛЦНС имели р/р заболевание. Один пациент, получавший ниво, был ВИЧ-инфицирован на момент диагностики ВЛЦНС.

Результаты и обсуждение. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг (n=3), 1 мг/кг (n=5), 100 мг (n=3) и 200 мг (n=1). Медиана наблюдения за пациентами, получавшими ниво, составила 7 мес (0–31). Общий ответ составил 58% (n=7). Полный ответ наблюдался у 6 пациентов (3 с ПЛЦНС, 3 с ВЛЦНС), частичный ответ — у 1 пациента с ПЛЦНС, у 4 пациентов — стабилизация заболевания (2 с ПЛЦНС, 2 с ВЛЦНС), прогрессирование заболевания — у 1 пациента с ПЛЦНС. Однолетняя ОВ пациентов с момента начала получения ниво составила 49%. Нежелательными явлениями при применении ниво были иммунный артрит 2-й степени у 1 пациента и пятнисто-папулезная сыпь у 1 пациента. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. 8 пациентов, получавших ниво, живы на момент анализа. Летальность, связанная с лечением, составила 11% (n=4/35) в общей группе. Летальных осложнений терапии ниво не наблюдалось. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после применения ниво проведена 1 пациенту с ПЛЦНС и 1 пациенту с ВЛЦНС. Оба пациенты живы на момент анализа. Рецидив или прогрессирование после ниво наблюдались у 4 пациентов с ПЛЦНС, которым не была проведена консолидация.

Заключение. Терапия ниволумабом безопасна и эффективна у части пациентов с лимфомами ЦНС. Целесообразность, тайминг и оптимальный режим проведения терапии ниволумабом должны быть установлены в проспективных исследованиях. Предварительные данные позволяют предположить ключевую роль консолидации после терапии ниволумабом для достижения длительной ремиссии ПЛЦНС.

Таблица 1. Применение ниволумаба

Количество пациентов, (%)	12 (34)
Первичная лимфома ЦНС + первичная тестикулярная лимфома	7
Вторичное поражение ЦНС	5
Медиана наблюдения, мес	7 (0-31)
Доза, количество пациентов (%)	
3 мг/кг	3 (25)
1 мг/кг	5 (42)
100 мг	3 (25)
200 мг	1 (8)
Частота объективного ответа, количество пациентов (%)	7 (58)
Полный ответ	6 (50)
Частичный ответ	1 (8)
Стабилизация заболевания	4 (32)
Прогрессирование заболевания	1 (8)

Рисунок 1. Ответ на терапию ниволумабом

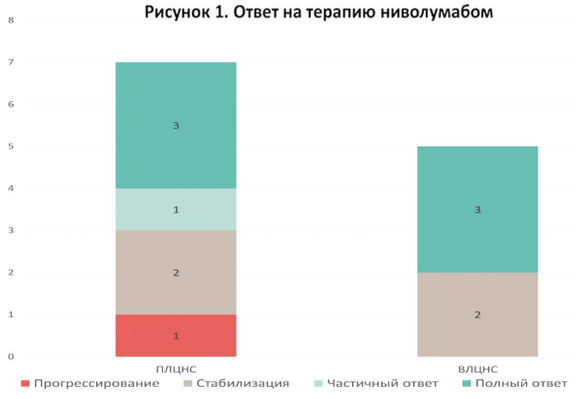
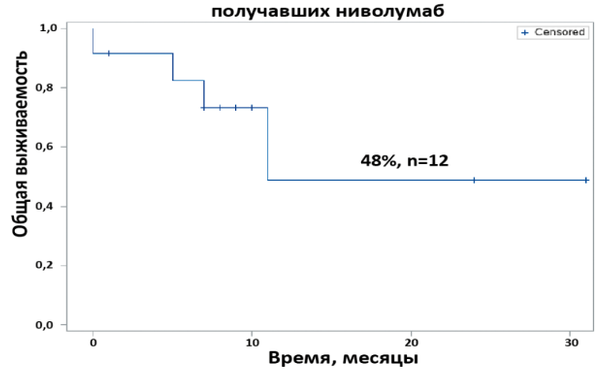


Рисунок 2. Однолетняя общая выживаемость пациентов, получавших ниволумаб



Шналиева Н. А., Заммоева Д. Б., Осипов Ю. С., Читанава Т. В., Дышлюк М. М., Бояринова М. А., Аюбова Б. И., Васильева Е. Ю., Ломаиа Е. Г., Зарицкий А. Ю.

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Введение. В эру применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) выживаемость пациентов хроническим миелолейкозом (ХМЛ) стала значимо выше. В этих условиях особое значение приобретает коморбидность, в частности сердечно-сосудистые заболевания. В литературе имеются данные о влиянии ИТК на систолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), что потенциально может увеличить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель работы. Оценить функциональное состояние миокарда на фоне терапии ИТК у пациентов с ХМЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включен 131 пациент с ХМЛ (мужчин — 46%). Медиана возраста на момент обследования составила 49 (20–76) лет. Иматиниб (ИМА), нилотиниб (НИЛО), дазатиниб (ДАЗА) и бозутиниб (БОЗУ) когда либо принимали,

соответственно, 97, 55,0, 29,0 и 11% пациентов; В анамнезе 1, 2, 3 и 4 ИТК получали 29, 47, 18 и 7% больных. Средняя длительность приема ИТК составила 86 мес. Всем больным путем опроса, осмотра и применения опросников было оценено наличие проявлений ХСН. Также была выполнена двухмерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Уровень кардиомаркеров NT-proBNP и стимулирующего фактора роста ST2 были исследованы у 52 (40%) и 26 (20%) пациентов. Все исследования выполнялись перед сменой ИТК.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления ХСН имелись у 14 (10%) больных. По данным ЭхоКГ средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 62%. Она была снижена (<50%) всего у 2 больных, включая одного пациента с ХСН. Высокое значение NT-proBNP (>300 пг/мл) зарегистрировано у 12/52 (23%) больных, включая 3-х пациентов с ХСН. Средний уровень лейкоцитов в группе пациентов с высоким и нормальным уровнем NT-proBNP составил 45×10^9/л и 18×10^9/л ($p<0,05$), а средний уровень гемоглобина (Hb) был 106 и 119 г/л ($p<0,05$) соответственно. Анемия 1–3 ст. и/или абсолютный лейкоцитоз были у 10/12 (83%) пациентов с высоким уровнем NT-proBNP. Нормализация уровня NT-proBNP через 3–6 мес смены ИТК отмечалась у 8 из 10 оцениваемых пациентов. Данная положительная динамика маркера выявлена у 6 пациентов после нормализации уровня Hb. Среди этих пациентов исходно лейкоцитоз был в 3-х случаях. Примечательно, что у 2-х пациентов без анемии исходно нормализация уровня NT-proBNP четко коррелировала со снижением уровня лейкоцитов. Кардиомаркер ST2 был повышен у 5 (19%) пациентов. Одновременно NT-proBNP и ST2 были увеличены только у 1 пациента. Ни у кого из пациентов с анемией и/или лейкоцитозом увеличение уровня ST2 не наблюдалось.

Заключение. У подавляющего числа больных ХМЛ на фоне длительного приема ИТК систолическая функция ЛЖ оставалась сохранной. Уровень NT-proBNP, в отличие от ST2, коррелировал с уровнем Hb и/или лейкоцитов. Представляется, что ценность NT-proBNP как маркера дисфункции левого желудочка у пациентов ХМЛ лимитирована. Клиническое значение маркера ST2 следует изучить на большей когорте пациентов ХМЛ.

Яковлева Е. В., Коняшина Н. И., Горгидзе Л. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Саломашкина В. В., Демидова Е. Ю., Гончарова М. В., Сурин В. Л., Кумскова М. А., Зозуля Н. И.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИЯ: КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЛИ ТРОМБОЗЫ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клиническая картина наследственного дефицита фибриногена, как ни парадоксально, может быть представлена и кровотечениями, и тромбозами. Это прежде всего определяется многофункциональной ролью фибриногена. Прокоагулянтные свойства фибриногена обусловлены формированием прочного нерастворимого сгустка, антикоагулянтные — действием в качестве антитромбина (антитромбин I). Однако в развитии тромбозов могут принимать участие и другие наследственные и приобретенные факторы.

Цель работы. Анализ протромботических факторов у больных с наследственной гипофибриногенемией и тромбозами.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России под наблюдением состоят 29 больных с наследственным дефицитом фибриногена. Из них группу исследования составили 2 женщины с тромбозами в анамнезе: больная В., 31 год, с катетер-ассоциированным тромбозом v. Basilica и v. Cephalica левой верхней конечности и больная Ш., 28 лет, с ТЭЛА. Первичную структуру функционально значимых участков генов фибриногена FGA, FGB, FGG определяли секвенированием по методу Сэнгера. Поиск протромботических факторов включал: определение генетических маркеров тромбофилии, исследование на антифосфолипидный синдром, определение концентрации гомоцистеина, применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Результаты и обсуждение. Результаты представлены в таблице.

Заключение. Наследственная гипофибриногенемия не имеет протективного эффекта относительно риска развития тромбозов. Гипофибриногенемия может сочетаться с качественным дефектом структуры фибриногена вследствие миссенс-мутаций, что приводит к нарушению его антикоагулянтных свойств и определяет тромбогенность. Протокол обследования больных должен включать исследования на наличие других дополнительных протромботических факторов. Выявленными факторами протромботического риска у больных с наследственной гипофибриногенемией являются прием КОК и наличие гетерозиготных мутаций в генах *F2* (Thr165Met), *MTHFR* (Ala223Val), *MTHFR* (Glu429Ala), *MTR* (Asp919Gly), *ITGA2* (Phe224Phe), *ITGB3* (Leu33Pro), *PAI-1* (-675 5G/4G).

Параметр	Больная В, 31 год	Больная Ш., 28 лет
Фибриноген (N 2–4 г/л)	1 г/л	0,21 г/л
Секвенирование по Сэнгеру *FGA, FGB, FGG*	Гетерозиготная мутация (делеция) в гене *FGG*: del.241 nt from CD167	Гетерозиготная миссенс-мутация в гене *FGG*: CD365 TGT→AGT (Cys365Ser)
Генетические маркеры тромбофилии	Гетерозиготные мутации: *F2* (Thr165Met), *MTHFR* (Ala-223Val), *MTR* (Asp919Gly)	Гетерозиготные мутации *MTHFR* (Glu429Ala), *ITGA2* (Phe224Phe), *ITGB3* (Leu33Pro), *PAI-1* (-675 5G/4G).
АФС	ВА отрицательный IgG/IgM к аннексину V, бета 2 ГП I, суммарным фосфолипидам, кардиолипину, PS-PT комплексу в норме	ВА отрицательный IgG/IgM к суммарным фосфолипидам, бета 2 ГП I, кардиолипину в норме
Гомоцистеин (5–12 мкмоль/л)	6,97	Нет данных
Применение КОК	-	+

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ V КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Абакумова А. В., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Соловьев М. В., Рехтина И. Г., Фирсова М. В., Урнова Е. С., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Савченко В. Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. AL-амилоидоз, или первичный системный амилоидоз, — заболевание, при котором происходит отложение в тканях нерастворимого фибриллярного белка, амилоида, образующегося за счет избыточной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками, что приводит к нарушению функций органов и систем. Для больных с AL-амилоидозом почек одним из рекомендуемых вариантов терапии является трансплантация аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Определить эффективность высокодозной химиотерапии и показатели выживаемости больных с AL-амилоидозом почек после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 10 больных с AL-амилоидозом почек (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 36 до 66 лет (медиана 53,5 года), которым с 2005 по 2019 г. была проведена ауто-ТГСК. Для установления диагноза выполнялись иммунохимическое исследование крови и мочи, пункция и трепанобиопсия костного мозга, исследование биоптата почки светооптическим, иммунофлюоресцентным и иммуногистохимическим методами. Стадию заболевания определяли в соответствии с Mayo Revised Criteria (2012). 3 больным установлена I стадия, в 7 случаях — II. В 9 случаях ауто-ТГСК в условиях высокодозного мелфалана (140-200 мг/м^2) была выполнена в качестве первой линии терапии (upfront). 1 больному до аутотрансплантации проводилась индукционная терапия (4 бортезомиб-содержащих курса) с достижением полной иммунохимической ремиссии. Эффективность ауто-ТГСК определяли на +100 день на основании критериев NCCN (2018) — оценивался почечный и гематологический ответ. Всем больным каждые 3 месяца после ауто-ТГСК выполнялось иммунохимическое исследование крови и мочи, каждые 6 месяцев оценивался органный ответ до прогрессии или смерти. Показатели выживаемости оценивали методом Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. На +100 день ауто-ТГСК почечный ответ зафиксирован у 3 (30%) пациентов, еще у 3 (30%) отмечалась стабилизация и у 4 (40%) — прогрессия заболевания. Иммунохимический ответ был отмечен у 5 больных (50%), у 2 (20%) — стабилизация, прогрессия заболевания была выявлена в 1 (10%) случае. В 2-х случаях гематологический ответ оценить не удалось. Медиана периода наблюдения за больными после ауто-ТГСК составила 20 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости при этом равнялась 8 месяцам. На момент анализа результатов 3 пациента живы в течение от 5 до 92 месяцев после ауто-ТГСК. У 8 больных была выявлена прогрессия на сроках от 3 месяцев до 7,5 года после ауто-ТГСК (медиана 6 месяцев). Смерть от прогрессии заболевания констатирована в 7 случаях в сроки от 1 года до 9 лет после ауто-ТГСК (медиана 19 месяцев). 6-летняя общая выживаемость составила 38% (рис. 1).

Заключение. Ауто-ТГСК — выполнимый и безопасный метод терапии больных с первичным AL-амилоидозом почек, позволяющий достичь органного и гематологического ответа или длительной стабилизации заболевания. Ни один пациент не погиб от причин, связанных с ауто-ТГСК. Медиана общей выживаемости составила 4 года.

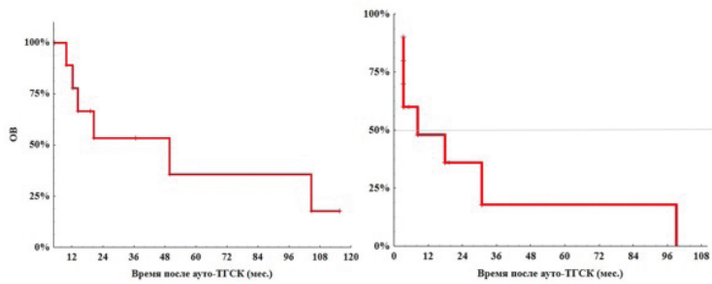


Рис. 1 Общая и беспрогрессивная выживаемость больных с первичным AL-амилоидозом почек после ауто-ТГСК

Абдуллаев А. О., Одилов А. А., Степанова Е. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Треглазова С. А., Одилов А. А., Горячева С. Р., Шухов О. А., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Туркина А. Г., Судариков А. Б.

СОЧЕТАНИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ *BCR-ABL1* И МУТАЦИИ *JAK2V617F* У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ: КИНЕТИКА ТРАСКРИПТА И АЛЛЕЛЬНАЯ НАГРУЗКА ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Введение. Сочетание мутации *BCR-ABL1* и *JAK2V617F* среди пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), по данным литературы, составляет 0,2–1%. Для российской популяции пациентов с ХМЛ частота и прогностическое значение данного сочетания мутаций до настоящего времени не оценивались.

Цель работы. Изучить частоту выявления и кинетику уровня *BCR-ABL1*+ и *JAK2*^{V617F}+ клонов у больных с сочетанными миелопролиферативными новообразованиями при терапии с ингибиторами тирозинкиназ.

Материалы и методы. В исследование включены мРНК и ДНК клеток крови и костного мозга 567 пациентов с ХМЛ, проходивших исследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2012 по 2019 год. Уровень транскрипта (*Mbcr b3a2* и *b2a2*) *BCR-ABL1* был определен с использованием набора реагентов IPSOGEN *BCR-ABL1* Mbcr IS-MMR DX («Интерлабсервис», Россия). Результаты анализов рассчитаны по международной шкале (IS) с учетом фактора конверсии, равного 1,1. При оценке аллельной нагрузки мутации *JAK2*^{V617F} использовали количественную аллель-специфичную ПЦР РВ.

Результаты и обсуждение. Частота сочетаний химерного гена *BCR-ABL1* и мутации *JAK2*^{V617F} в российской популяции пациентов ХМЛ составила 0,88% (5/567). Для сравнения, в Германии частота сочетания достигает 0,2%, в США — 0,4% и в Польше — 0,7%. Медиана возраста наших пациентов на момент обнаружения двух мутаций составила 57 лет, что чуть меньше, чем в США и Германии (66 и 72 года соответственно). Гендерный анализ показал преобладание пациентов женского пола (60%), что сопоставимо с таковым в США (52%) и Германии (64%). Одномоментное выявление *BCR-ABL1* и *Jak2V617F* у нас наблюдалось в 20% случаев, а в США — в 45%. Временной интервал между выявлением двух мутаций в нашем исследовании составил 3–158 месяцев, а в США — 45–129 месяцев. Препараты ИТК являются ингибиторами только *BCR-ABL1* тирозинкиназ и не активны в отношении *JAK2*-киназы. Однако у 20% наших пациентов при терапии ИТК отмечено синхронное снижение уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2*^{V617F}; в 80% случаев динамика оказалась разнонаправленной. Для сравнения, в Германии и США синхронное снижение уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2*^{V617F} отмечено у 12 и 18% пациентов,

а разнонаправленное — у 82 и 88% соответственно. Разнонаправленная кинетика свидетельствует, скорее всего, о сосуществовании двух разных клонов и является плохим прогностическим маркером при ХМЛ. В нашем исследовании показано, что в 40% (2/5) случаев даже применение 2–3 разных препаратов ИТК не привело к достижению большого молекулярного ответа.

Заключение. Сочетание химерного гена *BCR-ABL1* и мутации *JAK2V617F* в российской популяции пациентов ХМЛ встречается в 5 из 567 случаев (0,88%). Терапия ИТК подавляет только *BCR-ABL1+*, *BCR-ABL1+/JAK2*^{V617F}+ субклоны. Присутствие *Jak2*^{V617}*F*+ клона не всегда препятствует достижению большого молекулярного ответа по уровню *BCR-ABL1* транскрипта.

Таблица. Сведения о пациентах с сочетанием транскрипта *BCR-ABL1* и мутации *JAK2*^{V617F}

Случай №	Пол	Возраст	Последовательность диагнозов	Время между диагнозами (мес)	*BCR-ABL1* (IS)	Алельная нагрузка мутации *JAK2*^{V617F}	Клинические особенности	Терапия (мг/сут)	БМО
1	М	59	*ХМЛ+ИП*	0	*80%*	73%	В трепанобиоптате костного мозга морфологическая картина с чертами ХМЛ и постполицитемического миелофиброза	Иматиниб 400	Да
2	Ж	61	ПМФ→ХМЛ	60	49%	95%	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 30,5х10^9/л	Гидреа 1000 Иматиниб 400 Нилотиниб 800	нет
3	Ж	51	ХМЛ→ЭТ	158	*3,7%*	*9%*	Отсутствие ПЦО на 3 разных препаратах ИТК	Гидреа 1000 Иматиниб 400 Дазатиниб 100 Нилотиниб 800	нет
4	Ж	60	ПМФ→ХМЛ	58	0%	59%	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 37х10^9/л и спленомегалия (+5 см).	Гидреа 1000 Иматиниб 600 Нилотиниб 400	Да
5	М	55	ИП→ХМЛ	3	*1,8%*	*70%*	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 50х10^9/л	Гидреа 1000 Иматиниб 400	Да

ХМЛ — хронический миелолейкоз, ПМФ — первичный миелофиброз, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, IS — международная шкала, ПЦО — полный цитогенетический ответ, БМО — большой молекулярный ответ.

Абрамова А. В., Капранов Н. М., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Михайлова Е. А., Савченко В. Г.

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным механизмом костномозговой (КМ) недостаточности при апластической анемии (АА) является иммуноопосредованный путь повреждения стволовых клеток. Применение современных методов исследования, таких как иммунофенотипирование, позволяет изучать нормальные и патологические иммунные процессы у больных АА на разных этапах заболевания.

Цель работы. Изучить субпопуляционный состав Т-клеток у первичных больных АА и здоровых доноров на различных этапах течения болезни и в процессе ИСТ.

Материалы и методы. В исследование включены первичные больные АА (n = 25). Пол м/ж 1:1,3. Медиана (Me) возраста 28 лет (17–60). Степень тяжести АА — тяжелая/ нетяжелая (11/14). Me наблюдения от установки диагноза до начала лечения — 3 мес (1–19). Материал для исследования — КМ. Первая точка исследования — до начала ИСТ. Всем больным проведена ИСТ (лАТГ + Циклоспорин А). Повторные определения (2 и 3 точки) субпопуляционного состава проводились через 3 и 6 месяцев (мес) после лАЛГ. Через 3 мес исследование проведено всем больным,через 6 мес — 17. Остальные (n=8) не достигли последней точки. Больные разделены на 2 группы: ответившие (n=11) и без ответа на ИСТ (n=14). Контрольная группа-КМ — 20 здоровых доноров. Анализ выполнен при помощи метода проточной цитофлюорометрии с использованием панели антител, что позволило определить количество Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), «наивных» Т-клеток (T-NV) (CD28+CD95-), клеток «памяти» (T-Mem) (CD28+CD95+), эффекторных Т-клеток (T-eff) (CD95+CD28-), регуляторных Т-клеток (T-reg) (CD4+CD25+CD127-), NKT-клеток (CD3+CD56+), а также процент (%) клеток, экспрессирующих молекулы PD-1 и PD-L1. Статистическая обработка данных проведена с помощью ANOVA, программное обеспечение-GraphPad Prism.

Результаты и обсуждение. У первичных пациентов по сравнению с группой доноров % T-eff CD4+ и CD8+ клеток, а также CD4+ T-Mem был повышен (p<0,02), а % CD4+ T-NV, а также CD4+ клеток, экспрессирующих PD-L1, был снижен (p<0,02). При анализе первичных больных в процессе лечения в обеих группах (ответ/нет ответа) отмечено уменьшение % T-NV (p<0,032) и увеличение T-Mem (p<0,023). Также отмечалось увеличение % NKT-клеток (p<0,0003) в 2 и 3 точках, однако эти изменения значительно превалировали в группе без ответа (n=14), а уменьшение % T-reg (p<0,01) выявлялось только среди не ответивших на ИСТ. В группе без ответа на 2-й точке достоверно снижено количество T-eff CD4+ и CD8+ клеток (p<0,008). В процессе лечения в обеих группах больных отмечено увеличение % CD4+ и CD8+ клеток, экспрессирующих PD-L1 (p<0,03), а в группе без ответа — активированных CD4+ и CD8+ клеток.

Заключение. Данные субпопуляционные изменения свидетельствуют о вовлечении Т-клеточного звена иммунитета в процесс развития АА. В группе без ответа сохраняется аутореактивность, что указывает на недостаточность ИСТ. Сниженное количество PD-L1 клеток может свидетельствовать о неспособности иммунной системы к подавлению Т-клеточного ответа, что, возможно, приводит к аплазии КМ в связи с высокой активностью цитотоксических лимфоцитов, а восстановление PDL-1 позитивных клеток указывает на появление способности подавлять Т-клеточный ответ.

Афанасьев Б. В., Алянский А. Л., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С., Паина О. В., Быкова Т. А., Бондаренко С. Н., Маркова И. В., Кулагин А. Д.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ДОНОРА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК)

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

Введение. Для проведения алло-ТГСК необходимо выполнить ряд основных условий, в том числе найти донора с приемлемой степенью совместимости по генам HLA-системы. На протяжении последних двух десятилетий с развитием новых технологий алло-ТГСК эти условия постоянно видоизменялись, что привело к значительному снижению летальности без потери эффективности. Расширение спектра родственных и неродственных доноров в качестве источников трансплантата обострило проблему выбора оптимального донора для каждого конкретного пациента, что особенно актуально в когорте гапло-доноров. Несмотря на то что по-

стулат о преимуществе максимально совместимых родственных и неродственных (12/12 или 10/10 по генам HLA-системы) доноров пока остается прежним, накопился значительный опыт, свидетельствующий о сопоставимой клинической эффективности алло-ТГСК от частично совместимых неродственных доноров или родственных доноров несовместимых по одному гаплотипу. В значительной степени это обусловлено успехами в профилактике и лечении РТПХ (ПТЦф, клеточная сепарация, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, Янус-каназ 1–2, протеасом, экстракорпоральный фотоферез и др.), профилактике и лечении инфекций.

Цель работы. Проанализировать факторы, влияющие на выбор донора при алло-ТГСК.

Материалы и методы. На основании опыта клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (всего — 4066, ТГСК: родственные совместимые — 605, гапло — 637, неродственные — 1356) можно заключить следующее.

Результаты и обсуждение. 1. Решающим прогностическим фактором, определяющим долгосрочную выживаемость, является статус болезни и пациента на момент алло-ТГСК. 2. Эффективность алло-ТГСК при наблюдении за пациентами до 10 лет сопоставима при использовании различных типов доноров и источников трансплантата, хотя по ряду показателей совместимые доноры имеют преимущества. 3. Профилактика РТПХ с использованием ПТЦф нивелирует высокий риск осложнений, связанный с несовместимостью по генам HLA-системы, что позволяет переместить гаплоидентичных доноров из альтернативной группы в стандартную. Требуется дальнейшее изучение критериев выбора оптимальных гапло-доноров: возраст, пол, малые локусы гистосовместимости, KIR-система, серостатус, наличие донор-специфических антител, клонального гемопоэза у доноров, длины теломер. 4. Эффективность работы российской базы при поиске доноров костного мозга значительно превышает аналогичный показатель зарубежных регистров, что обусловлено особенностями генетического полиморфизма. 5. Российская база неродственных доноров костного мозга — хорошая платформа для организации национального регистра. 5. Высокая эффективность и скорость поиска неродственных доноров в российской базе, возрастание роли гапло-доноров и внедрение таргетных препаратов (МАТ) расширяет спектр показаний к алло-ТГСК у пациентов с неблагоприятными факторами. 6. Современная парадигма — для каждого пациента с показаниями к алло-ТГСК может быть найден приемлемый донор.



Афанасьева К. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ НА ИСХОДЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ

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

Введение. Внедрение в практику ингибиторов тирозин киназ (ИТК) 2–3-го поколений, пересмотр показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволил добиваться оптимальных ответов на терапию у значительной части пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Тем не менее отсутствие ответа на терапию и рецидивы, обусловленные в большинстве случаев наличием дополнительных хромосомных аберраций (ДХА) и мутаций в *BCR/ABL* киназном домене (*BCR/ABL* KD), остаются проблемой, приводящей к снижению общей выживаемости (ОВ) у пациентов. В настоящее время известно, что существующие ранее взгляды на наличие ДХА в полной мере не отражают их прогностическое значение в плане ответа на терапию, а данные о влиянии на исходы алло-ТГСК вовсе отсутствуют.

Цель работы. Изучить влияние ДХА на исходы алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 114 пациентов с медианой возраста 37 лет (19–66), которым алло-ТГСК выполнялась от полностью совместимого сиблинга (n=36), гаплоидентичного донора (n=8) и неродственного донора (n=70) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 1995 по 2019 г. К моменту алло-ТГСК в хронической фазе 1 (ХФ1) находилось 20 пациентов (18%), в ХФ>1 — 56 (49%), в фазе акселерации (ФА) — 28 (24%), в бластном кризе — 10 (9%). Все пациенты получали терапию ИТК 1, 2 или 3-го поколения до алло-ТГСК. 42 пациента (37%) имели молекулярные мутации в *BCR/ABL* KD в анамнезе, из них у 18 пациентов (16%) встречалась мутации T315I. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от ДХА, в соответствии с современным пересмотром прогностического значения ДХА на результаты лечения. У 40 пациентов (35%) в анамнезе определялись любые ДХА в Ph+ клетках, из них у 16 пациентов (14%) имелись ДХА высокой группы риска (одиночные i(17)(q10), -7/del7q, 3q26.2 или в составе комплексного кариотипа, а также комплексный кариотип без данных ДХА). У 17 пациентов (15%) одновременно определялись молекулярные мутации в *BCR/ABL* KD и ДХА.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ДХА высокого риска наиболее частой находкой являлись трисомия 8-й хромосомы (38%), моносомия 7-й хромосомы (20%) и i(17) хромосомы (13%). Другие ДХА промежуточного-1 и 1 рисков встречались у 29% пациентов. Среди исследованных пациентов поломка высокого риска 3q26.2 не была выявлена. Медиана наблюдения составила 44 месяца. ОВ после алло-ТГСК у пациентов с наличием любой ДХА по сравнению с пациентами без ДХА была достоверно ниже и составила 44% vs. 56% (p=0,06) соответственно. БСВ также была ниже в группе пациентов с ДХА по сравнению с пациентами без ДХА и составила 31% vs. 46% (p=0,02) соответственно. Кроме того, в данной работе получены данные, показывающие отсутствие влияния мутаций в BCR/ABL KD и группы риска ДХА на БСВ у пациентов после алло-ТГСК (p=0,06).

Заключение. В нашем исследовании получена статистически достоверная разница в ОВ, БСВ между группами реципиентов с ДХА и без ДХА, вне зависимости от группы риска ДХА и наличия мутаций в BCR/ABL KD. Мы можем заключить, что наличие ДХА является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на исходы алло-ТГСК.

Ахмерзаева З. Х., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Гаврилина О. А., Басхаева Г. А., Зарубина К. И., Бондаренко С. Н., Баранова О. Ю., Антипова А. С., Капланов К. Д., Гаврилова Л. В., Константинова Т. С., Гладкова М. А., Самойлова О. С., Гришунина М. Е., Загоскина Т. П., Зотина Е. Н., Зинина Е. Е., Капорская Т. С., Лапин В. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.

10-ЛЕТНИЙ РУБЕЖ: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ Ph-НЕГАТИВНЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2009 (РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; ГБУЗ РМ Республиканская клиническая больница №4; ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница №1; ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А.Семашко»; ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России; БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак почета" областная клиническая больница»; ГБУЗ ЯО Областная клиническая больница

Введение. Основополагающим подходом при лечении Ph-негативных лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) по протоколу ОЛЛ-2009 являлось неинтенсивное, постоянное химиотерапевтическое воздействие с включением аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov; NCT01193933. Критерии включения в протокол: пациенты в возрасте от 15 до 55 лет и отрицательная Ph-хромосома.

Материалы и методы. С января 2009 по декабрь 2016 г. из 30 центров включен 351 пациент. 21 пациент был исключен в связи с возрастом старше 55 лет. В анализ включены 330 пациентов: медиана возраста 28 лет (15–55 лет), 148 женщин / 182 мужчины. Иммунофенотип неизвестен у 1,8% (n=6), В-клеточный ОЛЛ — 59,1% (n=195), Т-клеточный ОЛЛ — 37,9% (n=125), бифенотипический — 1,2% (n=4). Стандартную группу риска составили 30,5% (n=97), высокую группу риска 69,5% (n=221), у 12 пациентов нет данных о группе риска. Цитогенетика была выполнена 70,4% пациентов (n=232), информация имеется по 204 пациентам: нет митозов у 7,8% (n=16), у 43,6% (n=89) нормальный кариотип, у 48,5% (n=99) различные хромосомные нарушения. Транслокация (4;11) выявлена у 9 пациентов. Поражение ЦНС — в 10% (n=33). Увеличение средостения — в 21,2% (n=70). Алло-ТКМ выполнена 21 пациенту, в 6,7% в первой полной ремиссии (ПР), ауто-ТКМ проведена 43 пациентам. Анализ выполнен в ноябре 2019 г. Медиана наблюдения составила 68 мес. Живы в настоящее время 197 пациентов.

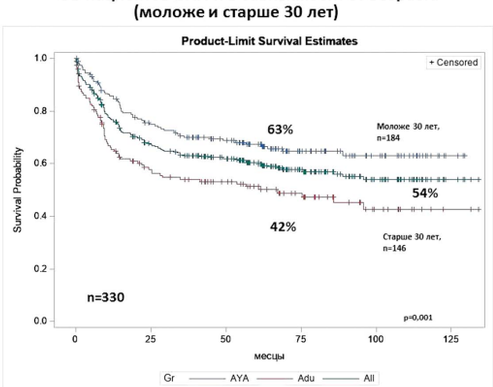
Результаты и обсуждение. ПР из 324 пациентов была достигнута в 86,7% (n=281), смерть в индукции у 8% (n=26), резистентность зарегистрирована в 5,2% (n=17). В большинстве случаев (79%) ПР у пациентов была достигнута после предфазы (11%, n=31) и после 1-й фазы индукции (68%, n=191). Поздний ответ был получен в 21% (n=59). Общая выживаемость пациентов (ОВ) ОЛЛ составила 54% (n=330), БРВ 56% (n=281), вероятность развития рецидива (ВРР) 36% (n=281). ОВ пациентов моложе и старше 30 лет составила 63 и 42% соответственно (p=0,0003). Для В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ: ОВ, БРВ, ВРР составили 53, 51, 41 и 67, 66,7, 28,1% соответственно. Число рецидивов зарегистрировано у 29,2% (n=82), при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ — 68,3 и 31,7% соответственно. Из них ранние (в течение первого года) — у 47,5% (n=39), поздние (до окончания лечения) — у 29,2% (n=24) и очень поздние (после снятия с лечения) — у 23,1% (n=19, при В-ОЛЛ=14, при Т-ОЛЛ=4 и 1 при бифенотипическом варианте). ВРР на поздних сроках составила 19% при В-ОЛЛ, при Т-ОЛЛ — 8% (p=0,14).

Заключение. Благодаря постоянному цитостатическому воздействию, предусмотренному протоколом ОЛЛ-2009, достигается хороший противоопухолевый эффект у пациентов с ОЛЛ, несмотря на малый процент алло-ТКМ (6,7%). Однако остается высоким процент рецидивов при В-клеточном варианте после снятия с терапии (19%). При проведение многофакторного анализа, кроме ранее известных факторов (возраст, уровень лейкоцитов, транслокация t(4;11), не удалось выявить причину развития поздних рецидивов при В-ОЛЛ.

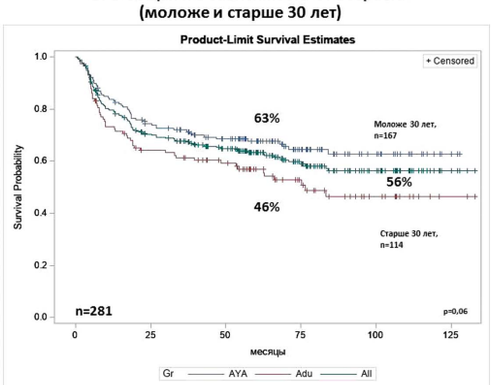
Результаты лечения в зависимости от возрастных групп

События	До 30 лет n=181	Старше 30 лет n=143	Все пациенты n=324
Полная ремиссия После предфазы После 1 индукции После 2 индукции	92,3% (167) 7,2% (12) 72,4% (121) 20,3% (34)	79,7% (114) 16,6% (19) 61,4% (70) 22% (25)	86,7% (281) 11% (31) 68% (191) 21% (59)
Резистентность	4,4% (8)	6,3% (9)	5,2% (17)
Смерть в индукции	3,3% (6)	14% (20)	8,0% (26)
Смерть в ремиссии	7,7% (14)	7% (10)	7,4% (24)

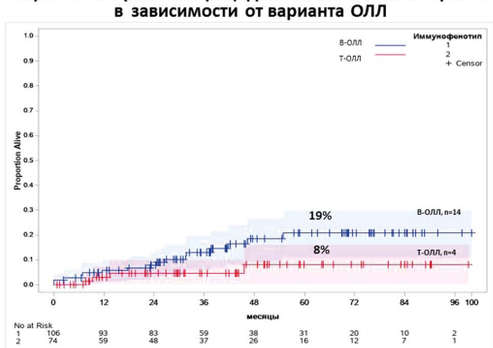
ОВ пациентов ОЛЛ и в зависимости от возраста (моложе и старше 30 лет)



БРВ общая и в зависимости от возраста (моложе и старше 30 лет)



Вероятность развития рецидива после снятия с терапии в зависимости от варианта ОЛЛ



Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Успенская О. С., Карягина Е. В., Мисюрина Е. Н., Желнова Е. И., Моисеев И. С., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Алянский А. Л., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ РЕЖИМА GO-FLAG У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; [2]Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург; [3]Городская больница №15, Санкт-Петербург; [4]Городская клиническая больница №52, Москва

Введение. У пациентов (пц) с рефрактерным/рецидивирующим течением острого миелоидного лейкоза (РР ОМЛ) частота ремиссии составляет не более 10%. Возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) дает реальный шанс на длительную ремиссию. Внедрение таргетных препаратов в современной терапии гемобластозов вносит положительный вклад в достижение ремиссии при РР ОМЛ. Гемтузумаб озогамицин (ГО*) — конъюгированное моноклональное антитело против CD33 гликопротеина, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом — калихеамицином.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность режима GO-FLAG у взрослых пц с РР ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 39 пц с медианой возраста 34 года. У 12/39, 31% пц с рефрактерным ОМЛ (РефОМЛ), 27/39, 69% — рецидив ОМЛ (РецОМЛ). С первым рецидивом (Рец1) — 19/27, 70%; со вторым и более (Рец>2) — 8/27, 30%. Ранний рецидив (РанРец) — 23/27, 85%, поздний (ПоздРец) — 4/27, 15%. Распределение пц по молекулярно-генетическому риску (МГР) (критерии ELN2017): благоприятный (МГР1) — 10/39, 26%; промежуточный (МГР2) — 8/39, 20%; неблагоприятный (МГР3) — 21/39, 54%. Всем пц проведен курс химиотерапии (ХТ) GO-FLAG.

Результаты и обсуждение. Период наблюдения 27 мес. Медиана ОВ — 5 мес (0,2–18мес). ОВ1 составила 64% (ДИ 95% 48–77). Медиана БРВ 3 мес (0,3–16мес). БРВ1 — 63% (ДИ 95% 44–78). ОО у 27/39, 69% (ДИ 95% 54–81): полная ремиссия — 17/27 (63%), ремиссия без восстановления — 10/27 (37%). У пц с экстрамедуллярным поражением ОО достигнут у 11/13, 85% (ДИ 95% 58–96). Алло-ТГСК после терапии GO-FLAG выполнена у 17/39, 44% (4 — родственная, 4 — неродственная, 9 — гаплоидентичная). Медиана сроков проведения ТГСК после терапии ГО 61 (36–148) дн. Статистически значимыми факторами, влияющие на ОО, были: МГР1 (МГР1 — 90%, 9/10, МГР2 — 75%, 6/8, МГР3 — 57%, 12/21, p=0,05); рецОМЛ (РефОМЛ — 42%, 5/12 против РецОМЛ — 81%, 22/27, p=0,02); уровень бластов (бл) в костном мозге (<60% бл — 83%, 19/23 против >60% бл — 50%, 8/16, p=0,03) (табл. 1.). В 100% наблюдалась нейтропения 4 ст. и тромбоцитопения 4 ст. Геморрагические осложнения развились у 1 из 39 (2,6%) — субдуральная гематома. Сепсис — у 12/39 пц, 31% (ДИ 95% 19–46). Инвазивный микоз легких — у 4/39, 10% (ДИ 95% 4–24). Развитие синусоидального обструктивного синдрома не зафиксировано ни у одного пц. Повышение уровня аминотрасфераз <10ВГН — 4/39, 10% (ДИ 95% 4–24). Ранняя летальность составила 10% (ДИ 95% 4–24), 4/39 пц. Причины летального исхода у 3 пц — инфекционные осложнения, у 1 — прогрессирование ОМЛ.

Заключение. Режим ХТ GO-FLAG у пц с РР ОМЛ продемонстрировал значимую эффективность и приемлемую токсичность, что дает основание рассматривать GO-FLAG в рамках bridge-терапии перед алло-ТГСК. *ГО предоставлялся в рамках программы расширенного доступа по жизненным показаниям

Таблица 1. Характеристика ответа на терапию GO-FLAG

Критерий	Общий ответ, %, n	p-value
Статус ОМЛ		
Рефрактерный ОМЛ	42%, 5/12	0,02
Рецидив ОМЛ	81%, 22/27	
Сроки развития рецидива		
Ранний рецидив	70%, 16/23	0,4
Поздний рецидив	75%, 3/4	
Количество рецидивов в анамнезе		
Рецидив 1	68%, 13/19	0,3
Рецидив ≥2	86%, 6/8	
Группа МГР по ELN 2017		
Благоприятная гр.	90%, 9/10	0,05
Промежуточная гр.	75%, 6/8	
Неблагоприятная гр.	57%, 12/21	
Уровень бластов в костном мозге		
<60%	83%, 19/23	0,03
≥60%	50%, 8/16	
Уровень экспрессии CD33 на бластах		
CD33<70%	86%, 6/7	0,2
CD33≥70%	66%, 21/32	

Бабаева Ф. Э., Липатова А. В., Кочетков Д. В., Кравченко С. К., Чумаков П. М.

ОМИКСНЫЙ АНАЛИЗ ДЕТЕРМИНАНТ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ОНКОЛИТИЧЕСКИМ ВИРУСАМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Институт молекулярной биологии РАН имени В.А. Энгельгардта

Введение. Высокопроизводительное транскриптомное секвенирование первичных образцов опухолевых клеток позволяет не только получить исчерпывающую информацию о дифференциально экспрессированных генах, но и достоверно выявить мутации в высоко- и средне-экспрессированных генах. Большой объем омиксных данных может дать существенную информацию о состоянии многих сигнальных путей, играющих важную роль в ответе на различную терапию.

Цель работы. Обнаружить молекулярно-генетические детерминанты чувствительности опухолевых клеток неходжкинских лимфом к онколитическим вирусам путем проведения совместного анализа результатов исследования репликации нескольких непатогенных онколитических штаммов и детального исследования дифференциально экспрессированных генов, а также мутаций, выявленных в ходе транскриптомного анализа.

Материалы и методы. Получены 16 образцов краткосрочных культур неходжкинских лимфом, исследована эффективность репликации 6 онколитических штаммов (ЭКВ14 — Коксаки B5, ECHO12 — ЭКВ7, вакцинный полиовирус 1-го типа PV1S, ЭКВ8 — Коксаки A7, ЭКВ15 — Коксаки B6, вирус везикулярного стоматита штамм Индиана). Транскриптомное секвенирование проводили на платформе Illumina HiSeq.

Результаты и обсуждение. Краткосрочные культуры охарактеризованы по основным лимфоидным маркерам, подтверждена опухолевая природа клеток в культурах. Эффективность репликации 6 непатогенных штаммов онколитических вирусов определена на данных культурах, проведен полнотранскриптомный анализ образцов опухолевых клеток. Культуры продемонстрировали дифференциальную эффективность репликации вирусов, наиболее эффективно реплицировались штаммы ЭКВ14, ECHO12 и PV1S. Корреляций с клиническими характеристиками лимфом не выявлено (возможно, ввиду недостаточно большой выборки), при этом выявлена взаимосвязь с наличием перестройки BCL2. В ходе совместного анализа с парными образцами из базы данных TCGA была разработана модель оценки статуса интерфероновой системы опухолевых клеток, позволяющая прогнозировать высокую эффективность репликации ЭКВ14, ECHO12 и PV1S (lgTCID50/мл >3,5) и соответственно эффективность онколитической терапии (p-value <0,05). Среди проанализированных образцов мутации в генах, исследуемых в качестве клинических маркеров (*STAT3, p53, EZH2, cMYC* и др.), были выявлены в 15–60% образцов. При этом выявлены гены (более 20), мутации в которых опеределялись в 93–100% образцов. При этом данные мутации относились к несинонимическим заменам или делециям, приводящим к нарушению функций кодируемого данным геном белка.

Заключение. Полнотранскриптомное секвенирование является мощным инструментом анализа в предсказании чувствительности опухолей к некоторым видам новой таргетной терапии, в частности к онколитическим вирусам. Выявление молекулярно-генетических детерминант позволяет эффективно прогнозировать способность вирусов реплицироваться в опухолевых клетках.

Барабанщикова М. В., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Власова Ю. Ю., Байков В. В., Бархатов И. М., Ушал И. Э., Родионов Г. Г., Моисеев С. И., Дарская Е. И., Бондаренко С. Н., Афанасьев Б. В.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ *BCR/ABL*-НЕГАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ В ЭРУ *JAK1/JAK2* ИНГИБИТОРОВ

НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России

Введение. Первичный (ПМФ), постполицитемический (ИПМФ) и посттромбоцитемический (ЭТ-МФ) миелофиброз (МФ), а также хронические миелопролиферативные/миелодиспластические новообразования относятся к группе Ph- и *BCR/ABL*-негативных

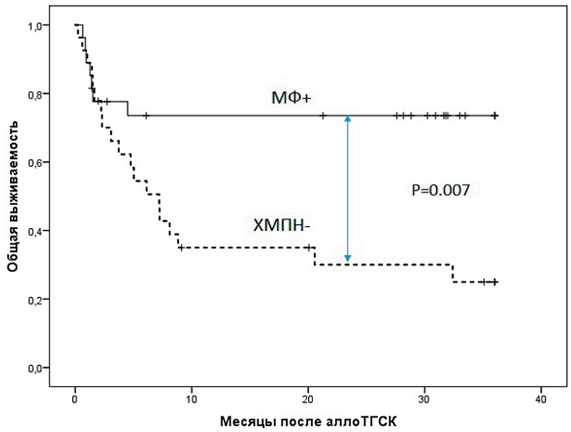
заболеваний, которые сопровождаются вариабельным течением. У пациентов с неблагоприятным прогнозом единственным радикальным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. оценить влияние таргетной терапии ингибиторами JAK1/JAK2 на результаты алло-ТГСК у пациентов с МФ.

Материалы и методы. В анализ было включено 54 пациента с медианой возраста 49 лет (20–61). 27 пациентов с МФ (МФ+) получали ингибиторы *JAK1/JAK2* до алло-ТГСК в течение в среднем 7 месяцев. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в этой группе применялся руксолитиниб 15–10 мг/сут с Д+5 до Д+100 в комбинации с циклофосфамидом 50 мг/кг Д+3, Д+4 у 26 пациентов. 27 пациентов с ХМПН (ИП-МФ — 2, ПМФ — 10, ХММЛ — 9, аХМЛ — 3, МПН некласифицируемое — 3) не получали таргетную терапию (ХМПН-). В качестве профилактики РТПХ пациенты ХМПН- получали антитимоцитарный глобулина АТГАМ 60 мг/кг (14) и тимоглобулин 5 мг/кг (3). Во всех случаях применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз флударабин 180 мг/м^2, бусульфан 8–10 мг/кг. У 37 пациентов алло-ТГСК выполнена от неродственного донора, от родственного HLA-совместимого (10), гаплоидентичного донора (7). У 20 пациентов определялась концентрация руксолитиниба в плазме крови после алло-ТГСК Д0, Д+7, Д+14, Д+21, Д+30, Д+60, Д+100 с помощью метода жидкостной хроматографии Agilent 6460.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 32 месяца (2–126). Приживление трансплантата было достигнуто у 77%, частота первичного неприживления составила в группе пациентов с МФ+ 16%, ХМПН- — 29% (p=ns). При анализе Ctrough руксолитиниба в группе МФ+ отмечалось увеличение концентрации с Д+7 (медиана 17,7 нг/мл) по Д+14 (медиана 43,8 нг/мл, p=0,028) с достижением в последующем стабильного значения. Уровень руксолитиниба не был зарегистрирован в Д0, что обусловлено перерывом в приеме препарата с Д-1 по Д+4. 5 пациентов в группе МФ+ погибли до приживления трансплантата в результате инфекционных осложнений — 4, ЖКТ-кровотечения — 1. Частота тяжелого сепсиса 30% при МФ+, ХМПН- — 59% (p=0,029). Частота оРТПХ 2–4 степени составила 20% в группе МФ+ и 29% — ХМПН-, частота хрРТПХ средней или тяжелой степени в группе МФ+ — 24%, ХМПН- — 43%. Трехлетняя общая в группе МФ+ была достоверно выше, чем для ХМПН-, и составила 74 и 30% соответственно (p=0,007), трехлетняя беспрогрессивная выживаемость — 66 и 24% соответственно (p=0,016).

Заключение. Применение ингибиторов *JAK1/JAK2* в пред- и посттрансплантационном периоде может являться одним из факторов, улучшающих результаты алло-ТГСК при миелофиброзе.



Баринова А. А., Фомченкова В. Е., Микелов А. И., Комеч Е. А., Хисматуллина Р. Д., Масчан М. А., Звягин И. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА МОБИЛИЗУЮЩИХ АГЕНТОВ НА СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДОНОРА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

МГУ им. Ломоносова; ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

Введение. Мобилизация стволовых клеток крови с помощью различных препаратов (Г-КСФ, плериксафор) позволяет получать СКК из периферической крови донора при подготовке трансплантата для терапии гематологических заболеваний. Оказывая воздействие на те же молекулярные механизмы, введение Г-КСФ или Г-КСФ и плериксафора может также приводить к мобилизации в периферическую кровь из различных тканей зрелых клеток лимфоидного ряда. Эффект воздействия процедуры мобилизации СКК на состояние системы адаптивного иммунитета донора остается недостаточно изученным.

Цель работы. Исследование эффекта введения Г-КСФ и плериксафора в ходе предтрансплантационной мобилизации на структуру клонального репертуара Т-лимфоцитов и сывороточный уровень антител доноров гемопоэтических СКК.

Материалы и методы. Для 6 доноров (2 группы по 3) были получены по 4 образца цельной периферической крови и сыворотки крови: образцы до мобилизации (pre0 и d0), через 5 дней (d5) и через 60 дней после начала стимуляции (d60). С помощью проточной цитометрии определялось содержание Т-лимфоцитов и выделялись субпопуляции резидентных Т-клеток (CD69 и CD103) и Т-клеток памяти (CCR7 и CD45RA). Для образцов клеток PBMC и субпопуляций Т-лимфоцитов pre0, d0 и d5 подготовлены библиотеки кДНК β-цепей Т-клеточных рецепторов (ТКР) и получены результаты высокопроизводительного секвенирования. Для каждого образца сыворотки определена концентрация общего IgG и специфического IgG против антигенов вируса кори методом ИФА (соответствующие наборы АО «Вектор-Бест») в соответствии с протоколом производителя.

Результаты и обсуждение. По результатам цитометрии у 5 из 6 доноров наблюдалось снижение доли CD3+ клеток от общего числа PBMC на 20–50% к d5. При этом представленность анализируемых субпопуляций не менялась. Для характеристики изменений репертуара на клональном уровне оценивалось попарное расстояние репертуаров в различных временных точках. Значимо большие изменения клонального состава репертуара после стимуляции обнаружены у донора, стимулированного Г-КСФ, в отличие от донора с комбинированной схемой. Содержание общего IgG в сыворотке доноров варьировало от 45 до 102 МЕ/мл. В точке d60 титр отличался от d5 на 11–25%, что не превышает значения колебаний титра здорового донора. Детектируемый уровень IgG против антигенов вируса кори был отмечен только у 1 из 4 доноров и не изменялся значимо в течение исследуемого периода. У части доноров в точке day5 наблюдалось значительное увеличение титра общего IgG (58–72%), что, вероятно, отражает провоспалительный эффект Г-КСФ.

Заключение. Предварительно, результаты исследования свидетельствуют о слабовыраженных изменениях клонального состава Т-лимфоцитов периферической крови доноров СКК в результате процесса мобилизации. Применяемые дозировки мобилизующих агентов, по-видимому, не вызывают массированное истощение популяции плазматических клеток костного мозга. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №18-34-20139.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Козлов А. В., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ И/ИЛИ РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом с доказанным потенциалом излечения для пациентов с резистентным/рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ). В случае отсутствия

у пациента HLA-совместимого сиблинга, рассматривается вариант использования гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) в качестве альтернативного источника трансплантата. Преимуществом гапло-ТГСК является доступность донора для пациентов, которым необходимо выполнение трансплантации в короткие сроки. Кроме того, большее несоответствие по генам HLA-системы в случае гапло-ТГСК может потенцировать эффект «трансплантат против опухоли». В последние годы появляется все больше свидетельств, результаты гапло-ТГСК с использованием посттрансплантационного циклофосфана сравнимы с результатами трансплантаций, выполненных от HLA-совместимого родственного или неродственного доноров. Кроме того, появляются данные, отмечающие преимущество гапло-ТГСК для пациентов с р/р кЛХ за счет улучшения результатов выживаемости без РТПХ и рецидива заболевания. Однако использование альтернативного донора все еще не является стандартом лечения данной группы пациентов.

Цель работы. Оценка эффективности результатов гапло-ТГСК в лечении пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили эффективность гапло-ТГСК при использовании неманипулированного трансплантата у 17 пациентов с р/р кЛХ, которые получили лечение в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (CIC 725). В данном анализе 16 пациентов получили режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (флударабин 30 мг/м^2, бендамустин 130 мг/м^2 в день в течение 3 дней). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида была использована у 16 пациентов. На момент трансплантации 10 пациентов имели объективный ответ — полный или частичный, у 4 пациентов был неопределенный ответ и 3 пациента получили гапло-ТГСК в рамках терапии «спасения» в прогрессировании заболевания. С целью достижения контроля над заболеванием 10 пациентов получили терапию ниволумабом перед гапло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. На момент анализа медиана наблюдения составила 16 месяцев (1–43,2). Общая и безрецидивная выживаемость в течение 1 года составили 82,4 и 64,7% соответственно. Частота возникновения острой РТПХ II–IV степени и тяжелой РТПХ III–IV степени составили 23,5 и 17,6% соответственно. Частота хронической РТПХ составила 29%. Частота возникновения рецидива заболевания в течение 1 года составила 17,6%. Трансплантационная летальность в течение 1 года составила исследуемой группе 17,6%.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что гапло-ТГСК является эффективным методом лечения пациентов с р/р кЛХ в случае отсутствия HLA-совместимого донора. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения оптимального типа донора.

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток у больных фолликулярной лимфомой традиционно используется во второй и третьей ремиссии. Высокодозная полихимиотерапия в первой линии у этих больных активно обсуждается. 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 проведения высокодозной терапии в первой ремиссии у молодых пациентов с фолликулярной лимфомой из группы высокого риска.

Материалы и методы. С 2009 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» 12 пациентам с фолликулярной лимфомой 2 цитологического типа в первой ремиссии заболевания была проведена программа последовательной высокодозной химиотерапии с ауто-ТСКК. В группу включены пациенты из группы высокого риска. Средний возраст 37 лет (30–52 года), 8 женщин и 4 мужчин. У всех пациентов была IV стадия по Ann Arbor. Поражение лимфоузлов было у всех пациентов; из экстранодальных очагов — поражение желудка, толстой кишки, тощей кишки, поджелудочной железы, слюнных желез, щитовидной железы, печени, плевры, костей. Костный мозг был поражен у 11 пациентов, лейкемизация — у 5, поражение селезенки — у 5. У одного пациента — моноклональная секреция G-каппа, bulky disease — у всех пациентов, В симптомы — у 7. При цитогенетическом исследовании во всех случаях определялась диагностическая транслокация (14;18)(q32;q21). У двоих пациентов был выявлен комплексный кариотип с множеством хромосомных поломок, у одного пациента определялась транслокация (1;9)(p36;q32). В качестве индукционной терапии проводились 4 курса R-CHOP, 2 курса R-DHAP, затем выполнялись мобилизация, сбор СКК после высокодозного циклофосфамида и аутологичная трансплантация СКК кондиционирование CEAM выполнено одной пациентке, BeEAM — 10 пациентам. У одного пациента с поражением селезенки перед химиотерапией была выполнена спленэктомия. Одной пациентке в связи с отсутствием ремиссии после индукционного этапа терапии дополнительно проведено 2 курса блоковой терапии mNHL-BFM-90.

Результаты и обсуждение. После проведения 4 курсов R-CHOP 5 пациентов достигли полной ремиссии, 7 пациентов — частичной ремиссии. После 2 курсов R-DHAP у 7 пациентов полная ремиссия, у 5 — частичная ремиссия. Перед аутотрансплантацией СКК 10 пациентов достигли полной ремиссии, у двоих пациентов сохранялось забрюшинное остаточное образование, не верифицированное гистологически. У 11 пациентов в настоящее время сохраняется полная ремиссия заболевания. Один пациент сейчас на этапе заготовки СКК. Средний срок наблюдения 32 мес (4–121 мес).

Заключение. Высокодозная химиотерапия успешно применена в терапии первой линии у пациентов с фолликулярной лимфомой из группы высокого риска и продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при сроке наблюдения до 121 месяца. Режим кондиционирования BeEAM впервые применен у этой категории пациентов. Для окончательных выводов требуется более длительный срок наблюдения.

Бидерман Б. В., Леонов Е. А., Ликольд Е. Б., Абдрахимова А. Р., Хамаганова Е. Г., Судариков А. Б.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-АЛЛЕЛЕЙ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ ХЛЛ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний, характеризующееся гетерогенностью течения. Около 30% всех случаев ХЛЛ имеют иммуноглобулиновые рецепторы с очень схожими нуклеотидными последовательностями. Большинство таких стереотипных рецепторов (CAP) формируется с участием немутированных генов IGHV (преимущественно 1-го семейства), и характеризуется особо неблагоприятным прогнозом. Широко известны ассоциации специфических HLA-аллелей с различными онкологическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Однако связь HLA-генов с развитием ХЛЛ и ассоциации HLA-аллелей с различными вариантами течения данного заболевания изучены недостаточно.

Цель работы. Изучить репертуар HLA-аллелей у пациентов ХЛЛ с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 пациентов ХЛЛ с немутированными генами *IGHV*. В качестве контроля были выбраны 2 группы здоровых доноров, самоопределившихся как русские: 1507 из Москвы и 296 из Забайкалья. Мутационный статус IGHV и стереотипность рецепторов определяли согласно критериям ERIC. HLA-типирование по 5 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) проводили методом SSO.

Результаты и обсуждение. 50% пациентов (группа 1) имели нестереотипные антигенные рецепторы, их гены *IGHV* поровну распределялись между 3 и 4 семействами. У остальных пациентов (группа 2) наблюдались наиболее распространенные CAP, характеризующие группы с более агрессивным течением заболевания. 46 из них относились к 1-му семейству генов *IGHV*. Были обнаружены значимые различия в репертуаре HLA-аллелей между двумя группами пациентов и группами здоровых доноров. В локусе HLA-B группа аллелей B*18 встречается у пациентов с CAP существенно чаще, чем у доноров и у пациентов 1-й когорты. HLA-B*39 преобладает у группы 1 по сравнению с донорами; у группы 2 эти аллели обнаружены не были. Для всех пациентов частота встречаемости аллелей HLA-B*52 выше, чем у доноров. В локусе HLA-C у пациентов с ХЛЛ чаще встречается аллельная группа C*12, чем у доноров. В локусе DRB1 наблюдались различия в трех аллельных группах. HLA-DRB1*15 у пациентов с CAP представлена вдвое чаще, чем у здоровых доноров и 1-й группы, HLA-DRB1*13 вдвое реже. HLA-DRB1*16 существенно чаще наблюдалась у пациентов 1-й группы, по сравнению с донорами и группой с CAP. В локусах HLA-A и HLA-DQB1 значимых различий обнаружено не было. Наблюдаются различия в репертуаре HLA-аллелей у пациентов с экспрессией генов IGHV из разных семейств. Наши данные расходятся с данными исследователей из США и Франции. Это связано с тем, что в различных популяциях частота использования HLA-аллелей различна. Кроме того, мы изучали малые селектированные выборки — все пациенты имели немутированные *IGHV*-гены, половина относилась к когорте с наиболее агрессивным течением заболевания.

Заключение. Несмотря на небольшую выборку, нам удалось обнаружить 2 предиктивных HLA-аллеля при ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* и еще 2 для наиболее агрессивных вариантов этого заболевания. Исследование неселектированных выборок больных ХЛЛ большего размера, вероятно, позволит найти новые ассоциации HLA аллелей с течением заболевания

Борковская А. Н., Зеркаленкова Е. А., Лебедева С. А., Тимофеева Н. М., Солдаткина О. И., Земцова Л. В., Дубровина М. Э., Плясунова С. А., Попов А. М., Инюшкина Е. В., Ольшанская Ю. В., Масчан А. А.

СЛУЧАЙ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА *KMT2A* С ОБРАЗОВАНИЕМ ХИМЕРНОГО ГЕНА *KMT2A-SEPT6*

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва; ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз характеризуется транслокацией t(15;17)(q22;q21), приводящей к образованию химерного гена *PML-RARA*. Перестройки гена *RARA* являются основным патогенетическим механизмом развития ОПЛ, а их обнаружение служит для верификации диагноза. Описаны единичные случаи ОПЛ с другими хромосомными перестройками без участия гена *RARA*, в том числе с перестройками гена *KMT2A*. Обнаружение данных перестроек требует более тщательного изучения молекулярно-генетической природы данных случаев.

Цель работы. Описание первого случая гипогранулярной формы острого промиелоцитарного лейкоза с перестройкой гена *KMT2A* и образованным в результате химерным геном *KMT2A-SEPT6* в отсутствие перестройки гена *RARA*.

Материалы и методы. Диагноз гипогранулярный вариант острого промиелоцитарного лейкоза был установлен на основании морфологического и цитохимических исследований пунктата костного мозга. При стандартном кариотипировании методом G-дифференциального окрашивания был обнаружен клон 46,X,der(X),der(5),inv(9),der(11),der(19)[10]/46,XX,inv(9),der(19)[9]. Перестройка гена *KMT2A* была выявлена в ходе флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда *KMT2A* (11q23) Break (Kreatech). Транслокацию t(15;17)(q22;q21) определяли с помощью зонда *PML/RARA* t(15;17) Fusion (Kreatech), однако она не была обнаружена. Наличие химерного транскрипта *PML-RARA* также не было выявлено в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. Пациентке 3 года 6 месяцев, по результатам морфологического и цитохимических исследований пунктата костного мозга установлен диагноз ОМЛ, М3v вариант. Начата химиотерапия по протоколу ОПЛ-2008, в дальнейшем получала поддерживающую терапию. Через 2 месяца после окончания поддерживающей терапии был диагностирован ранний изолированный ЦНС-рецидив с последующим поражением костного мозга. Пациентка скончалась после первого противорецидивного курса ПХТ от прогрессии заболевания. Природу гена-партнера *KMT2A* определяли длинной инвертированной ПЦР (LDI PCR) с последующим секвенированием нового поколения с использованием реагентов NEBNext Ultra II. Наличие химерного транскрипта *KMT2A-SEPT6* было подтверждено при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), валидация последовательности была проведена в результате секвенирования по Сэнгеру. Ранее в литературе были описаны несколько случаев ОМЛ с ОПЛ с классической или вариантной морфологией и перестройками гена *KMT2A* (*KMT2A-MLLT11, KMT2A-ELL*, два случая перестройки гена *KMT2A* с неизвестным партнером в составе транслокации t(11;17), в одном случае при RNA-seq был выявлен обратный транскрипт *ELL-KMT2A*), при этом перестройки гена *RARA* отсутствовали.

Заключение. В настоящей работе мы описываем первый случай гипогранулярной формы ОПЛ с перестройкой гена *KMT2A* с образованием химерного гена *KMT2A-SEPT6* в отсутствие перестройки гена *RARA*. Исследование поддержано грантом РФФИ №17-29-06052.

Ветошкин К. А., Целоусова О. М., Назарова Е. Л., Бутолина М. А., Васкина Е. А.

ЦИТОКИН-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Приобретенная идиопатическая нейтропения — редкое гематологическое заболевание, которое встречается с частотой 1–2 случая на 1 млн населения. Патогенез нейтропении гетерогенен и мультифакториален. Причины нарушения пролиферации и дифференцировки гранулоцитарных предшественников часто остаются невыясненными. Важную роль в регуляции созревания гемопоэтических клеток-предшественников гранулоцитов играет строма костного мозга посредством продукции интерлейкинов (ИЛ) и факторов регуляции гемопоэза.

Цель работы. Оценить влияние продукции хемокинов мезенхимальными клетками на содержание гранулоцитарных клеток-предшественников в костном мозге и нейтрофилов в периферической крови у детей с приобретенными нейтропениями.

Материалы и методы. Обследованы 10 больных с нейтропенией, из них 5 мальчиков и 5 девочек. Медиана возраста пациентов составила 9,5 (диапазон колебаний: 2,5–17) года. Для исключения системных заболеваний крови проводили стандартное цитологическое и цитогенетическое исследование костного мозга. Критериями постановки диагноза считали снижение абсолютного количества нейтрофилов менее $1{,}5\times10^9$/л периферической крови и уменьшение содержания гранулоцитарных колониеобразующих единиц (КОЕ-Г) в костном мозге менее 90×10^6 миелокариоцитов. Количество КОЕ-Г подсчитывали после культивирования миелокариоцитов в диагностической питательной среде MethoCult в течение 14 сут. при температуре 37±0,1 °С. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) выделяли из миеловзвеси на основании их способности прикрепляться к поверхности лабораторного пластика. Уровни ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста β (TGFβ) определяли методом иммуноферментного анализа в супернатантах культур МСК.

Результаты и обсуждение. Количество лейкоцитов в периферической крови пациентов составило 4,6±1,8 тыс. в 1 мкл, абсолютное содержание нейтрофилов — 0,671±0,397 тыс. в 1 мкл, содержание КОЕ-Г — 20–90 (медиана — 40) на 1 млн миелокариоцитов. Между количеством КОЕ-Г и уровнем нейтрофилов в периферической крови значимой связи не выявлено (коэффициент корреляции Пирсона r = 0,07), т.е. дефицит КОЕ-Г не является определяющим фактором патогенеза нейтропении. Продукция цитокинов МСК варьировала в следующих интервалах: ИЛ-1β — 0,489–0,816 (медиана — 0,699), ИЛ-2 — 0,369–1,591 (медиана — 0,589), ИЛ-6 — 87,7–127,3 (медиана — 108,0), TGFβ — 3,618–12,235 (медиана — 6,194) пг/мл/сут. Коэффициенты корреляции между количеством КОЕ-Г и продукцией ИЛ-1β, ИЛ-6 и TGFβ равнялись -0,59, -0,84 и -0,50 соответственно. Таким образом, чем выше уровень продукции указанных цитокинов клетками стромы, тем меньше содержание в костном мозге предшественников гранулоцитов; чем выше продукция МСК ИЛ-2 и TGFβ, тем ниже в периферической крови содержание нейтрофилов (r=-0,66 и -0,50 соответственно). Полученные результаты согласуются с данными об участии стромального микроокружения в патогенезе развития нейтропении.

Заключение. Глубина нейтропении зависит от продукции ИЛ-2 и TGFβ, а степень снижения числа КОЕ-Г — от секреции ИЛ-1β и ИЛ-6 МСК пациентов.

Виноградова О. Ю., Кочкарева Ю. Б., Лучинин А. С., Салогуб Г. Н., Алексеева Ю. А., Шелехова Т. В., Дарская Е. И., Осипов Ю. С., Петров А. В., Леванов А. Н., Порунова В. В., Никитин Е. А., Афанасьев Б. В., Птушкин В. В.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОРАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАСОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МГЦ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы»; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии; ФГБУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА»; ФГБУ НМЦ им. В.А. Алмазова; Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского, Клиника профпатологии и гематологии имени профессора В.Я. Шустова; Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург; НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗ г. Москвы

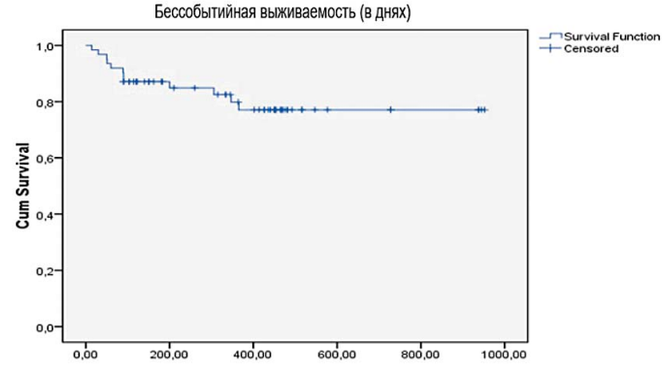
Введение. Иксазомиб — первый пероральный ингибитор протеасом, обладающий высокой активностью, минимальной гематологической токсичностью и нейротоксичностью, применяемый в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) для лечения пациентов с ММ, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии. Его появление в России в 2016 году в рамках программы раннего доступа (NPP-named patient program) позволило применить его в трехкомпонентой схеме у пациентов с ММ при резистентности к предшествующим линиям лечения.

Цель работы. Оценка эффективности и переносимости применения схемы IRd при рефрактерных/рецидивирующих случаях ММ.

Материалы и методы. Включено 62 пациента с рефрактерной и рецидивирующей ММ. Из них 32 (52%) мужчины и 30 (48%) женщин в возрасте от 45 до 79 (медиана 69) лет. Согласно классификациям ISS и Дьюри –Сальмону преобладали II и III стадии заболевания. Все больные получали в качестве 1-й линии терапии схемы, включающие бортезомиб, у 19 (31%) пациентов было 2 линии терапии, у 22 (35%) — 3, в 1 (2%) случае — 4, у 13 (21%) больных в анамнезе ауто-ТГСК. У 21 (34%) пациента наблюдалась рецидивирующее, у 18 (29%) — рефрактерное, у 23 (37%) — рецидивирующее/рефрактерное течение ММ.

Результаты и обсуждение. Медиана (Me) длительности терапии составила 16 (1–31) мес. Общий ответ был получен у 39 (63%) больных, полный — у 10 (16%), очень хороший частичный — у 4 (7%), частичный — у 25 (40%), минимальный — у 10 (16%), стабилизация — в 2 (3%) случаях. Прогрессия заболевания имела место у 11 (18%) пациентов. Выживаемость без прогрессии 2-летняя — 80,6%, Me не достигнута, 22% пациентов продолжали лечение без прогрессии более 20 мес. Общая 2-летняя выживаемость составила 74,2%, Me также не достигнута. В процессе терапии гематологическая и негематологическая токсичность 3–4-й степени отмечались крайне редко. Кардиальные проявления (менее 6,5%) имели место у пациентов с длительным кардиальным анамнезом. По сравнению с регистрационным исследованием новых данных по безопасности не выявлено.

Заключение. Режим комбинированной терапии IRd показал высокую эффективность и сравнительно малую токсичность у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ММ. Полученные данные сопоставимы с данными клинических исследований. Профиль безопасности комбинации IxaRD является благоприятным, выявленные кардиальные осложнения триплета требуют дальнейшего анализа.



Воробьев В. И., Федорова Л. В., Ильясов Р. К., Михайлова Н. Б., Калейкина Л. П., Трубякова О. С., Капланов К. Д., Мельниченко Е. В., Поспелова Т. И., Мартынова Е. В., Бахтина В. И., Елыкомов И. В., Яковлева Е. П., Ли О. Ю., Тарасенко Е. В., Чумакова Е. П., Кравченко С. К., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Жеребцова В. А., Бутаев Л. С., Дубровин Е. И., Быченкова Л. А., Иванова В. Л., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Муха Л. А., Лазарев И. Е., Маркова Е. Е., Панкрашкина М. М., Новицкая Н. В., Булиева Н. Б., Птушкин В. В.

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ИБРУТИНИБА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИЙНОЙ ЗОНЫ

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ; НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Крымское республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер» имени В. М. Ефетова; ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер»; ГБУЗ Владимирской области «Городская клиническая больница №5 г. Владимира»; «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Городской гематологический центр, г. Новосибирск; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; КГБУЗ Алтайского края «Краевая клиническая больница»; ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»; ГБУЗ г. Севастополя «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова»; Пермская краевая клиническая больница; ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Калининградская областная клиническая больница

Введение. ЛКМЗ — редкая В-клеточная лимфома с агрессивным течением и медианой ОВ от 3 до 10 лет в зависимости от интенсивности ПХТ. У большинства пациентов развивается рецидив заболевания, что соотносится с неблагоприятным прогнозом. Среди новых таргетных препаратов наибольшей активностью обладает ибрутиниб.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности монотерапии ибрутинибом в реальной клинической практике у больных с рецидивами и резистентными формами (РР) ЛКМЗ.

Материалы и методы. В анализ включены пациенты из 16 регионов России с подтвержденным диагнозом ЛКМЗ, получавшие

ибрутиниб по поводу РР ЛКМЗ. Проанализированы все пациенты независимо от тяжести соматического статуса на момент начала терапии, степени панцитопении, наличия инфекционных осложнений, гистологического варианта, количества линий предшествующей терапии. В анализ не включены пациенты, кому ибрутиниб назначался в I линии терапии, в рамках международных клинических исследований, в комбинации с ПХТ. У 2 пациентов терапия комбинировалась с несколькими введениями ритуксимаба, у 1 больной — с ниволумабом 40 мг 1 раз в 2 нед в 4–6-й месяцы терапии. Событием являлись рецидив или прогрессия заболевания, смерть от любой причины. При выполнении ТКМ или добавление ПХТ вне прогрессии БСВ высчитывалась до даты кондиционирования или другой ПХТ.

Результаты и обсуждение. С 15 мая 2015 г. по 15 ноября 2019 г. терапия ибрутинибом начата у 97 пациентов с РР ЛКМЗ. Медиана возраста — 64 г. (37–81); муж. — 72% (70/97); ECOG 3–4 — 20% (15/76); бластоидный вариант или Ki-67 >40% или гиперлейкоцитоз >50×10^9/л — 45% (37/82, повторные биопсии у 15/97); медиана числа линий предшествующей терапии — 2 (1–11). Ответ оценен у 95/97. ОО достигнут у 79%, ПР — 25%. Вне прогрессии алло-ТКМ выполнена 2 пациентам, 1 больному в состоянии ЧР начата ПХТ и выполнена ауто-ТСКК, 2 пациентам терапия прекращена досрочно по экономическим причинам (у обоих сохранение ПР). 2/97 отказались от продолжения терапии досрочно (1 — сохранение ПР, 1 — прогрессия и смерть). 41% (40/97) продолжают лечение ибрутинибом длительностью 17–1234 дней. Еще 3/97 продолжают прием препарата после алло-ТКМ (n=2) и ауто-ТСКК (n=1). Рецидив/прогрессия развились у 48/97, 3 смерти от иных причин (II опухоль, прогрессия ХСН, причина неизвестна). Медиана БСВ для всей группы — 421 день (14 мес, 95% ДИ 273–569), медиана ОВ — 962 дня (32 мес, 95% ДИ 432–1492). При бластоидном варианте медиана БСВ составила 5,5 мес против 29 мес в альтернативной группе (p<0,001). Осложнения: миалгии и мышечные судороги — 60% (1–2 ст.); диарея — 62%, (1–2 ст. в 58%; 3 ст. в 4%); геморрагические осложнения — 63% (все 1–2 ст.), нарушения сердечного ритма — 8% (8/97, мерцательная аритмия и тахиаритмия); инфекции — 31%, нейтропения 4 ст. — 1%, кожная токсичность — 15%. Коррекция дозы ибрутиниба — 26% (токсичность, операции). Никому не потребовалось полная отмена ибрутиниба из-за осложнений.

Заключение. Представленные данные соответствуют результатам регистрационных исследований. Благоприятный профиль токсичности и высокая скорость ответа позволяют назначать ибрутиниб большинству больных с РР ЛКМЗ.

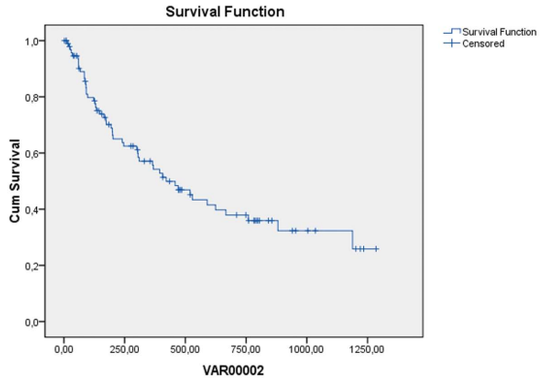


График №1. Бессобытийная выживаемость для всей группы (в днях). Медиана БСВ – 421 день (14 мес., 95% ДИ 273-569).

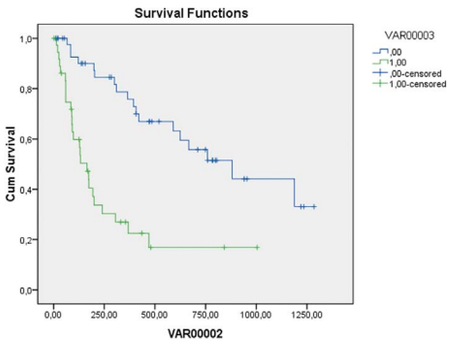


График №2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от морфологического варианта опухоли (в днях, синяя кривая – классический вариант, медиана БСВ 29 мес; зеленая кривая – бластоидный вариант или Ki-67>40% или гиперлейкоцитоз >50*10^9/л, медиана БСВ 5,5 мес, p<0,001).

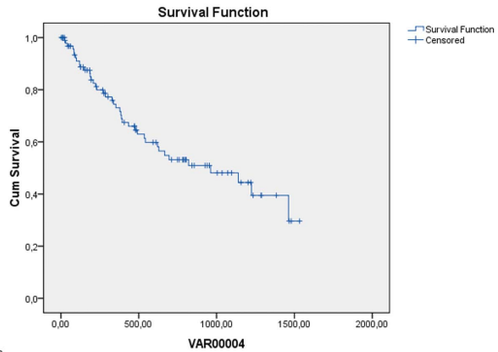


График №3. Общая выживаемость для всей группы (в днях). Медиана ОВ – 962 дня (32 мес, 95% ДИ 432-1492).

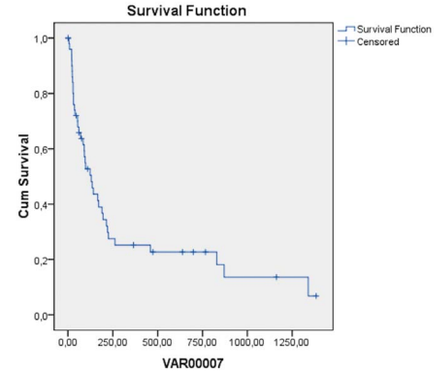


График №4. Общая выживаемость после рецидива или прогрессии при приеме ибрутиниба (в днях). Медиана ОВ 129 дней (95% ДИ 76-122).

Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Басхаева Г. А., Зарубина К. И., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Котова Е. С., Бондаренко С. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В СОЧЕТАНИИ С ДЕЦИТАБИНОМ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ, РЕЦИДИВОВ И ПЕРСИСТЕНЦИИ МРБ ПРИ ОСТРОМ Т-ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным, полученным в рамках исследования ОЛЛ-2009 [NCT01193933], вероятность развития рецидива в течение 5 лет составляет 20% для больных Т-ОЛЛ. Результаты терапии Р/Р Т-ОЛЛ крайне неоптимистичны: общий ответ на терапию составляет 60–70% и ОВ больных при применении неларабина — 28% в течение 1 года, а 3-летняя ОВ не превышает 7%. В исследованиях на различных опухолевых клеточных линиях ОЛЛ (ETP, Ph+ ОЛЛ и другие) была показана чувствительность их к ингибитору BCL2. Кроме того, для ОЛЛ описан синергизм противоопухолевого эффекта при применении венетоклакса с гипометилирующими агентами.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность применения децитабина в сочетании с венетоклаксом (Дец+Вен) у больных с Р/Р Т-ОЛЛ.

Материалы и методы. С января 2019 г. по ноябрь 2019 г. терапию Дец+Вен получили 5 пациентов: 4 (80%) м/1 (20%) ж, возраст 32 года (19–38 лет). Программа терапии включала: дец 20 мг/м^2 1–5 дни курса на фоне постоянного приема Вен в дозе 800 мг ежедневно (в случае применения флуконазола — дозу Вен уменьшали до 400 мг, вориконазола — 200 мг), продолжительность 1 курса — 28–35 дней. Медиана курсов составила 2 (2–3 курса). Терапию проводили по поводу Т-ОЛЛ: у 1 больного — резистентного течения, у 2 — раннего рецидива, у 2 — персистенции МРБ в результате терапии по протоколу ОЛЛ-2016 (NCT03462095). Из 5 у 4 (80%) был установлен ETP вариант и лишь у 1 — TIII. Только у 1 (20%) пациента дебют заболевания протекал с гиперлейкоцитозом. Четверым (80%) больным терапию 1-й линии проводили по протоколу ОЛЛ-2016: у 1 зарегистрирован ранний рецидив после выполнения ауто-ТСКК, у 1 — рефрактерное течение Т-ОЛЛ, у 2 — персистенция МРБ. У 1 больного Вен+Дец проводили для лечения 2-го рецидива: 1-я линия терапии — по протоколу ОЛЛ-2009 с выполнением ауто-ТСКК (1-я полная ремиссия в течение 4-х лет), 2-я линия терапии — неларабин+этопозид+циклофосфан с выполнением алло-ТКМ (2-я ремиссия в течение 1 года после алло-ТКМ).

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность на терапии не выявлена. ОО на терапию составил 100%. У четверых больных

достигнута в результате терапии МРБ-негативная полная ремиссия (ПР), а у 1 пациента частичная ремиссия. Всем больным выполнена алло-ТКМ. Трансплантационная летальность 0%. Медиана продолжительности ПР составила 4 месяца (2, 3, 4, 6 и 7 месяцев). У больной со 2-м рецидивом Т-ОЛЛ через 3 месяца после алло-ТКМ зарегистрирован рецидив. Остальные пациенты при медиане 4,5 месяца от начала терапии Дец+Вен сохраняют МРБ-негативную ПР. Токсичность выявлена только у 1 больного со 2-м рецидивом Т-ОЛЛ: инфекционные и гематологические. Гематологическая токсичность в общей группе: L <1×10^9/л составила 2 дня (0–20 дней), Tr <30×10^9/л — 1 день (0–3).

Заключение. Показана высокая эффективность и достижение общего ответа (100%) у больных с Р/Р Т-ОЛЛ в результате терапии Дец+Вен. Профиль токсичности схемы, продемонстрированный в данном исследовании, позволяет включать пациентов с тяжелыми сопутствующими осложнениями. Таким образом, применение схемы Дец+Вен у больных с Р/Р Т-ОЛЛ показало высокую эффективность при допустимом профиле токсичности.

Характеристика пациентов	Статус заболевания до терапии Dec+Ven	Кол-во курсов	Ответ на терапию	Алло-ТГСК	Длительность ПР
38 л, м, **TII ETP ОЛЛ,** L-290×10^9/л, комплексные изменения кариотипа	Резистентность после терапии по ОЛЛ-2016 (день 70)	3	ПР костномозговая (резидуальные ЛУ 3 см 3 балла по шкале Довиль)	Неродственная частично-совместимая	4м+
33 л, м, **TI ETP ОЛЛ,** L-20×10^9/л, комплексные изменения кариотипа, нейролейкемия	МРБ-персистенция после терапии ОЛЛ-2016 (день 133)	2	ПР (МРБ-негативная после 1-го курса)	Гапло-трансплантация (донор-сестра)	6м+
19 л, м, **TIII ОЛЛ,** L-60×10^9/л, t(11;14)(p32;q11)	МРБ-персистенция после терапии ОЛЛ-2016 (день 190)	2	ПР (МРБ-негативная после 2-го курса)	Гапло-трансплантация (донор-мать)	3м+
32 л, м, **TI ETP ОЛЛ,** L-72×10^9/л, t(11;13)(p11,q34)	1^a ранний рецидив (1 год ПР) после терапии ОЛЛ-2016 с ауто-Т-СКК	2	ПР (МРБ-негативная после 1-го курса)	Неродственная частично-совместимая	2м+
32 л, ж, **TI ETP ОЛЛ** L-9,3×10^9/л беременность 27-28н	2^a рецидив после: 1ПР (4 года) после терапии ОЛЛ-2009 с ауто-ТСКК 2ПР (1 год) после терапии неларабин+циклофосфан+этопозид с алло-ТКМ	3 с ТЛД	ПР (МРБ-негативная после 1-го курса)	Гапло-трансплантация с / TCR/CD19 деплецией (донор — сын)	3ПР 7м+ (рецидив через 3 м после алло-ТГСК)

Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫЕЗДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ПОСЕЩЕНИЕМ ПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (МО) СУБЪЕКТОВ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из основных направлений деятельности НМИЦ гематологии в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и инновационных технологий» является организация и проведение выездных мероприятий (ВМ) в профильные МО 3-го уровня субъектов РФ.

Цель работы. Совершенствование организации оказания медицинской помощи по профилю «гематология/онкология» в регионах РФ.

Материалы и методы. Участниками ВМ выносилась экспертная оценка качества оказания медицинской помощи и организации гематологической службы в регионе на основе разработанных и подготовленных к заполнению чек-листов, опросников, данных официальной федеральной статистической отчетности, просмотров медицинской документации, совместных обсуждений сложных случаев курации больных, выполнения рекомендаций по заключениям телемедицинских консультаций, а также оснащенности, инфраструктуры МО, маршрутизации пациентов и биологических образцов. Во время визитов кроме посещений гематологических и других смежных подразделений и служб проводились рабочие встречи с представителями органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, мастер-классы, разного уровня совещания, а также совместные конференции, в том числе с международным участием. Участвовали в ВМ 48 сотрудников, из них 22 — руководители структурных подразделений.

Результаты и обсуждение. За период 1.01–1.12.19 было запланировано 43 ВМ, проведено 50, из них в профильные МО 3-го уровня (областные, краевые, республиканские, окружные больницы) — 43, МО 2-го уровня (городские больницы) — 11, МО 1-го уровня (поликлиники) — 26, онкологические диспансеры — 16, станции и центры переливания крови — 46, федеральные центры — 1 (Киров). Всего посетили 43 субъекта РФ, 56 городов и городских округа, 2 филиала — Алтайский и Красноярский. Количество выездов в субъекты по федеральным округам (ФО) с охватом территорий (%) составили: ЦФО — 19 визитов в 17 субъектов (94,4%, кроме Москвы, 3 визита в городские округа Московской области), СЗФО — 2 в 2 субъекта (18%), ПФО — 6 визитов в 4 субъекта (29%), УФО — 4 визита в 3 субъекта (50%), СКФО — 4 визита в 4 субъекта (57%), ЮФО — 5 визитов в 5 субъектов (55%), СФО — 4 визита в 4 субъекта (40%), ДФО — 5 визитов в 4 субъекта (36%). Были проведены 2 контрольных ВМ в Республику Бурятия и Ярославскую область, в том числе с целью пилотирования единой информационной системы (ЕИС) «Гематология». Было организовано и проведено в НМИЦ гематологии 1 ВМ для группы сотрудников областной больницы Тверской области. С образовательной целью были проведены 6 мастер-классов, устных докладов — 22, приняли участие в организации и проведении 6 межрегиональных конференций, провели 3 традиционные научно-практические школы гематологов. По результатам состоявшихся ВМ была актуализирована информация по выполнению алло-ТГСК в субъектах РФ — 2 центра и ауто-ТГСК — 5 центров.

Заключение. Запланировано проведение ВМ в профильных МО всех уровней в 43 субъектах РФ в 2020 году.

Герасимова И. Р., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц.

ОПИСАНИЕ ЭТАПОВ СОЗДАНИЯ СПРАВОЧНИКА ПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (МО) СУБЪЕКТОВ РФ ДЛЯ ПАСПОРТА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ЕИС «ГЕМАТОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Необходимость осуществления анализа показателей деятельности МО всех уровней, оказывающих первичную, специализированную (СМП) и высокотехнологичную помощь (ВМП) по профилю «гематология» в 85 субъектах РФ предполагает мониторинг и непрерывный сбор данных, являющихся объективными индикаторами результативности и эффективности оказания медицинской помощи. Учет и систематизация данных, постоянное пополнение информационного контента структурных подразделов Справочника профильных МО субъектов РФ позволяет выделить несколько этапов.

Цель работы. Оценка ключевых этапов сбора данных для прослеживания динамики изменений основных показателей деятельности профильных МО, формирования знаний о гематологической службе РФ.

Материалы и методы. К основным источникам получения данных для проведения экспертных оценок показателей деятельности

МО относятся: портал оказания ВМП, официальные информационные порталы государственных органов исполнительной власти, региональных органов управления здравоохранением и Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС), единая государственная информационная система и система мониторинга показателей в сфере здравоохранения РФ (ЕГИСЗ и Геоинформационная система), единый реестр лицензий Росздравнадзора.

Результаты и обсуждение. Справочник МО НМИЦ гематологии — источник данных о состоянии гематологической службы в субъектах РФ, позволяющий определить доступность и качество оказания СМП и ВМП по профилю «гематология/онкология», провести ранжирование регионов РФ по отдельным критериям, в том числе оснащения и кадрового потенциала. Для оценки ключевых показателей были выделены 4 ключевых этапа сбора данных. Первый этап: ручной сбор информации с привлечением внешних источников, в том числе официальных документов Минздрава России. Второй этап: получение доступа к подсистемам ЕГИСЗ/ФРМО/ФРМР и проведение анализа ранее неучтенных профильных МО и ресурсного обеспечения. Третий этап: проведение телемедицинских совещаний с главными гематологами 85 субъектов РФ с целью уточнения данных об уровнях отобранных ранее МО, наличии и качестве оказания СМП и ВМП, редактирование ключевой информации о главных внештатных территориальных специалистах гематологах. Четвертый этап: создание дополнительных полей справочника и внесение детализированной информации о состоянии гематологической службы регионов РФ, полученной на основе экспертных оценок специалистов НМИЦ гематологии, осуществляющих выездные мероприятия в субъекты РФ и ставшие базисом для новой организационной структуры Паспорта гематологической службы РФ.

Заключение. В процессе анализа критериев доступности и качества оказания медицинской помощи и показателей ресурсного обеспечения были выявлены трудности анализа полученных данных: несоответствие уровней медицинских организаций и гематологических отделений, разрозненность данных по количеству коек гематологического и онкогематологического профиля, частичная заполняемость МО информации об оборудовании и лабораторной службе в подсистемах ЕГИСЗ, отсутствие данных о маршрутизации профильных пациентов.

Голощапов О. В., Гончаров Е. А., Прокофьева О. А., Кучер М. А., Спиридонова А. А., Пинегина О. А., Якимова Ж. Г., Клементьева Р. В., Щербаков А. А., Рогачева Ю. А., Попова М. О., Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ КОЛОНИЗАЦИИ И ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ *KL. PNEUMONIA, E. COLI* У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТГСК

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

Введение. ТГСК у 75–85% пациентов сопровождается инфекционными осложнениями. Для назначения адекватной стартовой антибактериальной терапии, изоляции колонизированных пациентов необходим поиск методов экспресс диагностики бактериальной колонизации пациентов.

Цель работы. Цель работы сравнить методики скрининга бактериального носительства у пациентов после ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов. Средний возраст пациентов 36 (17–62) лет. Диагнозы: ОЛЛ — 3 пациента (25%), ХМЛ — 3 (25%), НХЛ — 1 (8%), ОМЛ — 5 (42%). Всем пациентам проведена алло-ТГСК. Пациенты получали схожий режим кондиционирования. У исследуемых пациентов проводилось микробиологическое исследование мазка из зева, стула и мочи, с определением чувствительности к антибиотикам. У всех пациентов был взят ректальный мазок для детекции карбапенемаз на хромогенной среде CHROMagar (Франция). Проводилась детекция бета-лактамаз расширенного спектра у *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* (ESBL-KEC) и *E. coli* (ESBL-Coli), Карбапенемаз КЕС (Carb-KEC) и *E. coli* (Carb-Coli). При выделении чистой культуры проводилась определение типов карбапенемаз методом полимеразной цепной реакции (Real-time ПЦР набором AmpliSens®). Контрольные точки исследования для всех пациентов были: в день поступления в клинику, +30, +60, +90, +120.

Результаты и обсуждение. В результате обследования пациентов с применением хромогенной среды было получено 64 (69%) положительных результата. Из них: 43 (67%) — ESBL-KEC, 40 (62%) — Carb-KEC, 30 (47%) ESBL-E.Coli, 10 (16%) Carb-E.Coli. Максимум колонизации пациентов по результатам исследования на хромогенной среде приходится на день +60: ESBL-KEC у 9 пациентов (75%), Carb-KEC у 8 (67%), ESBL-Coli у 4 (33%), Carb-Coli у 1 (8%). По результатам исследования чувствительности к антибактериальным препаратам было получено: *Klebsiella pneumonia* резистентная (R) к карбапенемам обнаружена в 26 (46%) образцах, R к цефалоспоринам в 36 (63%); *E. coli* R к карбапенемам в 6 случаях (16%), *E. coli* R к цефалоспоринам в 11 (30%). По результатам ПЦР-диагностики были выявлены 3 вида карбапенемаз: OXA48 в 55 (96%), NDM в 50 (88%) и KPC в 30 (53%) случаях, VIM — 0, IMP — 0. Проведенный статистический анализ выявил следующие результаты: наличие ESBL-KEC достоверно коррелирует с присутствием Carb-KEC (R=0,873, p<0,001). Положительный результат бактериологического исследования на *Klebsiella pneumonia* достоверно связан с наличием положительных результатов ESBL-KEC и Carb-KEC с хромогенной среды (R=0,617 и 0,612 соответственно, p<0,001). Присутствует достоверная связь между наличием резистентности к карбапенемазам и положительным исследованием Carb-KEC (R=0,692, p<0,001), также при наличии резистентности к цефалоспоринам, достоверно положительный результат на ESBL-KEC (R=0,692, p<0,001).

Заключение. Метод эпидемиологического скрининга — посев на CHROMagar является достоверным методом для диагностики колонизации пациентов и резистентности к антибактериальным препаратам условно-патогенной флорой у пациентов после ТГСК.

Голубовская И. К., Хадж Я. А., Рудакова Т. А., Быкова Т. А., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.

ЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

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

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартным методом лечения апластической анемии (АА) у пациентов молодого возраста. В последние годы на фоне увеличения количества выполняемых алло-ТГСК и продолжительности жизни пациентов проблема отдаленных осложнений становится актуальной.

Цель работы. Особое место занимают эндокринные и метаболические расстройства, среди которых наиболее часто встречаются нарушения функции щитовидной железы, нарушения функции гонад, бесплодие, нарушения минерального и липидного обмена.

Материалы и методы. В исследование включено 39 взрослых пациентов, получивших алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 10.2002 по 04.2019. Медиана возраста на момент выполнения алло-ТГСК составила 26 лет (18–41 год). В анализируемой группе преобладали женщины (n=21, 54%). Медиана срока наблюдения от момента алло-ТГСК составила 3,4 года (0,6–17). Большая часть пациентов (n=27, 69%) получили алло-ТГСК от родственного донора, из них в качестве первой линии терапии 14 (36%) пациентов. Медиана времени от момента диагностики заболевания до алло-ТГСК составила 14 (1–204) мес.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто встречающимися нарушениями в посттрансплантационном периоде является гиперхолестеринемия (n=18, 46%) при сроке наблюдения более 1 года после алло-ТГСК. Нарушение минерального обмена с развитием диффузного остеопороза наблюдалось у 5 (13%) пациентов. Эндокринные нарушения выявлены у 25 (64%) пациентов. Нарушение функции щитовидной железы выявлено в 3 (8%) случаях. Нарушений углеводного обмена не выявлялось. Большая часть осложнений развилась у пациентов с наличием хронической РТПХ, получивших бусульфан-содержащие режимы кондиционирования (РК). Четверо (22%) пациентов стали отцами после алло-ТГСК (из них у 3 мужчин родилось по 2 ребенка), большинство получило циклофосфан-содержащий РК. Остальные пациенты мужского пола имели детей до ТГСК и/или заводить детей не планировали. Одна (5%) пациентка стала матерью после алло-ТГСК. Нарушение функции гонад, потребовавшее назначение гормон-заместительной терапии развилось у 16 (76%) пациенток. Все пациентки данной группы получили бусульфан-содержащий РК.

Заключение. Среди эндокринопатий и метаболических нарушений у взрослых пациентов с АА после алло-ТГСК наиболее часто встречаются патология гонад и гиперхолестеринемия. Позднее проведение алло-ТГСК с бусульфан-содержащим режимом кондиционирования и наличие хронической РТПХ предрасполагают к развитию эндокринных нарушений.

Горенкова Л. Г., Аль-Ради Л. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Клебанова Е. Е., Моисеева Т. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕНАЛИДОМИДА В ПРОТОКОЛАХ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редкая группа заболеваний (1–2% от всех неходжкинских лимфом), характеризуется агрессивным клиническим течением, а также рядом особенностей, которые отличают ее от других нозологических форм Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а именно: обильная пролиферирующая сеть сосудов, окружающая опухолевые клетки, состав микроокружения, представленный В-клеточными часто EBV-инфицированными лимфоцитами, сочетание с аутоиммунными процессами, гипергаммаглобулинемия. В настоящее время не определена эффективная и оптимальная терапия индукции, позволяющая достичь максимального и продолжительного противоопухолевого ответа. В результате применения режимов короткоимпульсного воздействия с включением антрациклиновых антибиотиков и выполнения последующей аутологичной трансплантации стволовых клеток крови 5-летняя общая выживаемость составляет 20–50%, 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 исследования по применению данного препарата в терапии рефрактерных форм Т-клеточных лимфом (в том числе исследование по оценке эффективности терапии леналидомидом в сочетании с химиотерапией в первой линии лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы).

Цель работы. Оценить эффективность применения леналидомида у пациентов с АИТЛ в различных протоколах лечения: как терапия первой линии у пожилых пациентов, как терапия в прогрессии заболевания, поддерживающая терапия.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с верифицированным диагнозом АИТЛ, наблюдающиеся в период с 2014 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов.

Результаты и обсуждение. У 9 пациентов проводилась поддерживающая терапия леналидомидом после выполненного протокола ОЛЛ-2009, 7 из них находятся в полной длительной ремиссии; 11 пациентам леналидомид использовался в качестве терапии «спасения» при прогрессирующем течении заболевания — у 8 достигнута ПР/ЧР, 3 пациента продолжали прогрессировать. Наибольший интерес составила 3-я группа пациентов, у которых леналидомид применен в терапии первой линии (медиана возраста больных 69 лет) — у 5 из 6 достигнут первичный противоопухолевый ответ, у 1 пациента через год прогрессия заболевания, 1 пациент умер во время начала терапии от других причин.

Заключение. Таким образом, результаты собственных наблюдений применения леналидомида в лечении АИТЛ показали, что препарат является потенциально эффективным при использовании в разных протоколах как в качестве поддерживающей терапии, так и при развитии рефрактерности. Также при использовании леналидомида в монорежиме в терапии первой линии пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом, более чем у 80% больных достигнут противоопухолевый ответ

Горенкова Л. Г., Ковригина А. М., Кравченко С. К.

ПЕРВИЧНЫЕ КОЖНЫЕ CD30-ПОЗИТИВНЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ ОДНОГО ЦЕНТРА, ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), развивающихся преимущественно в коже и характеризующихся особенностями диагностики, клинического течения и терапевтического подхода. В 25% случаев диагностируются CD30+ЛПЗ кожи (первичная кожная анапластическая лимфома (к-АККЛ) и лимфоматоидный папулез (ЛиП)). Опухолевые клетки при первичных кожных CD30-позитивных лимфомах кожи экспрессируют активационный антиген CD30 более чем в 75%, Большинство пациентов имеют индолентное течение с благоприятным прогнозом, примерно в 30% развивается резистентное течение болезни и в 8% случаев регистрируется смертельные исходы от лимфомы. Часто применяется иммуномодулирующая терапия, малые дозы метотрексата, с недавних пор в клиническую практику для лечения кожных лимфом включены моноклональные антитела, одним из которых является брентуксимаб ведотин (БВ), применение которого показало достаточно высокую эффективность в терапии ГМ и CD30+ кожных лимфомах: более чем 2/3 пациентов ответили на лечение, несмотря на множество линий терапии (медиана предшествующих воздействий — 3,1 для к-АККЛ и 4,2 для ГМ).

Цель работы. Представить результаты наблюдения больных первичными кожными CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями

Материалы и методы. Общая группа пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в ФГБУ «НМИЦ гематологии» составила 328 пациентов.

Результаты и обсуждение. У 33 больных (10%) верифицированы CD30+ ЛПЗ: у 16 пациентов — ЛиП, у 17 — к-АККЛ. У 75% пациентов с ЛиП высыпания самостоятельно регрессировали без специфической терапии, 4 пациентам проводилось лечение (метотрексат, иммунотерапия). У 1 больного с постоянно рецидивирующим течением, длительным периодом саморегрессии папул, отсутствием эффекта от проводимого лечения применена таргентная терапия анти-CD30 антителом. Полный клинический ответ удалось достичь после 1 цикла монотерапии БВ, который сохраняется более года. Пациенты

с к-АККЛ чаще нуждались в проведении специфической терапии (76%), лишь у 4 проводилось наблюдение с саморегрессией образований в течение 6–9 недель. Большинство больных получили терапию препаратами интерферона альфа с достижением полного клинического ответа; остальные — локальную лучевую терапию, малые дозы метотрексата. 5 пациентам была выполнена системная ХТ, учитывая распространенный процесс, однако 2 из них умерли от инфекционных осложнений во время проведения ХТ, у 2 пациентов — ранние рецидивы, только 1 пациент находится в длительной полной ремиссии после проведения высокодозной ХТ.

Заключение. Первичные кожные CD30+ ЛПЗ охватывают спектр доброкачественных с так называемым «злокачественным» фенотипом нозологий, к которым относится ЛиП и к-АККЛ. Имеют благоприятный прогноз, 5-летняя выживаемость превышает 95%, фото-, иммунотерапия успешно применяются в лечении этих заболеваний, в то время как применение системной ХТ следует избегать (укорочение продолжительности ремиссий, развитие инфекционных осложнений). Использование таргентной терапии (брентуксимаб ведотин) повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными.

Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О., Накастоев И. М., Новикова А. А., Королева Д. А., Гальцева И. В., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е.

РОЛЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО ПРОГРАММЕ CEAM С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТО-ТГСК ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

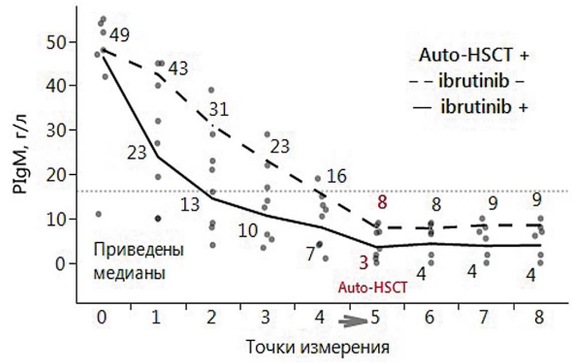
Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) считается в настоящее время неизлечимым заболеванием. Поиск новых терапевтических подходов направленных на достижение глубоких ответов на терапию и увеличение выживаемости без прогрессии особенно оправдан для пациентов моложе 60 лет. Роль ауто-ТГСК в терапии МВ все еще не определена.

Цель работы. Изучить эффективность высокодозной ПХТ с поддержкой ауто-СКК после проведения интенсивной индукционной иммунохимиотерапии и ее комбинации с ибрутинибом у пациентов с впервые диагностированной МВ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 8 пациентов (4 мужчин и 4 женщины) с МВ в возрасте от 34 до 62 лет (средний возраст составил 49,2 года). Двум пациентам проводили 4 курса терапии по ротирующей схеме R-EPOCH/R-BAC в обычных дозах, а шести пациентам — 4 курса по ротирующей схеме R-EPOCH+ибрутиниб (420 мг в сутки)/R-BAC+ибрутиниб (420 мг в сутки). Всем пациентам проведена консолидирующая терапия по программе CEAM с поддержкой ауто-СКК. Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6.

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов по группам риска в соответствии с критериями IPSSWM было следующим: в группе низкого риска — 1 пациент, среднего риска — 6, высокого риска — 1 пациент. Показания к лечению включали следующие симптомы: гипервязкость крови у 7 (87,5%) пациентов, анемия у 8 (100%), лимфаденопатия и спленомегалия у 8 (100%), В-симптомы у 8 (100%) и тромбоцитопения у 3 (37,5%). Исходные средние значения белка сыворотки были 109,2 г/л (75–130 г/л), PIgM — 46,5 г/л (11–65 г/л), Hb — 81,8 г/л (56–109 г/л), β-2-микроглобулина — 4,1 мг/л (2,8–9,3 мг/л). Повышенная активность ЛДГ сыворотки и альбумин менее 30 г/л были у 3 (37,5%) пациентов. Мутация L265P в гене белка MYD88 обнаружена у 6 (75%) пациентов. У 1 пациента выявлена делеция 17p, мутация гена *TP53* не обнаружена ни у одного больного. Все пациенты получили 4 цикла индукционной терапии. Частичный ответ (ЧО) был достигнут у 7 (87,5%) пациентов, и у 1 пациента был достигнут ОХЧО. В результате лечения среднее значение Hb увеличилось до 125 г/л (121–137 г/л), регресс всех исходных симптомов произошел у всех 8 пациентов. Консолидирующая терапия по программе CEAM с поддержкой ауто-СКК проведена всем пациентам. В результате ПХТ+ТГСК статистически значимого улучшения категории ответа получено не было. У одного пациента достигнут полный ответ, у двух — ОХЧО, у 5 пациентов сохранился ЧО (но PIgM продолжал снижаться). Медиана длительности наблюдения без прогрессирования от конца терапии составила 14 месяцев (диапазон длительности наблюдения: от 5 до 26 месяцев).

Заключение. Высокодозная ПХТ + ауто-ТГСК (как часть терапии первой линии) приводит к улучшению показателей в целом и является выполнимым и безопасным терапевтическим вариантом для пациентов с МВ моложе 60 лет из группы среднего и высокого риска. Для надежной оценки влияния консолидирующей терапии требуется длительное наблюдение пациентов с проведением анализ выживаемости без прогрессии.



Гусак А. А., Лепик К. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Афанасьев Б. В.

АНТИ-PD-1 ТЕРАПИЯ МЕНЯЕТ ПЛОТНОСТЬ МАКРОФАГАЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ТКАНИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. Принято считать, что высокое содержание макрофагов в реактивной клеточной популяции при классической лимфоме Ходжкина (ЛХ) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Эти данные получены при изучении пациентов с ЛХ, получавших стандартную терапию. В последнее время в лечении ЛХ широко и успешно применяются ингибиторы блокаторов контрольных точек (в т.ч. анти-PD-1 препараты (aPD-T)), которые восстанавливают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, направленную на уничтожение опухолевых клеток. Однако частота рецидивов и рефрактерного течения ЛХ (Р/Р ЛХ) в ходе aPD-T остается высокой.

Цель работы. Поиск предикторных и прогностических биомаркеров при Р/Р ЛХ в ходе aPD-T.

Материалы и методы. Изучено 20 образцов лимфатических узлов от 12 пациентов с Р/Р ЛХ, получавших aPD-T: 12 первичных биопсий, до aPD-T (гр. 1) и 8 повторных образцов, взятых при прогрессировании заболевания во время aPD-T. Ответ на терапию оценивался по КТ/ПЭТ-КТ согласно критериям LYRIC. Мы исследовали экспрессию PD-1 на лимфоцитах, PD-L1 на опухолевых клетках, макрофаги опухолевого микроокружения выявляли с помощью иммуногистохимических реакций с антителами к CD68, CD163. Оценивали наличие и полноту ответа на анти PD-T, выживаемость без прогрессирования (БВП). Гистологические препараты были сканированы и проанализированы с помощью Aperio ImageScope. Средняя доля позитивных клеток определялась с использованием функции ручного подсчета в 20 полях зрения (при увеличении ×400). Статистический анализ проводился с помощью SPSS software. Достоверность различий изученных показателей у 8 пациентов, имеющих первичную и повторную биопсию (группа динамического наблюде-

ния), была оценена с помощью критерия Уилкоксона. БПВ в гр. 1 рассчитывали с помощью регрессии Кокса и метода Каплана–Мейера. Достоверными считали различия при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 12 пациентов в гр. 1 у 6 пациентов доля CD68+ клеток была менее 10% (среднее — 7,6%) — гр. 1(а), у 6 пациентов — более 10% (среднее — 17,8%) — гр. 1(б). У пациентов гр. 1а БПВ была ниже (8,1 мес), чем у пациентов гр. 1б (17,8 мес, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе доли CD163+ клеток (гр. 1а — 6,3%, гр. 1б — 27,5%; среднее значение БПВ 11,2 против 19,2 месяца соответственно, $p = 0,069$). Доля опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 составила 90–100% и не менялась в ходе терапии. При прогрессировании ЛХ на фоне аPD-Т (анализ группы динамического наблюдения) количество PD-1+ клеток увеличивалось, количество макрофагов снижалось ($p < 0,05$).

Заключение. При классической лимфоме Ходжкина с рефрактерным/рецидивирующим течением низкое содержание макрофагов ассоциировано с достоверно более низким показателем выживаемости без прогрессии. Эти данные отличаются от оценок роли макрофагальной инфильтрации при стандартной терапии. У пациентов с прогрессией в ходе аPD-Т количество макрофагов уменьшается, количество PD-1+ Т-лимфоцитов увеличивается.

Димитриева О. С., Кумскова М. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Горгидзе Л. А., Зозуля Н. И.

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гиперкоагуляционный синдром во время беременности является физиологическим состоянием, который при сочетании с тромбофилией может привести к осложнениям беременности. К наиболее значимым тромбофилическим факторам относятся антифосфолипидный синдром (АФС) и наследственные мутации генов тромбофилии *F2 G20210A, F2 Thr165Met, F5* (Leiden).

Цель работы. Оценка частоты встречаемости и влияния генетических и приобретенных тромбофилий у планирующих беременность и беременных, обратившихся для консультации в отдел коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка историй болезни 50 женщин, из них 25 человек (50%) — беременные, 25 (50%) — на этапе планирования беременности. Медиана возраста составила 33 года (19–42). Всем больным определялась активность антитромбина III, протеина С, протеина S, обследование на АФС (Ig M и G к кардиолипину, бета2-гликопротеину, суммарным фосфолипидам, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, аннексину), генетический анализ *F2 G20210A, F2 Thr165Met* и *F5* (Leiden).

Результаты и обсуждение. У 100% больных отмечался отягощенный акушерский анамнез (ОАА). У 50% женщин установлен диагноз первичного АФС в соответствии с критериями ISTH (2006). У всех больных данной группы отмечались осложнения беременности, результаты представлены в таблице 1. У 20% пациенток обнаружено сочетание АФС с гетерозиготной мутацией в гене *F2 Thr165Met*. Осложнения беременности представлены в таблице 2. В 4% случаев женщины имели комбинацию АФС и сочетанные гетерозиготные мутации в генах *F2 Thr165Met, F5* (Leiden): у 50% из них отмечались ≥2 замерших беременностей на сроке до 10 недель, у 50% — самопроизвольный выкидыш на сроке 12 недель. Сочетание мутации *F5* (Leiden) и АФС встречалось у 2% женщин. У данной группы больных отмечалось бесплодие неясного генеза, и беременность планировалась при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. У 20% пациенток выявлена изолированная мутация в гене *F2 Thr165Met*, из них 90% — в гетерозиготном состоянии, 10% — в гомозиготном. У 2% — сочетание гетерозиготных мутаций *F5* (Leiden) и *F2 Thr165Met* и еще у 2% — гетерозиготная мутация *F2 G20210A*. Среди женщин, имевших только генетические маркеры тромбофилии, наблюдались самопроизвольные прерывания беременности до 10 недель. Бесплодия в данной группе больных не отмечалось. Изолированный дефицит естественных антикоагулянтов не обнаружен ни у одной пациентки.

Заключение. АФС и наследственная мутация в гене *F2 Thr165Met*, а также их сочетание являются наиболее часто встречающимися тромбофилиями у женщин с ОАА. Осложнения беременности, обусловленные АФС, развиваются на протяжении всей беременности. При наличии бесплодия неясного генеза целесообразно обследование на АФС. У женщин с изолированными генетическими мутациями *F2 G20210, F2 Thr165Met, F5* (Leiden) с ОАА имеют место только ранние репродуктивные потери в I триместре беременности. Таким образом, определение тромбофилического статуса при ОАА является обязательным для определения тактики ведения пациенток.

Таблица 1. Осложнения беременности при АФС

Осложнения АФС	Частота встречаемости
3 и более необъяснимых прерываний беременности в сроки до 10 недель, при исключении анатомических, гормональных причин, а также хромосомных аномалий	44%
Первичное/вторичное бесплодие (гинекологические причины бесплодия исключены)	20%
1 и более необъяснимая гибель морфологически здорового плода сроком 10 и более недель	12%
Антенатальная гибель плода на сроке 24–34 недели	12%
Преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающие с тяжелым гестозом или фетоплацентарной недостаточностью, с рождением морфологически здорового плода	4%
Без репродуктивных потерь в анамнезе с гиперкоагуляционными нарушениями в коагулограмме и ретрохориальной гематомой по УЗИ	8%

Таблица 2. Осложнения беременности при сочетании АФС с гетерозиготной мутацией в гене *F2 Thr165Met*

Осложнения при сочетании АФС с гетерозиготной мутацией в гене *F2 Thr165Met*	Частота встречаемости
Прерывание беременности в сроки до 10 недель	50%
Гибель плода сроком 10 и более недель	20%
Преждевременные роды до 34-й недели с развитием тяжелой преэклампсии	10%
Первичное бесплодие	20%

Дрокова Д. Г., Аль-Ради Л. С., Феоктистова Е. П., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Матохина К. А., Смирнова С. Ю., Якутик И. А., Судариков А. Б., Моисеева Т. Н., Двирнык В. Н.

ДИАГНОСТИКА ВКЛ С АБЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ЛИМФОИДНЫХ АНТИГЕНОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — редкое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание (В-ЛПЗ) с пролиферацией зрелых лимфоидных клеток, особой морфологией и иммунофенотипом, вовлекающее преимущественно костный мозг и селезенку. Иммунофенотипическое исследование (ИФТ) методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) является высокочувствительным и специфичным для диагностики ВКЛ. Заболевание характеризуется клональной экспансией CD19-позитивных клеток с ИФТ CD20hi+CD103+CD11c(hi)+LAIR-1+CD25+. Дифференциальный диагноз ВКЛ основывается во многом на данных ИФТ. При этом в ряде случаев отмечается аберрантная экспрессия лимфоидных антигенов, таких как CD23, CD10, CD5. По литературным данным частота встречаемости таких аномалий варьирует, а прогностическое значение не изучено.

Цель работы. Представить ИФТ характеристику пациентов ВКЛ с аномальной экспрессией лимфоидных антигенов и случаи сочетания ВКЛ со вторым В-ЛПЗ одновременно.

Материалы и методы. Исследованы образцы периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) методом МПЦ (BD FACS Canto II). Данные ИФТ сопоставлялись с общепринятыми

клинико-лабораторными критериями диагноза ВКЛ, включая морфологическое исследование КМ и определение мутации V600E гена *BRAF* методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. ИФТ исследовали у 116 пациентов с направительным диагнозом ВКЛ. Диагноз подтвержден в 104 случаях. В 44 (42,3%) из 104 случаев ВКЛ наблюдалась аберрантная экспрессия антигенов CD5+, CD10+, CD23+ (одного или нескольких одновременно). Из них с впервые выявленным ВКЛ — 36 пациентов, с рецидивом ВКЛ — 8 пациентов; соотношение м:ж 1,2:1; медиана возраста 52,8 (30–79 лет). Ворсинчатые клетки морфологически выявлены в 14 образцах ПК и в 25 образцах КМ. Мутацию BRAFV600E исследовали у всех пациентов. Не выявлена мутация у 4 пациентов, при этом в 2 случаях мутация BRAFV600E сомнительна из-за малого количества лимфоцитов и в 1 случае обнаружена мутация MAP2K1 с отсутствием BRAFV600E мутации. Аберрантная экспрессия CD23 выявлена у 29 (65,9%) пациентов из 44, CD10 у 16 (36,4%) и CD5 у 2 (4,5%). 1 пациент (2,3%) с ВКЛ CD5+CD23+, 1 случай (2,3%) — ВКЛ CD5+CD10+ и 3 пациента (6,8%) с ВКЛ CD10+CD23+. Клиническая картина ВКЛ в группе 44 пациентов в целом была стандартной, но у 2 пациентов (4,5%) отмечен лейкоцитоз (25,0×10^9/л и 45,0×10^9/л), у 11 (25%) отсутствие спленомегалии. Результаты лечения аналогом пурина кладрибином в целом не отличались от стандартных — ответ на терапию получен в 42 (95,5%) случаях из 44, однако у 1 пациентки 42 лет отмечено резистентное течение заболевания и у 1 пациентки 30 лет — ранний рецидив ВКЛ. Выявлено 4 случая из 104 с 2 клональными популяциями одновременно: 3 случая — ВКЛ (CD20hi+CD103+ LAIR1+CD11c+CD25+) и ХЛЛ (CD20low+CD5+CD23+); 1 случай — ВКЛ (CD20hi+CD103+LAIR1+CD11c+CD25+) и лимфома из клеток зоны мантии (CD20+CD5+CD23-CD103-) с t(11;14).

Заключение. Наш опыт исследования ИФТ методом ПЦ при ВКЛ показывает достаточно высокий процент выявления аберраций ИФТ, а также возможность выявления двух В-ЛПЗ одновременно. Для установления клинического значения аберрантного фенотипа необходимы дальнейшие исследования.

Жеребцова В. А., Воробьев В. И., Ульянова М. А., Кочкарева Ю. Б., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Бутаев Л. С., Дубровин Е. И., Быченкова Л. А., Иванова В. Л., Аршанская Е. Г., Хуажева Н. К., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ КАРФИЛЗОМИБА, ЛЕНАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ

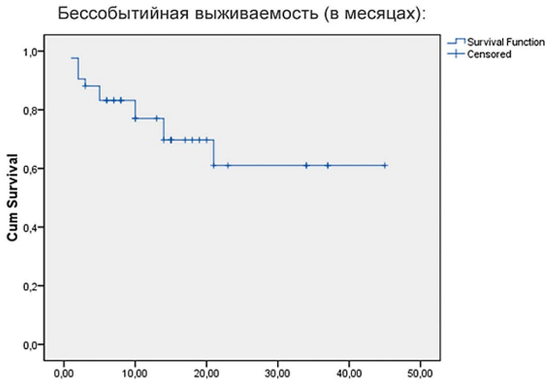
Введение. ПХТ с ауто-ТСКК остаются наилучшим вариантом лечения молодых пациентов с ММ. Стандартная индукционная терапия (VCD, PAD) в ряде случаев не позволяет добиться глубокого ответа, что приводит к отказу от ауто-ТСКК. Для реализации стратегии высокодозной химиотерапии (ВХТ) возможна ранняя (после 2–4 курсов индукции) смена линии терапии с использованием комбинации карфилзомиба и леналидомида (KRd).

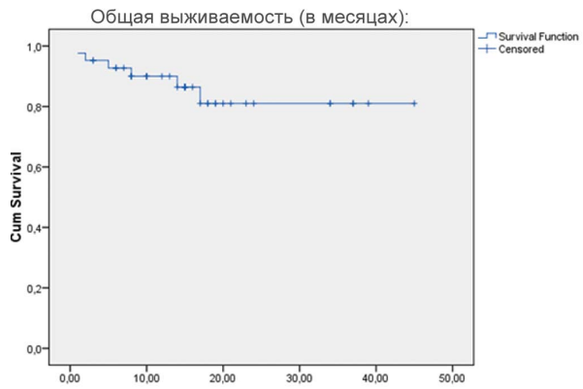
Цель работы. Оценка эффективности и безопасности режима KRd в рутинной практике.

Материалы и методы. Для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ использован стандартный режим: карфилзомиб 27 мг/м^2 в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м^2 в дни 1 и 2 в первом цикле), леналидомид 25 мг в 1–21 дни, дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15, 22 дни (цикл 28 дней). Показаниями для терапии являлись: 1) рецидив/прогрессия ММ; 2) рефрактерность; 3) отсутствие ОХЧО и более после 1-й линии терапии (n=5/42). Проанализированы результаты применения схемы KRd у 42 больных ММ, М/Ж: 26/16, 30–68 лет (медиана 54 года). ММ G — 71,3%, ММ A — 14,3%, ММ D — 2,4%, ММ BJ — 12%. В анализ включены пациенты, которым проведено 2 и более курсов KRd. В качестве 2–3-й линии схема KRd применена в 62% случаев (n=26), в качестве 4 и более — в 38% (n=16). До назначения KRd бортезомиб использован у 100% больных, леналидомид у 19/42 (45%), ауто-ТСКК выполнена у 7/42 больных (17%). Из них у 6/7 режим KRd применен в 4-й или более поздней линии (4+).

Результаты и обсуждение. Благодаря эффективности программы KRd стратегия ВХТ с ауто-ТСКК реализована у 16/26 пациентов из группы KRd во 2–3-й линии (62%) и в 1/16 случае в группе KRd линия 4+. Медиана наблюдения составила 15 месяцев. Количество проведенных курсов KRd составило от 2 до 30 (медиана 6 курсов). Медиана продолжительности терапии по данной схеме — 10 месяцев (отмена карфилзомиба по какой-либо причине и продолжение терапии по схеме Rd считалось одной линией терапии). Ответ на терапию оценен, в том числе с учетом эффективности ауто-ТСКК, отдельно в группе применения KRd во 2–3-й линии и группе ≥4 линии. В I группе ОО составил 91,6%, ПО — 46%, ОХЧО — 35%. Во II группе ОО — 62,5%, ПО — 0%, ОХЧО — 31%. 12-месячная БСВ в I группе 2–3-й линии терапии — 87%, 12-месячная ОВ — 92%; во II группе ≥4 линии БСВ — 59%, ОВ — 87%. Медианы БСВ и ОВ не достигнуты. Среди НЯ наиболее часто отмечалась одышка (24%). Сердечно-сосудистые осложнения у 4/42 (нарушения ритма n=3, ТЭЛА n=1). На момент анализа у 27/42 пациентов терапия продолжается: 5/27 получают лечение в стандартном режиме KRd. У 4/27 редуцирована доза карфилзомиба, у 8/27 терапия продолжена по схеме Rd, еще 6/27 получают лечение по схеме Rd в качестве поддерживающей терапии после ауто-ТСКК. 4/27 пациента в раннем посттрансплантационном периоде не получают терапию. Зарегистрировано 4/42 (9,5%) летальных исхода (прогрессия ММ n=1, ТЭЛА n=1, пневмония n=1, причина неизвестна n=1).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность раннего применения новых эффективных методов лечения для достижения максимально глубокого ответа при первом рецидиве или резистентности/недостаточной эффективности первой линии терапии.





Зайцев Д. А., Лукина К. А., Данилина А. М., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Джулакян У. Л., Гармаева Т. Ц.

ВЫЕЗДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ И ДИСТАНЦИОННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПРОФИЛЬНЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ (МО) СУБЪЕКТОВ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При начальном планировании выездных мероприятий (ВМ) на 2019 год учитывали опыт дистанционного взаимодействия с профильными МО: количество поступивших запросов на проведение телемедицинских (ТМ) консультаций/консилиумов уровня «врач–врач», участие врачей гематологов субъектов РФ в научно-практических мероприятиях (организационные совещания, онлайн-конференции, образовательные лекции, мастер-классы) посредством видеоконференц-связи (ВКС). С целью обоснования визитов мобильных рабочих групп были отобраны МО 3-го уровня, ранее не использовавшие доступные ТМ-технологии для консультаций пациентов с заболеваниями системы крови.

Цель работы. Оценить примерную эффективность визитов сотрудников НМИЦ гематологии в субъекты РФ и расширение сети привлеченных МО, использующих ТМ-технологии, путем увеличения охвата прикрепленных МО 3-го уровня субъектов РФ и роста числа запросов по ТМ-консультациям/консилиумам к экспертам НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. Динамика запросов ТМ консультаций/консилиумов: 2016-й — 7, из них 4 запроса из МО 4 субъектов РФ и 3 из Донецка и Луганска, 2017-й — 73 от МО 11 субъектов РФ, 2018-й — 199 из 39 субъектов РФ, 2019-й — 1080 из 79 субъектов РФ, из которых 849 запросов от прикрепленных «якорных» МО 3-го уровня 70 субъектов РФ (охват 82% без учета территорий, где практически отсутствуют гематологические подразделения/койки и врачи-гематологи по данным ЕГИСЗ — Республика Калмыкия, Республика Алтай, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ, Ненецкий автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ — 88,6%). Для развития дистанционного взаимодействия и большего охвата профильных МО 3-го уровня в 2018 г. были проведены целевые организационные и образовательные ТМ-совещания для всех профильных специалистов 8 федеральных округов — 15, но оставались МО 3-го уровня субъектов РФ, которые не в полной мере использовали ТМ-технологии.

Результаты и обсуждение. Всего за 10 месяцев 2019 г. была проведена 761 ТМ-консультация/консилиум, из них 127 посредством ВКС. За этот период были проведены 32 ВМ, после которых были впервые получены запросы из профильных МО 5 субъектов РФ — Республика Ингушетия, Костромская, Рязанская, Смоленская и Курская области. Также отметили увеличение числа запросов из посещенных МО 11 субъектов РФ. Особенно активны специалисты-гематологи Алтайского края, Тамбовской, Владимирской, Пензенской, Белгородской областей, Республики Бурятия. Несмотря на рабочие визиты в Калужскую, Кировскую и Московскую области, за весь период времени запросы на ТМ-консультации не поступали.

Заключение. Планирование ВМ с учетом количества поступивших запросов в федеральную телемедицинскую систему Минздрава России было значимым фактором для повышения числа профильных запросов ТМ-консультаций и расширения охвата и подключения профильных МО 3-го уровня субъектов РФ к дистанционному взаимодействию. С учетом перевыполнения плановых значений целевых показателей 2019 года НМИЦ гематологии является федеральным центром высокой востребованности со стороны региональных специалистов.

Зарубина К. И., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Сурин В. Л., Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Савченко В. Г.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВАЦИИ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ RAS/RAF/MEK/ERK И JAK/STAT ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ВЗРОСЛЫХ

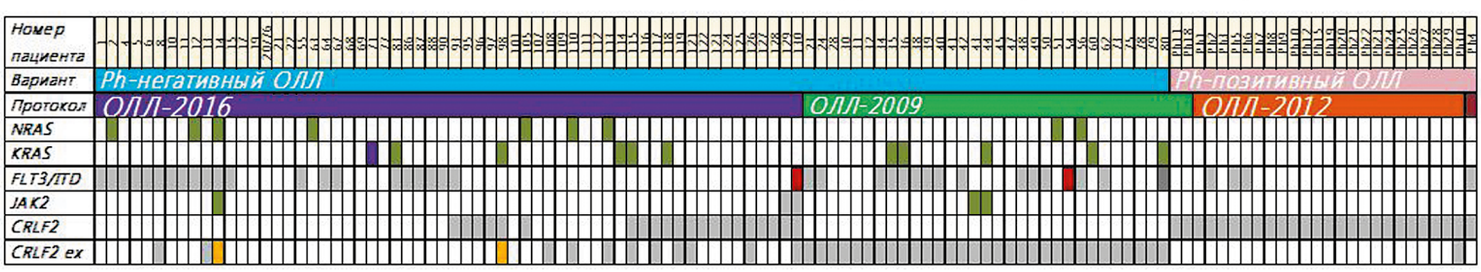
ФБГУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нарушение регуляции сигнальных каскадов RAS/ERK/MAPK и JAK/STAT у больных В-ОЛЛ ассоциировано с активирующими мутациями в генах *NRAS, KRAS, FLT3, JAK2, CRLF2* и гиперэкспрессией *CRLF2*. Клиническое значение описанных нарушений обсуждается, а и их прогностический эффект на протоколах российских многоцентровых исследований неизвестен.

Цель работы. Изучение молекулярных нарушений в сигнальных каскадах RAS/ERK/MAPK и JAK/STAT у больных В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 117 больных, из них 91 с Ph-негативным (Ph-) и 26 с Ph-позитивным (Ph+) ОЛЛ. В первой группе лечение проводили по протоколам многоцентровых исследований ОЛЛ-2009 и -2016, Me наблюдения — 18,77 мес (0,57–117,27), Me возраста — 31 год (17–59), м:ж (45:46); во второй группе по протоколам ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2012 в сочетании с ИТК, Me наблюдения — 20,8 мес (1,6–117,97), Me возраста — 34 года (23–78), м:ж (10:16). Мутации генов *NRAS, KRAS* (экзон 2, 3 и 4), *JAK2* (экзон 14, 16 и 20), *CRLF2* (экзон 2, 6) выявляли секвенированием по Сэнгеру, гена *FLT3* (14–15-й экзоны) фрагментным анализом. Экспрессию *CRLF2* оценивали методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение. Мутации были обнаружены только при Ph- ОЛЛ. Частота обнаружения мутаций в генах каскада RAS/ERK/MAPK (*NRAS, KRAS FLT3*) составила 25% (23/91), что достоверно выше по сравнению с 0% (0/26) при Ph+ОЛЛ (p=0,003). Частота мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* сопоставимы 13,2% (12/91) vs 9,9% (9/91) (p=0,487). Мутация *FLT3/ITD* встречалась в 2,2% (2/91). В гене *KRAS* найдено семь вариантов мутаций (G12D — 4, G12A, G12V, G13D — 2, Q61L, A146T — 2, K117N). В гене *NRAS* 5 вариантов (G12D — 3, G12C, G12S, G13D — 3, Q61H). В каскаде JAK/STAT выявлено 3 мутации гена *JAK2*, что составило 3,4% (3/89): R683G, D873N и L892V. В гене *CRLF2* мутации не выявлены 0% (0/70). Гиперэкспрессия *CRLF2* определялась в 4% (2/49). У четырех пациентов Ph- ОЛЛ было обнаружено несколько нарушений одновременно: гиперэкспресия *CRLF2* и мутация *NRAS* (Q61H) и *JAK2 (*D873N); гиперэкспрессия *CRLF2* и мутация *KRAS* (G12V); сочетание мутаций *KRAS* (G13D) и *JAK2* (L892V); одновременно 2 мутации в гене *KRAS* (G13D и Q61L). У первых двух больных течение заболевания носило рефрактерный/рецидивирующий характер. На рис. 1 представлено разнообразие обнаруженных нарушений. В анализ включены только больные Ph- ОЛЛ с мутациями (n=22) и без (n=69) в генах *NRAS, KRAS, FLT3* ввиду достаточного количества больных в группах сравнения. Группы с мутациями и без сопоставимы по клинико-демографическим показателям. Эффективность терапии Ph- ОЛЛ по протоколам ОЛЛ-2009



и -2016 существенно не отличалась между двумя группами: ПР была достигнута у 77 и 87% (p=0,273), клиренс МРБ был сопоставим. 5-ОВ у больных с мутациями составила 60%, без — 52% (p = 0,483), БРВ 54,6% vs 44,3% (p = 0,810), ВРР — 38,1% vs 35,3%, (p=0,379) соответственно.

Заключение. Активирующие мутации в генах каскада RAS/ERK/MAPK достоверно чаще детектируются у больных Ph- vs Ph+ ОЛЛ. Мутации JAK/STAT пути редкое событие при Ph- ОЛЛ. Сочетание мутаций генов *RAS/ERK/MAPK* пути с гиперэкспрессией *CRLF2* обусловливают неблагоприятное течение заболевания.

Звонков Е. Е., Чанг Л. Д., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Королева Д. А., Савенко Т. А., Савченко В. Г.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ CAR-T ТЕРАПИИ РЕЦИДИВА ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Институт медицинской генетики и иммунологии, Шэньчжэнь, Китай

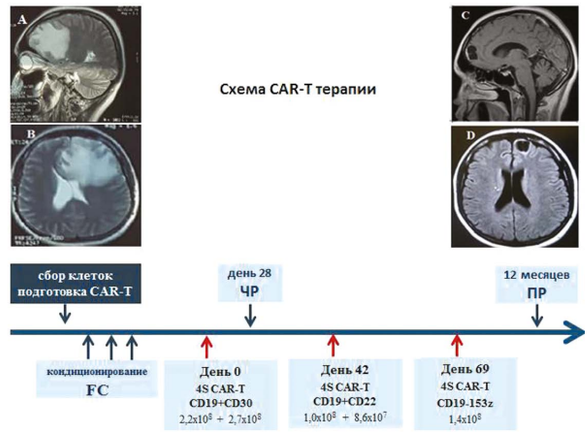
Введение. Рецидив с поражением ЦНС встречается примерно у 5% больных ПМЛ после проведения стандартной терапии (R-CHOP, R-DA-EPOCH) и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Медиана ОВ не превышает 5–10 месяцев даже после интенсивной ПХТ второй линии. Поиск эффективной терапии продолжается. Возможности альтернативного применения CAR-T (ауто-Т-клетки с химерным антигенным рецептором) терапии у больных ПМЛ с рецидивом в ЦНС в доступной литературе не описаны.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт применения CAR-T терапии у больной ПМЛ с изолированным рецидивом в ЦНС.

Материалы и методы. В феврале 2018 года больная Ш. 32 лет, госпитализирована в нашу клинику с диагнозом: первичная медиастинальная лимфома, беременность 19 недель. Жалобы при поступлении: нарастающая одышка, кашель, боли в эпигастрии и субфебрилитет. При обследовании выявлено опухолевое образование переднего средостения размерами 120×94 мм с обтурацией бронхов и сдавлением верхней полой вены; участок инфильтрации левого легкого 23×18 мм, плеврит, субтотальное инфильтративно-язвенное поражение желудка. Диагноз подтвержден результатами ИГХ. Признаков вовлечения ЦНС по данным МРТ выявлено не было. С марта по июнь больная получила 5 курсов ПХТ DA-EPOCH. На 36-й неделе беременности было выполнено кесарево сечение, родился здоровый мальчик, вес — 2380 г, рост — 44 см, по шкале Апгар — 7–8 баллов. По данным ПЭТ/КТ достигнута ПР. Через 2 месяца появились интенсивные головные боли. По данным повторной МРТ и ПЭТ/КТ диагностирован локальный рецидив в ЦНС с поражением левой лобной доли размерами 32×26×31 мм.

Результаты и обсуждение. С сентября по декабрь 2018 г. в Институте медицинской генетики и иммунологии (Китай) больная получила CAR-T терапию 4-го поколения. После лимфодеплеции по программе FC (циклофосфан 500 мг/м^2 1–3 день + флударабин 50 мг/м^2 3 день) проведена трансфузия ауто-CAR-T клеток: CD19 (2,2×10^8)+CD30 (2,7×10^8) в 0 день, CD19 (1,0×10^8)+CD22 (8,6×10^7) на 42-й день. Тяжелых осложнений не отмечено. На 69-й день дополнительно введено 1,4×10^8 CD19 ауто-CAR клеток. На 28-й день от начала лечения опухоль ЦНС редуцировалось на 80%, по окончании терапии констатирована ПР (рис. 1). Дальнейшая цитостатическая терапия не проводилась. В настоящее время на сроке наблюдения +12 месяцев сохраняется ПР заболевания. В крови определяется персистенция CAR-T (4,3% CD19-153z).

Заключение. Представленный уникальный опыт успешного применения CAR-T терапии у больной ПМЛ с изолированным рецидивом в ЦНС дает возможность ответить на ряд вопросов. Прежде всего становится понятным, что модифицированные Т-клетки способны не только преодолевать гематоэнцефалический барьер, но и сохранять противоопухолевую активность в лимфатической опухоли ЦНС. Скорее всего, возможно полное выздоровление больных ПМЛ с рецидивным поражением ЦНС без последующей цитостатической терапии. Полученный эффект теоретически можно связать с ранней интеграцией CAR-T терапии 4-го поколения в первом рецидиве, а также применением поли-CAR-T терапии, в отличие от «традиционного» монотаргетного использования модифицированных Т-клеток.



Исинова Г. А., Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Степанова Е. А., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И КЛИРЕНС МОБ У БОЛЬНЫХ Ph"-" В-ОЛЛ С ДЕЛЕЦИЯМИ ГЕНА *IKZF1* ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТОКОЛОВ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В ряде исследований при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ) обнаружение делеций (del) гена *IKZF1* и персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) являются ключевыми факторами неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить результаты лечения и клиренс МОБ у взрослых больных В-ОЛЛ в зависимости от наличия del *IKZF1* при использовании неинтенсивного, но постоянного цитостатического воздействия.

Материалы и методы. В исследование включено 86 взрослых больных Ph-негативным (Ph-) В-ОЛЛ. Больным проводили лечение по протоколам ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016 с августа 2009 по октябрь 2019 г., медиана наблюдения — 18,9 мес (0,5–117,3 мес), медиана возраста — 31 год (17–59), соотношение мужчины:женщины (42:44). Молекулярный анализ del *IKZF1* проводили методом ПЦР. Исследование МОБ выполнено 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. Минимальная чувствительность составляла 0,01%. В контрольные точки для исследования МОБ на 70-й день исследование выполнено 46 больным, на 133-й день — 45 больным, на 190-й день — 35 больным.

Результаты и обсуждение. Частота обнаружения del *IKZF1* Ph-В-ОЛЛ составила 17% (у 15 больных из 86). При анализе спектра различных вариантов делеций было обнаружено, что частота выявления del 4–7 была самой высокой и составила 60%, del 4–8 была выявлена у 13% больных, а каждый из вариантов del 2–7 и del 2–8 был представлен у 6% больных с делециями. У одного больного (6%) было обнаружено одномоментно две делеции *IKZF1* — del 4–8 и del 4–8; также у одного больного (6%) было выявлено все 4 варианта делеций (del 4–7, del 4–8, del 2–7, del 2–8). Выявлены различия в эффективности терапии: у больных с наличием del *IKZF1* полная ремиссия была достигнута в 66% случаев (у 10 больных из 15), в то время как у больных с диким типом (WT) гена *IKZF1* — в 87% (у 61 больного из 70) (p=0,053). МОБ на +70 день терапии была обнаружена у 89% больных с del *IKZF1* и у 43% без них (p=0,014),

на +133-й день терапии — у 63 и 27% (p=0,054), на +190-й день терапии — у 100% и 3% (p<0,001) соответственно. При анализе долгосрочных результатов терапии (рис. 1) 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с del *IKZF1* составила 56% (n=14), у больных с WT *IKZF1* — 64% (n=71), p>0,05; безрецидивная выживаемость (БРВ) — 50,8% (n=10) и 65% (n=60), p>0,05 соответственно. Вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) у больных с del *IKZF1* была значительно ниже, чем у больных с WT гена, и составила 23,4% (n=14) против 49,9% (n=71) соответственно.

Заключение. Внутригенные делеции гена *IKZF1* ассоциированы с первично-рефрактерным течением, персистенцией МОБ у больных Ph- В-ОЛЛ при использовании неинтенсивного, но постоянного цитостатического воздействия, применяемого в протоколах Российской исследовательской группы по изучению ОЛЛ. При исследовании долгосрочных результатов терапии del *IKZF1* являются факторами неблагоприятного прогноза, однако различия в группах больных с и без делеций статистически незначимы.

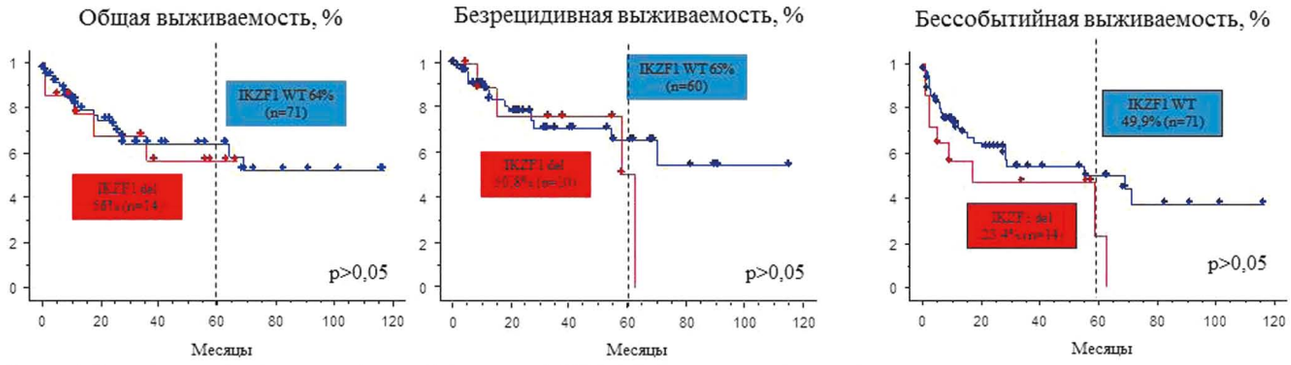


Рисунок 1 Долгосрочные результаты терапии больных Ph-негативным В-ОЛЛ с внутригенными делециями гена IKZF1 (IKZF1 del) и без делеций (IKZF1 wt – wild type)

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Дризе Н. И., Бигильдеев А. Е.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1β В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Недавние исследования показали, что интерлейкин-1β (ИЛ-1β) способен регулировать стволовые кроветворные клетки и стимулировать рост и дифференцировку мезенхимных клеток-предшественниц костного мозга. Следовательно, важно понимать, какие факторы влияют на его уровень в периферической крови, особенно учитывая его ключевую роль в индукции воспаления. Эксперименты показали, что концентрация ИЛ-1β повышается в крови и других тканях после облучения мышей в высоких дозах ионизирующего излучения. Повышенный уровень ИЛ-1β поддерживается в течение нескольких месяцев после облучения. Одной из вероятных причин может быть деметилирование CpG в промоторе, который для мыши детально не охарактеризован.

Цель работы. В данной работе определили возможные элементы промотора Il1b мыши и исследовали в них профиль метилирования CpG в ряде тканей на протяжении двух лет после облучения мышей в дозе 6 Гр. В работе также провели сравнение профиля метилирования с уровнем экспрессии Il1b в необлученных животных.

Материалы и методы. Мышей-самок гибридов линии (CBA × C57Bl6) F1 (n = 6) подвергали воздействию γ-излучения 60Co. Через 1, 7, 60, 270, 600 дней после облучения выделяли ДНК из костей, мышц, тимуса, печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Проводили бисульфитную конверсию ДНК с последующей ПЦР фрагментов, содержащих CpG предполагаемой области промотора Il1b. Секвенировали продукты ПЦР и устанавливали профиль метилирования CpG в тканях контрольных необлученных мышей и в аналогичных тканях облученных животных. В исследованных участках предполагаемого промотора проводили поиск сайтов связывания факторов транскрипции. С помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени анализировали уровень экспрессии Il1b в тканях контрольных мышей и соотносили с уровнем метилирования выбранных CpG.

Результаты и обсуждение. Установлено, что регион между –2543 и –2206 п.н. от старта транскрипции содержит сайты связывания факторов CEBPB и SPI1, которые определяют тканеспецифичность экспрессии Il1b. Один из исследованных CpG находится непосредственно в сайте связывания SPI1. Степень метилирования CpG, расположенных в указанном регионе, различается между тканями. В совокупности эти данные указывают на то, что регион –2543…–2206 п.н. входит в состав промотора/энхансера Il1b мыши и определяет его базовый уровень экспрессии в различных тканях. Полученные результаты также указывают на то, что регуляция Il1b в тканях организма зависит как минимум от сочетания двух факторов: степени метилирования CpG в регионе –2543 и –2206 п.н. от старта транскрипции и экспрессии SPI1. Это подтверждается отсутствием прямой связи между уровнем экспрессии Il1b в тканях и уровнем метилирования CpG. Показано, что облучение не приводит к изменению профиля метилирования CpG предполагаемого промотора Il1b в исследованных тканях.

Заключение. Результаты работы указывают на то, что регион –2543…–2206 п.н. входит в состав промотора/энхансера Il1b мыши и определяет его базовый уровень экспрессии в различных тканях. Стабильно повышенный уровень ИЛ-1β после облучения не обусловлен изменением метилирования исследованных CpG в основной клеточной популяции каждой из исследованных тканей. Работа поддержана грантом президента для молодых ученых (номер проекта МК-6016.2018.4).

Кислицына М. А., Гребенюк Л. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Новикова Т. Ю., Борисова А. Ю., Горячева С. Р., Моисеева Т. Н., Никитин Е. А., Обухова Т. Н.

НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В КАРИОТИПЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хромосомные нарушения являются факторами прогноза при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Комплексный кариотип (КК) — ≥3 хромосомных нарушений — определяет неблагоприятный прогноз. Для больных ХЛЛ показано, что наличие ≥5 аберраций в кариотипе является предиктором самого плохого ответа на терапию, в том числе таргетными препаратами (ибрутиниб, венетоклакс). При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) с олигонуклеотидом DSP30 и IL2 аберрантный кариотип выявляется примерно

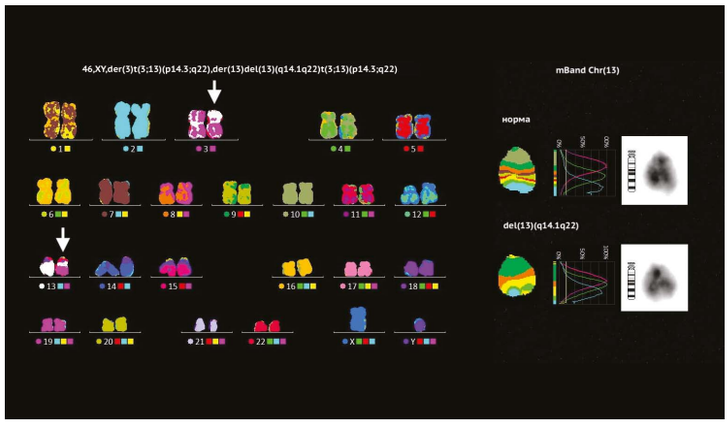
у 90% пациентов, КК — у 25%. По данным литературы, несбалансированные структурные аберрации (несбалансированные транслокации, маркерные, дериватные и дицентрические хромосомы) имеют независимое неблагоприятное влияние на течение ХЛЛ, но их идентификация затруднена, особенно в КК. Использование молекулярно-цитогенетических методов mFISH и mBAND позволяет уточнять структуру и количество хромосомных перестроек в кариотипе.

Цель работы. Детализировать структуру несбалансированных хромосомных аберраций с помощью mFISH и mBAND у больных ХЛЛ.

Материалы и методы. 92 больным ХЛЛ, наблюдавшимся с ноября 2015 г. по май 2019 г. в НМИЦ гематологии Минздрава России (n=80) и МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина (n=22), 65 мужчин, 27 женщин в возрасте от 30 до 86 лет, выполнено СЦИ с DSP30+IL2, 18 больным с несбалансированными аберрациями выполнены mFISH с ДНК-зондами 24XCyte, mBAND ДНК-зондами к хромосомам 11, 12, 13, 20 (Metasystems, Germany), 4 больным — FISH локуса гена MYC.

Результаты и обсуждение. При СЦИ аберрантный кариотип выявлен у 63 (69%), КК (≥5 аберраций) — у 14 (15%). Несбалансированные транслокации в известных точках разрывов 13q14, 17p13, 6q22 выявлены в 6 случаях, в предполагаемых локусах 2q37, 7q22, 8p23, 8q24, 11p14, 12q14, 13q34, 15p13 — в 6 случаях, дериватные хромосомы X, 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14 определены в 8 и маркерные хромосомы — в 4 случаях. По результатам mFISH в 12 случаях выявлен дополнительный хромосомный материал (2q, 3q, 4q, 7q, 8q, 9p, 12p, 12q, 20q); в 7 случаях несбалансированные транслокации сопровождались делециями (Xq, 8p, 10q, 13q, 16p, 17p). У 3 пациентов выявлены дицентрические хромосомы (3;4)(p10;p10), (11;17)(p15;p11.1), (12;17)(p13;p13). У 2 пациентов обнаружены сбалансированные t(6;17)(q22;p13), t(11;12)(q14.1;q24), тогда как при СЦИ были определены делеции 6q22, 11q22, дериваты хромосом 12 и 17. В 4 случаях несбалансированных транслокаций с участием хромосомы 8 при mFISH выявлена дупликация 8q с увеличением копий гена *MYC* по данным FISH. У 3 больных с транслокациями с вовлечением хромосомы 13 методом mBAND идентифицирован участок делеции — 13q14.1q22 (рисунок). Выявленные при СЦИ маркерные хромосомы определены с помощью mFISH как несбалансированные транслокации с участием ≥2 хромосом. По результатам mFISH и mBAND КК с ≥5 аберрациями выявлен дополнительно у 3 пациентов.

Заключение. mFISH и mBAND являются дополнительными методами исследования кариотипа DSP30+IL2-стимулированных клеток ХЛЛ, позволяющими идентифицировать сложные структурные нарушения хромосом и выявлять несбалансированные аберрации и КК — факторы неблагоприятного прогноза и предикторы плохого ответа на терапию.



Киценко А. Е., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Моисеева Т. Н., Луцик Н. С., Савченко В. Г., Яцык Г. А., Кохно А. В., Михайлова Е. А., Лукина Е. А., Цветаева Н. В.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ СЕРДЦА И ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Перегрузка железом — состояние, угрожающее развитием нарушений функций внутренних органов. Ее определение позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Наиболее точным неинвазивным методом диагностики в настоящее время является МРТ в режиме T2*.

Цель работы. Оценить степень перегрузки железом внутренних органов у больных с гемотрансфузионным анамнезом с помощью магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы. 78 пациентам с миелодиспластическим синдромом (n=21); апластической анемией (n=23); врожденной дизэритропоэтической анемией (n=1); анемией Даймонда–Блекфана (n=2); гемолитической анемией (n=7); железодефицитной анемией (n=2); остеомиелофиброзом (n=2); бета-талассемией (n=3); острым миелоидным лейкозом (n=4); болезнью Гоше (n=1); наследственным гемохроматозом (n=1); пароксизмальной ночной гемоглобинурией (n=10); Т-клеточной лимфомой (n=1) выполнено МРТ брюшной полости в режиме T2*. Из них 33 пациентам дополнительно проведено МРТ сердца. Результаты МРТ были сопоставлены с данными трансфузионного анамнеза и лабораторными показателями обмена железа.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от показателя ферритина в сыворотке крови: <1000 нг/мл (n=42) и >1000 нг/мл (n=36). В 1-й группе количество трансфузий к моменту выполнения МРТ составило 7–100 доз эритроцитной взвеси (Me — 37) и показатели сывороточного ферритина были 15–992 нг/мл (Me — 406), во 2-й группе количество доз эритроцитной взвеси составило 6–100 (Me — 36) и ферритин сыворотки 1070–4712 нг/мл (Me — 1994). В 1-й группе у 13 пациентов была выявлена перегрузка железом легкой степени (31%); у 7 — средней степени (16,6%); у 5 — тяжелой степени перегрузки железом (11,9%). У 17 пациентов (40,5%) перегрузки железом не обнаружено. Во 2-й группе у одного пациента (2,8%) перегрузки железом не было выявлено; у 8 (22,2%) — легкой степени; у 11 (30,6%) — средней степени; у 16 (44,4%) — тяжелой степени. У пациентов с апластической анемией, получавших заместительную терапию эритроцитной взвесью, обычно определялись признаки перегрузки железом различной степени. Однако у одной пациентки перегрузки железом печени не выявлено. При этом отмечалась фебрильная температура. Уровень ферритина в сыворотке — 1570 нг/дл. По МРТ мягких тканей шеи — паратонзиллярный абсцесс. То есть у нее повышение ферритина свидетельствовало о воспалительных изменениях. У 3 пациентов из 33 (9%) с острым миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом и врожденной дизэритропоэтической анемией была выявлена перегрузка железом сердца (1 — легкой степени, 2 — средней). Ферритин на момент обследования 2458, 1700 и 822 нг/дл соответственно. Однако у пациентки с врожденной дизэритопоэтической анемией ферритин был менее 1000 нг/дл.

Заключение. При сопоставлении данных о содержании ферритина в сыворотке и МРТ в режиме T2* показано, что ферритин не отображает истинной перегрузки железом. Магнитно-резонансная томография является более точным неинвазивным методом для определения степени перегрузки железом печени и сердца, позволяющим определить необходимость начала хелаторной терапии и ее продолжительность.

Клебанова Е. Е., Галстян Г. М., Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (ТА-ТМА) У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ (АЛЛО-ТГСК)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ТМА представляют собой группу заболеваний с различным патогенезом, имеющих схожие клинические проявления. ТМА проявляется неиммунной тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией, дисфункцией органов. К ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), шига-токсин ассоциированный ГУС, пневмококковый ГУС, ТМА, ассоциированные с ТГСК (ТА-ГУС).

Цель работы. Изучить инцидентность, клинические проявления и особенности лечения ТМА, возникшей после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Обследованы больные, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в связи возникновением ТМА после алло-ТГСК. У всех больных исследовали количество тромбоцитов и концентрацию гемоглобина крови, свободного гемоглобина плазмы, сывороточные концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, креатинина, гаптоглобина, плазменную активность ADAMATS13, ингибитора ADAMATS13, исследовали прямую и непрямую пробы Кумбса.

Результаты и обсуждение. В 2016–2019 гг. 298 пациентам была выполнена алло-ТГСК, из них 9 (3%) больных были переведены в ОРИТ в связи с развитием ТМА после алло-ТГСК. Всего было 8 случаев ГУС и 1 ТТП. Среди больных с ГУС у 1 больной был диагностирован пневмококковый ГУС (алло-ТГСК у нее предшествовала спленэктомия), у 7 был ТА-ГУС. У 3 (33%) больных развитию ТМА предшествовала реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника. У всех больных были клинические проявления внутрисосудистого гемолиза, неврологическая симптоматика, повышение концентрации ЛДГ, билирубина, свободного гемоглобина сыворотки крови, снижение концентрации гаптоглобина (табл. 1, рис. 1). У 3 больных ТМА ассоциировалась с инфекцией кровотока (манифестация клинических проявлений ТМА совпала с бактериемией). У 6 больных развилась острая почечная недостаточность (ОПН), потребовавшая проведения заместительной почечной терапии. У 8 больных активность ADAMATS13 составила 17–75%. У больного с ТТП активность ADAMATS13 была 4%, титр ингибитора ADAMATS13 — 10 BU (единиц Бетезда). Больным с ТА-ГУС проводили терапию экулизумабом и/или плазмообмены, 1 больной с пневмококковым ГУС до выявления пневмококка в крови — плазмообмены, затем — антибактериальную терапию. После проведения терапии внутрисосудистый гемолиз и ОПН регрессировали. У больного с ТТП проводили лечение плазмообменом, но клинического ответа не было получено. После добавления к терапии глюкокортикостероидных гормонов и ритуксимаба клинические проявления ТТП регрессировали (количество тромбоцитов нормализовалось, повысилась активность ADAMATS13 до 94%).

Заключение. У больных после алло-ТГСК могут возникать различные формы ТМА. Инфекция может быть триггером развития ТМА в посттрансплантационном периоде. ТМА выявлена у 3% больных после алло-ТГСК. Однако частота ТМА недооценена из-за сложностей дифференциальной диагностики, схожести клинических проявлений. От правильного диагноза и выбранной тактики лечения зависит прогноз и исход алло-ТГСК.

Таб.1 Показатели у больных с ТМА

Среднее значение показателей (медиана)	Всего дней в ОРиИТ	Сутки после алло ТКМ и развития ТМА	гемоглобин (г/л)	тромбоциты (тыс/мкл)	ЛДГ (Е/л)	Креатинин (мкмоль/л
до лечения	22	107	67	30	2762	259
после лечения			78	53	592	80

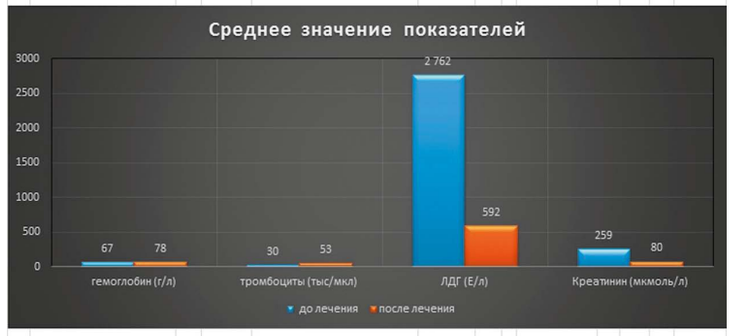


Рис.1 Показатели у больных с ТМА

Конова З. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Масликова У. В., Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Дмитрова А. А., Старикова О. С., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Савченко В. Г.

ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет достичь длительной полной ремиссии злокачественных заболеваний системы крови, а в некоторых случаях и добиться биологического излечения. В случае развития рецидива заболевания после алло-ТГСК или несостоятельности трансплантата возможности дальнейшей терапии ограничены, одним из вариантов рассматривается проведение повторной алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность, сроки проведения 2-й алло-ТГСК и определить факторы, влияющие на клинический исход повторной трансплантации.

Материалы и методы. В исследование включено 45 пациентов с гемобластозами, которым была выполнена 2-я алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с ноября 2012 по октябрь 2019 г. Медиана наблюдения — 8 (1–55) месяцев. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. В 14 случаях показанием для проведения 2-й алло-ТГСК были рецидивы заболевания, в 31 случае — несостоятельность трансплантата. 12 пациентам повторная алло-ТГСК была выполнена на фоне рецидива заболевания. Временной интервал между 1-й и 2-й алло-ТГСК составил менее 6 месяцев у 18 больных, более 6 месяцев — у 27. Для оценки общей и бессобытийной выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. За событие принимали: рецидив, отторжение и смерть больного. Для сравнения двух кривых применялся *log-ранк* тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Общая (ОВ) выживаемость пациентов после 2-й алло-ТГСК составила 37,5% (медиана — 20,59 мес), бессобытийная выживаемость (БСВ) — 34% (медиана — 12,92 мес). Частота рецидивов составила 23,7%. Смертность, не связанная с рецидивом заболевания, — 52%. Вероятность развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — 34,5% и 50,8% соответственно. ОВ пациентов, которым была выполнена 2-я алло-ТГСК в связи с несостоятельностью трансплантата, оказалась выше, чем при трансплантации, в связи с рецидивом (51% против 14%). Статус заболевания на момент 2-й алло-ТГСК оказал значимое влияние: ОВ пациентов, находившихся в рецидиве/прогрессии, составила 10,4% против 55% в случае ремиссии (p=0,0092), БСВ — 8,3 и 49,4% (p=0,0071). Была выявлена значимая разница в ОВ и БСВ у пациентов с длительным (более 6 месяцев) интервалом между 1-й и 2-й алло-ТГСК, медианы ОВ и БСВ составили около 23 месяцев, при меньшем временном интервале — лишь 4 месяца. Смена донора не повлияла на клинический исход, что может быть связано с небольшой выборкой больных.

Заключение. В нашем исследовании на результаты повторной алло-ТГСК оказали влияние статус заболевания перед трансплантацией

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Всего, %	Показание к выполнению повторной аллоТГСК	
		рецидив заболевания (n = 14)	несостоятельность трансплантата (n = 31)
Пол:			
• мужской	24 (53,3%)	7	17
• женский	21 (46,7%)	7	14
Медиана возраста	34 (18-56)	32 (25-56)	35 (18-55)
Диагнозы:			
• острый миелоидный лейкоз	22 (48,9%)	8	14
• острый лимфобластный лейкоз	10 (22,2%)	4	6
• миелопролиферативные заболевания	5 (11,2%)	1	4
• первичный миелофиброз	2 (4,4%)	0	2
• миелодиспластический синдром	4 (8,9%)	1	3
• хронический миелолейкоз	1 (2,2%)	0	1
• синдром Сезари	1 (2,2%)	0	1
Донор:			
• тот же	27 (60%)	7	22
• другой	18 (40%)	7	9
Источник трансплантата:			
• КМ	4 (8,9%)	4	0
• ПСКК	41 (91,1%)	10	31
Тип донора:			
• Родственный	16 (35,6%)	4	12
• Неродственный	29 (64,4%)	10	19
Совместимость донора:			
• HLA-идентичный	25 (55,6%)	9	16
• Частично-совместимый	10 (22,2%)	3	7
• Гаплоидентичный	10 (22,2%)	2	8
Режимы кондиционирования:			
• HAM-RIC	4 (8,9%)	4	0
• FluMe	23(51,2%)	3	20
• FluBu	2 (4,4%)	1	1
• TreoCy	2 (4,4%)	0	2
• TreoFluMel	4 (8,9%)	1	3
• другие	10 (22.2%)	5	5

и временной интервал между 1-й и 2-й алло-ТГСК (табл. 2). Повторная алло-ТГСК сопряжена с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, обусловленных необходимостью проведения предтрансплантационного кондиционирования и иммуносупрессии на фоне тяжелого соматического статуса больного и инфекционных осложнений, чем и обусловлена высокая летальность, связанная с лечением (52%). Необходимо дальнейшее совершенствование режимов кондиционирования, иммуносупрессивной и сопроводительной терапии.

Таблица 2. Влияние разных факторов на общую и бессобытийную выживаемость пациентов после 2-й алло-ТГСК. Для оценки общей и бессобытийной выживаемости был использован метод Каплана-Мейера. За событие принимали: рецидив, отторжение и смерть больного. Для сравнения двух кривых применялся log-ранк тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05

Результат 2ой алло-ТГСК	Значение p
Общая выживаемость	
• Причина выполнения 2ой алло-ТГСК (несостоятельность/рецидив)	0,1580
• Статус заболевания перед 2ой алло-ТГСК (ремиссия/вне ремиссии)	**0,0092**
• Временной интервал между 1ой и 2ой алло-ТГСК (>6 месяцев/<6 месяцев)	**0,0319**
• Смена донора (другой донор/тот же)	0,9627
Бессобытийная выживаемость	
• Причина выполнения 2ой алло-ТГСК(несостоятельность/рецидив)	0,0723
• Статус заболевания перед 2ой алло-ТГСК (ремиссия/вне ремиссии)	**0,0071**
• Временной интервал между 1ой и 2ой алло-ТГСК (>6 месяцев/<6 месяцев)	**0,0175**
• Смена донора (другой донор/тот же)	0,8117

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Якутик И. А., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Исинова Г. А., Зарубина К. И., Савченко В. Г.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TPMT* И *NUDT15* У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА ПРОТОКОЛЕ ОЛЛ-2016

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из основных препаратов, применяемым для лечения больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) является 6-меркаптопурин (6-МП). Известно, что полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15* влияют на метаболизм 6-МП и определенные генотипы могут способствовать развитию гранулоцитопении. В исследовании Yang J. (JCO, 2015 г.), в которое было включено более 1000 детей с ОЛЛ, было показано, что доза 6-МП корректировалась достоверно чаще в связи с развитием глубокой гранулоцитопении у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15*, чем без них.

Цель работы. Оценить распространенность и значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ на протоколе ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. С апреля 2017 г. по октябрь 2019 г. было включено 49 больных (мужчин 32, женщин 17), медиана возраста 31 год (19–50). С диагнозом В-ОЛЛ — 20 (40,8%), с Т-ОЛЛ — 25 (51%) и с В/миело — 4 (8,2%). Всем больным проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016 в рамках многоцентрового исследования. Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции было выполнено исследование полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* на образцах ДНК, выделенных из периферической крови больных. Доза 6-МП была рассчитана как отношение дозы, которую больной должен был получить согласно протоколу ОЛЛ-2016, к дозе, которая была получена (фактическая).

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости минорных аллелей генов *TPMT* и *NUDT15* (все в гетерозиготном состоянии) составила 10,2% (n=5): *NUDT15* (c.415C>T, rs116855232, p.Arg139Cys) — у 1 больного, *TPMT*3C* (719 A>G, rs1142345, Tyr240Cys) — у 1, *TPMT*2* (238G>C, rs1800462) — у 1, сочетание 2 полиморфизмов *TPMT*3C* (719 A>G, rs1142345, Tyr240Cys) и *TPMT*2* (238G>C, rs1800462) — у 2. Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 43 (87,8%) больных, резистентное течение заболевания диагностировано у 6 (12,2%). Зарегистрирован один случай ранней летальности в ПР. У 2 больных в ПР с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* доза 6-МП составила 65% (40–89%), а у 41 больного в ПР без этих полиморфизмов — 71% (25–100%) от требуемой по протоколу. Один больной с полиморфизмами гена *TPMT* умер в ПР от инфекционных осложнений, на фоне агранулоцитоза, резвившегося после приема 6-МП. Резистентное течение заболевания было диагностировано у 3 (60%) из 5 больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* и у 3 (6,8%) из 44 с «диким» типом (p<0,001). И только 1 больному с полиморфизмом гена *TPMT*, у которого была достигнута ПР, продолжается терапия по протоколу ОЛЛ-2016 (см. табл. 1).

Заключение. Частота выявления минорных аллелей генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ составила 10,2%. Достоверных различий фактической дозы 6-МП у больных в зависимости от мутационного статуса получено не было. Показано, что в группе с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* достоверно чаще подтверждено резистентное течение ОЛЛ и смерть в ПР на протоколе ОЛЛ-2016.

Таблица 1. Характеристика больных Ph-негативными ОЛЛ с полиморфизмами генов *TPMT, NUDT15* и «диким» типом на протоколе ОЛЛ-2016

Критерии	WT (n=44)	Полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15* (n=5)	P
Пол: Мужчина Женщина	 28 16	 4 1	p=0,467
Возраст медиана	 31 (19–50)	 31 (29–45)	
Вариант заболевания B T бифенотипический	 17 24 3	 3 1 1	p=0,286
Гиперлейкоцитоз (для B>30x10⁹/л, для T>100x10⁹/л) Да Нет	 8 36	 1 4	p= 0,921
ЛДГ Норма Повышен	 5 39	 0 5	p= 0,427
Доза 6-МП	71%	65%	
Рефрактерное течение заболевания: Да Нет	 3 41	 3 2	p<0,001
Смерть в результате осложнений (в ПР): Да Нет	 0 44	 1 4	p=0,003

Крайзман А. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Соболева Н. П., Менделеева Л. П.

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОКЛОНАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

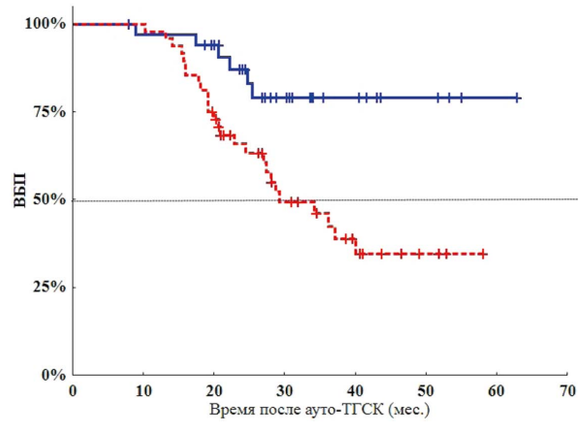
Введение. Для диагностики, оценки противоопухолевого ответа и контроля за течением заболевания всем больным множественной миеломой (ММ) рекомендуется выполнение иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи. У части больных ММ после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в ходе исследования сыворотки крови фиксируется олигоклональная секреция. Олигоклоны не являются пиками моноклональной секреции, но в то же время их нельзя отнести к поликлональным иммуноглобулинам; в подавляющем большинстве олигоклоны фиксируются в γ-зоне. По данным литературы, появление олигоклональной секреции после ауто-ТГСК может рассматриваться благоприятным прогностическим фактором (Jimenez–Zepeda VH и др.)

Цель работы. Оценить наличие и влияние олигоклональной секреции у больных ММ после ауто-ТГСК на выживаемость без прогрессии (ВБП).

Материалы и методы. В исследование включено 82 больных ММ в возрасте от 34 до 70 лет (медиана — 58 лет), 57 женщин и 25 мужчин, которым в период с 2014 по 2017 г. была выполнена ауто-ТГСК. В 64 случаях выполнялась одна ауто-ТГСК, в 18 — тандемная трансплантация. На +100 день после ауто-ТГСК все больные достигли полной ремиссии (ПР) заболевания. 57% больных получали поддерживающую терапию (леналидомид — 29 больных, бортезомиб — 17, в одном случае интерферон). Контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца до момента рецидива заболевания и включало в себя оценку ремиссии по данным иммунохимического исследования крови и мочи и результатам миелограммы. Противоопухолевый ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG 2016).

Результаты и обсуждение. У 41% больных в различные сроки после трансплантации при выполнении иммунохимического исследования белков сыворотки крови фиксировалось наличие полос олигоклональной секреции G-класса при отсутствии моноклонального парапротеина. На момент анализа у 32 (39%) больных констатирован рецидив ММ в сроки от 9 до 40 месяцев после ауто-ТГСК (медиана 28 месяцев). При этом в группе больных с наличием олигоклональной секреции рецидив отмечен в 6 (7%) случаях, в группе больных без выявления олигоклонов в 26 (32%) случаях. 4-летняя ВБП в группе больных с секрецией олигоклонов составила 79% против 35% у больных без олигоклональной секреции (p=0,003) (рис. 1). При оценке показателей общей выживаемости (ОВ) различий получено не было, в обеих группах 5-летняя ОВ составила 80%.

Заключение. Появление полос олигоклональной секреции при электрофорезе белков сыворотки крови после ауто-ТГСК у больных ММ сопровождается достоверно более высокими показателями ВБП. Возможно, этот фактор является косвенным признаком более глубокого противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК.



Куга П. С., Эстрина М. А., Митина С. В., Кулагина И. И., Певцов Д. Э., Геворгян А. Г., Бабенко Е. В., Кучер М. А., Баховадинов Б. Б., Барышев Б. А., Зубаровская Л. С., Серов Ю. А., Афанасьев Б. В.

ОСОБЕННОСТИ ЗАГОТОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЕТОДОМ АППАРАТНОГО ЦИТАФЕРЕЗА И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой;
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Введение. Заготовка концентрата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) методом цитафереза является обязательным условием для проведения высокодозной цитостатической терапии с последующей трансплантацией аутологичных ГСК (ауто-ТГСК). Особого внимания требуют пациенты детского возраста, анатомо-физиологические особенности которых необходимо учитывать при проведении цитафереза и трансфузии криоконсервированного трансплантата.

Цель работы. Повысить безопасность и качество процедуры заготовки трансплантата ГСК методом цитафереза у детей.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2017 по 2019 г. проведен анализ процедур аппаратного цитафереза для заготовки концентрата аутологичных ГСК пациентам детского возраста с онкогематологическими заболеваниями после мобилизации филграстимом 10–12 мкг/кг/сут п/к в течение 4–5 дней. Детям с массой тела до 15 кг цитаферез проводили на фоне мониторинга витальных функций, заполнения экстракорпорального контура донорскими эритроцитами, коррекцией электролитных нарушений.

Результаты и обсуждение. Выполнено 126 процедур: детям до 1 года (n=3), 1–3 лет (n=20), 3–6 лет (n=40) и 63 пациентам старше 7 лет. Объем перфузии в общей группе составил 1,3–4,5 объема циркулирующей крови, медиана — 2,5. Длительность процедуры составила 90–270 минут, медиана — 200 мин. Количество CD34+ клеток в продукте составило (0,3–17,8)×10^6 на кг веса, медиана — 4,35×10^6/кг. У 29 пациентов с целью повышения количества CD34+ клеток в трансплантате после решения консилиума применяли плериксафор 0,24 мг/кг п/к. Во время процедуры цитафереза осложнения в группе детей до 15 кг наблюдались в 85% случаев: централизация кровообращения — 80%, артериальная гипотония — 15%, дисэлектролитемия — 9% и др. (возбуждение, рвота) — 3%. У пациентов свыше 15 кг те же осложнения наблюдались в 7% случаев. При трансфузии трансплантата ауто-ГСК, заготовленного методом аппаратного цитафереза, осложнения возникали в 20% случаев (n=34) вне зависимости от возраста пациента, среди которых были: токсичность криопротектора — 50% случаев (тошнота, рвота); влияние низкой температуры трансплантата — 20% случаев (чувство жара, боли в животе, артериальная гипертензия, брадикардия); наличие гемолизированных эритроцитов в трансплантате — 5% случаев (снижение скорости клубочковой фильтрации и темпа диуреза).

Заключение. Заготовка трансплантата ауто-ГСК методом цитафереза у детей с массой тела менее 15 кг сопряжена с частым развитием осложнений. Адекватная профилактика, мониторинг и своевременная их коррекция позволили в 100% случаев выполнить процедуру в полном объеме и в 89% случаев заготовить адекватный по количеству CD34+ клеток трансплантат.

Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Порунова В. В., Моисеев И. С., Смирнова А. Г., Храброва М. С., Смирнов А. В., Афанасьев Б. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

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

Введение. Первичный системный амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов — AL амилоидоз (AL) — редкое онкогематологическое заболевание из группы плазмоклеточных дискразий, с высокой степенью летальности за счет поздней диагностики и начала терапии.

Цель работы. Оценить результаты терапии пациентов с AL амилоидозом.

Материалы и методы. В исследование включены 151 пациент с AL, медиана возраста — 60 лет (39–81). Медиана наблюдения составила 23 мес. Медиана времени от начала заболевания до постановки диагноза составила 10,5 мес (1–196). У 60% пациентов диагноз был установлен в течение первого года. Наиболее часто встречалось поражение почек — 88% (n=133), сердца — 81% (n=122), печени — 48% (n=73), нервной системы — 43% (n=65), ЖКТ — 28% (n=43), легких — 6,6% (n=10). Менее часто — поражение щитовидной железы, лимфатических узлов, надпочечники и др. Стадии поражения сердца: I — 33% (n = 40), II — 46,7% (n=57) и III — 31% (n =38) соответственно. Медиана уровня NT-proBNP составила 2203 нг/л (338–34772). Стадии поражения почек: I — 20% (n=27), II — 45% (n=60), III — 33% (n=46). 32 пациента требовали начала диализа. Медиана времени от момента диагностики до диализа составила 65 дней (7–1920).

Результаты и обсуждение. 140 пациентов получили индукционную терапию: 65% (n=91) на основе бортезомиба, 11,4% (n=16) на основе мелфалана, 7,8% (n=11) другие схемы терапии. Гематологический ответ (ГО) оценен у 83 пациентов. Ауто-ТКМ в I линию выполнена у 7 человек, во II линию у 20 человек. 5-летняя общая (ОВ) и беспрогрессивная (БПВ) выживаемость составили 65,2 и 40,4% соответственно. В зависимости от ГО 5-летняя ОВ и БПВ составили 87,9 и 65,5% у пациентов с ГО и 32,1 и 3,8% у не ответивших пациентов, p<0,001 соответственно. 5-летняя ОВ после ауто-ТКМ составила 77,3%, после только химиотерапии — 53,1%. ОВ пациентов с III стадией поражения сердца и почек была достоверно хуже: 50% против 60,5% и против 85,3%, p=0,005 для III, II, I стадий поражения сердца соответственно и 43,3% против 74% против 72%, p<0,0001, для III, II, I стадий поражения почек. Ответ по сердцу оценен у 62 пациентов. Частота ответа составила 51% (n=32), не ответили на терапию 49% (n=30) пациентов. Медиана времени до достижения лучшего сердечного ответа составила 14,4 мес (1–65,7 мес). Ответ со стороны почек получен у 55 пациентов, не ответили на терапию 38% (n=21). Медиана времени до достижения лучшего почечного ответа составила 9,6 мес (1–100 мес). 5-летняя частота прогрессирования до диализа была значительно выше у пациентов с III стадией (52% против 11,7% против 0%, p <0,0001, для III, II, I стадии соответственно) и наличием нефротического синдрома 26,8% против 6,2% при бессимптомной протеинурии (p=0,003).

Заключение. Выживаемость пациентов с AL зависит от стадии поражения жизненно важных органов.

Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Гапонова Т. В., Грибанова Е. О., Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Васильева В. А., Любимова Л. С., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Чабаева Ю. В., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Дризе Н. И., Савченко В. Г.

ПРОФИЛАКТИКА РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДОНОРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на существующие методы профилактики, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается одной из основных причин летального исхода после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить эффективность профилактики острой РТПХ с использованием МСК в момент восстановления показателей периферической крови у реципиентов алло-ТГСК, оценить общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. В 2008 году было начато проспективное рандомизированное клиническое исследование по профилактике РТПХ после алло-ТГСК с помощью мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК). МСК вводили в дозе 1×10^6/кг веса больного в момент восстановления у пациента лейкоцитов до 1×10^9/л (при первичном неприживлении трансплантата МСК не вводились). У большинства пациентов алло-ТГСК проведена по поводу острых миелоидных и лимфобластных лейкозов (n=160), в качестве источника трансплантата — СКК были выбраны у 42 пациентов, в большинстве случаев использовался костный мозг (КМ) — 118. При анализе пациентов с острыми лейкозами группы выборки наиболее репрезентативны и группы сбалансированы (таблица 1). Была проанализирована частота развития РТПХ, а также общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), у которых проведена первая алло-ТГСК в ремиссии заболевания и отмечено приживление трансплантата через 1 мес после трансплантации. У 107 пациентов из этой группы в качестве источника трансплантата использовали костный мозг. 53 пациентам проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия. Дополнительное введение МСК в этой группе было выполнено 56 пациентам в момент восстановления показателей крови. МСК получали из костного мозга собственного донора гемопоэтических клеток. Момент введения (достижение числа лейкоцитов 1×10^9/л) был выбран в связи с тем, что в это время в крови появляются иммунологически активные донорские Т- и В- лимфоциты, которые МСК способны ингибировать и активировать Т-регуляторные клетки и могут предотвратить развитие РТПХ.

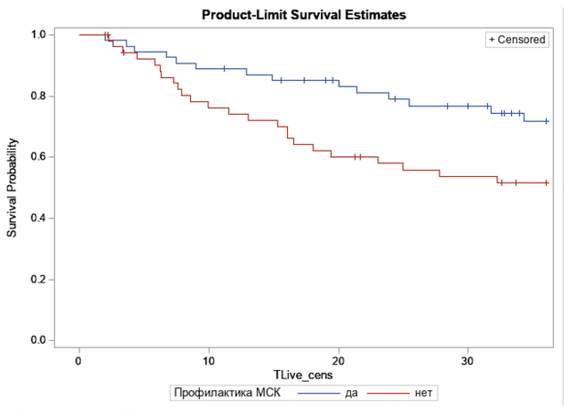


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с острыми лейкозами в зависимости от профилактики МСК

Характеристика	Рандомизация МСК*	
	МСК+ (*n = 99*)	МСК- (*n = 103*)
Пол: • мужской • женский	 42 57	 40 63
Медиана возраста	36,5 (18-63)	34 (18-64)
Диагнозы: • острые лейкозы (ремиссия 1 и более) • другие заболевания	 79 (79) 20	 81 (78) 22
Источник трансплантата при ОЛ: • КМ • ПСКК	 59 20	 59 22
Тип донора (ОЛ): • Родственный • Неродственный	 36 43	 36 45
Совместимость донора (ОЛ): • HLA-идентичный • Частично совместимый	 67 12	 62 19
Режимы кондиционирования (ОЛ): • MAC • RIC	 24 55	 31 50

* В таблицу включены все пациенты, которые были рандомизированы

Результаты и обсуждение. Не выявлена достоверная разница в частоте развития острой РТПХ в двух группах. Показано, что профилактическое введение МСК пациентам, источником трансплантата у которых были мобилизованные стволовые клетки из периферической крови, не повлияло на общую выживаемость. Вероятно, это связано с тем, что в этом случае вводили МСК стороннего донора, поскольку получить МСК от донора гемопоэтических клеток не представлялось возможным. В тех случаях, когда источником трансплантата был костный мозг и вводились МСК от того же донора, было достигнуто достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ОЛ. При анализе риска смерти от рецидива обнаружено статистически достоверное увеличение вероятности события в группе без МСК ($p<0,02$). Отношение рисков HR=(2,65) ($p<0,03$).

Заключение. Показано достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости пациентов с острыми лейкозами при использовании в качестве трансплантата костного мозга и введении МСК от того же донора. При этом не отмечено достоверной разницы в частоте возникновения острой РТПХ.

Кузьминова Ж.А., Пашанов Е.Д., Павлова А.В., Курникова М.А., Мерсиянова И.В., Плясунова С.А., Сметанина Н.С.

СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ФИШЕРА–ЭВАНСА У ДЕТЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) — это редкое заболевание с поражением по меньшей мере двух линий клеток крови при отсутствии других заболеваний. СФЭ может быть первичным/идиопатическим и вторичным, на фоне других заболеваний. Развитие СФЭ у детей может являться начальным проявлением первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС).

Цель работы. Данное исследование проведено с целью выявления первичных иммунодефицитных состояний как основной причины развития вторичного СФЭ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ за период 2012–2019 гг. были включены 14 пациентов (9 мальчиков и 5 девочек) с СФЭ до 18 лет. Этим пациентам было проведено генетическое обследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (NGS) и хромосомного микроматричного анализа с целью поиска основного заболевания. Медиана возраста дебюта СФЭ составила 5,5 года (от 5 месяцев до 16 лет).

Результаты и обсуждение. По результатам генетического обследования у 9 детей (64,3%) диагностированы различные ПИДС (табл. 1), у 1 пациента (7,1%) — врожденный дефицит фермента ADAMTS13. Среди пациентов со вторичным СФЭ отмечено преобладание мальчиков. Пациенты с идиопатическим СФЭ составили 28,6% (4 детей), преобладание по полу не выявлено. СФЭ дебютировал с ИТП у 5 пациентов (37,5%), из них 4 пациента оказались с ПИДС. С изолированной АИГА дебютировали 3 пациента (21,4%), среди них не диагностировано ни одного вторичного СФЭ, одновременно с ИТП и АИГА — 5 пациентов (35,7%), из них 4 пациента имели вторичный СФЭ и 1 пациент (7,2%) — с трехростковой цитопении, ассоциированной с ПИДС.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более чем в половине случаев (71,4%) СФЭ у детей является вторичным и ассоциирован чаще всего с ПИДС.

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с вторичным СФЭ

Пациент, пол	Возраст дебюта заболевания	Первично пораженный росток	Результат молекулярно-генетического исследования	Основное заболевание
№1, муж	4 года	ИТП	*WAS c.361-7T>A* в гемизиготном состоянии	ПИДС, синдром Вискотт–Олдрича
№2 , муж	18 мес	3-ростковая цитопения	*NFKB1 c.1183delG*, в гетерозиготном состоянии	Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)
№3, муж	8 мес	ИТП	*PIK3CD c.3061G>A* в гетерозиготном состоянии	ПИДС
№4, жен	5 мес	АИГА+ИТП	*PIK3CD c.859G>C* в гетерозиготном состоянии	ПИДС
№5, муж	7 лет	ИТП	*RTEL1 c.538+3A>G* в гетерозиготном состоянии	ПИДС
№6, муж	10 мес	АИГА+ИТП	*ADAMTS13 c.527T>G / c.4143dupA*	Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (врожденный дефицит ADAMTS13)
№7, муж	12 лет	АИГА+ИТП	Не найдено патогенных мутаций в исследованной панели генов	ПИДС
№8, муж	4 года	АИГА+ИТП	*KRAS c.37G>T* в гетерозиготном состоянии	ПИДС
№9, жен	8 лет	ИТП	*KRAS c.64C>A* в гетерозиготном состоянии	ПИДС
№10, жен	2 года	ИТП	Микродупликация участка длинного плеча 15-й хромосомы, микроделеция 22-й хромосомы, затрагивающая регион 22q11.21	ПИДС, синдром Ди–Джорджи

Кумскова М. А., Димитриева О. С., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Игнатова А. А., Васильев С. А., Пантелеев М. А., Зозуля Н. И.

ТРОМБОЦИТОПАТИЯ, КОТОРУЮ МЫ НЕ ЗАМЕЧАЕМ: НАРУШЕНИЕ ПРОКОАГУЛЯНТНОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известной тромбоцитопатией (ТП) с дефицитом фосфатидилсерина (ФС) является синдром Скотта, который встречается крайне редко (1:1 млрд) и имеет четкие клинические критерии: снижение ФС, протромбина и факторов свертывания крови V и/или X. Однако при проведении рутинного обследования пациентов с геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу нами была выявлена группа, не описанная ранее и характеризующаяся изолированным снижением выхода ФС на поверхность активированных тромбоцитов без нарушения плазменного гемостаза.

Цель работы. Клинико-лабораторная характеристика ТП с нарушением выхода ФС (НВФС).

Материалы и методы. Больным с выявленным изолированным НВФС при обращении была проведена оценка кровоточивости (ОК) по шкале ISTH-BAT, модифицированной в соответствии с национальными рекомендациями. Нормальные значения шкалы ISTH-BAT у женщин 0–5, у мужчин 0–3. Было обследовано 14 больных в возрасте 13–59 лет (медиана — 32), среди них 1 мужчина и 13 женщин. Пациентам была проведена оценка тромбоцитарной функции методами оптической агрегометрии (ОА) с агонистами агрегации и проточной цитофлуометрии (ЦФМ) в покое и при активации тромбоцитов смесью агонистов (TRAP-6, CRP и CaCl2) — CD42b, CD61, PAC1, mepacrine, CD62p, annexin V. Для оценки плазменного гемостаза у пациентов исследовались АЧТВ, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, факторы свертывания крови II, V, VIII, VII, X, XIII, фактор Виллебранда, волчаночный антикоагулянт.

Результаты и обсуждение. При исследовании плазменного гемостаза у одного пациента (7%) выявлено снижение фибриногена до 1,6 г/л, других отклонений выявлено не было. У 57% пациентов отмечено сочетание ТП с клиническими проявления мезенхимальной дисплазии. При исследовании функции тромбоцитов у 64% больных получены нормальные значения ОА, у 36% — нарушение агрегации с коллагеном, тромбином, АДФ. Медиана ОК в общей группе составила 12 (6–21): 13 — у женщин (6–21), 8 — у мужчины. В общей группе в 57% операции осложнились развитием кровотечения. В 12,5%

геморрагический синдром был отмечен менее чем в 25% и не требовал терапии. Послеродовое кровотечение встречалось в 46,2% случаев, в 16,6% — проводилась экстирпация матки. Основными клиническими проявлениями у пациентов с НВФС представлены в таблице 1.

Заключение. Клиническая картина НВФС неспецифична. Важно для оценки клинической картины применение шкалы ОК. Женская когорта пациентов может ошибочно долгое время наблюдаться с меноррагиями неясного генеза гинекологами. Геморрагический синдром при операциях отмечается не всегда. Применение ОК и своевременная диагностика при наличии совокупности минимальных геморрагических проявлений позволят предотвратить развитие возможных геморрагических осложнений при проведении хирургических манипуляций. При диагностике прокоагулянтной активности тромбоцитов целесообразно исследование активированных тромбоцитов с использованием ЦФМ. Рутинная диагностика ТП методом ОА может привести к исключению патологии тромбоцитов в ⅔ случаев или к установлению диагноза геморрагической мезенхимальной дисплазии. Данная группа ТП требует проведения дальнейших исследований, включая генетический анализ.

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений у пациентов с НВФС

Тип кровотечения	Частота встречаемости, %	Терапия транексамовой кислотой, %	Терапия СГТ, %
Кровотечения из слизистых	93,0	15,5	0
Кожный геморрагический синдром	85,7	8,0	0
Носовые кровотечения	71,0	40,0	0
Межмышечные гематомы	43,0	0	0
Кровотечение при порезах	43,0	0	0
Хирургическое лечение	57	12,5	37,5
Удаление зубов	50	0	14,2
Меноррагии	84,6	64	9
Послеродовое кровотечение	46,2	0	50
Желудочно-кишечное кровотечение	14,3	50	0
Гематурия	7	0	0
Гемартрозы крупных суставов	7	0	100%

СГТ — специфическая гемостатическая терапия — трансфузии компонентов крови и/или введение эптаког альфа (активированного)

Кумскова М. А., Димитриева О. С., Яковлева Е. В., Яструбинецкая О. И., Лихачева Е. А., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Аль-Ради Л. С., Моисеевна Т. Н., Васильев С. А., Игнатова А. А., Пантелеев М. А., Зозуля Н. И.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственные тромбоцитопатии (НТП) — группа редких врожденных нарушений свертывания крови, характеризующаяся дефицитом или дисфункцией структур тромбоцитов. Клинические проявления НТП неспецифичны и характеризуются геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу. Рутинным методом диагностики НТП на сегодняшний день является оптическая агрегометрия (ОА), которая не позволяет верифицировать конкретный дефект тромбоцитов. По данным T. Quiroga (Hematology, 2012), при использовании ОА, морфологического исследования тромбоцитов, коагулограммы у 47–69% пациентов с геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу не выявляется причина кровотечения. Это диктует необходимость применения других методов диагностики.

Цель работы. Обследование пациентов с геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу с использованием метода проточной цитофлуометрии (ЦФМ) для определения дефектов тромбоцитарных структур.

Материалы и методы. Проведено обследование у 80 пациентов (60 женщин и 20 мужчин) с НТП, медиана возраста составила 31 год (13–67). Оценка тромбоцитарной функции проводилась методами ОА с агонистами агрегации (АДФ, коллаген, ристомицин, адреналин) и ЦФМ в покое и при активации тромбоцитов (CD42b, CD61, PAC1, mepacrine, CD62p, annexin V).

Результаты и обсуждение. У 30% больных были получены нормальные результаты ОА. При этом у этих пациентов по данным ЦМФ у 56,6% была выявлена дисфункция плотных гранул, у 30% — нарушение выхода фосфатидилсерина (ФС), у 6,7% — нарушение сигнальной передачи и у 6,7% — сочетанная патология плотных гранул и нарушения выхода ФС. В общей группе обследованных пациентов (80 человек) у 33,75% больных с НТП было отмечено сочетание патологии тромбоцитов с клиническими проявления мезенхимальной дисплазии: в 48,2% случаев — у больных с дисфункцией плотных гранул, в 29,6% — при нарушении выхода ФС, у 7,4% больных — при нарушении сигнальной передачи, у 3,7% — при сочетанной патологии плотных гранул и нарушении выхода ФС, 3,7% — у пациентов с синдромом Геманского–Пудлака, у 3,7% — с синдромом Бернара–Сулье, в 3,7% — у больных с сочетанной дисфункции плотных и альфа гранул. У 66,25% пациентов с НТП верифицировано изолированное нарушение функции тромбоцитов без патологии плазменного и сосудистого гемостаза. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Заключение. При наличии геморрагического синдрома у больных с мезенхимальными дисплазиями необходимо дополнительное исследование патологии тромбоцитов. Получение нормальных значений ОА у пациентов с геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу не исключает диагноз НТП. Использование метода ЦФМ в сочетании со стандартными методами диагностики НТП позволяет более точно определить патологию структуры тромбоцитов.

Таблица 1. Характерика НТП

Наследственные тромбоцитопатии	Кол-во больных	%	С мезенхимальной дисплазией, %	С нормальной агрегометрией, %
Всего	80	100		
Дисфункция плотных гранул	29	36,25	45	59
Тромбастения Гланцмана	17	21,25	0	0
Нарушение выхода фосфатидилсерина	14	17,5	57	64
Сочетанная дисфункция плотных гранул с нарушением выхода фосфатидилсерина	6	7,5	17	33
Нарушение сигнальной передачи	5	6,25	40	40
Синдром серых тромбоцитов	4	5	0	0
Сочетанная дисфункция плотных и альфа гранул	2	2,5	50	0
Синдром Бернара–Сулье	2	2,50	50	0
Синдром Геманского–Пудлака	1	1,25	100	0

Кучер М. А., Куга П. С., Эстрина М. А., Митина С. В., Кулагина И. И., Певцов Д. Э., Юхта Т. В., Казанцев И. В., Геворгян А. Г., Козлов А. В., Бабенко Е. В., Серов Ю. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ФИЛГРАСТИМА И ПЛЕРИКСАФОРА У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Введение. Неэффективная заготовка трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) методом цитафереза у детей с онкогематологическими заболеваниями на фоне стандартных схем мобилизации может достигать 13%. Обратимый антагонист CXCR-4

рецептора (плериксафор), позволяет увеличить вероятность достаточной мобилизации, однако опыт использования в педиатрической практике ограничен единичными исследованиями.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность мобилизации ГСК с помощью комбинации филграстима и плериксафора у детей.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2016 по 2019 г. в исследование включено 37 пациентов детского возраста, которым был выполнен цитаферез (n=43) для заготовки концентрата ГСК с применением филграстима 10–12 мкг/кг/сут п/к в течение 4–5 дней и потребовавшего дополнительного введения плериксафора (по решению консилиума) из-за сниженного количества CD34+ клеток <20 кл/мкл — основного предиктора неуспешной заготовки. Больные были с медуллобластомой (n=16), нейробластомой (n=8), лимфомой (n=6), саркомой Юинга (n=6), другими солидными опухолями (n=4); возраст составил от 7 месяцев до 16 лет, медиана — 8 лет; пол — 23 муж., 14 — жен. Плериксафор вводили в дозе 0,24 мг/кг п/к за 10 часов до цитафереза. Неэффективной мобилизацией считали количество CD34+ клеток в трансплантате менее $2{,}0\times10^6$ кл/кг.

Результаты и обсуждение. После мобилизации Г-КСФ количество CD34+ клеток составило 2,35–22,56 кл/мкл, медиана — 9,6. Введение плериксафора сопровождалось увеличением CD34+ клеток — 9,7–135 кл/мкл, медиана — 40,8, что позволило заготовить трансплантат в 91,9% случаев (n=34) — $(2–16)\times10^6$ CD34+ кл/кг, медиана — 4,83. У 6 пациентов из-за недостаточной клеточности трансплантата потребовалось повторное введение плериксафора. Однако, несмотря на достижение целевых показателей, отмечена невысокая мобилизационная способность во всех случаях кроме одного — $(0{,}3–5)\times10^6$ CD34+ кл/кг, медиана — 1,46. Побочные эффекты плериксафора встречались у 50% пациентов, были легкой степени тяжести и носили обратимый характер. В последующем у 30 пациентов была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в 100% случаев приживление трансплантата развивалось в стандартные сроки. Для анализа отдаленных последствий применения плериксафора, оценивали частоту рецидивов с момента цитафереза, медиана наблюдения составила 22 месяца (2–48). При сравнении с группой пациентов с аналогичным спектром нозологий (n=95), у которых трансплантат был заготовлен без плериксафора, не было отмечено увеличения частоты рецидивов — 23,2% случаев (n=22) и 24,3% (n=9) соответственно, $p<0{,}05$.

Заключение. Применение плериксафора является эффективной и безопасной терапевтической опцией в случае неэффективной мобилизации ГСК с помощью филграстима. Отдаленные результаты наблюдения позволяют утверждать об отсутствии увеличения частоты рецидивов при использовании плериксафора у детей.

Лазарева О. В., Челышева Е. Ю., Куликовский А. А., Галайко М. В., Сендерова О. М., Пепеляева В. М., Мересий С. В., Лучинин А. С., Милютина Г. И., Гаврилова Л. В., Авдеева Л. Б., Дашеева Е. Б., Виноградова О. Ю., Куликов С. М., Туркина А. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (POPULATION BASED STUDY EUTOS).

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; ЦКБ им. Н.А. Семашко; ОАО «РЖД», Москва; ОКБ Иркутск; ОКБ Пермь; ГКБ, Пермь; ФБГУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА; ОКБ Брянск; ОКБ Саранск; ОКБ Чита; ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

Введение. Успех терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) позволил установить новую цель: ремиссия без лечения. Условием для прекращения приема ИТК является стабильный и длительный глубокий молекулярный ответ (ГлМО).

Цель работы. Охарактеризовать мониторинг и технологию ведения минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов ХМЛ, получавших лечение ИТК1-2 в обычной клинической практике в РФ, с возможностью наблюдать пациентов в ремиссии без терапии.

Материалы и методы. Анализируемая когорта больных ХМЛ, верифицированным 01.10.2009 по 31.12.2012 (цитогенетическим и/или молекулярно-генетическим методом) из 6 регионов РФ. Медиана (Me) возраста пациентов составила 50 (18–82) лет, 49% — мужчины. Хроническая фаза, фаза акселерации и бластный криз были диагностированы у 93,4, 6 и 0,6% пациентов соответственно. Иматиниб (ИМ) в качестве 1-й линии терапии получали 97% пациентов. ИТК 2-го поколения (ИТК-2) для лечения ХМЛ в качестве 1-й и 2–3-й линии терапии в 3 и 12% соответственно; неэффективность ИМ была основной причиной перехода на ИТК-2. Рассчитана доля пациентов со стабильным ГлМО, у которых лечение можно было прервать. ГлМО определяли как BCR-ABL <0,01% IS. Технология ведения МОБ без лечения применялась при стабильном ГлМО, длящемся более 2 лет, и терапия ИТК продолжительностью более 3 лет.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения в российской когорте пациентов EUTOS PBS составила 77 (0,7–107) месяцев. Время достижения ГлМО составило 38 месяцев (11,2–89 месяцев). CI достижения ГлМО к 7 годам терапии составила 62%. Данные молекулярного ответа при отсечении данных в апреле 2019 г. были доступны у 114 из 123 пациентов (9 пациентов не мониторируют МОБ), которые были живы и получали лечение ИТК при Me времени наблюдения 85 мес (диапазон 65–105 мес). ГлМО и большой молекулярный ответ (BCR-ABL >0,01–0,1% IS) отмечается у 76 (66,7%) и 8 (7%) пациентов соответственно. 65 из 76 пациентов получают ИМ, 6 НИЛ, 1 ДАЗ, 1 ПОН, 5 — РБЛ (самостоятельно прервали лечение ИТК). Устойчивый ГлМО отмечался у 38 (50%) из 76 пациентов, или 19% от общей когорты в 197 пациентов.

Заключение. Мониторинг МОБ при ХМЛ — «модельной нозологии» — технология, позволяющая спланировать тактику ведения пациентов при длительной терапии ИТК. Значительная доля пациентов с ХМЛ достигает ГлМО на поздних сроках терапии ИТК. В общей сложности 19% пациентов с ХМЛ в российской части исследования EUTOS PBS могут иметь право на наблюдение без лечения после 7 лет терапии ИТК.

Левченко О. К., Полянская Т. Ю., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Зоренко В. Ю., Галстян Г. М., Савченко В. Г.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ (ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Многие больные с тяжелой формой гемофилии на протяжении жизни страдают от боли в суставах, но применение анальгетических препаратов приводит к осложнениям и требует особого подхода к их назначению. Считается, что значительный вклад в индивидуальные различия болевой чувствительности вносит изменчивость генов, контролирующих функции ноцицептивной сенсорной системы. Ассоциации с хронической послеоперационной болью и увеличенной потребностью в опиоидах в популяции чаще всего отмечали для полиморфизмов (SNPs) в генах *COMT, OPRM1* и *SCN9A*.

Цель работы. Изучение влияния функциональных полиморфизмов на профиль психофизических показателей у больных гемофилией.

Материалы и методы. Проспективное пилотное исследование с включением 21 больного гемофилией А, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России после тотального эндопротезирования коленного сустава по поводу тяжелой гемофилической артропатии. Различные психофизические показатели оценивались в предоперационный день, день оперативного

вмешательства, первые три дня после него, через 10 дней и спустя 6 месяцев. Проводилось анкетирование, алгометрия, оценка необходимого количества анальгетиков в периоперационном периоде и изучение отдаленных результатов наряду с генетическим исследованием функциональных SNPs в генах *COMT* (rs4818, rs4680), *OPRM1* (rs1799971) и *SCN9A* (rs6746030).

Результаты и обсуждение. Больные с различными аллелями SNP в генах *COMT* и *SCN9A* обладали сходными фенотипическими характеристиками (p>0,05). Наличие редкого аллеля G гена *OPRM1* влияло на интенсивность боли после операции (суммарный балл РИБ 37 против 16, через 10 дней после операции суммарный балл ИЧВД 13 против 2,5), на физическое (25 против 52,5 балла) и психическое (44 против 74 баллов) здоровье, жизненную активность (50 против 70 баллов), на уровень перенапряжения (18 против 13 баллов) и усталости (21 против 32 баллов), возможность справляться со стрессом (10 против 28 баллов) и на качество сна (14 против 19 баллов) (для всех упомянутых показателей p<0,05).

Заключение. Полученные данные подтверждают гипотезу исследования о наличии генетической компоненты в формировании болевых ощущений у больных гемофилией. По всей вероятности, каждый отдельно взятый генетический вариант может в разной степени влиять на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие уровней болевой чувствительности в мировой популяции. Данное исследование имеет ряд ограничений, являясь, однако, первым направленным на определение взаимосвязи фенотипических и генотипических характеристик боли у больных гемофилией. Применение разработанной методологии в крупномасштабных исследованиях может позволить выявить новые факторы, связанные с риском тяжелой острой и хронической боли у больных с заболеваниями системы крови, и привести к созданию индивидуальных схем лечения боли.

Лепик Е. Е., Моисеев И. С., Байков В. В., Козлов А. В., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Шнейдер Т. В., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В.

МЕСТО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: ОПЫТ ПЕРВОГО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.П. ПАВЛОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

Введение. ТКЛ представляют собой редкую и гетерогенную группу агрессивных неходжкинских лимфом. У 70% пациентов, проходящих лечение первой линии, развивается рецидив или выявляется рефрактерное течение. В настоящее время не существует стандартных методов лечения р/р ТКЛ. Ряд новых терапевтических подходов позволяют надеяться на улучшение результатов у пациентов с р/р ТКЛ.

Цель работы. Представить опыт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в лечении пациентов с ТКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов с ТКЛ, кандидатов на ТГСК, проходивших лечение с 2005 по 2019 г. Среди них n=10 с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK +), n=5 с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK-), n=4 с ангиоиммунобластной ТКЛ, n=4 с гепатолиенальной ТКЛ, n=1 с γδ ТКЛ, n=20 с периферической ТКЛ, неспецифированной (ПТКЛН), n=1 с грибовидным микозом, n=1 с первичной кожной CD4 + ТКЛ и n=1 с подкожной панникулитоподобной ТКЛ. Медиана возраста составила 45 лет (от 1 до 72 лет). Медиана времени от момента постановки диагноза до первого рецидива или прогрессирования после первой линии терапии составила 6,25 месяца (1–97). Среди всех пациентов n=26 (55%) имели первичное химиорезистентное течение, в то время как у n=18 (38%) был рецидив после первой линии терапии. Лечение подбиралось в соответствии с биологическими особенностями опухоли у каждого пациента. У 10 пациентов с CD30 + ПТКЛН был использован брентуксимаб. Один пациент с ALK + анапластической лимфомой получил ингибитор ALK — кризотиниб. У 4 пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 проводилось лечение ниволумабом. 24 пациентам была выполнена ТГСК: ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК выполнена 16 пациентам, 13 пациентам проведена алло-ТГСК (среди них 5 пациентов с рецидивами после ауто-ТГСК).

Результаты и обсуждение. На момент анализа 35 пациентов живы. Медиана наблюдения за живыми пациентами составила 35 месяцев (6–122 мес). Медиана общей выживаемости не была достигнута, а 3-летняя выживаемость составила 65%. На момент последнего наблюдения у 22 пациентов зафиксирован ПО, у 4 пациентов ЧО и ПЗ у 21 пациента. Среди проанализированных факторов более низкое состояние показателей ECOG и наличие В-симптомов на момент постановки диагноза показали тенденцию к развитию неблагоприятного прогноза (p=0,06). Живые пациенты, которым выполнена ТГСК, имеют значительно лучший статус болезни на момент последнего наблюдения: 17/19 (89%) были в ПО, против 5/16 (31%) у пациентов, которые не подвергались ТГСК. Однолетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с ТКЛ после ТГСК составила 55%.

Заключение. Результаты анализа показывают, что введение новых агентов и консолидация с помощью ВДПХТ с последующей ауто- или алло-ТГСК в отдельных случаях могут улучшить результаты у пациентов с р/р ТКЛ. Схемы, основанные на применении брентуксимаба, могут быть успешно использованы в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК.

Ликольд Е. Б., Февралева И. С., Бидерман Б. В., Дмитриева Е. А., Никитин Е. А., Судариков А. Б.

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИИ CYS481SER В ГЕНЕ *BTK* МЕТОДОМ АС-ПЦР У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИБРУТИНИБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ

Введение. В настоящее время ибрутиниб является одним из ключевых препаратов в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Механизм действия препарата заключается в необратимом связывании с цистеином (Cys481) в активном центре фермента тирозинкиназы Брутона (*BTK*), определяющей жизнеспособность клеток ХЛЛ. Рефрактерность к ибрутинибу в части случаев связана с мутацией Cys481Ser *BTK*, что соответствует заменам T1441A и G1442C в нуклеотидной последовательности гена. Мутация приводит к утрате ковалентного взаимодействия BTK с ибрутинибом, быстрому восстановлению активности фермента и, как следствие, потере контроля над опухолью и развитием прогрессии. Выявление мутации до клинически манифестного рецидива может быть основанием для изменения тактики лечения.

Цель работы. Разработка тест-системы на основе аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в режиме реального времени для выявления мутации Cys481Ser в гене *BTK* у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом.

Материалы и методы. В исследование включены образцы ДНК 57 пациентов с ХЛЛ. Из них у 17 пациентов отмечалась прогрессия заболевания на фоне терапии с ибрутинибом. Во 2-ю группу включены 14 пациентов с прогрессией ХЛЛ после терапии на протоколах FCR или FCR-lite. В 3-ю группу — 26 первичных больных без предшествующего лечения. В качестве контроля выбрано 40 пациентов с неопухолевыми гематологическими заболеваниями. Все образцы ДНК были протестированы на мутации T1441A и G1442C в гене *BTK* с помощью разработанной нами тест-системы на базе АС-ПЦР в реальном времени. Последовательности праймеров и зондов для детекции мутаций в гене *BTK* приведены в таблице 1. Контроль прохождения ПЦР и оценку количества ДНК в пробе осуществляли по гену *GAPDH*.

Результаты и обсуждение. В предварительных экспериментах было показано, что разработанная нами тест-система выявляет не менее 1 мутантного аллеля на 1000 аллелей дикого типа. В группе пациентов с ХЛЛ с прогрессией на фоне приема ибрутиниба у 5 (29%) были обнаружены обе мутации, у 8 — только T1441A (47%), у 5 (29%)

мутаций не выявлено. Таким образом, мутации BTK были обнаружены суммарно у 76% больных. В группах пациентов с ХЛЛ без предварительного лечения и с прогрессией заболевания после режимов FCR или FCR-lite мутаций выявлено не было, так же как и в группе пациентов с неопухолевыми гематологическими заболеваниями.

Заключение. В группах пациентов с неопухолевыми гематологическими заболеваниями, а также пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения, и пациентов с ХЛЛ, получавших терапию по протоколам FCR или FCR-lite, мутации T1441A и G1442C в гене *BTK* выявлены не были. У большинства пациентов с рецидивом на фоне лечения ибрутитибом были выявлены одна или две мутации. Метод выявления мутаций *BTK*, разработанный нами, проще и дешевле, чем секвенирование по Сэнгеру, NGS, применяемые другими исследователями, но не менее чувствительный и надежный.

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов для детекции мутаций в гене *BTK*

Ген/мутация	Прямой праймер 5′– 3′	Обратный праймер 5′– 3′	Проба 5′– 3′
BTK 1441T	CTGAGTACATGGCCAATGGAT	CTGCTACTTCCACCCCATCA	R&G- TGCTAGAGATGTGCAAGGA TGTCTGTGAAG-RTQ1
BTK 1441A	CTGAGTACATGGCCAATGGAA	CTGCTACTTCCACCCCATCA	
BTK 1441G	CTGAGTACATGGCCAATGGCTG	CTGCTACTTCCACCCCATCA	
BTK 1441C	CTGAGTACATGGCCAATGGCTC	CTGCTACTTCCACCCCATCA	
GAPDH	CTCCCCACACACATGCACTTA	CCTAGTCCCAGGGCTTTGATT	FAM-AAAAGAGCTAGGAAGGACA GGCAACTTGGC-RTQ1

Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Фоминых М. С., Сиордия Н. Т., Шуваев В. А., Ефремова Е. В., Керсилова А. Е., Пошивай А. А., Корягина Е. В., Ильина Н. В., Дорофеева Н. В., Медведева Н. В., Климович А. В., Шнейдер Т. В., Степанова С. А., Полежайковская Н. Ф., Сбитякова Е. И., Лазорко Н. С., Мерзликина О. В., Заммоева Д. Б., Читанава Т. В., Зарицкий А. Ю.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; [2]ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России; [3]ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ; [4]ФГБОУВО СПбГУ; [5]СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»; [6]СПб ГБУЗ «Городская больница № 31»; [7]ГБУЗ «ЛОКБ»

Введение. При неудаче терапии двумя ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ) рекомендуется выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако при назначении ИТК в третьей линии терапии (ИТК3) часть пациентов достигает оптимального ответа, и для этой группы больных лекарственная терапия может быть альтернативой алло-ТГСК.

Цель работы. Выявить прогностическое значение наличия цитогенетического ответа перед началом ИТК3 в ХФ ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 98 б-ных (мужчин n=42) в ХФ ХМЛ, получающих ИТК3. На момент начала ИТК3 медиана возраста составила 51 (23–88) лет. Медианы длительности ХМЛ от момента установления диагноза, терапии ИТК1 и ИТК2 были: 53 (3–314) мес, 19 (1–145) мес и 14 (1–96) мес. Статистический анализ частот каждого признака, оценка общей выживаемости выполнены с использованием метода χ^2, метода Каплана–Майера с помощью программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности терапии ИТК3 составила 17,3 (0,5–119,1) мес. В качестве ИТК3 применялись нилотиниб (n=25), дазатиниб (n=61), бозутиниб (n=9) и понатиниб (n=3). Полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 14/24 (58%) больных, не имевших ПГО перед началом ИТК3. ПГО впоследствии был утрачен у 8/14 (57%) пациентов. В случае отсутствия цитогенетического ответа (ЦО) или наличия какого-либо ЦО (минимального/малого/частичного) на ИТК3 полный цитогенетический ответ (ПЦО) был достигнут в 8/47 (17%) и 14/21 (67%) случаях соответственно (p=0,001). Большой молекулярный ответ (БМО) наблюдался у 9/17 (6%) и 15/38 (39,5%) пациентов с отсутствием или наличием какого-либо ЦО, но без БМО перед ИТК3 (p<0,001). Трансформация в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) возникла у 17/47 (36%) и 1/51 (2%) пациентов без какого-либо ЦО и имевших ЦО перед ИТК3 (p<0,001). При медиане наблюдения 25 (1–135) мес от начала ИТК3 в общей группе умерло 20 (20%) пациентов: 12 — в связи с прогрессированием ХМЛ, 3 — после алло-ТКМ и 5 — по другим причинам. Среди 4-х случаев смерти у пациентов, имевших перед ИТК3 ЦО, всего лишь один летальный исход был связан с ХМЛ. Результаты терапии ИТК3 в зависимости от исходной глубины ответа представлены в таблице 1. Терапия ИТК3 прекращена у 65/98 (66%) и 22/51 (43%) пациентов, в общей группе и подгруппе с любым ЦО перед ИТК3; при этом отмена ИТК3 была связана с резистентностью у 38/47 (80%) и 13/51 (25,5%) пациентов соответственно группам (общая/ЦО).

Заключение. Наличие исходно какого-либо ЦО было благоприятным фактором для отдаленных результатов терапии ИТК3 в ХФ ХМЛ. Вероятно, в данной группе пациентов при отсутствии оптимального донора и/или высоком риске алло-ТГСК оправдано применение ИТК3.

Таблица 1. Наилучший ответ на фоне терапии ИТК3 в зависимости от исходного гематологического и цитогенетического статуса пациента (n=98)

Наилучший ответ, достигнутый на ИТК3 (сохраняется или достигнут)	ПГО нет (n=24)	ПГО есть (n=74)				
		нет какого-либо ЦО n=23	минимальный ЦО n=11	частичный ЦО n=10	ПЦО/нет БМО n=17	ПЦО/есть БМО n=13
ПГО	3	-	-	-	-	-
Минимальный/малый ЦО	4	3	3	-	-	-
Частичный ЦО	3	3	3	1	-	-
Полный ЦО	4	1	3	5	8	-
БМО	0	3	2	4	9	13
Смерть от любых причин	12 (50%)	5 (22%)	1 (9%)	1 (10%)	1 (6%)	0
Смерть, связанная с ХМЛ	10 (42%)	4 (17%)	1 (9%)	0	0	0

Ломаиа Е. Г., Сендерова О. М., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Димов Г. П., Ли О. Ю., Тризна К. Б., Михалев М. А., Сокурова Е. В., Отморская А. А., Хазиева А. С., Фуртовская А. Ю., Роговая Ю. Д., Зарицкий А. Ю., Сиордия Н. Т.

ОТВЕТ ПО СЕЛЕЗЕНКЕ НА ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ ПОВЫШАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» ОКБ»; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; ГБУЗ «Челябинская областная больница»; ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»; ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»; КГБУЗ «Владивостокская поликлиника №4»; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»

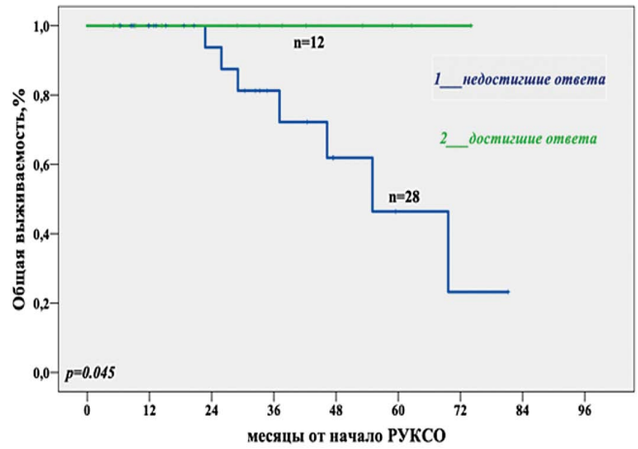
Введение. Ингибитор JAK1/2 тирозин киназы руксолитиниб имеет высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом. Препарат приводит к быстрому купированию симптомов заболевания и к редукции размеров селезенки. Длительные наблюдения показали, что руксолитиниб не только повышает качество жизни пациентов с миелофиброзом, но и увеличивает длительность их жизни.

Цель работы. Оценить влияние ответа по селезенке на общую выживаемость у пациентов с миелофиброзом, получающих руксолитиниб.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 56 пациентов с ПМФ, пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброзом из 10 центров РФ, когда-либо получающие терапию руксолитинибом. Из них мужчин было 21 (37,5%). Медиана возраста (на момент начала терапии руксолитинибом) составила 56 (26–76) лет, среди них 12 (21%) были старше 65 лет. Для оценки эффективности по селезенке были использованы критерии IWG-MRT (размеры селезенки оценивали только пальпаторно).

Результаты и обсуждение. По критериям IWG-MRT ответ по селезенке в 3 и 6 мес можно было оценить у 40 и 39 пациентов (исключены пациенты с размерами селезенки менее 5 см). Медиана времени наблюдения от начала приема препарата в общей группе и в группах пациентов, которым оценка динамики ответа по селезенке была возможна на 3 и на 6 мес составила 23 (1–81) мес, 29 (5–81) мес и 29 (5–81) мес соответственно. Медиана размеров селезенки исходно составила 20 см (разброс 5–50 см) и уменьшилась до 10 (0–35) см и 10 (0–30) см на 3 и 6 мес лечения соответственно. Улучшение ответа по селезенке отмечалось у 12/40 (30%) и 18/39 (46%) пациентов соответственно, на 3 и на 6 мес терапии руксолитинибом. У всех остальных пациентов ответ по селезенке соответствовал критерию стабилизации. На 3 и 6 мес терапии руксолитинибом существенно увеличивало общую выживаемость. Ни один из пациентов с ответом по селезенке на 3 мес не умер за время наблюдения, следовательно, медиана общей выживаемости не была достигнута. При наличии критериев стабилизации к 3 мес терапии руксолитинибом умерли 7/28 (25%) больных. Медиана общей выживаемости в этой группе пациентов составила 53 мес (рис. 1). Общая выживаемость также положительно коррелировала с ответом по селезенке к 6 мес терапии руксолитинибом — умер всего 1 пациент с ответом по селезенке, которому препарат был ранее отменен из-за проблем обеспечения. Случаев смерти было также мало среди пациентов с редукцией размеров селезенки >25% как к 3 мес, так и к 6 мес терапии руксолитинибом.

Заключение. Достижение ответа по селезенке по критериям IWG-MRT на 3 и 6 мес терапии руксолитинибом повышало общую выживаемость у пациентов с миелофиброзом.



Лукина К. А., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Латышев В. Д., Мершина Е. А., Яцык Г. А., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Введение. В основе пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом поверхностных мембран эритроцитов. Следствием внутрисосудистого разрушения эритроцитов является постоянная или периодическая гемоглобинурия, ведущая к хронической потере железа и развитию железодефицитного состояния. С другой стороны, систематические трансфузии эритроцитов у больных с выраженным анемическим синдромом могут приводить к развитию посттрансфузионной перегрузки железом.

Цель работы. Оценить состояние метаболизма железа у больных ПНГ на основании анализа лабораторных параметров и данных МРТ в режиме Т2*.

Материалы и методы. Исследования проведены у 32 больных ПНГ, которые прошли обследование в НМИЦ гематологии в 2015–2019 гг. (медиана возраста 38 лет). Из 32 исследованных больных 22 патогенетической терапии экулизумабом не получали, 6 — получали ранее (по техническим причинам прекращена), 4 — постоянно получали экулизумаб. Для характеристики метаболизма железа: 1) исследовали сывороточные показатели ферритина, железа, трансферрина и ОЖСС; 2) выполняли МРТ печени и почек в режиме Т2*.

Результаты и обсуждение. На основании индивидуального анализа лабораторных показателей у больных ПНГ были выявлены 3 типа нарушений обмена железа: дефицит железа, перегрузка железом и разнонаправленные изменения, на основании которых определить тип нарушения обмена железа не представлялось возможным. У половины из 22 больных, не получавших патогенетической терапии, сывороточные показатели метаболизма железа находились в пределах нормальных значений, у 36% выявили разнонаправленные изменения. По данным МРТ в режиме Т2* у всех нелеченых больных выявили признаки перегрузки железом паренхимы почек, у 14% — ткани печени. У 5 (83%) из 6 больных, ранее получавших лечение экулизумабом, выявили лабораторные признаки перегрузки железом и МР-признаки гемосидероза печени. У всех 6 больных выявлены МР-признаки гемосидероза почек.

Таблица 1

Параметры	Группа 1 (N=4) На терапии экулизумабом	Группа 2 (N=6) Получали экулизумаб ранее	Группа 3 (N=22) Нелеченые
Ж:М	3:1	4:2	5:17
Возраст, годы	43,5	37,5	40
Гемоглобин, г/л (медиана)	94,5	76,5	86
ЛДГ, Е/л (медиана)	534,5	3296	4244,5
ПНГ-клон, %: эритроциты (медиана) гранулоциты (медиана) моноциты (медиана)	 89 95 98	 36 98 98	 52 94 95
Длительность терапии экулизумабом, мес (медиана)	42,5	23	--
Обмен железа: норма перегрузка дефицит Разнонаправленные изменения	 0 0 0 4 (100%)	 0 5 (83%) 1 (17%) 0	 11 (50%) 2 (9%) 1 (5%) 8 (36%)
МРТ в режиме Т2*: перегрузка печени перегрузка почек	 3 (75%) 0	 5 (83%) 6 (100%)	 3 (14%) 22 (100%)

У всех больных, получающих постоянное лечение экулизумабом, выявили разнонаправленные изменения лабораторных показателей, у 3 (75%) из них — признаки перегрузки железом ткани печени по данным МРТ в режиме Т2*.

Заключение. Результаты исследований, проведенных у больных ПНГ, показали: 1) сывороточные параметры метаболизма железа недостаточно информативны; 2) МРТ в режиме Т2* — высокоинформативный метод диагностики гемосидероза печени и почек; 3) у 100% больных, не получающих лечение экулизумабом, имеются МР-признаки гемосидероза почек. Отложение железа в паренхиме почек, вероятно, играет важную роль в патогенезе острой и хронической почечной недостаточности, нередко осложняющей течение ПНГ.

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Данилина А. М., Гармаева Т. Ц.

ТЕЛЕМЕДИЦИНА: ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Телемедицина (ТМ) — инструмент здравоохранения, использующий информационные технологии для предоставления медицинской помощи в точке необходимости. ТМ-консультирование (ТМК) — процесс дистанционного обсуждения конкретного клинического случая с целью поддержки в принятии оптимального клинического решения. С ноября 2015 г. на базе НМИЦ гематологии функционирует Федеральный ТМ консультативный центр по проведению консультаций и совещаний с применением ТМ технологий уровня «врач—врач» по профилю «гематология». ТМК проводятся по запросам от профильных медицинских организаций (МО) субъектов РФ, поступающим через Федеральную ТМ систему Минздрава России, работа которой обеспечивается Федеральным ресурсным центром по внедрению и применению информационных технологий ФГБУ «ВЦМК "Защита" Минздрава России».

Цель работы. Анализ распределения проведенных НМИЦ гематологии ТМК за период с 1 января по 31 октября 2019 г. по нозологическим формам и территориальному признаку.

Материалы и методы. Проведен анализ базы данных отдела организации и оказания медицинской помощи с применением ТМ-технологий по профилю «гематология» НМИЦ гематологии, содержащей формализованную систематизированную информацию о всех ТМ-запросах, поступивших с 2016 г.

Результаты и обсуждение. За 10 месяцев 2019 г. НМИЦ гематологии было проведено 916 ТМК (при плановом количестве 550) — в 5 раз больше по сравнению с 2018 г. (174 ТМК). Из них 910 ТМК проведено по запросам, поступившим из профильных МО РФ, 6 — из МО Украины (г. Донецк). Наибольшее количество запросов поступило из ЦФО (28%) и СФО (25%), наименьшее — из СЗФО (2%) (табл. 1). Анализ распределения проведенных ТМК по нозологическим формам показал, что преобладали ТМК по опухолевым заболеваниям системы крови, среди которых на первом месте — лимфопролиферативные заболевания (56%), на втором — острые лейкозы (19%). Среди ТМК по неопухолевым заболеваниям системы крови преобладали анемии (42%) (табл. 2). Наибольшее количество запросов на консультацию пациентов с острыми лейкозами поступило из ЦФО (39%) и СФО (25%), с МДС — из СФО (32%) и ЦФО (27%), с лимфопролиферативными заболеваниями — из ЦФО (27%) и СФО (21%), с ХМЛ — из ДФО (35%), с Ph-негативными ХМПЗ — из СФО (31%) и ЦФО (28%), с коагулопатиями — из ЦФО (32%) и ПФО (25%), с анемиями — из СФО (27%) и ЦФО (26%), с ИТП — из СФО (58%), с порфирией — из ЦФО (36%) и ПФО (29%), с гистиоцитозами — из ЦФО (25%) и СФО (25%) (табл. 3). Проведенный анализ показал, что наиболее часто за консультацией федерального центра обращались врачи-гематологи ЦФО и СФО, реже всего — СЗФО (2%), что обусловлено более тесным взаимодействием МО СЗФО с федеральными центрами Санкт-Петербурга.

Заключение. В течение последнего года отмечается прогрессивное увеличение количества МО, использующих ТМ-технологии с целью повышения качества оказания и доступности МП. ТМ-технологии позволяют региональным МО оперативно получать консультации экспертов федеральных центров, проводить междисциплинарные консилиумы. Непосредственное участие региональных специалистов в ТМК способствует повышению их профессионального уровня, обучению и, как следствие, улучшению качества оказания МП в регионе.

Таблица 1

Федеральный округ	Кол-во ТМК (01.01–31.10.2019)	
	абс.	%
Центральный (ЦФО)	252	28,0
Сибирский (СФО)	224	25,0
Приволжский (ПФО)	128	14,0
Уральский (УФО)	97	11,0
Дальневосточный (ДФО)	78	9,0
Южный (ЮФО)	76	8,0
Северо-Кавказский (СКФО)	34	4,0
Северо-Западный (СЗФО)	21	2,0
Всего	910	

Таблица 2

Нозологические формы	Кол-во ТМК (01.01–1.10.2019)	
	абс.	%
Опухолевые заболевания системы крови		
ЛПЗ:	364	56
- ММ	124	34
- ХЛЛ	61	17
- ЛГМ	27	7
ОЛ	121	19
МДС	60	9
Ph- ХМПЗ	58	9
ХМЛ	43	7
Всего	646/910	71
Неопухолевые заболевания системы крови		
Анемии:	81	42
- АА	39	48
- Гемолитические	20	25
- ПНГ	9	11
Коагулопатии	57	30
ИТП	24	13
Порфирия	14	7
Гистиоцитозы	12	6
Болезни накопления	4	2
Всего	192/910	21
Разное	72/910	8

Таблица 3

ФО	Кол-во проведенных ТМК (01.01–31.10.2019)																			
	ОЛ		МДС		ЛПЗ		ХМЛ		Ph- нег. ХМПЗ		Коагулопатии		Анемии		ИТП		Порфирия		Гистиоцитозы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЦФО	47	**39**	16	**27**	98	**27**	8	19	16	**28**	18	**32**	21	**26**	4	17	5	**36**	3	**25**
ПФО	15	12	8	13	51	14	4	9	6	10	14	**25**	12	15	1	4	4	**29**	2	17
СКФО	9	7	3	5	12	3	2	5	5	9	0	0	1	1	0	0	0	0	1	8
СЗФО	1	1	1	2	7	2	1	2	2	3	6	11	1	1	0	0	0	0	0	0
ЮФО	8	7	1	2	41	11	3	7	4	7	2	4	8	10	2	8	2	14	0	0
СФО	30	**25**	19	**32**	78	**21**	6	14	18	**31**	9	16	22	**27**	14	**58**	2	14	3	**25**
УФО	3	2	7	12	45	12	4	9	5	9	6	11	11	14	2	8	0	0	1	8
ДФО	8	7	5	8	32	9	15	**35**	2	3	2	4	5	6	1	4	1	7	2	17
Всего	121		60		364		43		58		57		81		24		14		12	

Луцик Н. С., Яцык Г. А., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

МРТ ВСЕГО ТЕЛА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: ПОКАЗАТЕЛИ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИНФИЛЬТРАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диффузионно-взвешенные изображения отражают свободное броуновское движение молекул воды во внутри-, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах. Плотное расположение клеток в ткани создает сопротивление диффузии молекул воды. Это сопротивление может быть оценено количественно показателем измеряемый коэффициент диффузии (ИКД).

Цель работы. Определить показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) методом МРТ всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями у первичных пациентов с множественной миеломой в зависимости от типа инфильтрации костного мозга.

Материалы и методы. 13 первичным пациентам (3 М, 10 Ж, средний возраст — 51 год) с множественной миеломой было проведено МРТ всего тела с включением в протокол сканирования диффузионно-взвешенных изображений (b=0, 500, 1000 с/мм²). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от типа инфильтрации костного мозга: с очаговым типом поражения (6 пациентов), диффузным (3 пациента), микронодулярным (2 пациента) типами поражения и нормальным костным мозгом (2 человека). Все измерения проводились на рабочей станции врача IntelliSpace Portal (Philips). У каждого пациента были измерены показатели ИКД в участках поражения костного мозга с помощью инструмента ROI. У пациентов с очаговым типом инфильтрации — ИКД определяли в очагах поражения, наибольшие показатели были зафиксированы. У пациентов с диффузным и микронодулярным типами поражения ИКД измеряли в костях черепа, бедренных и плечевых костях, C4, Th6, L3 позвонках, крестце и подвздошных костях, средние показатели ИКД были зафиксированы. Результаты сравнили между группами.

Результаты и обсуждение. Показатели ИКД в группе с очаговым поражением костного мозга варьировали от $0,8 \times 10^{-3}$ до $0,9 \times 10^{-3}$ мм²/сек, среднее значение составило $0,83 \times 10^{-3}$ мм²/сек. В группе в диффузным и микронодулярным поражением костного мозга показатели ИКД варьировали от $0,6 \times 10^{-3}$ до $0,7 \times 10^{-3}$ мм²/сек, среднее значение составило $0,62 \times 10^{-3}$ мм²/сек. В группе больных с нормальным костным мозгом показатели ИКД варьировали от $0,3 \times 10^{-3}$ до $0,55 \times 10^{-3}$ мм²/сек, среднее значение составило $0,42 \times 10^{-3}$ мм²/сек. Определялась достоверная разница в показателях ИКД между данными группами (p=0,0005).

Заключение. Показатели ИКД среди первичных пациентов с множественной миеломой различаются в зависимости от типа инфильтрации костного мозга. Определенные в ходе данной работы значения ИКД могут служить дополнительным инструментом при определении типа инфильтрации костного мозга у первичных больных с множественной миеломой.

Мамаев А. Н., Момот А. П., Костюченко Г. И., Румянцев А. А., Чанцев А. В.

ОПЫТ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПРОЖИВАЮЩИХ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

Введение. Для лечения ингибиторной формы гемофилии А (ИФГА) применяют различные препараты и методы лечения, в их числе факторы протромбинового комплекса, иммуносупрессия, rVIIa, эмицизумаб и др. Однако единственным методом лечения таких больных, способным навсегда устранить ингибитор, является индукция иммунной толерантности (ITI), предусматривающая высокодозную заместительную терапию концентратами коагуляционного фактора VIII (FVIII).

Цель работы. Уточнить частоту ИФГА и эффективность ITI в Алтайском крае.

Материалы и методы. Из числа обследованных (n=125) обнаружено 4 пациента с ИФГА, титр ингибитора у этих больных был в диапазоне от 1,8 до 350 Бетесда единиц (БЕ). Для ITI был использован концентрат FVIII, содержащий фактор Виллебранда, в дозах от 50 до 300 МЕ/сут, в зависимости от степени выраженности иммунного ответа (Боннский протокол).

Результаты и обсуждение. ITI проведена у всех четырех больных. У первого больного (16 лет) уровень ингибитора на момент обнаружения в 2006 г. составил 1,8 БЕ. Несмотря на относительно невысокий титр ингибитора, на протяжении 2006–2008 годов у больного были частые гемартрозы, тяжелое желудочно-кишечное кровотечение и прогрессирующая артропатия, ограничивающая подвижность коленных суставов. У этого пациента этот метод лечения продолжался более года. У второго пациента ИФГА была диагностирована в 2008 г. в возрасте 18 месяцев (13,5 БЕ). Это осложнение привело к появлению рецидивирующих гемартрозов коленных и локтевых суставов и другим проявлениям тяжелого геморрагического заболевания. У этого пациента лечение продолжалось в течение 4-х месяцев. За этот период ингибитор FVIII был элиминирован. В дальнейшем на фоне профилактической терапии не обнаружены какие-либо грубые проявления гематомного типа кровоточивости, весьма характерные для гемофилии. У третьего пациента ингибитор к FVIII (3,0 БЕ) был впервые выявлен в 2002 году в возрасте 4-х лет. ИФГА закономерно привела к рецидивам гемартрозов коленных суставов. ITI у этого больного продолжалась более года, но оказалась низкоэффективной. За период лечения (2009–2010) титр максимально повышался до 350 БЕ и в настоящее время остается высоким. У четвертого пациента ингибитор к FVIII был выявлен в 2017 году в возрасте 14 лет (18 БЕ). Это закономерно привело к низкой эффективности профилактической терапии. У этого пациента такой метод лечения продолжался в течение пяти месяцев. За этот период ингибитор у пациента элиминирован, пациент переведен на профилактическое применение концентратами FVIII. У пациента имеются минимальные проявления гематомного типа кровоточивости, чаще обусловленные несоблюдением рекомендуемого режима применения концентратов FVIII.

Заключение. ITI представляется средством выбора для сохранения здоровья больных с ИФГА. Ингибитор удален у 3-х из четырех пациентов, имеющих это тяжелое осложнение. Несмотря на продолжительный период наблюдения, широкое применение концентратов коагуляционного фактора VIII, наличие развитой лабораторной базы в Алтайском крае, частота ингибиторной формы гемофилии А невысока и составляет лишь 3,2%.

Мамаева Е. А., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Урнова Е. С., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Арутюнян Н. К., Кондратьева Ю. А.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

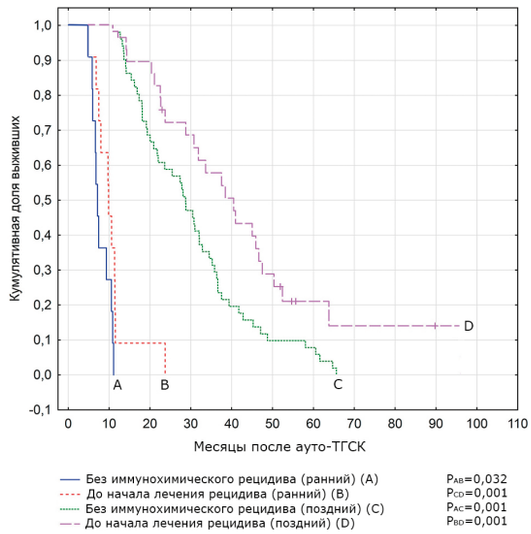
Введение. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) является высокоэффективным методом лечения множественной миеломы (ММ), однако у большинства больных в различные сроки развивается рецидив. По данным Intergroupe Francophone du Myelome 4-летняя безрецидивная выживаемость после ауто-ТГСК составила 50%.

Цель работы. Определить клиническое течение рецидива ММ после ауто-ТГСК в зависимости от сроков его развития.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 62 больных ММ (29 муж. и 33 жен.) 39–64 лет (медиана 55 лет), которым была проведена ауто-ТГСК в период с 2009 по 2018 год. На +100 день ауто-ТГСК 31 пациент достиг полной ремиссии (ПР), 31 — очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР). После выполнения ауто-ТГСК у всех пациентов через 5–65,6 мес был зафиксирован иммунохимический рецидив. По времени развития рецидива пациенты были разделены на две группы: с ранним — в течение 5–11,1 месяца (медиана 7,1 мес) после ауто-ТГСК (n=11) и поздним рецидивом (n=51), развившимся в течение 12,4–65,6 мес (медиана 28,7 мес). Рассчитана общая выживаемость больных (ОВ), выживаемость без иммунохимического рецидива и без клинического рецидива. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Statistica 10, Microsoft® Excel, использовались критерий χ^2, U-критерий Манна–Уитни, метод Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. На момент проведения анализа (октябрь 2019 года) период наблюдения за больными после ауто-ТГСК составил 5,6–119,1 мес (медиана 45,6). Живы 54 пациента, при этом 10-летняя ОВ составила 58% в группе пациентов с ранним рецидивом и 89% в группе пациентов с поздним рецидивом (медиана не достигнута, p=0,0001). При сопоставлении сроков развития иммунохимического и клинического рецидивов после ауто-ТГСК оказалось следующее. 1. Ранний иммунохимический рецидив отмечался достоверно чаще у больных с ОХЧР после ауто-ТГСК, чем у больных с ПР (6,5% против 29%, p=0,02). 2. У больных с ранним иммунохимическим рецидивом медиана времени до выявления клинической симптоматики и начала специфической терапии составляла 9,9 мес после ауто-ТГСК. 3. У больных с поздним иммунохимическим рецидивом медиана времени до выявления клинической симптоматики и начала специфической терапии составляла 38,4 мес после ауто-ТГСК, что достоверно отличалось от таковых показателей для раннего рецидива (p<0,001). На рис. 1 представлены кривые выживаемости больных без иммунохимического рецидива и выживаемости без клинического рецидива после ауто-ТГСК. Достоверные различия показателей выживаемости свидетельствуют о более благоприятном течении позднего рецидива, в том числе и о возможности более длительного периода времени до начала противорецидивной терапии.

Заключение. Достижение ПР после ауто-ТГСК у больных ММ в 92% сопровождается поздним рецидивом, протекающим подобно «тлеющей миеломе».



Мамаева Е. А., Менделеева Л. П., Покровская О. С., Урнова Е. С., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Кондратьева Ю. А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ИНДУКЦИОННОМ ЭТАПЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИЛИ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Благодаря появлению новых лекарственных средств с биологически направленным механизмом действия — ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов за последние 10–15 лет кардинально изменилась тактика лечения множественной миеломы (ММ). Значительный интерес представляет сравнение результатов долгосрочного наблюдения за больными после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), индукционное лечение которым выполнялось по классическим химиотерапевтическим схемам или по схемам, включавшим новые препараты. В международных рандомизированных клинических исследованиях бортезомиб продемонстрировал преимущество перед классическими химиотерапевтическими режимами терапии: достоверно выше частота достижения полной ремиссии (ПР), показатели общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ).

Цель работы. Изучить показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК, получивших в качестве индукционной терапии химиотерапевтические или бортезомиб-содержащие схемы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 52 пациента (24 жен. и 28 муж.) 31–67 лет (медиана 52 года), которым была проведена ауто-ТГСК в период с 2001 по 2013 год. В зависимости от проводимой индукционной терапии больные были разделены на две группы: только химиотерапевтические схемы (VAD, EDAP, M2, MP) — 14 пациентов, бортезомиб-содержащие (VCD, PAD, VD) схемы — 38 пациентов. Частота достижения противоопухолевого ответа после индукционного этапа в группах больных не различалась: после химиотерапевтических схем ПР достигли 42,8%, очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) — 57,2% больных, после бортезомиб-содержащих схем ПР отмечена у 52,6%, ОХЧР — у 47,4% больных. После ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2) у всех больных была документирована ПР. Поддерживающая терапия проводилась интерфероном у 78,6% больных с химиотерапевтической индукцией и бортезомибом у 42,1% больных с бортезомиб-содержащей индукцией. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Statistica 10, Microsoft® Excel, также использовались U-критерий Манна–Уитни, метод Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. Продолжительность наблюдения за больными после ауто-ТГСК составила 14–216 мес (медиана 109,6 мес). Рецидив ММ после ауто-ТГСК отмечен у 28 пациентов (53,8%) через 14,5–182,4 мес (медиана 59,6 мес). При этом частота посттрансплантационных рецидивов не отличалась в сопоставляемых группах больных (57% против 52,6%), время развития рецидива также не различалось (56,5 против 83,7 мес, p=0,33). Сопоставление показателей БРВ и ОВ больных ММ после ауто-ТГСК не выявило достоверных различий в зависимости от препаратов, применявшихся в индукции. Так, медиана БРВ составила 93,3 мес (химиотерапевтическая группа) и 77,9 мес (при индукции бортезомибом) (p=0,75), а 10-летняя ОВ — 75,6 и 82,5% соответственно (p=0,33).

Заключение. Одинаково оптимистичные показатели ОВ и БРВ свидетельствуют о важности достижения глубокого противоопухолевого ответа как до, так и после ауто-ТГСК, независимо от схемы индукционной терапии.

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Шмаков Р. Г., Галстян Г. М., Савченко В. Г.

ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) являются наиболее частыми гемобластозами, выявляемыми у беременных (1 случай на 1000–6000 беременностей). Первая успешно завершившаяся беременность у больной с ЛПЗ, получившей полихимиотерапию (ПХТ), описана в 1977 г. Ortega J.

Цель работы. Анализ результатов лечения больных ЛПЗ, диагноз которым установили на разных сроках беременности.

Материалы и методы. С 2009 по 2019 г. на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ находилась 21 беременная с ЛПЗ: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) (n=13), лимфома Ходжкина (ЛХ) (n=6), анапластическая крупноклеточная ALK+ (n=1), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (n=1). Медиана возраста составила 30 (21–37) лет. При диагностике ЛПЗ во II триместре беременности (ТБ) проводили ПХТ с последующим родоразрешением (РР) (n=18), при диагностике в III ТБ в зависимости от сроков гестации либо выполняли РР с последующей ПХТ (n=1), либо проводили ПХТ и РР в более поздние сроки гестации (n=2). Всем пациенткам на момент верификации диагноза показано было проведение ПХТ. Пяти пациенткам с диагнозом ПМВКЛ 1 курс ПХТ проводился в ранней послеоперационный период, на продленной искусственной вентиляции легких, в условиях реанимационного отделения (РА) в связи с наличием синдрома сдавления верхней полой вены. Лечение больных ЛХ проводили по протоколу: BEACOPP-14 — 5, ABVD — 1. В группе ПМВКЛ больным проводили лечение по протоколу: VACOP-B — 5, R+DA-EPOCH — 8. Пациентке с анапластической крупноклеточной ALK+ проведен протокол — CHOEP, а с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности — DA- EPOCH.

Результаты и обсуждение. Срок беременности на момент РР после ХТ составил 34 (25—36) нед. Самостоятельные срочные роды в условиях акушерского стационара произошли у 8 больных, 13 из 21 выполняли кесарево сечение. До родоразрешения у беременных в результате проведения ПХТ констатировались следующие осложнения: пневмоцистная пневмония — 2, сепсис — 1, мукозит — 2, тромботические осложнения — 4 (опухоль ассоциированный тромбоз в брахиоцефальной вене — 3, илеофеморальный тромбоз — 1). В переводе в РА нуждалась 1 больная с острой дыхательной недостаточностью и пневмоцистной пневмонией. В настоящее время все пациентки живы и находятся в полной ремиссии заболевания. Медиана наблюдения составила 41 (1–243) мес. Родилось 22 ребенка (1 беременность была многоплодной): 1 — умер, 21 — жив, здоров, без отклонений в развитии. Медиана массы тела новорожденных составила 2182 (700–3600) г, роста — 47 (35–53) см. У 2 детей при назначении ритуксимаба матери в период беременности наблюдалось развитие внутриутробной пневмонии новорожденных. У 1 ребенка при рождении констатировали тромбоз верхней полой вены. Возраст детей на момент анализа результатов от 1 мес до 10 лет.

Заключение. В результате выбранной тактики ведения все пациентки живы, в полной ремиссии заболевания, 21 ребенок здоров.

Маркова И. В., Рахманова Ж. З., Зубаровская Л. С., Бондаренко С. Н., Паина О. В., Фролова А. С., Кожокарь П. В., Екушов К. А., Алянский А. Л., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Смирнова А. Г., Аюбова Б. И., Семенова Е. В., Моисеев И. С., Серов Ю. А., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИ-CD22- И АНТИ-CD19 МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ В-ЛИНЕЙНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Современные протоколы химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) позволяют достичь ремиссии заболевания в 85–90% случаев, однако у 20–25% пациентов детского возраста и 40–50% взрослых наблюдаются рецидивы или рефрактерность к химиотерапии. Единственным терапевтическим методом с доказанным потенциалом эффективности для пациентов данной группы остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), выполненная в ремиссии заболевания. Использование моноклональных антител (МАТ) — эффективный путь достижения ремиссии при рецидивах и рефрактерных формах В- линейного ОЛЛ (р/р В-ОЛЛ) без повышения общей токсичности терапии.

Цель работы. Определить эффективность, безопасность и место в комплексной терапии анти-CD19 антитела, блинатумомаба (БЦ) и анти-CD22 антитела, инотузумаба озогамицина(ИО), при р/р В-ОЛЛ у детей и взрослых

Материалы и методы. Терапию МАТ получили 176 пациента с р/р В-ОЛЛ (128 — БЦ, 48 — ИО). 54% получили БЦ по поводу минимальной остаточной болезни (МОБ), 46% БЦ — по поводу гематологического рецидива. Все пациенты с ИО были с развернутым рецидивом. 18% в группе БЦ и 29% в группе ИО получали терапию по поводу рецидива после предшествующей алло-ТГСК. Большинство пациентов получили один курс терапии.

Результаты и обсуждение. В группе БЦ ответ получен у 84 (65,6%), причем частота ответа была выше в группе МОБ по сравнению с гематологическим рецидивом (78% против 51%, p=0,019). В данных группах двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 61% (95% CI 41–76%), 30% (95% CI 16–44%) соответственно. Частота ответа на терапии ИО составила 90%, включая 70% МОБ-ответов. Показатель 2-летней ОВ в группе ИО составил 40% (95% CI 6–74%). Эффективность лечения рецидива после алло-ТГСК с использованием БЦ была сопоставима с общей группой, и 2-летняя ОВ составила 57% (95% CI 41–73%). 31 (57%) пациенту после БЦ и 28 (65%) после ИО выполнена консолидация алло-ТГСК. Общая выживаемость после алло-ТГСК в группе БЦ составила 57%, а в группе ИО — 62%. Побочные эффекты БЦ включали: фебрильную лихорадку у 85 (66%) пациентов, инфекции — 29 (23%), неврологическая симптоматика — 24 (19%) и контролировались сопроводительной терапией. Синдром выброса цитокинов развился у 7 (5%) пациентов. Фатальных осложнений не отмечено. Различные по характеру НЯ были у 45 (94%) пациентов в группе ИО, в том числе нейтропения — 39 (81%) пациентов, тромбоцитопения — 34 (70%) пациентов, трансфераземия — 23 (74%) пациентов, фебрильная лихорадка — 10 (21%). Серьезных нежелательных эффектов на ИО не было.

Заключение. БЦ и ИО позволяют достигнуть благоприятных результатов у пациентов р/р В-ОЛЛ. БЦ наиболее эффективен при молекулярном рецидиве. БЦ и ИО обладают хорошим профилем токсичности по сравнению со стандартной противорецидивной химиотерапией. Терапия БЦ и ИО является эффективным методом подготовки к алло-ТГСК при р/р В-ОЛЛ.

Матохина К. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

НЕОБЫЧНЫЙ СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА С *PML-RARA*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — заболевание, требующее незамедлительного начала специфической терапии после подтверждения диагноза. Предварительный диагноз ОПЛ устанавливается на основании данных морфоцитохимического, иммунофенотипического (ИФТ) исследований и требует обязательного подтверждения цитогенетическим и молекулярно-генетическим методами (обнаружение диагностической транслокации t(15;17) (q24;q21) и химерного транскрипта *PML/RARA*).

Цель работы. Представить необычный случай комплексной лабораторной диагностики ОПЛ.

Материалы и методы. Исследуемый материал — костный мозг (КМ). Диагностика проводилась в лабораториях ФГБУ «НМИЦ гематологии» с помощью цитологического, цитохимического исследований, стандартного цитогенетического исследования (СЦИ), флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), ИФТ и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Пациентка К., 26 лет поступила в гематологическое отделение после родоразрешения с трехростковой цитопенией (Hb — 91 г/л, лейкоциты — $1{,}2\times10^9$/л, тромбоциты — 44×10^9/л). Морфоцитохимическая картина костного мозга не противоречила ОПЛ. При ИФТ исследовании КМ были выявлены 2 популяции миелоидных бластных клеток с различными ИФТ характеристиками. Первая популяция имела высокий показатель бокового светорассеяния (SSC), сопоставимый со зрелыми гранулоцитами и отражающий сложность структуры клетки; характеризовалась яркой экспрессией маркера предшественников CD117, слабой экспрессией миелоидного маркера CD13 и отсутствием экспрессии маркера гранулоцитарной дифференцировки CD11c. Вторая популяция имела более низкий SSC, экспрессия CD117 также была сниженной, при этом отмечалась яркая экспрессия CD13, CD11c. Миелоид-специфический маркер миелопероксидаза ярко экспрессировался на обеих популяциях. Ранний маркер CD34 отсутствовал на обеих популяциях. Различий в экспрессии других миелоидных маркеров не наблюдалось. При СЦИ КМ клональные хромосомные аберрации выявлены не были. При FISH-исследовании транслокация t(15;17)(q24;q21) и другие вариантные транслокации не выявлены, в 44% ядер отсутствовал сигнал от центромерной части локуса гена *RARA*/17q21. При количественном ПЦР исследовании уровень экспрессии химерного транскрипта *PML-RARA* (тип транслокации bcr1) составил 0,5% относительно экспрессии контрольного гена. После селектирования двух популяций, отличающихся по иммунофенотипу, химерный транскрипт *PML/RARA* тип bcr1 был выявлен в обеих популяциях и уровень его экспрессии относительно контрольного гена составил 55,1 и 37,1% соответственно. Таким образом, диагноз ОПЛ был подтвержден и начата терапия третионином и триоксидом мышьяка. В настоящее время окончен I индукционный курс химиотерапии и диагностирована костномозговая ремиссия заболевания, молекулярная ремиссия не достигнута.

Заключение. Диагностика ОПЛ является комплексной. При отсутствии диагностической t(15;17)(q22-24;q21) при СЦИ обязательно проведение FISH-исследования для выявления данной поломки и вариантных *RARA* транслокаций, а также количественное определение уровня экспрессии химерного гена *PML/RARA* методом ПЦР.

Мисюрина А. Е., Кравченко С. К., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Марьина С. А., Бабаева Ф. Э., Сычевская К. А., Фастова Е. А., Мангасарова Я. К., Мисюрин В. А.

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ПАРАПРОТЕИНА У БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ АССОЦИИРОВАНА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КОСТНОГО МОЗГА И ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЗНАКОМ ТРАНСФОРМАЦИИ ИЗ ИНДОЛЕНТНОЙ ЛИМФОМЫ

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

Введение. Случаи В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности double-hit и неспецифицированной (high-grade B-cell lymphoma double-hit, (HGBL DH), high-grade B-cell lymphoma not otherwise specified (HGBL NOS)) могут диагностироваться *de novo* и после клинически очевидной фазы индолентной лимфомы (фолликулярной (ФЛ) или лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ)). Критериями трансформации из ФЛ могут быть признаки фолликулярного роста, наличие центроцитов, развитая сеть CD23+ фолликулярно-дендритических клеток, длительный анамнез, транслокация *BCL2/18q21* в материале предыдущих биопсий. Однако верификация этапа трансформации может быть упущена вследствие отсутствия остатков зрелоклеточного компонента в биоптате опухоли. В клинической практике у ряда больных HGBL DH/NOS выявляется моноклональная секреция парапротеина (МС), что характерно для ЛМЗ.

Цель работы. Охарактеризовать группу больных HGBL DH/NOS, у которых при манифестации заболевания выявлена моноклональная секреция парапротеина.

Материалы и методы. С 2003 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» прошли лечение 63 пациента HGBL (46 HGBL NOS и 17 HGBL DH). У 3/63 (5%) больных трансформация была доказана при гистологическом исследовании: у 2 из ФЛ в HGBL NOS и HGBL DH, соответственно у 1 пациента из ЛМЗ. Ни один больной не отмечал длительный анамнез лимфомы. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проводилось 52 больным.

Результаты и обсуждение. Моноклональная секреция парапротеина выявлена у 10/52 (19%) больных: 9 HGBL NOS и 1 HGBL DH (М к/λ, белок Бенс–Джонса λ/к, IgGк, Gк от следовой до 5,6 г/л). Группы HGBL с секрецией парапротеина и без таковой были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам и представляли пациентов с агрессивно протекающим лимфопролиферативным заболеванием (табл. 1). Выявлены статистически значимые различия по частоте вовлечения костного мозга (КМ) и центральной нервной системы (ЦНС), которая была выше в группе с наличием МС. Так, вовлечение КМ выявлено в 8/10 (80%) и 17/42 (41%) случаев соответственно, p=0,025; ЦНС — 4/10 (40%) и 5/42 (12%) соответственно, p=0,035. Учитывая дифференцированный подход (практически всем больным с вовлечением ЦНС проводилась терапия с включением высоких доз метотрексата и цитозара), мы не выявили различий между группами по частоте достижения полных и частичных ремиссий, рецидивов и прогрессирования заболевания, что свидетельствует о правильности выбранной тактики.

Заключение. Моноклональная секреция парапротеина в дебюте HGBL NOS и HGBL DH встречается в 22 и 10% случаев и ассоциирована с вовлечением костного мозга и ЦНС. Возможно, в таких случаях имела место трансформация из зрелоклеточной лимфомы и проведение аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток покажет преимущество в отношении безрецидивной выживаемости. При отсутствии такой возможности следует рассмотреть назначение поддерживающей терапии ритуксимабом.

Параметр	Группа больных с наличием моноклональной секреции парапротеина, n=10	Группа больных без моноклональной секреции парапротеина, n=42	P
м:ж	7:3	20:22	≥0,05
Медиана возраста, лет	54,5 (27–82)	51,5 (23–77)	≥0,05
ECOG≥2	9 (90%)	36 (86%)	≥0,05
III–IV стадия заболевания по Ann–Arbor	10 (100%)	37 (88%)	≥0,05
Более одной экстранодальной зоны вовлечения	9 (90%)	34 (80%)	≥0,05
Вовлечение костного мозга	8 (80%)	17 (41%)	0,025
Вовлечение ЦНС	4 (40%)	5 (12%)	0,035
Активность ЛДГ выше нормы	10 (100%)	32 (76%)	≥0,05
B-симптомы	5 (50%)	14/41 (34%)	≥0,05
МПИ (3–5 баллов)	9 (90%)	28 (67%)	≥0,05
Транслокация с участием локуса гена c-MYC	5 (50%)	20/41 (49%)	≥0,05
Double-hit	1 (10%)	9/41 (22%)	≥0,05
DE ("double-expressor")	5/8 (63%)	18/38 (47%)	≥0,05
Медиана Ki-67, %	93 (30–95)	95 (80–100)	≥0,05
GCB	5/9 (55%)	26/36 (72%)	≥0,05
non-GCB	4/9 (45%)	10/36 (28%)	≥0,05
Лечение ЛБ-М-04+R R-DA-EPOCH R-CHOP Ауто-ТСКК в ремиссии	**5 (50%)** **2 (20%)** **3 (30%)** **2 (20%)**	**23/42 (55%)** **15/42 (36%)** **4/42 (10%)** **9/39 (23%)**	≥0,05
Полная ремиссия (после терапии первой линии)	**5 (50%)**	**27/41 (66%)** **Одна больная на терапии**	≥0,05
Частичная ремиссия	**1 (10%)**	**1/41 (2%)**	≥0,05
Прогрессия	2 (20%)	8/41 (19%)	
Рецидив	1 (10%)	1 (2%)	
Летальность вследствие осложнений ПХТ	1/10 (10%)	4/41 (10%)	

Михайлов Е. С., Осипов Ю. С., Иванов В. В., Салогуб Г. Н.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТЕМОЗОЛОМИДОМ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦНС

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

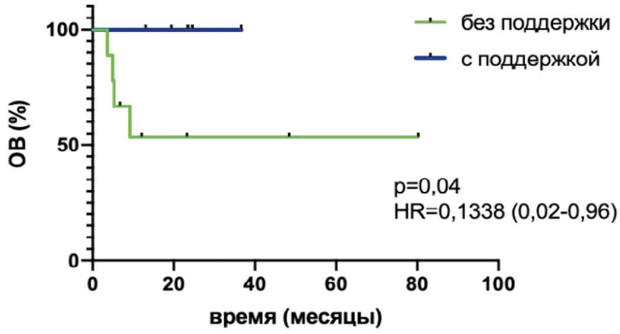
Введение. Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) — редкая форма экстранодальной неходжкинской лимфомы, характеризующаяся поражением головного или спинного мозга, глаз и цереброспинальной жидкости без признаков системного распространения. ПЛЦНС составляет 4–6% от всех экстранодальных лимфом и 4% всех интракраниальных опухолей. В последние годы частота увеличивается, особенно у лиц старше 60 лет, приближаясь к 0,5 случая на 100 000 в год. Прогноз у данной группы больных по-прежнему считается неблагоприятным: медиана общей выживаемости у пациентов моложе 70 лет составляет 26 месяцев, в старшей возрастной группе — 7 месяцев. Одним из объяснений столь неудовлетворительных результатов служит концепция медленно-пролиферирующей популяции опухолевых клеток (т.н. оккультная или скрытая ЦНС-болезнь), являющихся причиной последующего рецидива. С целью воздействия на данный клон предлагается использование поддерживающей терапии.

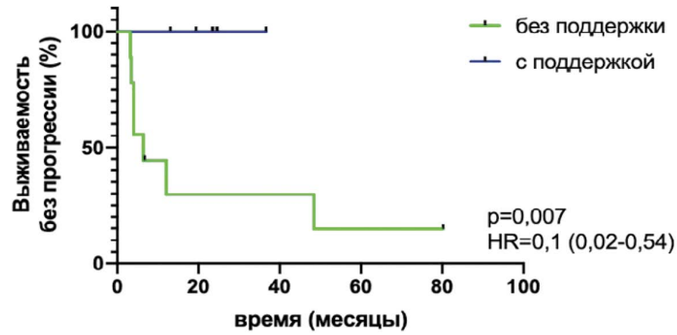
Цель работы. Оценить влияние поддерживающей терапии на общую и беспрогрессивную выживаемость пациентов с первичной лимфомой ЦНС при достижении полного ответа после первой линии терапии.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование были включены 16 пациентов моложе 65 лет с гистологически верифицированной первичной лимфомой ЦНС (ДВККЛ), которые достигли полного ответа по данным МРТ после первой линии терапии с включением высоких доз метотрексата (3500 мг/м^2). Всем пациентам проведена консолидирующая терапия высокодозной химиотерапией с поддержкой аутологичными стволовыми клетками или лучевая терапия. 7 человек в последующем получали поддерживающую терапию темозоломидом 150 мг/м^2 в течение 5 дней 1 раз в 28 дней до двух лет. 8 человек поддерживающей терапии не получали.

Результаты и обсуждение. Анализ общей и беспрогрессивной выживаемости показал, что пациенты, которые по окончании программной терапии первой линии получали поддерживающую терапию темозоломидом продемонстрировали лучшую общую выживаемость по сравнению с группой пациентов без поддерживающей терапии. Медиана ОВ в обеих группах достигнута не была. К 36 месяцам в группе пациентов, получивших поддерживающую терапию, выжили 100%, в другой группе — 55% (p=0,04). При наблюдении за пациентами в течение 3 лет в группе пациентов, получающих темозоломид, не было зарегистрировано рецидивов заболевания, в то время как в группе пациентов без поддерживающей терапии медиана беспрогрессивной выживаемости составила 6,4 месяца.

Заключение. Длительная поддерживающая терапия темозоломидом может использоваться в качестве патогенетически оправданного способа улучшения результатов терапии пациентов с первичной лимфомой ЦНС, которые достигли полного ответа на этапе индукции или консолидации ремиссии.





Морозова Д. С., Евстратов Д. А., Узуева С. Ш., Жарков П. А.

ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

[1]Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва);
[2]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

Введение. Дети и подростки, проходящие лечение в стационаре по поводу заболеваний крови, находятся в группе риска тромботических осложнений, требующих проведения антитромботической терапии и профилактики повторных тромботических эпизодов.

Цель работы. Анализ заболеваемости симптоматическими и асимптоматическими тромбозами глубоких вен (ТГВ), а также их распределение по полу и возрасту у детей с различными заболеваниями крови; определение факторов риска повторных ТГВ у детей, госпитализированных для лечения заболеваний крови.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезни 1962 пациентов в возрасте 0–17 лет включительно, которым проводилось стационарное лечение гемобластозов и синдромов костномозговой недостаточности в период с 2012 по 2017 год. Все случаи ТГВ были подтверждены объективными методами визуализации. Наличие клинических признаков тромбоза, выявленных при физикальном обследовании, позволяло выявить симптоматические ТГВ.

Результаты и обсуждение. ТГВ был диагностирован у 429 пациентов. Симптоматические (n = 110) и асимптоматические (n = 337) ТГВ были рассмотрены как 2 независимые группы случаев тромбозов. Наибольшая частота тромботических осложнений выявлена у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 30,77%, неходжкинскими лимфомами — 22,58%, миелолейкозом — 15,63%, лимфомой Ходжкина — 16,50%, гистиоцитозами — 12,5%, апластическими анемиями — 7,94% и другими лейкозами — 7,14%. Симптоматические эпизоды (сТГВ) чаще встречались у пациентов с лимфомами, особенно неходжкинскими (9,27%), в то время как асимптоматические (аТГВ) были в большей мере распространены среди детей с ОЛЛ (26,43%). Рецидивы тромбозов наблюдались у 45 (13,27%) детей с асимптоматическими и у 5,41% — с симптоматическими ТГВ. Рецидивы аТГВ при ОЛЛ выявлены у 14,49%, при МЛ — у 8,89%, лимфоме — 11,86%. Для сТГВ: при ОЛЛ рецидивы тромбоза выявлены у 8,16%, при МЛ — у 8,33%, лимфоме — у 2,78% пациентов. При оценке возраста у пациентов с единственным и повторными эпизодами ТГВ было выявлено, что медиана возраста пациентов с единственным эпизодом сТГВ составила 10 лет (с рецидивом сТГВ — 9 лет) при аТГВ — 7 лет для пациентов с единственным эпизодом и 6 лет — с рецидивом аТГВ.

Заключение. Распространенность ТГВ у детей с заболеваниями крови превышает 20%, бóльшая часть данных эпизодов представлена асимптоматическими ТГВ, в то время как симптоматические встречаются значительно реже. Пациенты, получающие лечение по поводу лимфом и ОЛЛ, имеют наибольшее количество венозных тромботических осложнений. Рецидивирующее течение тромбоза у детей, госпитализированных для лечения заболеваний крови, наблюдается у 5,41% детей с сТГВ и 13,33% детей с аТГВ, причем треть симптома-

тических ТГВ является потенциально жизнеугрожающей. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований с целью разработки критериев для назначения первичной антитромботической профилактики у детей с заболеваниями крови.

Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Афанасьева К. С., Мамаев Н. Н., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ: РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭРУ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

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

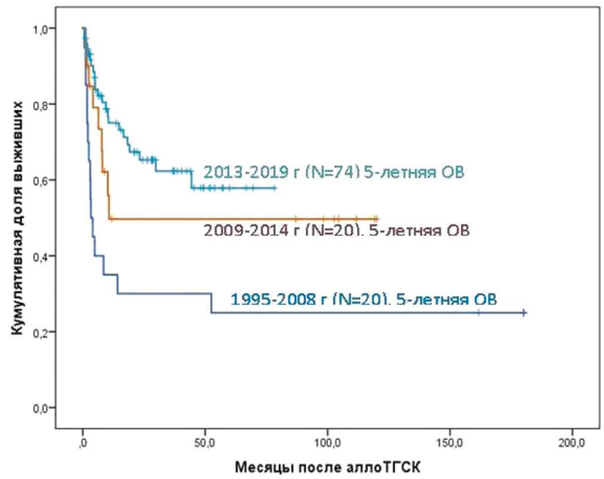
Введение. Терапевтическая тактика при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) радикально изменилась после введения в клиническую практику ингибиторов тирозин киназ (ИТК). Однако, несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с ХМЛ, выживаемость остается низкой при наличии фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) в дебюте или в анамнезе заболевания, а также в случае резистентности, непереносимости или утраты ответа на фоне терапии ИТК. Для этой группы пациентов аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственной терапевтической опцией.

Цель работы. Провести анализ динамики трансплантационной активности в различные периоды времени на фоне совершенствования консервативной терапии и появления новых линий ИТК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК, в период с 1995 по 2019 год. Режим кондиционирования относился к миелоаблативному в случае применения бусульфана в дозе 16 мг/кг и циклофосфамида 120 мг/кг (4%). Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз включали в себя бусульфан в дозе 8–14 мг/кг, флударабин 180 мг/м^2 или мелфалан 140 мг/м^2, флударабин 180 мг/м^2 (96%).

Результаты и обсуждение. Мы наблюдали значительное снижение доли пациентов в ХФ1, так, в 1995–2004 гг. ХФ1 составила 75%, в 2017–2019 гг. — только 12%. В последние годы ХФ1 является показанием к проведению алло-ТГСК, как правило, в связи с резистентностью к терапии ИТК (93%), частично в связи с наличием мутации T315I и непереносимостью ИТК (7%). Вместе с тем с 2008 года происходит уменьшение доли пациентов, которым алло-ТГСК выполнялась непосредственно в ФА или БК с 50% в 2008 г. до 21% в 2017–2019 гг. Наиболее вероятно это объясняется появлением ИТК 1-го и 2-го поколения, что сделало возможным достижение ХФ≥2 перед алло-ТГСК. Подтверждением этого является увеличение доли пациентов в ХФ≥2 с 2004–2005 гг., которая в 2017–2019 гг. составляет большинство — 65,6%. Благодаря совершенствованию таргетной терапии появилась возможность добиться ремиссии заболевания у пациентов в БК, поэтому количество пациентов с БК в анамнезе значительно выросло с 2004 по 2019 г. с 12 до 60%. Около 20% пациентов имели несколько БК в анамнезе, что в некоторой степени отражает несвоевременность направления пациентов на алло-ТГСК. В последние несколько лет отмечается увеличение 5-летней общей выживаемости (ОВ) с 25 до 58%, что может объясняться уменьшением числа пациентов, которым алло-ТГСК выполнялась в ФА и БК. За время наблюдения 46 пациентов погибли, 29% (13) — в связи с развитием реакции трансплантат против хозяина, 24% (11) — в связи с инфекционными осложнениями, 39% (18) — в связи с рецидивом заболевания, 4% (2) — острый инфаркт миокарда, 4% (2) — вено-окклюзионная болезнь печени.

Заключение. В настоящее время алло-ТГСК относится к третьей и четвертой линии терапии у пациентов в ХФ1 ХМЛ. Для пациентов с ФА и БК в анамнезе алло-ТГСК является терапией выбора. Применение ИТК позволяет подготовить пациентов к алло-ТГСК и увеличить долю больных в ХФ≥2 на момент алло-ТГСК.



Мосиеев И. С., Бондаренко С. Н., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Доценко А. А., Бейнарович А. В., Борзенкова Е. С., Кудяшева О. В., Овечкина В. Н., Пирогова О. В., Порунова В. В., Рудакова Т. А., Смыкова О. Г., Афанасьев Б. В.

ПРОФИЛАКТИКА РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО БЕНДАМУСТИНА ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

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

Введение. За последние десятилетия не отмечается значительного прогресса в результатах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при резистентных формах острого лимфобластного (ОЛЛ) и острого миелобластного лейкозов (ОМЛ). Преклинические данные свидетельствуют о вероятном усилении реакции трансплантат против лейкоза (РТПЛ) при замене посттрансплантационного циклофосфана на бендамустин (ПТБенда) в режимах профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Оценить противолейкемическую активность посттрансплантационного бендамустина и определить оптимальную дозу.

Материалы и методы. В проспективное исследование (NCT02799147) было включено 26 пациентов. Критериями включения были наличие ОЛЛ или ОМЛ, резистентных по крайней мере к 2 курсам индукционной химиотерапии или иммунотерапии, наличие более 5% клональных бластов в костном мозге и хороший соматический статус. В исследование включены 21 пациент с ОМЛ и 5 пациентов с ОЛЛ. Четыре пациента получили трансплантацию от родственного совместимого донора, 15 — от неродственного и 7 — от гаплоидентичного. Медиана возраста составила 27 лет (20–56). Исследование имело деэскалационной дизайн: бендамустин 140–100–70 мг/м^2 в дни +3, +4. Большая часть пациентов получала дополнительную иммуносупрессивную профилактику. Все пациенты получили миелоаблативное кондиционирование с включением бусульфана и флударабина.

Результаты и обсуждение. Частота приживления составила 92%, клинико-гематологической ремиссии — 89%, в том числе 62% МРБ(-). Общая выживаемость составила 29% в группе 140 мг/м^2, 40% в группе 100 мг/м^2, 70% в группе 70 мг/м^2, однако бессобытийная выживаемость составила 29, 40 и 27% соответственно, причем при ОЛЛ ни у одного пациента не наблюдалось долгосрочной ремиссии по сравнению с ОМЛ (0% против 45%, p<0,001). Острая РТПХ 2–4-й степени наблюдалась у 43, 30 и 44% (p=0,78), а 3–4 степени у 43, 30 и 33% (p=0,86) соответственно. Острая РТПХ 3–4-й степени чаще наблюдалась после гаплоидентичной трансплантации (75% против 22%, p=0,046). Хроническая РТПХ различной степени тяжести наблюдалась

у 70% пациентов, проживших более 100 дней, причем чаще у пациентов, которые получали монопрофилактику ПТБенда (100% против 40%, p=0,038). У 73% пациентов был диагностирован синдром выброса цитокинов (СВЦ), включая 3 случая 5-й степени, 5 случаев 4-й степени, 7 случаев 3-й степени и 4 случая 1–2-й степени. Самыми частыми проявлениями СВЦ 3–5-й степени были лихорадка у 42%, повышение печеночных ферментов у 50%, кожные высыпания у 50%, полисерозит у 15% и нейротоксичность у 15%. СВЦ всегда сопровождался повышением ферритина, медиана составила 10 000 нг/мл. Четырнадцать пациентов получили терапию тоцилизумабом, из них 9 ответили.

Заключение. ПТБенда — многообещающий подход к усилению РТПЛ при резистентном ОМЛ, однако требуется определение оптимального сочетания иммуносупрессиных препаратов и методов контроля СВЦ для снижения трансплантационной летальности.

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Савченко В. Г.

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вероятность развития инфекционных осложнений у больных множественной миеломой (ММ) при проведении противоопухолевой терапии, включая герпесвирусные инфекции, варьирует от 20 до 55%.

Цель работы. Изучить частоту и факторы, ассоциированные с развитием герпесвирусных инфекций, у больных ММ в период противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включали больных *de novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по июль 2018 г. в «НМИЦ гематологии». Первичная профилактика герпесвирусных инфекций больным не проводилась. Профилактическое назначение противовирусных препаратов было больным, перенесшим герпесвирусную инфекцию, на последующих курсах, содержавших бортезомиб. Диагностику герпесвирусов (простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса 6-го типа) проводили методом ПЦР, а также определяли титры антител к ним.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 174 больных *de novo* ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте от 23 до 87 лет (медиана 61 год). Больным было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии, из них инфекционные осложнения были зарегистрированы в период 344 (25%) курсов. Герпесвирусные инфекции возникли в период 79 (22,9%) курсов противоопухолевой терапии, причем 76 (96%) из них содержали бортезомиб. Число курсов на основе бортезомиба варьировало от 1 до 34 у одного больного с герпесвирусной инфекцией. При анализе 76 случаев герпесвирусной инфекции, возникших во время 76 содержавших бортезомиб курсов, было выявлено, что 36 (47%) из них развились в течение первых двух курсов противоопухолевой терапии (рис.). Развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах на основе бортезомиба было статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3–4 балла при поступлении (66,7% против 39,7%; p=0,006) и получавших антибиотики в течение месяца до начала лечения ММ (36,4% против 12,6%; p=0,003). Этот показатель был статистически значимо реже у больных с ММ I стадии по ISS (6,1% против 23,4%; p=0,03). Рецидивы герпесвирусной инфекции на фоне профилактики противовирусными препаратами были констатированы у 14 (25%) из 56 больных, причем у 8 из них — неоднократно. В целом 79 случаев герпесвирусной инфекции возникли у 56 (32,2%) из 174 больных. Большинство эпизодов было обусловлено *H. simplex* (59,5%, n=47) и *H. zoster* (30,4%, n=24), реже цитомегаловирусом (8,9%, n=7) и герпесвирусом 6-го типа (1,2%, n=1). Частота инфекций, вызванных *H. simplex*, составила 20% (у 35 из 174 пациентов), *H. zoster* — 12% (у 21 из 174), цитомегаловирусом — 4% (у 7 из 174), герпесвирусом 6-го типа — 0,6% (у 1 из 174).

Заключение. Герпесвирусные инфекции преобладали при программах на основе бортезомиба, половина из них была зарегистрирована в течение первых 2-х курсов с бортезомибом. Следует отметить необходимость противовирусной профилактики больным ММ в период первых 2-х курсов противоопухолевой терапии, включающих бортезомиб, а также больным, перенесшим герпесвирусную инфекцию и продолжающих лечение по программам на основе бортезомиба.

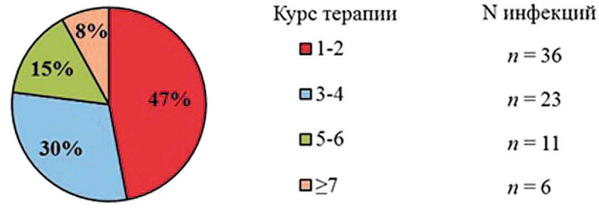


Рисунок. Распределение зарегистрированной герпесвирусной инфекции (n=76) в зависимости от числа курсов терапии, содержащих бортезомиб

Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н., Гаврилина О. А., Черныш С. А., Двирнык В. Н., Гальцева И. В., Луговская С. А., Ковригина А. М., Гребенюк Л. А., Троицкая В. В.

DOUBLE- И TRIPLE-HIT В-КЛЕТОЧНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ

Введение. Double- и triple-hit (Dh, Th) лимфомы характеризуются сочетанием транслокаций *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*. В классификации ВОЗ, 2017 выделена отдельная нозологическая форма — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реаранжировкой указанных генов. Описанные в литературе единичные случаи Dh В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), в том числе у детей, не относят к этой нозологии и классифицируют как В-ОЛЛ/лимфобластная лимфома. Описания случаев Th В-ОЛЛ в литературе мы не встретили.

Цель работы. Представить случаи double- и triple-hit В-ОЛЛ.

Материалы и методы. С 2010 по 2019 г. в лаборатории кариологии НМИЦ гематологии у трех больных *de novo* В-ОЛЛ при стандартном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга выявлены Dh (случай 1) и Th (случаи 2 и 3). Характеристика больных представлена в таблице 1. Двое больных находились на лечении в НМИЦ гематологии, одна больная — в ГКБ им С.П. Боткина, консультирована в НМИЦ гематологии. Обнаруженные в кариотипе транслокации MYC, BCL2 и BCL6 подтверждали методом FISH с ДНК-зондами break-apart MYC, Bcl2, Bcl6, IgL, IgK и dual-fusion MYC/IgH, Bcl2/IgH (Abbott; MetaSystems); часть структурных хромосомных нарушений идентифицировали методами mFISH и mBAND с соответствующими ДНК-зондами (MetaSystems).

Результаты и обсуждение. У всех больных выявлены комплексные нарушения кариотипа. В случае 1 (Dh) *MYC* вовлечен в транслокацию с локусом генов IgH (8;14)(q24;q32), *BCL2* — в транслокацию с локусом IgL t(18;22)(q21;q11). В случае 2 (Th) выявлены транслокации MYC/IgL — t(8;22)(q24;q11), BCL2/IgH — t(14;18)(q32;q21) и сложная перестройка локуса *BCL6* и второго аллеля IgL — дупликация 3q27/BCL6 и t(3;22)(q27;q11) с делецией центромерного региона 3q27. У второго больного Th (случай 3) выявлены t(14;18)(q32;q21) — BCL2/IgH, сложная перестройка BCL6/IgL — t(3;22)(q27;q11) с делецией теломерного участка и амплификацией центромерного участка 3q27/BCL6; перестройка *MYC* не связана с локусами генов тяжелой или легких цепей Ig, в кариотипе выявлен дериват хромосомы 8 со структурными нарушениями как длинного, так и короткого плеча, при mBAND идентифицированный как перицентрическая инверсия хромосомы 8. Кли-

ническое течение заболевания характеризовалось резистентностью к проводимой терапии у всех трех больных. У двух больных зарегистрирована полная (случай 1) и частичная (случай 2) ремиссия с последующим развитием раннего рецидива/прогрессии и смертью на фоне резистентности к терапии через 6 и 5 мес соответственно. В третьем случае у больного, находящегося на лечении один месяц, сохраняются бластные клетки в костном мозге и периферической крови.

Заключение. Успехи в лечении В-ОЛЛ в целом на протоколах, разработанных в НМИЦ гематологии, диктуют необходимость глубокого анализа каждого случая резистентного течения заболевания. Опыт в диагностике Dh/Th лимфом позволил нам выявить даже субмикроскопические структурные нарушений *MYC*, *BCL2* и *BCL6* при В-ОЛЛ. Больных Dh/Th В-ОЛЛ следует выделять в группу самого высокого риска для поиска подхода к их лечению.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика случаев double- и triple-hit В-ОЛЛ

№ случая	Возраст/пол	Клинический анализ крови	Бласты в КМ	Иммунофенотип клеток КМ	Вовлечение лимфоидных и других органов	Кариотип	FISH	Лечение	Общая выживаемость	Результаты лечения
1	45/Ж	Лк 18x10⁹/лНв 74 г/л Тр 74x10⁹/л бласты 40%	80%	CD34- CD117- CD38-TdT-CD19+ CD79a+ CD10+ cytIgM+ sIgM- kappa-lambda-	незначительная гепатоспленомегалия	47,XX,der(4)t(1;4)(q31;q33), **t(8;14)(q24;q32)**,+11, **der(14)t(8;14)(q24;q32)**, **t(18;22)(q21;q11)**	t(8q24)/*MYC*+; t(8;14)(q24;q32)+; t(18q21)/*Bcl2*+; t(14;18)(q32;q21)-; t(22q11)/*Igl*+	ОЛЛ-2009	6 мес	ПР после 1 фазы индукции, рецидив на консолидации (ранний), смерть на фоне резистентного течения
2	39/М	Лк 11,5x10⁹/л Нв 78г/л, Тр 521x10⁹/л бласты 7%	73%	CD19+ CD10+ CD22+ cyCD22+ CD79a+- IgM-cyIgM-	забрюшинные, внутрибрюшные, поясничные, подвздошные, паховые л/у, мочевой пузырь, предстательная железа	48,XY,dup(1)(pter→q31::q21→qter), **t(3;22)(q27;q11)**,del(6)(q21),+7,+8, **t(8;22)(q24;q11)**,**t(14;18)(q32;q21)**, **der(14)t(14;18)(q32;q21)**	t(8q24)/*MYC*+; t(14;18)(q32;q21)+; t(3q27)/*Bcl6*+; t(8;14)(q24;q32)-; t(2p12)/*Igk-*; t(22q11)/*Igl*+ в обоих аллелях	mNHL-BFM-90 блоки А и С	5 мес	ЧР после 1 курса, прогрессия после 2-го курса, смерть на фоне резистентного течения
3	50/М	Лк 26x10⁹/л, Нв 100 г/л, Тр 57x10⁹/л, бласты 89%	89%	CD45bright CD34- CD38+ CD58- CD19+ CD20+ CD10+ CD79b+ CD22+ CD200+, ROR-1+ LAIR-1-IgM- IgD- IgG- kappa-lambda-	гепатоспленомегалия, лимфаденопатия (все группы л/у)	49,+1,del(1)(p10),**t(3;22)(q27;q11)**, del(6)(p23),**inv(8)(p11q24)**, del(9)(p23),+12, **t(14;18)(q32;q21)**, +16,der(17)	t(14;18)(q32;q21)+; t(8q24)/*MYC*+; t(3q27)/*Bcl6*+; t(22q11)/*Igl*+	ОЛЛ-2016	1 месяц (на терапии)	после 1 фазы индукции сохраняется персистенция бластных клеток в КМ и ПК

КМ — костный мозг; ПК — периферическая кровь, ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Ковригина А. М., Дроков М. Ю., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Савченко В. Г.

В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ТРАНСЛОКАЦИЯМИ *CCND1*, *BCL2* И *BCL6*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Транслокации (t) IgH или IgL с локусами *MYC*, *BcL2*, *BcL6*, C*CND1* являются цитогенетическими маркерами В-клеточных лимфом. В редких случаях выявляется сочетание t *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* (double- и triple-hit лимфомы). В классификации ВОЗ, 2017 выделена нозологическая форма — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реарранжировкой указанных генов. Случаи t *CCND1* в сочетании с другими t, характерными для В-клеточных лимфом, к этой нозологии не относят. В литературе описано 2 случая сочетанного выявления t *CCND1, BcL2, BcL6* и *MYC* при ДВККЛ и ЛБ и 1 случай t *CCND1, BcL2, BcL6* в прогрессии ФЛ.

Цель работы. Представить случай В-клеточной лимфомы с t *CCND1, BCL2* и *BCL6* в дебюте заболевания и утратой t *CCND1* при сохранении t *BCL2* и *BCL6* в рецидиве через 14 мес от диагноза.

Материалы и методы. Больной, 42 лет, в июне 2018 г. поступил в НМИЦ гематологии со спленомегалией, образованием в области грудины и вовлечением к/м. По результатам ИГХ исследования к/м выявлена экспрессия CyclinD1. Установлен диагноз лимфомы из клеток мантии, бластоидный вариант. Выполнено стандартное цитогенетическое (СЦИ) клеток к/м в дебюте и биоптата опухоли в рецидиве заболевания. Обнаруженные в кариотипе t подтверждали методом FISH с ДНК-зондами DF CCND1/IgH, Bcl2/IgH, BA Bcl2, Bcl6, IgL; выполняли FISH-исследование на наличие t MYC, del17p/TP53 и исследование химеризма после алло-ТГСК CEPXY (MetaSystems, Abbott). Исследование на наличие мутаций в 4–6-м экзонах TP53 проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. При СЦИ в дебюте заболевания в составе комплексного кариотипа выявлена атипичная t *CCND1*, предположительно с участием 3-х хромосом, подтвержденная методом FISH. Del17p и мутаций *TP53* выявлено не было. Проведена терапия ибрутинибом с последующей ХТ по протоколу «ЛКМ-2016». В августе 2019 г. у больного развился рецидив с локализацией в рукоятке грудины. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли — крупноклеточный лимфоидный инфильтрат без экспрессии CyclinD1. При СЦИ выявлены t(14;18) — Bcl2/IgH и t(3;22) — Bcl6/IgL, t(11;14) отсутствовала. Результаты СЦИ подтверждены методом FISH, t *MYC* не выявлена. При пересмотре цитогенетических препаратов от 2018 г. атипичная t *CCND1* распознана как t(11;14;18)(q13;q32;q21) и идентифицирована t(3;22)(q27;q11), что подтверждено при FISH. С августа по октябрь 2019 г. больному проведено 2 курса ХТ по блоковой программе R-m-NHL-BFM-90 с венетоклаксом. В ноябре 2019 выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора, на 31-й день при FISH выявлено 98,5% клеток донора (XX).

Заключение. Представленный нами уникальный случай В-клеточной лимфомы не соответствует критериям ни одной нозологической формы. Этот случай не может рассматриваться как композитная лимфома, так как все t выявлены в одном опухолевом клоне. Нарушение регуляции одного доминантно действующего онкогена либо повышает пролиферативную активность опухолевых клеток, либо ингибирует апоптоз. Синергизм антиапоптотического эффекта и стимуляции роста опухоли негативно влияет на исход заболевания. Механизм утраты t(11;14) при сохранении t(14;18) и t(3;22) на терапии нам пока не понятен.

Охота В. К., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Пластинина Л. В., Дорохина Е. И.

АТИПИЧНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА В ДЕБЮТЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вовлечение костей в дебюте лимфомы Ходжкина (ЛХ) встречается менее чем у 2% больных. Радиологическая картина представлена очагами остеолиза и/или остеосклероза. Достоверными методами диагностики являются компьютерная томография (КТ) и ПЭТ-КТ. Пациентам с ЛХ с поражением костной ткани проводятся стандартные протоколы химиотерапии (ХТ) для распространенных стадий заболевания. Лучевая терапия применяется на остаточные ПЭТ (+) очаги.

Цель работы. Представить нетипичный дебют лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. В 2017–2019 гг. в НМИЦ гематологии наблюдались двое пациентов с болями в костях и висцеральной лимфаденопатией. Диагностика включала в себя цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга (КМ), биоптатов ЛУ и селезенки, цитогенетическое и иммунофенотипическое исследования КМ, инструментальные методы (УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ). В обоих случаях установлен диагноз ЛХ.

Результаты и обсуждение. Женщина, 24 года, обратилась к неврологу с жалобами на боли в крестце и левой ноге, появляющиеся при ходьбе. При обследовании обнаружена тазовая лимфаденопатия (max 17 мм), очаги в крыле левой подвздошной кости и крестце. При ПЭТ-КТ обнаружен высокий уровень накопления РФП в забрюшинных, тазовых ЛУ, очаговое поражение печени и селезенки (SUVmax 15,45), левой подвздошной кости. При КТ выявлено диффузное уплотнение структуры левой подвздошной кости, с очагами деструкции костной ткани до 22 мм, истончением коркового слоя. В биоптате левой подвздошной кости обнаружен субстрат ЛХ. Для уточнения диагноза выполнена спленэктомия, установлен диагноз ЛХ, NS I типа. Проведена ХТ BEACOPP-14 №8. Получен полный метаболический ответ по результатам ПЭТ-КТ. Наблюдается в ремиссии +24 месяца. Мужчина, 37 лет обследовался по месту жительства с жалобами на боли в позвоночнике. При обследовании обнаружена внутригрудная, внутрибрюшная и забрюшинная лимфаденопатия (от 14 до 38 мм). При ПЭТ-КТ выявлен высокий уровень накопления РФП в медиастинальных, левых подвздошных (SUVmax 8,48), внутри- и забрюшинных ЛУ, в теле Th1,10 позвонков (SUVmax 14,39), ребрах слева и теле правой подвздошной кости. На КТ визуализировались остеосклеротические изменения в Th1,10. В биоптате забрюшинного ЛУ субстрата опухоли не обнаружено, однако выявлено отложение амилоида. В результате обследования в НМИЦ гематологии был исключен парапротеинемический гемобластоз. Выполнена биопсия левого подвздошного ЛУ с учетом результатов ПЭТ-КТ. Установлен диагноз ЛХ, NS II типа. Проведена ХТ по программе BEACOPP-14 №6. Оссалгический синдром регрессировал во время первого курса ХТ. При контрольной ПЭТ-КТ констатирован полный метаболический ответ. Сохраняется ремиссия + 5 месяцев.

Заключение. Костная ткань редко поражается в дебюте ЛХ. Поражение костей в сочетании с лимфаденопатией является сложной диагностической задачей. Изложенные клинические примеры показывают, что пациенты с ЛХ и поражением костей, несмотря на распространенную стадию заболевания, хорошо отвечают на стандартную химиотерапию с высокими шансами достичь ремиссии.

Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Гусарова Г. А., Гурьянова М. А., Поспелова О. М., Цыба Н. Н., Ионова Т. И., Туркина А. Г.

СИНДРОМ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ПРОСПЕКТИВНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

Введение. Синдром отмены (СО) — скелетно-мышечный болевой синдром, возникающий у 23–53% больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), прекративших терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Анализ взаимосвязи СО с клиническими и биологическими характеристиками пациентов является актуальной задачей.

Цель работы. Охарактеризовать клинические особенности СО и факторы, ассоциированные с его развитием у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК.

Материалы и методы. В исследование включено 98 больных, участвующих в клинической апробации (КА) МЗ РФ. Критерии включения: ХМЛ, хроническая фаза; терапия любым ИТК ≥3 лет, длительность глубокого молекулярного ответа ≥2 лет. Терапия ИТК возобновлялась в случае потери большого молекулярного ответа (БМО, BCR-ABL>0,1% IS). Медиана (Me) длительности терапии ИТК перед прекращением лечения — 8,3 года (3–16 лет). Выживаемость без потери БМО составила 52% на 24 месяца (мес) при Me наблюдения 25 мес (12–42 мес). СО определяли как впервые возникший скелетно-мышечный болевой синдром или ухудшение ранее существующих симптомов в период наблюдения без терапии. Исследовали возраст, пол, вес, индекс массы тела, группу риска Sokal, длительность терапии ИТК и наличие сопутствующих заболеваний опорно-двигательной системы в группах пациентов с наличием СО и без него. Тест Манна–Уитни, U-тест и критерий χ^2 использовали для сравнительного анализа. Для оценки влияния СО на вероятность потери БМО выполнялся Ландмарк-анализ.

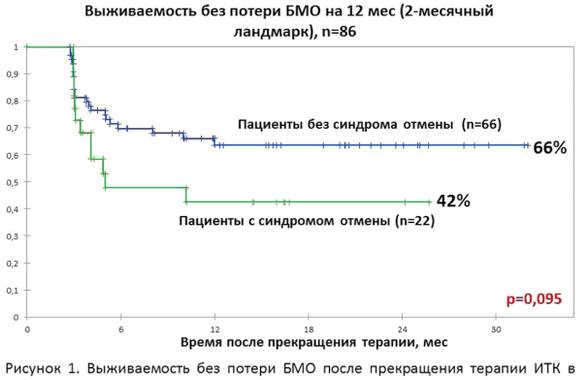


Рисунок 1. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК в зависимости от наличия синдрома отмены (ландмарк-анализ на 2 месяца отмены)

Результаты и обсуждение. СО наблюдался у 41 (42%) из 98 пациентов. Терапия перед отменой у больных с СО: иматиниб n=31, ИТК 2 поколения n=10 (нилотиниб — 9, дазатиниб — 1). Me времени до появления СО составила 2 мес (1–7 мес). Болевой синдром впервые возник у 29 (71%) и усилился у 12 (29%) больных в период наблюдения без терапии. Артралгии, миалгии, оссалгии или их сочетание наблюдались у 19 (46%), 2 (5%), 1 (2,4%) и 17 (41%) больных соответственно. Болевой синдром 1–2-й степени был у 39 (95%), 3 степени — у 2 (5%) больных. СО разрешился у 37 (90%) больных: у 33 в период наблюдения без терапии, у 4 после возобновления терапии ИТК вследствие потери БМО. Me продолжительности СО составила 5 мес (1–25 мес). Терапия СО потребовалась 21 (51%) больному: НПВС и кортикостероиды получали 19 и 2 пациента соответственно. Старший возраст (p = 0,039) и большая длительность терапии ИТК (p = 0,001) были ассоциированы с развитием СО; другие факторы были незначимы (табл. 1). Для проведения Ландмарк-анализа была выбрана точка 2 мес после отмены лечения, учитывая, что к этому сроку у большинства больных уже проявился СО, а ремиссия сохранялась (Me времени до потери БМО=3 мес, мин-макс 1–21 мес). Выживаемость без потери БМО к 12 мес составила 66 и 42% у больных без СО и имевших СО соответственно (p=0,095; рис. 1).

Заключение. СО наблюдался у 42% пациентов, участвующих в протоколе КА. Более длительная терапия ИТК перед отменой и старший возраст больных были ассоциированы с развитием СО. Взаимосвязи СО с развитием молекулярного рецидива не выявлено.

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от наличия синдрома отмены

Параметры	Пациенты с синдромом отмены	Пациенты без синдрома отмены	Значение p
Всего больных , n (%)	41 (42)	57 (58)	
Возраст, Me (мин-макс), годы	52 (24–80)	43 (23–79)	0,039
Женщины, n (%)	25 (61)	24 (42)	0,067
Высокий риск Sokal: n (%)	3 (7)	9 (16)	0,18
Вес, Me (мин-макс), кг	73 (45–119)	78 (49–123)	0,119
ИМТ, Me (мин-макс)	25,7 (18–36)	26 (17–38)	0,622
Длительность терапии ИТК, Me (мин-макс), мес	119 (40–194)	86 (34–160)	0,001
Наличие заболеваний опорно-двигательной системы в анамнезе, n (%)	19 (46)	17 (30)	0,1

Петрова Л. М., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Ребриков А. Н.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ДАННЫЕ ОТДЕЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИИ ГБУЗ «ИОКБ»

Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) у беременных редкая клиническая ситуация, требующая персонифицирующего подхода, выбора химиотерапевтического лечения, дающего возможность пролонгировать беременность и достичь ремиссии ОЛ. Выбор тактики ведения зависит от срока гестации, состояния пациентки и плода.

Цель работы. Проанализировать опыт лечения больных ОЛ, диагноз которым установили во время беременности.

Материалы и методы. За период 2000–2019 гг. получили лечение 4 женщины с впервые выявленным ОЛ и беременностью на сроках гестации от 9 до 26 недель (I триместр — 1, II триместр — 3) в возрасте от 21 до 36 лет (медиана возраста 28,5 лет); у 1 пациентки диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) на сроке 9 нед, у 2 — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) на сроке 19 и 26 нед, у 1 — острый монобластный лейкоз (ОМЛ) на сроке 21 нед. Тактика ведения пациенток проводилась согласно алгоритмам, разработанным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. В одном из четырех случаев диагностики ОЛ во время беременности проводилось пребывание беременности, в связи с ранним сроком гестации, вариантом ОЛ, требующего назначения ретиноидов, обладающих известным тератогенным эффектом. Троим пациенткам с дебютом ОЛ во II триместре беременности проводилась ХТ и к моменту родоразрешения достигнута ремиссия ОЛ. В двух случаях родоразрешение проводилось в плановом порядке (пациентки с ОЛЛ) на фоне восстановления кроветворения (1 — через естественные родовые пути, 1 — методом кесарева сечения по акушерским показаниям). В одном случае — самостоятельные срочные роды в период глубокой миелодепрессии после курса консолидации (пациентке с ОМЛ). Срок беременности на момент родоразрешения после ХТ составил в среднем 35 (34—37) нед. Все дети, родившиеся у данных пациенток живы, без отклонений в развитии. На момент написания работы у троих пациенток сохраняется ремиссия (период наблюдение от 24 до 126 мес, медиана — 72 мес). У одной пациентки (ОЛЛ) диагностирован ранний химиорезистентный костномозговой рецидив, послуживший причиной смерти больной. Следует отметить, что протокол ХТ у данной пациентки прерывался неоднократно в связи с выраженной миелодепрессией и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Заключение. Лечение ОЛ у беременных, требует особого индивидуального, мультидисциплинарного подхода — поиска оптимального решения для матери и ребенка, выбора химиотерапевтической, с учетом значимых побочных эффектов химиопрепаратов на фоне беременности, ее возможного влияния на плод и акушерской тактик. Цель лечения пациентки — сохранение двух жизней, матери и ребенка.

Пилунов А. М., Романюк Д. С., Шмелев А. В., Шитиков С. А., Хмелевская А. А., Вагида М. С., Кирюхин Д. О., Дианов Д. В., Ефимов Г. А.

МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рецидив лейкозов развивается у трети пациентов после полностью HLA-совместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к высокой смертности. Терапевтический эффект трансплантации во многом зависит от иммунного ответа лимфоцитов донора на минорные антигены гистосовместимости (МАГ) — эндогенные полиморфные пептиды, представленные на молекулах HLA. МАГ ACC-1Y и HA-1 представляются частыми аллелями HLA и кодируются генами, преимущественно экспрессируемыми в гемопоэтической ткани. Таким образом, лимфоциты, специфичные к этим МАГ, представляют интерес как способ терапии лейкозов. Ранее, нами были показаны эффекторные свойства CD8+ Т-клеток модифицированных ТКР, специфичным к ACC-1Y (Пилунов и др., 2019, Мол. биол.).

Цель работы. Разработка метода клеточной терапии лейкозов на основе адоптивного переноса генетически модифицированных Т-лимфоцитов, специфичных к минорным антигенам гистосовместимости.

Материалы и методы. Т-клеточные рецепторы, специфичные к МАГ, были получены из антиген-специфичных экспансий лимфоцитов с аутологическими дендритными клетками здоровых доноров. Восемь HA-1-специфичных Т-клеточных рецепторов (ТКР) были отобраны для дальнейшего анализа. Был разработан лентивирусный вектор, позволяющий быстрое клонирование любого ТКР и селективного маркера, с целью дальнейшего функционального скрининга панели ТКР. Для оценки эффекторных качеств ТКР были использованы лимфоциты, не имеющие собственного ТКР и отвечающие сигналом от флуоресцентных белков при стимуляции трансгенного ТКР (Rosskopf et. al, 2018, Oncotarget). Данные клетки были трансдуцированы 8 различными лентивирусными векторами, несущими трансгенный ТКР, специфичный к HA-1 и корецептор CD8. Трансгенные культуры окрашивали рекомбинантным тетрамеризованным комплексом пептид — HLA-A*02:01, несущим флуоресцентный краситель APC или PE. Также трансдуцированные клетки инкубировали с культурой моноцитов, нагруженных синтетическим пептидом HA-1. Специфический сигнал от ТКР в распознавших антиген лимфоцитах детектировали методом проточной цитофлуориметрии по сигналу от зеленого флуоресцентного белка. Чтобы предотвратить образование гетеродимеров эндогенного и трансгенного ТКР, нами была разработана стратегия нокаута эндогенного ТКР системой CRISPR/Cas. Производили нокаут генов констаных цепей ТКР (TRAC и TRBC1/2), рибонукулеопротеиновые комплексы Cas9 доставляли в клетки путем электропорации. В константные цепи трансгенного ТКР были введены синонимичные мутации, препятствующие их разрезание белком Cas9.

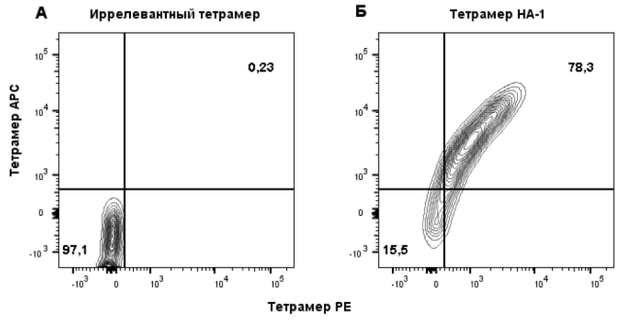


Рисунок 1. Окраска трансдуцированной специфичным к HA-1 культуры лимфоцитов тетрамером HLA-A*02:01 с иррелевантным пептидом (А) и тетрамером с пептидом HA-1 (Б).

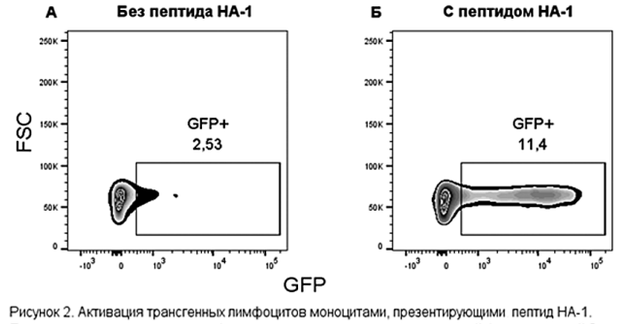


Рисунок 2. Активация трансгенных лимфоцитов моноцитами, презентирующими пептид HA-1. При распознавании антигена лимфоцит начинает экспрессировать зеленый флуоресцентый белок (GFP). Флуоресценция детектируется при инкубации с клеткаим, презентирующими экзогенный пептид HA-1 (Б) и превышает флуоресценцию от неспецифической активации (А).

Результаты и обсуждение. Из культур репортерных лимфоцитов, трансдуцированных 8 различными ТКР, потенциально специфичными к HA-1, -3 продемонстрировали специфическое связывание с рекомбинантными комплексами пептид –HLA-A*02:01 (рис. 1) и специфический ответ на презентирующие экзогенный пептид моноциты (рис. 2). Эффективность нокаута CRISPR/Cas на клетках Jurkat E6-1 составила 60% (рис. 3).

Заключение. Лимфоциты, модифицированные ТКР, специфичными к МАГ, специфически распознают презентирующие антиген клетки и представляют интерес как метод терапии лейкозов. Работа поддержана грантом РФФИ 19-29-04156.

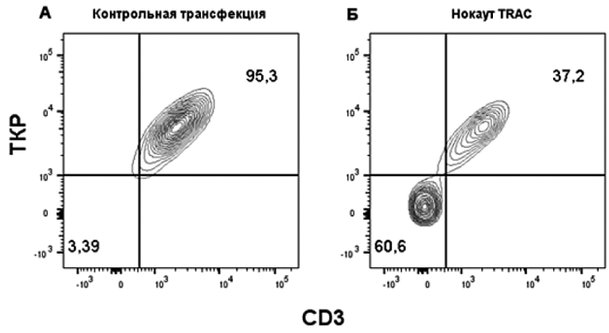


Рисунок 3. Нокаут ТКР в лимфоцитах линии Jurkat E6-1. Контрольная трансфекция с PBS (А) и рибонуклеопротеиновыми комплексами (Б)

Пирогова О. В., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Дарская Е. И., Бабенко Е. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. В современной практике у значительной доли взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) выполняется аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ). Технология алло-ТКМ совершенствуется, поэтому необходимо оценить результаты и факторы, влияющие на исходы алло-ТКМ у пациентов с ОЛЛ.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТКМ у пациентов с ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 344 пациента с ОЛЛ в возрасте от 18 до 61 года, получивших алло-ТКМ с 1994 по 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Алло-ТКМ в 1-й ремиссии выполнена у 35,5%, во 2-й — у 30,8%, в 3-й и более — 11%, в рецидиве — у 22,7%. Алло-ТКМ от родственного донора — 24,7%, от неродственного донора — 60,7%, от гаплодонора — 14,8%.

Результаты и обсуждение. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 47,9%, в 1-й ремиссии — 74,4%, во 2-й — 53,8%, в 3-й и более — 34,2%, в рецидиве — 6,4%, p<0,0001. В многофакторном анализе влияние оказывали: статус заболевания (ОР=1,804, 95% ДИ 1,488–2,188, p<0,0001), алло-ТКМ, выполненные до 2010 г. (ОР=0,547, 95% ДИ 0,315–0,948, p=0,03), острая реакция «трансплантат против хозяина» 2–4 ст. (РТПХ) (ОР=2,376, 95% ДИ 1,471–3,838, p=0,0004), хроническая РТПХ (ОР=0,443, 95% ДИ 0,275–0,713, p=0,0008). 5-летняя безрецидивная выживаемость (ВБР) — 38,9%, в 1-й ремиссии — 62,8%, во 2-й — 43,2%, в 3-й и более — 23,7%, в рецидиве — 3,8%, p<0,0001. По данным на ВБВ влияли: статус заболевания (ОР=1,799, 95% ДИ 1,514–2,138, p<0,0001) и хрРТПХ (ОР=0,458, 95% ДИ 0,304–0,692, p=0,0002). 5-летняя выживаемость без рецидива и РТПХ составила 29,8%. Кумулятивная частота рецидивов (ЧР) — 32,3%, в 1-й ремиссии — 24%, во 2-й — 26,9%, в 3-й и более — 34,2%, в рецидиве — 51,3%, p<0,0001, отрицательно влияли на ЧР — статус заболевания (ОР=1,695, 95% ДИ 1,173–2,434, p=0,009) и наличие минимальной остаточной болезни до ТКМ (ОР=3,116, 95% ДИ 1,734–5,532, p=0,0002), риск рецидива был ниже при развитии острой и хронической РТПХ (ОР=0,297, 95% ДИ 0,109–0,682, p=0,01 и ОР=0,429, 95% ДИ 0,205–0,839, p=0,02 соответственно). 5-летняя трансплантационная летальность составила 28,8%, в 1-й ремиссии — 13,2%, во 2-й — 29,1%, в 3-й и более — 42,1%, в рецидиве — 45,8%, p<0,0001. Факторы, определяющие плохой прогноз: тип донора (ОР=1,648, 95% ДИ 1,07–2,611, p=0,03), статус заболевания (ОР=1,81, 95% ДИ 1,157–1,651, p=0,0004), развитие оРТПХ (ОР=2,184, 95% ДИ 1,419–3,348, p=0,0003), фактором хорошего прогноза стало использование профилактики РТПХ с посттрансплантационным циклофосфамидом (ПЦФ) (ОР=0,595, 95% ДИ 0,35–1,008, p=0,03).

Заключение. Выполнение алло-ТКМ у пациентов с ОЛЛ наиболее эффективно в 1–2-й ремиссии. Ухудшение результатов алло-ТГСК в продвинутых стадиях в первую очередь связано с трансплантационной летальностью и кумулятивной токсичностью терапии.

Пономаренко Е. А., Игнатова А. А., Хисматуллина Р. Д., Ларин С. С., Щербина А. Ю., Масчан А. А., Новичкова Г. А., Пантелеев М. А.

СРАВНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Известно, что новорожденные имеют более низкую функциональную активность тромбоцитов, чем взрослые. Однако данные о функции тромбоцитов детей более старшего возраста немногочисленны, а их результаты противоречивы.

Цель работы. Оценить функцию тромбоцитов детей в возрасте от нескольких месяцев до 18 лет и сравнить ее с функцией тромбоцитов взрослых.

Материалы и методы. Венозную кровь собирали в пластиковые вакуумные пробирки с 3,8% цитрата натрия 20 мкл крови разводили 1:20 в буфере Тирода. Тромбоциты активировали смесью коллаген-подобного пептида (1,25 мкг/мл), пептида, активирующего рецептор тромбина (12,5 мкМ) и 2,5 мМ $CaCl_2$. Определяли прямое светорассеяние (FSC), боковое светорассеяние (SSC), связывание CD42b-PE, CD61-PE, CD62P-Alexa Fluor 647, PAC-1-FITC, annexin V-Alexa Fluor 647 и уровень выброса мепакрина.

Результаты и обсуждение. Анализировали функциональную активность тромбоцитов здоровых детей в возрасте до 5 лет (n=9), от 6 до 10 лет (n=17), от 11 до 18 лет (n=25) и здоровых взрослых (n=34). В покое не было разницы в уровне экспрессии PAC-1 между детьми и взрослыми. Активационный ответ у детей в возрасте от 11 до 18 лет был выше, чем у взрослых. В покое уровень экспрессии CD42b у детей в возрасте от 11 до 18 лет был выше, чем у взрослых. Однако при стимуляции разница между детьми и взрослыми отсутствовала. Прокоагулянтная активность тромбоцитов детей в возрасте от 6 до 10 лет была выше, чем у взрослых в покое и после активации. Тромбоциты детей в возрасте до 5 лет содержали меньше плотных гранул, а также имели более низкие индекс дегрануляции и степень секреции плотных гранул, чем тромбоциты взрослых. В покое уровень экспрессии CD61 у детей в возрасте до 5 лет был ниже, а у детей старшей возрастной группы — выше, чем у взрослых. Активационный ответ у детей в возрасте до 5 лет также был ниже, чем у взрослых. В покое не было разницы по уровню экспрессии CD62P. Ответ на стимуляцию у взрослых был выше, чем у детей в возрасте до 5 лет и от 11 до 18 лет. FSC и SSC у детей в возрасте до 5 лет были ниже, чем у взрослых, в покое и после активации.

Заключение. Тромбоциты детей имели более низкую функциональную активность, чем тромбоциты взрослых. Наибольшие отличия от взрослых наблюдали у детей в возрасте до 5 лет.

Попова М. О., Рогачева Ю. А., Цыганков И. В., Некрасова А. В., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Афанасьев Б. В.

ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

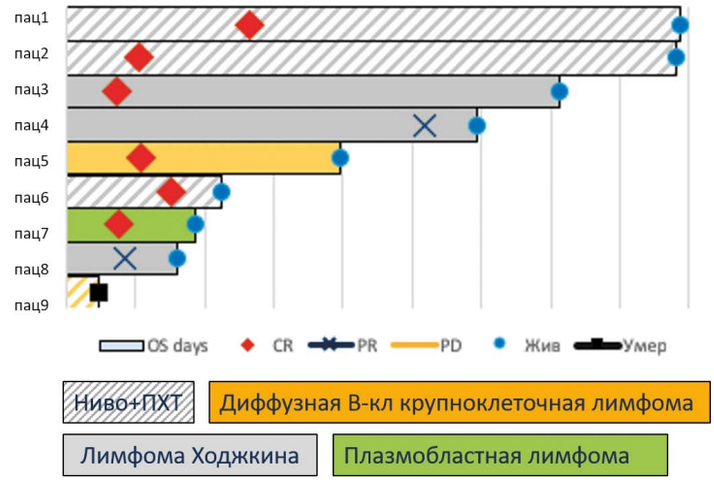
Введение. ВИЧ-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития опухолей, включая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), несмотря на применение современной антиретровирусной терапии (АРВТ). Применение АРВТ изменило подход к лечению ВИЧ-ассоциированных лимфом, позволив использовать агрессивную терапию, включающую высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Ниволумаб — препарат спасения у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (р/р) ЛХ и НХЛ, но эффективность и безопасность использования этого препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов остается неизвестным.

Цель работы. Эффективность и безопасность ниволумаба у пациентов с р/р лимфомами на фоне ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование включены девять пациентов с р/р лимфомами, которые получили терапию ниволумабом в 2017–2019 гг. Медиана наблюдения составила 397 дней (45–889). Первичной конечной точкой была оценка ответа на терапию. Вторичные точки — оценка токсичности и общая выживаемость (ОВ) в течение 12 месяцев от терапии ниволумабом. Common Terminology Criteria for Adverce Events (CTCAE 4.0) были использованы для оценки токсичности и IRAE для иммуноопосредованных осложнений. Критерии LYRIC использовались для оценки ответа по ПЭТ-КТ.

Результаты и обсуждение. Основные характеристики исследуемой популяции и результаты представлены на рисунке 1. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 3 (2–4). Четыре пациента получали сниженные дозы ниволумаба в качестве монотерапии [NCT03343665], медиана курсов составила 12 (7–12), 5 пациентов получали комбинацию с бендамустином и гемцитабином [NCT03259529], медиана количества курсов составила 4 (3–11). Медиана количества CD4 + клеток на момент начала терапии ниволумабом — 382 кл/мкл (45–560). Один пациент не получал АРВТ из-за острой почечной недостаточности (креатинин 680 мкмоль/л). Только у восьми пациентов проведена объективная оценка ответа, один пациент умер до проведения ПЭТ-КТ, после 2 курсов ниволумаба. Общий ответ получен у 89% пациентов, медиана наблюдения составила 104 дня (73–517). Полный ответ (ПО) составил 67% при медиане наблюдения 107 дней (75–265). Значимых нежелательных явлений не было зарегистрировано. Общая выживаемость (ОВ) 12 месяцев составила 89,9%.

Заключение. У пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами, получивших терапию ниволумабом, общий ответ получен в 89% случаев; ОВ 12 месяцев составила 89,9%. Иммуноопосредованные осложнения не были зарегистрированы. Предварительные данные показывают, что применения ниволумаба у пациентов с р/р лимфомами на фоне ВИЧ является эффективным и безопасным методом терапии.



Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Масликова У. В., Михальцова Е. Д., Васильева В. А., Королева О. М., Конова З. В., Дмитрова А. А., Довыденко М. В., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Масчан М. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РЕКОНСТИТУЦИЯ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Т-клетки памяти представляют собой гетерогенную популяцию иммунокомпетентных клеток, реализующих вторичный иммунный ответ, в том числе и противоопухолевый. Восстановление адаптивного иммунитета лежит в основе реакции «трансплантат против опухоли», которая обеспечивает биологическое излечение больных острыми лейкозами.

Цель работы. Изучить реконституцию субпопуляций Т-клеток памяти костного мозга у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование включили 65 больных острыми лейкозами, после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Для анализа реконституции Т-клеток памяти мы использовали нативные образцы костного мозга пациентов на +30, +60, +90, +180 дни после алло-ТГСК. С помощью метода многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA) мы определили субпопуляции Т-клеток памяти: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) — CD45R0-CCR7+CD28+; Т-клетки центральной памяти (Tcm) — CD45R0+CCR7+CD28+; Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) — CD45R0+CCR7-CD28+; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) — CD45R0+CCR7-CD28-; Т-терминальные эффекторы (Tte) — CD45R0-CCR7-CD28-. Для оценки различий между тремя независимыми выборками использовали критерий Краскела–Уоллиса. Значение $p<0,05$ считали статистически значимым. Весь анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23 (IBM, Chicago, Ill., USA).

Результаты и обсуждение. Количество CD4+ и CD8+ Tnv+Tscm, Tcm, Ttm, Tem, Tte костного мозга у больных на +30, +60, +90, +180 дни достоверно не отличалось в зависимости от варианта профилактики острой РТПХ. Восстановление субпопуляций Т-клеток памяти костного мозга показано на рисунке 1.

Заключение. Характерной чертой адаптивного иммунного ответа является способность Т-клеток памяти к пролиферации в костном мозге и быстрой реализации эффекторной функции в ответ на повторное попадание антигена. Как видно из рисунка 1, у пациентов после трансплантации алогенных гемопоэтических стволовых клеток на ранних сроках после трансплантации (+1...+6 месяцев) в костном мозге преобладают Т-клетки эффектроного пула (Ttm, Tem, Tte), в то время как количество клеток памяти Tcm и наивных Т-клеток (Tnv+scm) остается редуцированным. При этом реконституция субпопуляций Т-клеток памяти костного мозга достоверно не зависит от совместимости пары донор/реципиент и проводимой профилактики острой РТПХ. По всей видимости, восстановление адаптивного иммунитета за счет функционально зрелых Т-клеток-эффекторов отражает механизм гомеостатической пролиферации, который является ведущим механизмом реконституции Т-клеточного звена в первые месяцы после трансплантации.

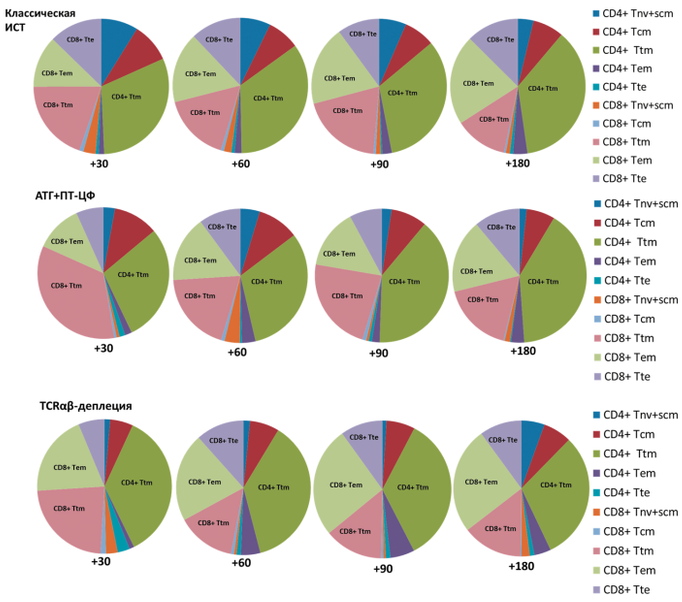


Рисунок 1. Восстановление субпопуляций Т-клеток памяти костного мозга у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Классическая ИСТ (n=32)	АТГ+ПТ-ЦФ (n=18)	TCRαβ-деплеция (n=15)
Медиана возраста, лет	33 (20–61)	36 (23–58)	22 (17–57)
М/Ж	15/17	12/6	6/9
ОМЛ ОЛЛ	23 9	10 8	8 7
Статус заболевания Ремиссия Рецидив	 30 2	 18 -	 15 -
Режим кондиционирования MAC RIC АТГ	 9 23 32	 3 15 18	 8 7 -
Источник трансплантата СКК (Me -5x10⁶/кг CD34+) КМ (Me TNC - 3,27x10⁸/кг)	 15 17	 15 3	 - 15
Вариант алло-ТГСК: Родственная гаплоидентичная Родственная частично совместимая Неродственная частично совместимая Неродственная полностью совместимая Родственная полностью совместимая	 - - - 19 13	 5 1 12 - -	 15 - - - -
Острая РТПХ, II-IV степени	13/32 (40,6%)	3/18 (16,7%)	3/15 (20%)
Рецидив после алло-ТГСК	7/32 (21,9%)	3/18 (16,7%)	3/15 (20%)

Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Кострица Н. С., Васильева В. А., Гаврилина О. А., Мангасарова Я. К., Сычевская К. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Кравченко С. К., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б.

АНАЛИЗ ПРОФИЛЕЙ КОРОТКИХ ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

Введение. Профиль коротких тандемных повторов (STR-профиль) уникален для каждого человека и стабилен в течение его жизни. Однако генетическая нестабильность опухолевых клеток может приводить к изменению STR-профиля опухоли относительно здоровой ткани. Значение изменения STR-профиля опухолевых клеток при гемобластозах для определения тактики терапии и прогноза заболевания на настоящий момент не определено и представляет несомненный интерес для исследования.

Цель работы. На когорте пациентов с разными видами гемобластозов исследовать значимость анализа STR-профиля опухолевой ДНК пациента для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

Материалы и методы. В исследуемую когорту вошли 116 пациентов с гемобластозами, из них 27 больных ОМЛ, 53 больных ОЛЛ, 36 пациентов с В-клеточными лимфомами (23 пациента с ПМВКЛ, 7 пациентов с ФЛ и 6 пациентов с ДВККЛ), получающих терапию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ДНК клеток опухоли и контроля (буккальный эпителий того же пациента или ДНК из костного мозга, или периферической крови пациента в состоянии клинико-гематологической ремиссии), выделяли согласно стандартному протоколу. STR-профили ДНК получали методом мультиплексной ПЦР с использованием набора праймеров к 19 STR-локусам и локусу амелогенина человека COrDIS Plus («Гордиз», Москва) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе ABI 3130 (Thermofisher Scientific, USA). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) ДНК с выявленной потерей гетерозиготности (ПГ) в STR-локусах был выполнен на базе лаборатории молекулярной патологии «Геномед» с использованием системы «Геноскан 3000».

Результаты и обсуждение. Мы наблюдали потерю одного из пары маркеров в гетерозиготных STR-локусах в 15–25% случаев острых лейкозов *de novo* и в 65–70% случаев у пациентов с рецидивами лейкоза. ХМА показал наличие однородительской дисомии плеча или всей хромосомы с ПГ и нормальным кариотипом. В ДНК из биоптатов первичных В-клеточных лимфом потеря гетерозиготности наблюдалась значительно чаще, в 50–60% случаев. Кроме того, в 30% исследуемых образцов В-клеточных лимфом мы увидели изменение длины одного или нескольких STR-маркеров, EMAST (elevated microsatellite alteration at selected tetranucleotides), возникающее при дефиците ряда ферментов комплекса репарации ДНК.

Заключение. Анализ STR-профиля опухоли дополняет данные цитогенетического анализа, а также выявляет аномальный кариотип в случае отсутствия митозов в клетках образца. Потеря гетерозиготности при нормальном кариотипе опухоли выявляет феномен однородительской дисомии, причину перехода онкогенных соматических мутаций в гомозиготную форму. EMAST как вариант микросателлитной нестабильности практически не изучен при В-клеточных лимфомах, но в перспективе может быть использован как предиктор эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
Работа выполнена при поддержке Ракфонда, грант № 5/2019.

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Лепик К. В., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Развитие современных методов терапии, таких как ингибиторы контрольных точек и конъюгат антител с лекарственными препаратами открыло новую эру противоопухолевой терапии. Несмотря на большое количество публикаций о терапии с использованием анти PD-1 антител и брентуксимаб ведотина (БВ) для терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), риск инфекционных осложнений в данной группе пациентов остается неизученным.

Материалы и методы. С 2012 по 2018 год в НИИДОГиТ 287 пациентов с р/р ЛХ получали терапию спасения с использованием ниволумаба (ниво) (n=112) и БВ (n=175). В группе ниво и в группе БВ

медиана возраста составила 31 и 27 лет соответственно; медиана линий химиотерапии перед назначением новых агентов составила 6 (1–9) и 5 (1–12). Медиана курсов терапии составила 20 (1–30) в группе ниво и 4 (1–16) в группе БВ с медианой наблюдения 3 года. В анализе учитывались только микробиологически подтвержденные инфекционные эпизоды, инвазивные микозы (ИМ) согласно критериям EORTC/MSG 2008. В исследование были включены инфекционные эпизоды, которые развились в течение года после последнего введения препарата и были ограничены датой аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клтеок (ТГСК).

Результаты и обсуждение. Частота инфекционных эпизодов у пациентов с р/р ЛХ при терапии ниво составила 9,8%, БВ — 11,4%. У 26 пациентов с р/р ЛХ в течение терапии ниво и БВ был выявлен 31 инфекционный эпизод: бактериальные инфекции — 35,5% (n=11), вирусные инфекции — 35,5% (n=11), и ИМ — 29% (n=9). Частота бактериальных инфекций в группе ниво составила 6%, в БВ — 3,4% (p=0,19). Главным этиологическим агентом была *Klebsiella pneumonia* (45%), основным сайтом инфекции — толстый кишечник (60%). Частота вирусных инфекций составила 5,3% в группе ниво и в 2,8% в группе БВ (p=0,28). Основной возбудитель — ЦМВ (90%), в 100% случаев — без поражения органов-мишеней (только реактивация). Частота ИМ в группе ниво составила 3,2%, в группе БВ — 2,8% (p=0,30). Основной возбудитель ИМ *Aspergillus spp.* (100%), легкие — основной орган поражения (100%). Медиана дня развития инфекционного эпизода составила 98 дней (12–365) после первого введения ниволумаба, и 144 дня (33–363) после первого введения БВ. Первичная химиорезистентность до терапии ниволумабом является единственным фактором риска развития инфекционных осложнений в течение терапии ниволумабом р/р ЛХ (p=0,029). Общая выживаемость (ОВ) 1 год после первого введения ниволумаба составила 96,5%, в группе БВ — 72,1%. Только один смертельный исход может быть отнесен к атрибутивной летальности в группе ниво.

Заключение. Инфекционные эпизоды на фоне терапии ниво и БВ развились в 10,8% пациентов с р/р ЛХ. Первичное химиорезистентное течение лимфомы Ходжкина до терапии ниволумабом было единственным фактором риска для развития инфекционных осложнений.

Романюк Д. С., Хмелевская А. А., Дроков М. Ю., Ефимов Г. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исход трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) зависит от взаимодействия лимфоцитов донора с клетками реципиента. Из-за генетических различий аутоантигены пациента могут быть распознаны лимфоцитами донора как чужеродные. Это приводит к реакции «трансплантат против хозяина». Различия в генах гемопоэтической ткани могут снижать вероятность рецидива, патогенный клон атакуется в ходе реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). Такие антигены называются минорными антигенами гистосовместимости (МАГ) (Bleakley et al., 2011). Интенсивность иммунного ответа зависит от целого ряда регуляторных механизмов в том числе иммунных контрольных точек (ИКТ), таких как CTLA-4 и PD-1. Полиморфизмы в генах ИКТ также могут оказывать влияние на исход ТГСК (Gallardo et al., 2017). Типирование донора и пациента по генам МАГ и ИКТ позволит предсказать развитие аллогенного иммунного ответа, его мишени и тем самым исход трансплантации.

Цель работы. Изучить распределение иммуногенных несоответствий донора и реципиента по МАГ, а также влияние полиморфизма гена ИКТ *CTLA4* у донора на иммунный ответ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. ДНК получали из образцов периферической крови участников регистра доноров костного мозга «НМИЦ гематологии», а также пар донор — реципиент, прошедших алло-ТГСК. Были выбраны 20 ранее описанных полиморфизмов МАГ и один полиморфизм гена *CTLA4*. Для генотипирования использовался разработанный метод аллель-специфичной ПЦР в реальном времени (АС-ПЦР-РВ) (Romaniuk et al., 2019). Для гена CTLA4 было генотипировано 102 донора ГСК. Трехлетнюю выживаемость и вероятность развития рецидива после алло-ТГСК рассчитали по методу Каплана–Мейера для 33 пациентов с острыми лейкозами. Анализ проводили в программах GraphPad и RStudio.

Результаты и обсуждение. Данные 365 образцов использовали для расчета частот аллелей МАГ. Сравнение с данными проекта «1000 геномов» показало, что для большинства МАГ частоты совпадают с частотами в европейской популяции (Романюк и др., 2019). С учетом частот, и данных тканевой экспрессии, МАГ LB-NDC80-1P, LB-NDC80-1A, LB-CCL4-1T и HA-1 предложены как перспективные для терапии рецидивов после алло-ТГСК. Также рассчитано ожидаемое количество иммунных несоответствий в родственных и неродственных HLA-совместимых парах донор — реципиент, оно совпало с наблюдаемым для 20 родственных и неродственных пар и составило 2,05 и 4,65 различия соответственно. Кроме того, было показано, что после HLA-совместимой неродственной алло-ТГСК, генотип AA полиморфизма c.49A>G гена ИКТ *CTLA4* у донора связан со значимым снижением эффективности иммунного ответа при острых лейкозах. Это проявляется в снижении безрецидивной выживаемости (12,7% против 62,8% у группы с генотипами GG или AG) и повышенной вероятностью развития рецидива равной 83,7%, для других генотипов вероятность 29,3% (Д. Романюк и др., 2019).

Заключение. Разработанный метод типирования может использоваться для определения вероятности развития осложнений после алло-ТГСК и подбора мишеней для иммунотерапии рецидивов после алло-ТГСК. Работа поддержана грантом РНФ № 17-15-01512.

Рудакова Т. А., Кулагин А. Д., Моисеев И. С., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Певцов Д. Э., Дарская Е. И., Бондаренко С. Н., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Афанасьев Б. В.

ТЯЖЕЛАЯ ГИПОФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

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

Введение. Тяжелая гипофункция трансплантата (тГФТ) является жизнеугрожающим осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На функцию трансплантата влияет широкий спектр факторов до и после алло-ТГСК, что затрудняет терапевтический выбор.

Цель работы. Проанализировать спектр потенциальных причин и оценить эффективность разных методов терапии тГФТ.

Материалы и методы. В анализ вошли 103 пациента (медиана возраста 32 года, 18–63; М59, Ж44) с тГФТ после алло-ТГСК по поводу различных заболеваний крови от HLA-совместимого родственного (20), неродственного (71) и гаплоидентичного донора (12). Критерии тГФТ: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $<0{,}5\times10^9$/л, и/или тромбоциты (Тр) $<20\times10^9$/л, и/или гемоглобин (Гем) <70 г/л после приживления, полный или стабильный смешанный донорский химеризм >90%, отсутствие рецидива, отторжения трансплантата и острой РТПХ III–IV ст. На основании связи развития тГФТ с посттрансплантационными осложнениями за последние 4 недели выделены варианты, ассоциированные с: 1) вирусными инфекциями; 2) сепсисом; 3) эндотелиопатиями; 3) иммунной цитопенией; 5) сочетанием нескольких факторов. Для лечения тГФТ в монорежиме или в различных комбинациях применялись противовирусные препараты (ПВП), факторы роста (ФР) и агонисты рецептора тромбо-

поэтина (АР-ТПО), ритуксимаб, трансфузии донорских лимфоцитов (ТДЛ), повторные трансфузии CD34+ клеток («буст»). В анализ не вошли данные проспективного исследования РА-ТПО. Критерии общего ответа на терапию (ОО): Тр >20×10⁹/л, и/или АЧН ≥0,5×10⁹/л и/или Гем >70 г/л. Кумулятивная частота ОО оценивалась на день 100 от начала терапии с учетом конкурирующих рисков (рецидив, смерть).

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота ОО составила 28, 40, 50 и 90% при использовании сопроводительной терапии, ФР, ПВП и ритуксимаба соответственно (p=0,116). Эффективность комбинированной терапии в зависимости от ведущего метода составила: 40, 50, 50 и 87% для ИДЛ, ритуксимаба, АР-ТПО и «буст» соответственно (p=0,295). Потенциальные причины тГФТ и ответ на варианты терапии представлены в таблице 1. Преобладала поствирусная тГФТ (n=55, 53%) и комбинация факторов (n=25, 24%). В монорежиме были эффективны ПВП и ритуксимаб, остальные варианты терапии представлены единичными случаями. ОО на фоне комбинированной терапии был достигнут в 22 случаях (69% среди ОО). При этом ФР играли наибольшую роль при поствирусной тГФТ.

Заключение. Проведенный анализ выявил преобладание поствирусной и комбинированной тГФТ, а также сложность выбора определенной тактики терапии при разных вариантах тГФТ. Эффективность отдельных вариантов лечения может зависеть от этиологии тГФТ.

Таблица 1. Потенциальные причины тГФТ и ответ на различные варианты терапии

Факторы	n (%)	Ответ на терапию, n (%)
Потенциальные причины тГФТ		
Вирусная инфекция	55 (53)	30 (54)
Сепсис	7 (7)	2 (28)
Эндотелиопатия	4 (4)	1 (25)
Иммунная	12 (12)	7 (58)
Комбинация причин	25 (24)	14 (56)
Варианты лечения		
Монотерапия: факторы роста противовирусные препараты АР-ТПО ритуксимаб ТДЛ «буст»	 21 (20) 22 (21) 1 (1) 6 (6) 1 (1) 2 (4)	 8 (38) 11 (50) 1 (100) 5 (83) 1 (100) 1 (50)
Комбинированная терапия	32 (31)	22 (69)
Сопроводительная терапия	18 (18)	5 (28)

Саломашкина В. В., Гончарова М. В., Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Сергеева А. М., Познякова Ю. М., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И.

МУТАЦИОННЫЙ СКРИНИНГ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ФИБРИНОГЕНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нарушения свертываемости крови, вызванные недостатком или нарушением структуры фибриногена, могут иметь наследственный или приобретенный характер и подразделяются на а-, гипо-, дис- и гиподисфибриногенемию. Наследственные нарушения вызываются мутациями в генах субъединиц фибриногена — FGA (α-цепь фибриногена), FGB (β-цепь), FGG (γ-цепь).

Цель работы. Данное исследование посвящено анализу мутаций в генах, кодирующих фибриноген (FGA, FGB, FGG), для пациентов, чьи клинические показатели позволяли подозревать гипо-, дис- или афибриногенемию.

Материалы и методы. В исследование были включены 23 неродственных пациента на основании клинических и коагулогических показателей (активность фибриногена (г/л), время коагуляции). Поиск мутаций осуществлялся методом секвенирования по Сэнгеру всех функционально значимых фрагментов каждого из трех генов.

Результаты и обсуждение. Мутации в генах фибриногена выявлены у 18 из 23 пациентов. В общей сложности было найдено 13 различных дефектов. Замена в последнем нуклеотиде экзона 6 AAG>AAA (Lys222Lys) гена FGG, нарушающая сплайсинг, встретилась у 4-х пациентов, миссенс-мутация Arg301Cys в том же гене — у 3-х, остальные 11 мутаций были уникальны. По генам мутации распределились следующим образом: FGG — 7 (с учетом мажорных — у 12 из 18 пациентов), FGB — 4 и FGA — 2. У двух пациентов мутации были выявлены в гомозиготном состоянии (афибриногенемия), у остальных — в гетерозиготном (гипо/дисфибриногенемия). Из 13 идентифицированных мутаций 8 являются новыми (FGB — Tyr172Asp, Pro192Thr, Gln283Arg, Leu332Arg; FGG — Lys222Lys, Thr264Pro, Cys365Ser, c.501 del243 nt). Патогенность найденных новых миссенс-мутаций подтверждена результатами обработки в программах MutationTaster2, FATHMM, PROVEAN, SIFT, PolyPhen-2. У 5 пациентов с подозрением на гипо/дисфибриногенемию ни в одном из трех генов никаких нарушений обнаружено не было. Статистическая обработка данных коагулогических тестов выявила достоверные различия в активности фибриногена и длительности ТВ между группами пациентов с подтвержденной и исключенной наследственной формой заболевания. Уровень активности фибриногена, несмотря на большую вариабельность последовательных измерений, продемонстрировал достаточно узкий коридор перекрывания между этими группами пациентов — 1,23–1,43 г/л, т.е. ни у одного пациента с найденными мутациями не было выявлено уровня активности фибриногена выше 1,43 г/л и ни у одного пациента без мутаций не было выявлено активности фибриногена ниже 1,23 г/л.

Заключение. Спектр мутаций в генах фибриногена в российской популяции, по всей вероятности, весьма разнообразен и имеет свои особенности, поскольку 8 из 13 найденных нарушений оказались новыми, в том числе и мутация сплайсинга Lys222Lys в гене FGG, являющаяся одной из мажорных. При подозрении на наследственную форму гипо/дисфибриногенемии генетический анализ целесообразно начинать с гена FGG, поскольку мутации в нем встречаются значительно чаще, чем в двух других генах. Дальнейшее расширение выборки может уточнить значение клинических показателей, характерных для больных с наследственными формами нарушения функции фибриногена.

Селиванова Д. С., Демидова Е. Ю., Саломашкина В. В., Познякова Ю. М., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

СПЕКТРЫ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII И XII В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственные дефициты факторов свертывания крови VII и XII (гипопроконвертенемия и болезнь Хагемана) относятся к коагулопатиям с моногенным аутосомно-рецессивным типом наследования. Изучение спектра мутаций, характерного для данной популяции, важно для разработки оптимальной стратегии генодиагностики заболевания.

Цель работы. Работа посвящена установлению спектров мутаций в генах *F7* и *F12*, характерных для российской популяции.

Материалы и методы. При помощи секвенирования по методу Сэнгера определена первичная структура всех функционально важных фрагментов генов *F7* и *F12* для 39 и 27 неродственных пациентов соответственно.

Результаты и обсуждение. Для гена *F7* общий спектр нарушений содержит 18 мутаций, одна из них, микроделеция CD 464delC, является мажорной и найдена у 21 больного (частота аллеля 36%). Для российской популяции эта мутация, вероятно, имеет монофилетическое происхождение и сцеплена с полиморфизмом Ala354Val. Аналогичные данные есть для пациентов из Словакии, где частота аллеля CD464delC; Ala354Val составляет 60% (n=42). Три мутации (CD231delTTG, Ala304Val, IVS3 +1 G>A) встретились дважды и одна (-55 C>T) трижды. Две мутации, IVS4 -1 G>A и Gly22Asp, являются новыми и не описаны ранее в мировой популяции. У большинства исследованных пациентов нарушения соответствовали показателям

активности FVII: 18 больных являлись гомозиготными носителями мутаций или компаундами (активность FVII 0,1–10%). Из 14 гетерозиготных носителей у 8 активность FVII соответствовала ожидаемой, однако для 6 пациентов была меньше 10%. Отдельную группу составили больные с генетическими нарушениями с неясным статусом. Замена в промоторной области -122 T>C, которая в опытах *in vitro* значимо снижает активность FVII, встретилась у 14 пациентов. При этом у 4 больных с активностью FVII 40–62% она была в гомозиготном состоянии при отсутствии других нарушений. Замена IVS8 +7 A>G в гомозиготном состоянии была обнаружена у пациента с активностью FVII 50%. У 2 пациентов с активностью FVII 3,3 и 12,9% генных дефектов не обнаружено. Для гена F12 выявлено 5 вариантов мутаций. Половину всех нарушений составляет мутация сплайсинга IVS13 -1 G>A (50%). Так же распространены мутации -57 G>C (34%) и -62 C>T (10%) в промоторной области гена. Мутации CD205delC и Tyr218His оказались уникальными и ранее в мировой популяции не встречались. У пациентов с двумя нарушениями в гене *F12* активность фактора значимо ниже, чем у гетерозиготных носителей (Mann–Whitney U Test p<0,01). Для шести пациентов с активностью фактора 35-57% генетических нарушений в гене *F7* выявлено не было.

Заключение. В рассмотренных генах наблюдается различный характер распределения мутаций для российской популяции. В обоих генах выделяются мажорные мутации, для гена *F12* их три (суммарно 94%), у *F7* это CD464delC, на долю которой приходится 36%. При этом большая часть спектра для гена *F7* — это мутации, выявленные у единичных пациентов. В обоих случаях встречаются пациенты, у которых снижение активности фактора не связано с нарушением в соответствующем гене.

Семенова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА (ATO) И ПОЛНОСТЬЮ ТРАНСРЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ATRA)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) больных с ОПЛ при терапии «7+3» с ATRA и AIDA составляет соответственно 80 и 82,5%. Вероятность развития рецидива — 9,7 и 12,7%. Таким образом, развитие рецидива ОПЛ у больных, получивших ХТ, требует иных методов терапии. Согласно данным литературы, использование АТО и ATRA в течение последних 20 лет является высокоэффективным и малотоксичным методом лечения рецидивов ОПЛ.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность протокола АТО+ATRA у больных с рецидивом ОПЛ после предшествующей химиотерапии.

Материалы и методы. С июля 2004 г. по ноябрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проведена терапия АТО+ATRA 19 больным (9 мужчин, 10 женщин) с рецидивом ОПЛ. Медиана возраста — 39 (27–78) лет. Морфологический рецидив ОПЛ подтвержден у 13 (68,4%), цитогенетический у 3 (15,8%), молекулярный у 1 (5,3%) и экстрамедуллярный у 2 больных (10,5%). Bcr-1-вариант транскрипта *PML-RARa* определен у 6 (31,6%), bcr-2 у 1 (5,3%), bcr-3 у 9 (47,3%), у 3 больных (15,8%) вариант не определялся. У 13 (68,4%) рецидив развился после ХТ по программе AIDA, у 5 (26,3%) после «7+3» с ATRA и у 1 больного (5,3%) после непрограммной терапии различными цитостатическими препаратами. Медиана длительности ремиссии составила 22 (3–144) мес. Протокол АТО+ATRA включает в себя 60-дн. курс индукции, а также 5 курсов 30-дн. консолидации в условиях дневного стационара. Больным с 1 морфологическим рецидивом ОПЛ в возрасте моложе 45 лет после завершения лечения при наличии мол. ремиссии запланировано выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Алло-ТГСК предусмотрена для больных в 3 и последующих ремиссиях. Всем больным, в том числе после ауто-ТГСК, предполагается выполнение поддерживающей ХТ.

Результаты и обсуждение. Медиана повышения количества лейкоцитов на фоне инд. терапии ATRA+АТО — 5,9×10⁹/л (2,7–131). С циторедуктивной целью 3 больным (15,8%) вводили Ara-C (100 мг/м²), 1 (5,3%) — идарубицин (12 мг/м²). Развитие дифференцировочного синдрома отмечалось у 3 больных (15,8%): во всех случаях проводили терапию Dexa (20 мг/сут). Инфекционные осложнения в течение индукции наблюдались у 13 (68,4%), признаки кардиотоксичности (удлинение интервала QTc) у 7 (36,8%), гепатотоксичности у 11 (57,9%), токсический панкреатит у 1 больного (5,3%). Морфологическая ремиссия достигнута после 1 инд. курса у 19 больных, мол. у 17 (89,4%), у 1 (5,3%) мол. ремиссия была достигнута после 1 курса консолидации, у 1 больного с незавершенным инд. курсом мол. ремиссия не достигнута. Медиана длит-ти индукции — 60 (30–62) дн. Всем больным после достижения ремиссии проведены курсы консолидации (3–6 курсов). 5 больным (26,3%) в качестве высокодозной консолидации была выполнена ауто-ТГСК. Выполнены 2 алло-ТГСК: 1 б-ному (5,3%) в связи с достижением 3 мол. ремиссии, 1 (5,3%) по поводу развития МДС. Планируется выполнение ауто-ТГСК еще 5 больным, которым проводятся курсы консолидации. У 4 больных (21%) старше 45 лет ауто-ТГСК не была выполнена — им проведены только курсы поддерживающей ХТ. У 4 больных (21%) констатировано развитие 2-го и последующего рецидивов: из них 2 (10,5%) умерли от прогрессии заболевания, 2 (10,5%) проведен противорецидивный курс с бортезомибом и гентузумабом, после которого 1 б-ному (5,3%) выполнена алло-ТГСК. ОВ составила 61,5%, БРВ — 63,1%.

Заключение. Терапия рецидивов ОПЛ с использованием АТО и ATRA характеризуется высокой эффективностью, малой токсичностью и позволяет достичь повторных мол. ремиссий. Больным во 2 мол. ремиссии после развернутого рецидива целесообразно выполнить ауто-ТГСК. Алло-ТГСК может быть предусмотрена больным в 3 ремиссии.

Синяев А. А., Пивоварова В. И., Рогачева Ю. А., Попова М. О., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Инфекционные осложнения составляют значительную часть летальности реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Рост резистентности к антибиотикам является актуальной проблемой, осложняя выбор эмпирической терапии для пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН).

Цель работы. Провести анализ и определить эффективность эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБ-терапии) ФН в разные периоды времени у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 200 пациентов, которым была проведена первая алло-ТГСК в 2015-м (n=100) — группа 1 и 2018 (n=100) — группа 2, в клинике НИИДОГиТ. Пациенты сопоставимы по характеристикам, за исключением: в группе 2 чаще алло-ТГСК проводилась от частично совместимого неродственного и гаплоидентичного донора, с миелоаблативным РК и в ремиссии заболевания (p<0,05).

Результаты и обсуждение. Частота развития ФН составила 76 и 75% в группе 1 и 2 соответственно. В 2015 г. стартовой ЭАБ-терапией у 41 пациента был Цефоперазон/Сульбактам (Цеф/Сул), у 10 пациентов — карбапенемы (карба), у 19 пациентов — комбинированная (комб) ЭАБ-терапия, у 6 — другая ЭАБ-терапия. В 2018 г. стартовой ЭАБ-терапией у 22 пациента был Цеф/Сул, у 22 пациентов — карба, у 20 пациентов — комб ЭАБ-терапия, у 11 — другая ЭАБ-терапия. В группе 1 чаще в качестве стартовой терапии использовали Цеф/Сул (p=0,003), в группе 2 — карба (p=0,016). Ответ на ЭАБ-терапию был достигнут чаще в группе 2, 63,2% vs 78,7% (p=0,036). Вторая линия ЭАБ

назначена у 83 и 75% пациентов соответственно. Причинами 2-й линии терапии в 2015 г. были: неэффективность стартовой терапии — 37%, 2-й эпизод ФН — 26%, локализованные инфекции — 20%; 2018-й: 21, 31, 19% соответственно. Неэффективность стартовой ЭАБ чаще была причиной 2-й линии терапии в 2015 г. (0,036). Вторая линия терапии представлена преимущественно мототерапией карба и комб с ванкомицином (60%) и не различалась в группах. Ответ на терапию 2-й линии был достигнут у 77,8 и 87,5% соответственно (p=0,165). 30-дневная летальность от начала ФН у пациентов в 2015 г. составила 9,2%, а в 2018 году — 5,3% (p=0,4). 100-дневная трансплантационная летальность составила 18,4 и 8% соответственно (p=0,4).

Заключение. Частота фебрильной нейтропении у пациентов после алло-ТГСК составила до 76%. Сравнительный анализ показал, что в 2018 г. достоверно чаще в качестве стартовой ЭАБ-терапии использовали карбапенемы. Эффективность стартовой ЭАБ-терапии статистически достоверно улучшилась, при этом общая летальность не изменилась. ЭАБ-второй линии назначалась до 83%. Структура и эффективность ЭАБ-второй линии значимо не изменилась.

Скворцова Н. В., Поспелова Т. И., Ковынев И. Б., Нечунаева И. Н.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №22»

Введение. Множественная миелома — это гетерогенное заболевание с продолжительностью жизни больных от нескольких недель до 20 и более лет. Прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного. Поиск новых значимых факторов прогноза и их комбинаций является актуальным для определения показаний к различным протоколам лечения с целью повышения их клинической эффективности.

Цель работы. Оценить диагностическое и прогностическое значение исследования сывороточных свободных легких цепей (sFLC) и отношения K/L FLC (rFLC) у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 206 пациентов с впервые диагностированной ММ, наблюдавшихся в Гематологическом центре г. Новосибирска в период с 2012 по 2017 г. Медиана возраста больных составила 65 лет (от 29 до 76 лет). Все пациенты получали индукционные курсы ХТ на основе бортезомиба. Концентрацию СЛЦ-k и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 911. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ Statistica (версия 7.0) и SPSS (версия 23.0). Общую выживаемость рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение. При анализе СЛЦ у пациентов с впервые диагностированной ММ патологическое соотношение к/λ СЛЦ наблюдалось у 99,3% пациентов, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием. Соотношение к/λ СЛЦ <0,04 или >65, а также уровень СЛЦ-k ≥702 и СЛЦ-λ ≥493,2 коррелирует с известными факторами неблагоприятного прогноза при ММ (β2-микроглобулин (>3,5 мг/л) (r=0,46, p<0,001), плазмоклеточная инфильтрация КМ>24% (r=0,42, p<0,001), почечная недостаточность (креатинин >176 мкмоль/л) (r=0,38, p<0,002), уровень ЛДГ (>450 Ед/л) (r=0,52, p <0,001)) и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Соотношения к/λ СЛЦ <0,04 или >65 ассоциируется с высоким риском смертности. Медиана ОВ в группе пациентов с к/λ СЛЦ <0,04 или >65 составила 35 месяцев по сравнению с 60 месяцами в группе с к/λ СЛЦ 0,04–65 (p<0,001), 5-летняя ОВ — 42 и 75% соответственно (p <0,001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 и 58 месяцев (p <0,001).

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что определение СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза выживаемости. Значение соотношения к/λ СЛЦ <0,04 или >65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Рыжикова Н. В., Звонков Е. Е., Куликов С. М., Судариков А. Б., Габеева Н. Г.

СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ДНК ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

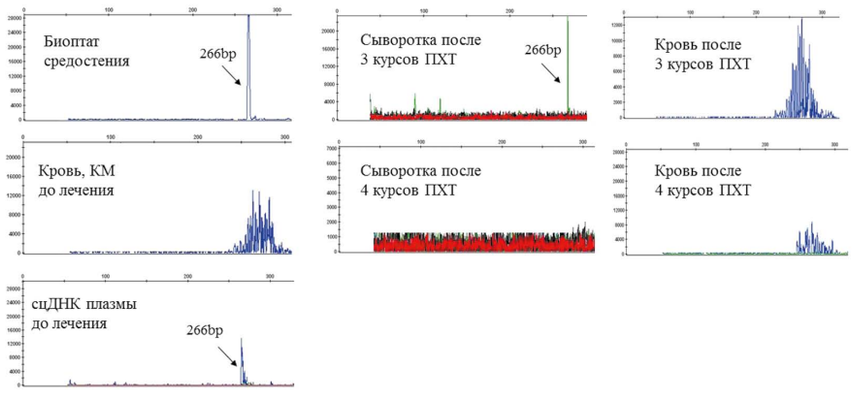
Введение. Изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в различных биологических жидкостях приобретает в последние годы все больший интерес. Исследование сцДНК позволяет получить информацию о генетической гетерогенности опухоли, прогнозировать развитие опухолевой резистентности и рецидива заболевания. Такой подход является весьма актуальным, учитывая невозможность проведения повторных биопсий остаточных опухолевых образований после лечения, а также биопсии опухолевых образований различных локализаций у пациентов с распространенными стадиями лимфом.

Цель работы. Исследование значения детекции сцДНК плазмы для диагностики и мониторинга заболевания у пациентов с лимфомами

Материалы и методы. Плазму получали из цельной крови (пробирки с ЭДТА), центрифугируя трижды по 20 мин: дважды при 800 g для отделения от клеточной фракции и один раз при 13000 g для отделения от «обломков» клеток. сцДНК из плазмы крови выделяли коммерческим набором (Quagen, Германия). Концентрацию сцДНК определяли на флуориметре Qubit и амплификацией с контрольным геном бета-глобина. В-клеточную клональность по протоколу Biomed-2 определяли в биопсийном материале (при установлении диагноза); в крови; в костном мозге (КМ) и в плазме крови в нескольких контрольных точках. Группы пациентов: больные с первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ) — n=5; здоровые доноры (ЗД) — n=5. Лечение пациентов с ПМЛ проводилось по протоколу R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с гематологическими заболеваниями концентрация сцДНК была достоверно выше (средняя концентрация (М)=141 пг/мкл), чем у ЗД (<13 пг/мкл) и не за-

Исследование В-клеточной клональности в биоптате средостения, крови, КМ, сц ДНК плазмы крови (до лечения) и в крови и сцДНК плазмы крови на различных этапах терапии у пациентки с ПМЛ



висела от наличия инфекционных осложнений. При этом концентрация сцДНК положительно коррелировала с концентрацией ЛДГ ($p<0,05$), что является косвенным маркером пролиферативной активности опухоли, но не была связана с объемом опухолевого поражения. После 2 курсов терапии отмечалось повышение концентрации сцДНК (M=395 пг/мкл), что, вероятнее всего, связано с токсическим действием полихимиотерапии (ПХТ) на здоровые ткани, поскольку опухолевого маркера (В-клеточной клональности) после 2 курсов ПХТ выявлено не было у 4 из 5 пациентов. Через 1 мес после окончания ПХТ концентрация сцДНК была определена у 2 пациентов и составила в среднем 87 пг/мкл. В качестве маркера опухоли, была использована В-клеточная клональность. У всех пациентов с ПМЛ В-клеточная клональность в сцДНК была выявлена до лечения (n=5), при этом клональный продукт совпадал с выявленным в опухоли и не выявлялся в КМ и крови. У 1 пациентки клональный продукт персистировал после 3 курсов ПХТ, у остальных не определялся уже после 2-го курса лечения.

Заключение. СцДНК плазмы у пациентов с гематологическими заболеваниями представляет собой информативный, доступный без инвазивного вмешательства, но малоизученный клинический материал. Любые исследования сцДНК требуют длительного динамического анализа, стандартизации методов сбора, хранения и обработки, получаемых при ее исследовании данных. В будущем, после накопления и анализа достаточного объема данных, исследование сцДНК может быть рекомендовано для диагностики опухолевой гетерогенности и предсказания рецидива.

Смыкова О. Г., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ИНГИБИТОРЫ PD-1 В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, НЕКЛАССИФИЦИРУЕМОЙ, С ПРИЗНАКАМИ, ПРОМЕЖУТОЧНЫМИ МЕЖДУ ДИФФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ И ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина (лимфома «серой зоны»), является редкой агрессивной лимфомой и на настоящий момент стандарты терапии данной лимфомы не разработаны. Высокая частота экспрессии PD-L1 делает привлекательным применение ингибиторов контрольных точек (ниволумаба) в терапии пациентов с рефрактерным течением лимфомы «серой зоны».

Цель работы. Оценить роль ингибиторов контрольных точек в терапии лимфомы «серой зоны».

Материалы и методы. Мы ретроспективно проанализировали данные 7 пациентов с лимфомой «серой зоны» в возрасте от 24 до 88 лет (медиана 33 года). У всех пациентов была установлена первичная химиорезистентность и медиана линий предшествующей терапии составляла 2 (2–6) линии. Уровень экспрессии PD-L1 у всех пациентов был высокий — от 90 до 100%. Пациентам была проведена терапия на основе ниволумаба по следующим схемам: два пациента получили ниволумаб в монорежиме, два пациента — ниволумаб в сочетании с ритуксимабом, два пациента — ниволумаб с брентуксимабом и один пациент — ниволумаб с бендамустином и ритуксимабом.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения составила 10 (5–30) месяцев. Объективный ответ был констатирован у 6 (86%) пациентов: полный ответ у 4 (57%) и частичный ответ у 2 (29%) пациентов; у 1 (14%) пациента лучшим ответом на терапию был неопределенный ответ. Медиана длительности сохранения ответа была 9 (2–18) месяцев. Одному пациенту в полном ответе была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и еще одному пациенту в полном ответе — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), оба пациента живы без признаков прогрессирования заболевания (6 и 13 месяцев соответственно). Пациенту с неопределенным ответом была проведена алло-ТГСК с достижением полного ответа после трансплантации. На настоящий момент 6 из 7 пациентов живы: 5 пациентов в полном ответе и у 1 пациента — стабилизация заболевания. Однолетняя общая выживаемость пациентов с лимфомой «серой зоны», получивших терапию ниволумабом составила 80% и однолетняя выживаемость без прогрессирования — 66%.

Заключение. Ниволумаб может быть эффективным методом терапии при рефрактерном течении лимфомы «серой зоны». Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки роли ингибиторов контрольных точек у данной группы пациентов.

Соловьев М. В.[1], Менделеева Л. П.[1], Алексеева А. Н.[2], Байгишиева Н. Д.[3], Беляева С. С.[4], Богова В. С.[5], Борисенкова Е. А.[6], Васильев Е. В.[7], Верхогляд И. С.[8], Володичева Е. М.[9], Воронова Е. В.[10], Гайнуллина Г. Р.[10], Гвоздарева А. С.[11] , Грибанова Е. О.[1], Гриценко Т. А.[12] , Давыдова Ж. А.[13], Дианова О. А.[14], Дунаев Ю. А.[15], Есефьева Н. Б.[16], Зотина Е. Н.[17], Капланов К. Д.[18], Капорская Т. С.[19], Кириллова Е. Г.[20], Киселева М. Я.[21], Козьмина М. Н.[22], Константинова Т. С.[23], Ксензова Т. И.[24], Кузнецова Е. Е.[25], Крупкина Е. С.[26], Лагунова О. Р.[17], Лисина Е. Г.,[27] Мартынова Е. В.[7], Марченкова А. Н.[28], Машнина Н. Н.[29], Меньшакова С. Н.[30], Михалев М. А.[31], Морозов Д. Н.[32], Мостовая В.З.[8], Накастоев И. М.[1], Наумова К. В.[12], Новикова М. А.[13], Патракова Е. В.[33], Попова Н. Б.[34], Поспелова Т. И.[35], Пятыгин Д. П.[23], Рачкова Н. Н.[36], Рехтина И. Г.[1], Савинова М. Т.[37], Самойлова О. С.[32], Скворцова Н. В.[35], Соколова И. С.[38], Степанова Н. И.[39], Сычева Т. М.[40], Тарасенко Е. В.[41], Филатова Е. А.[42], Фролова М. В.[43], Хазиева А. С.[7], Цинченко Я. Д.[20], Чагорова Т. В.[26], Шакиров И. И.[24] , Широкова М. Н.[18], Шелехова Т. В.[5], Шутылев А. А.[44]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РОССИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Республиканская клиническая больница г. Махачкалы; ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»; ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева»; ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»; ГБУЗ «Тамбовская областная больница им. В.Д. Бабенко»; ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница»; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск» ОАО «РЖД»; ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница»; ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»; ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России; ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1»; ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»; ГБУЗРК «КРОКД имени В.М. Ефетова»; БУЗ Орловской области «Поликлиника №2»; ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»; ГБУЗ «Тюменская областная клиническая больница №1»; ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Пенза; ГБУЗ ВО «ОКБ»; ГАУЗ «РКБ МЗ Республики Татарстан»; ГБУЗ РМ «РКБ №4» ; ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Тверь; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; ГБУЗ НО «Нижегородская ОКБ им. Н.А. Семашко»; БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница № 2»; БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; Городской гематологический центр, г. Новосибирск; ГАУЗ «Брянская областная больница №1»; ГАУЗ «Городская клиническая больница №16», г. Казань; ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»; ГАУЗ «ГБ № 4» г. Орска; ГБУЗ АО «Александро-Мариинская ОКБ»; ГБУЗС «Городская больница №1 им. Пирогова», г. Севастополь; ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»; БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница»; ГБУЗ ПК «ГКП №5», Пермь

Введение. Проведение регистрационных наблюдательных исследований позволяет получить четкие сведения об эффективности лечения больных ММ в реальной клинической практике, определить показатели выживаемости и основные причины неудач терапии.

Цель работы. Определить частоту достижения противоопухолевого ответа и оценить ОВ больных ММ в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое регистрационное исследование в период с 1 января 2015 г. по 1 октября 2018 г. включено 3230 больных в возрасте от 24 до 90 лет (медиана 63 года) с впервые установленным диагнозом ММ из 44 гематологических клиник России. Диагноз устанавливался согласно критериям IMWG 2014 г. У большинства больных (78%) диагностирована III стадия (Durie–Salmon), у 14% — II стадия, в 8% случаев — I стадия. Поражение почек в дебюте констатировано у 22% больных, проведение заместительной почечной терапии (программного гемодиализа) в момент диагностики требовалось 9% больных (СКФ по Кокрофту–Голту менее 15 мл/мин). Костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы, детектируемые методом КТ или МРТ, выявлены у 24% больных. Статистический анализ параметров выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера, для расчетов использовался статистический пакет Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Первая линия терапии с использованием бортезомиба проводилась 92% больных, только химиотерапевтических препаратов — 7%, отказ от лечения регистрировался в 1% случаев. Общий противоопухолевый ответ в результате индукционной терапии был достигнут у 64% больных, из них 11% — ПР, 24% — ОХЧР, 29% — ЧР. Стабилизация заболевания была констатирована у 19% больных, рефрактерность в 17% случаев. Мобилизация и сбор СКК выполнены 20% больных ММ моложе 65 лет, аутотрансплантация осуществлена в 344 (17%) случаях (выполнялась в 16 трансплантационных центрах РФ). В рамках терапии второй линии большинству больных (70%) применялись схемы лечения, включавшие иммуномодулирующие препараты (леналидомид), в 15% для лечения рецидивов применялись только химиотерапевтические средства, повторное лечение бортезомибом назначалось в 15% случаев. Для лечения рефрактерной и рецидивирующей форм заболевания леналидомид применялся в 979 случаях, 73 больным применялись схемы, содержащие карфилзомиб, или помалидомид, или даратумумаб. За время исследования документировано 1071 летальных исходов, 5-летняя ОВ составила 49%.

Заключение. Проведенное проспективное исследование отражает реальную клиническую практику терапии больных ММ в России. Отмечена высокая частота диагностики поздних стадий заболевания. Индукционная терапия абсолютному большинству больных ММ в России осуществляется бортезомиб-содержащими схемами, эффективность которой сопоставима с общемировыми данными.

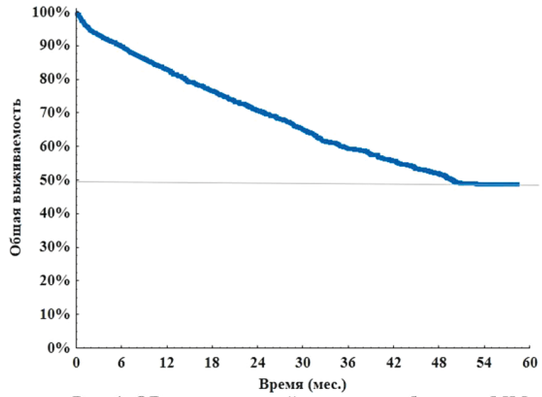


Рис. 1. ОВ исследованной популяции больных ММ

Старцев А. А., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Крайзман А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А.

ОТСРОЧЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С 2002 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено 540 трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) больным с множественной миеломой (ММ), при этом отсроченное более чем через 30 дней, восстановление показателей периферической крови (лейкоцитов и/или тромбоцитов) отмечалось в 3% случаев. Позднее восстановление показателей гемограммы повышает риск инфекционных осложнений, требует регулярной трансфузионной заместительной терапии, увеличивает стоимость лечения и снижает качество жизни пациентов.

Цель работы. Определить причины позднего восстановления показателей периферической крови после ауто-ТГСК у больных ММ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 74 больных (45 женщин, 29 мужчин) в возрасте от 19 до 67 лет (Me 55). Индукционная терапия проводилась по схемам VCD у 44 больных; VRd у 25; у 5 — мелфалансодержащими схемами. Мобилизация СКК выполнялась: ЦФ + ГКСФ (n=56); ЦФ + ГКСФ + плериксофор (n=2); ГКСФ (n=16). Собрано от 2 до 54,4×10^6/кг CD34+ клеток. Ауто-ТГСК выполнена в условиях мелфалана 140–200 мг/$м^2$. В исследуемой группе, состоящей из 16 больных, восстановление числа тромбоцитов >50×10^9/л отмечено на 30–101-й дни (Me 45,5) ауто-ТГСК, а количество лейкоцитов >1×10^9/л — на 9–80-й дни (Me 26,5). В группе сравнения, состоящей из 58 больных (ауто-ТГСК выполнена в 2019 г.), восстановление тромбоцитов >50×10^9/л отмечено через 8–27 дней после ауто-ТГСК (медиана 14), а количество лейкоцитов >1×10^9/л — через 11–24 дня (Me 16). Статистическая обработка проводилась по программе Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Для выявления возможной причины длительной цитопении проанализированы следующие показатели: количество курсов терапии до ауто-ТГСК, количество заготовленных и перелитых CD34+ клеток, фаза заболевания перед ауто-ТГСК, наличие маркеров вирусных гепатитов, длительное проведение противовирусной (ганцикловир) терапии после ауто-ТГСК. В результате проведенного анализа удалось отметить, что у больных с длительной цитопенией по сравнению с больными, у которых восстановление показателей гемограммы наблюдалось в течение первого месяца, количество собранных и перелитых CD34+ клеток было практически одинаковым (табл. 1). В то же время у больных исследуемой группы достоверно больше был объем индукционной терапии (10 курсов vs 8 курсов, p=0,017), чаще применялись противовирусные препараты (43,8% vs 28,8%, p=0,08), и наибольшее влияние оказывала фаза заболевания пред ауто-ТГСК (p=0,001).

Заключение. Наиболее быстрое восстановление показателей гемограммы после ауто-ТГСК у больных ММ возможно в случае выполнения ауто-ТГСК на фоне полной ремиссии, достигнутой при меньшем числе индукционных курсов и отсутствии инфекционных осложнений вирусной этиологии в раннем посттрансплантационном периоде.

Таблица 1. Характеристика пред- и посттрансплантационных показателей, влияющих на длительность цитопении

Показатели	Исследуемая группа (n=16)	Группа сравнения (n=58)	p-значение
Количество курсов терапии до ауто-ТГСК (Me)	10	8	0,017
Фаза заболевания перед ауто-ТГСК	Прогрессия 6,25% Стабилизация 18,75% Частичная ремиссия 37,5% Очень хорошая частичная ремиссия 31,25% Полная ремиссия 6,25%	Прогрессия 5,5% Стабилизация 0% Частичная ремиссия 17,5% Очень хорошая частичная ремиссия 35% Полная ремиссия 42%	0,001
Количество собранных $CD34^+$ клеток (Me), x10^6/кг	8	6,5	0,15
Количество трансплантированных $CD34^+$ клеток (Me), x10^6/кг	3,9	3,8	0,21
Наличие маркеров вирусных гепатитов, % больных	18,75	3,5	0,36
Противовирусная терапия в раннем посттрансплантационном периоде, % больных	43,8	28,8	0,08

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Меликян А. Л., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б.

МАСКИРОВАННАЯ ФОРМА ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ В СТРУКТУРЕ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАННЫМ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследование трепанобиоптата костного мозга введено в главные критерии диагностики истинной полицитемии (ИП) в классификации ВОЗ 2017 г. Особой сложностью отличается диагностика маскированной формы ИП (мИП), при которой показатели Hb и Ht не соответствуют референсным значениям, установленным для развернутой формы ИП (рИП).

Цель работы. Установить частоту диагностики и клинико-морфологические особенности мИП в группе Ph- МПЗ.

Материалы и методы. На основе базы данных патологоанатомического отделения исследований трепанобиоптатов костного мозга в НМИЦ гематологии, с учетом клинико-лабораторных и молекулярных данных, были проанализированы случаи диагностики Ph- МПЗ у пациентов, проходивших обследование и лечение в НМИЦ гематологии, и пациентов из других медицинских учреждений с января 2014 г. по июнь 2017 г. Гистологическое и гистохимическое исследования проводились на срезах с парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга (фиксированный материал в формалине или консультативный материал, присланный в виде готовых парафиновых блоков, с предоставлением необходимых клинико-анамнестических, лабораторных данных). Молекулярное исследование на наличие/отсутствие драйверной мутации JAK2 было проведено в лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии (зав. лаб. Судариков А.Б.) с использованием количественной аллель-специфической (АС) ПЦР РВ.

Результаты и обсуждение. Диагноз ИП диагностирован у 654 из 1611 (40,6%) пациентов с Ph- МПЗ: рИП — у 467/1611 (29,0%) пациентов, муж:жен 1:1,6, медиана возраста 56,5 года; мИП — у 187/1611 (11,6%) пациентов, муж:жен 1:2,6, медиана возраста 52,5 года. Основой для установления диагноза мИП явилась идентичность морфологической картины с рИП. Все диагностированные нами случаи ИП JAK2+, из них у четырех пациентов выявлена мутация JAK2 exon 12. Средний показатель Hb в группе мИП составил для муж. 142 г/л, для жен. 141 г/л, Ht- 42%. Для рИП средний показатель Hb для муж. и жен. составил 161 г/л, Ht- 49%. Спленомегалия (>14 см) обнаружена у 52% пациентов, прошедших инструментальное обследование, из них в 30% случаев были выявлены тромбозы венозных сосудов портальной системы. В группе мИП, протекающей с абдоминальными тромбозами, была выявлена тенденция к формированию многочисленных рыхлых кластеров из полиморфных по размеру мегакариоцитов (в 71,4% случаев), возрастание степени ретикулинового фиброза до MF-1 — в 29% случаев (>50% площади среза трепанобиоптата костного мозга). Среди пациентов с ИП помимо мИП морфологически нами выделена ранняя стадия ИП, с минимальным расширением эритроидного ростка и пролиферацией мегакариоцитов с морфологическим признаками, характерными для эссенциальной тромбоцитемии.

Заключение. Маскированная форма ИП диагностирована в 29% случаев у пациентов из группы ИП. Ранняя стадия ИП является важной диагностической проблемой и служит предметом дальнейшего исследования.

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Бабенко Е. В., Епифановская О. С., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Афанасьев Б. В.

ТЕРАПИЯ НИВОЛУМАБОМ В ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗЕ 40 МГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

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

Введение. PD-1 ингибитор ниволумаб (Ниво) продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) с достижением общего ответа у порядка 70% пациентов (CheckMate 205 trial). Стандартной дозой препарата у пациентов с р/р кЛХ является 3 мг/кг. Тем не менее, учитывая особенности фармакокинетики Ниво (насыщение периферических PD-1 при дозе >0,3 мг/кг), наличие данных, демонстрирующих эффективность меньших доз Ниво у пациентов как с солидными опухолями, так и с ЛХ, а также финансовой токсичностью данной терапии, требуется дальнейшее изучение эффективности доз Ниво менее 3 мг/кг у пациентов с р/р кЛХ в клинических исследованиях.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии Ниво в дозе 40 мг у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В анализ были включены 40 пациентов с р/р кЛХ, получавших терапию Ниво в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней. Ответ оценивался каждые 3 месяца (6 введений) на основании результатов ПЭТ/КТ (критерии LYRIC). Оценка нежелательных явлений (НЯ) производилась в соответствии с критериями NCI CTCAE 4.03.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения за пациентами составила 17,5 (1,4–25,7) месяца. Медиана возраста пациентов — 35 (21–52) лет. Соотношение мужчин к женщинам: 35/65%. Лучевая терапия в анамнезе была проведена 60% пациентов, высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК — 22,5%, брентуксимаб ведотин — 32,5% пациентов. Прогрессирование заболевания перед началом терапии было установлено у 90% пациентов, частичный ответ — у 10%. Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (1–7). На момент начала терапии Ниво 82,5% пациентов имели продвинутую стадию заболевания. В-симптомы были представлены у 80% пациентов. Медиана дозы Ниво/вес пациентов составила 0,60 мг/кг (0,4–1,0 мг/кг). Общий ответ составил 65% (полная ремиссия — 38%). Стабилизация заболевания была установлена у 5% пациентов, неопределенный ответ — у 27,5% пациентов, прогрессирование заболевание в качестве лучшего ответа было зафиксировано у 3% пациентов. На момент анализа 1 пациент умер в результате развития вторичного МДС; 52,5% пациентов были живы без прогрессирования заболевания, медиана БПВ достигнута не была. Нежелательные явления различной степени тяжести были представлены у 75% пациентов, в том числе тяжелые НЯ (3/4-я степень) были выявлены у 10% пациентов и включали пневмонию, пневмонит, арталгию, анемию, увеличение трансаминаз, вторичный МДС. Не наблюдалось разницы в спектре и частоте выявляемых НЯ по сравнению с ранее опубликованными данными. При анализе PD1+CD3+ клеточной популяции лимфоцитов периферической крови до и после 1 введения была выявлена значительная ее редукция (медиана 33% (15,7–80,1) до 1 введения против 0,7% (0–1,7) после 1 введения, p=0,02 Wilcoxon signed-rank test).

Заключение. Терапия Ниво в дозе 40 мг может быть эффективной и безопасной опцией в лечении пациентов с р/р кЛХ. Тем не менее необходимы дальнейшие клинические исследования с прямым сравнением различных доз Ниво у пациентов с ЛХ.

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Рехтина И. Г., Урнова Е. С., Крайзман А. А., Макунина Э. А., Кондратьева Ю. А., Савченко В. Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ БОЛЬНЫМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

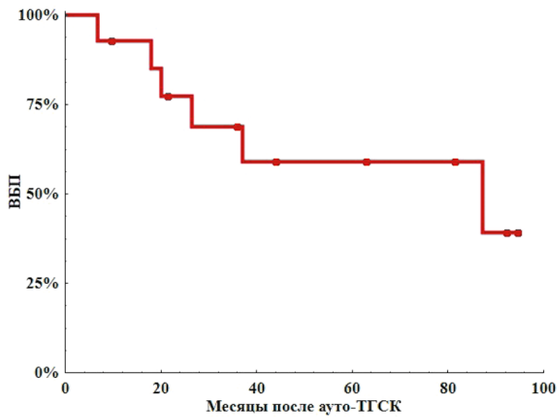
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение почек в дебюте множественной миеломы (ММ) отмечается в 20–50% случаев, 10% из которых нуждаются в проведении программного гемодиализа. Ранее больные с тяжелым повреждением почек не рассматривались в качестве кандидатов

на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению ММ 2016 г., проведение ауто-ТГСК возможно пациентам с диализ-зависимой почечной недостаточностью. Выполнение ауто-ТГСК в ряде случаев приводит к восстановлению почечной функции и отмене гемодиализа.

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой почечной недостаточностью

Материалы и методы. С мая 2010 по август 2018 г. 14 (3 муж., 11 жен.) больным ММ с диализ-зависимой почечной недостаточностью в возрасте от 48 до 65 лет (медиана 56,5 года) была выполнена ауто-ТГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. В дебюте заболевания медиана креатинина составляла 1074 мкмоль/л, СКФ (CKD-EPI) варьировала от 2 до 9 мл/мин/1,73 м^2 (медиана 3). Индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие схемы у всех больных, для углубления противоопухолевого ответа в 2 (14%) случаях потребовалась терапия 2-й линии леналидомидом. Мобилизация СКК проводилась по схеме: Г-КСФ 10 мкг/кг. Медиана заготовленных CD34+ клеток составила 3,46×10^6/кг. Затем на фоне программного гемодиализа в условиях высокодозного мелфалана (100–200 мг/м^2) 13 больным была выполнена однократная и в одном случае тандемная ауто-ТГСК. На 100-й день после ауто-ТГСК проводили оценку противоопухолевого и почечного ответа. Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0). Анализ выживаемости проведен по методу Каплана–Мейера.



Результаты и обсуждение. Перед ауто-ТГСК ПР была документирована у 64% больных, ОХЧР — у 29%, ЧР — у 7% пациентов, при этом почечного ответа зарегистрировано не было, СКФ: 4–10 мл/мин/1,73 м^2 (медиана 5). Период миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК сопровождался инфекционными проявлениями, кардиальной и неврологической дисфункциями (табл. 1), все осложнения были обратимы. На +100 дней после ауто-ТГСК ПР и ОХЧР была диагностирована у 71 и 29% пациентов соответственно. СКФ: 5–17 мл/мин/1,73 м^2 (медиана 7). Минимальный почечный ответ зарегистрирован у 2 больных (14%), гемодиализ им был прекращен. При медиане наблюдения 53 мес 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 59% (рис. 1), ОВ — 93%. Летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала.

Заключение. Ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой почечной недостаточностью — возможный и эффективный метод лечения, в тоже время характеризующийся высокой частотой ранних посттрансплантационных осложнений. Диализ-зависимая почечная недостаточность не является противопоказанием для применения высоких доз мелфалана с последующей ауто-ТГСК. Вероятность отмены гемодиализа после ауто-ТГСК составила 14%. Показатели выживаемости сопоставимы с аналогичными показателями у больных без нарушения почечной функции

Таблица 1. Характеристика раннего посттрансплантационного периода у больных ММ с диализ-зависимой почечной недостаточностью

Осложнения	Частота
Инфекционные	
- стоматит	100%
- некротическая энтеропатия	93%
- пневмония	50%
- сепсис	29%
- герпесвирусная инфекция	21%
Токсические	
- инфаркт миокарда	7%
- трепетание предсердий	14%
- повышение систолического АД > 200 мм рт. ст.	29%
- энцефалопатия	21%
Сроки восстановления показателей гемограммы (дни)	Медиана и разброс значений
лейкоциты >1 x10^9/л	11,5 (8–16)
тромбоциты >50 x10^9/л	13 (10–26)
длительность МТА, дней	8,5 (5–12)
Потребность в трансфузионной терапии (терапевтическая доза)	Медиана и разброс значений
эритроцитная масса	2 (0–4)
тромбоконцентрат	4,8 (2,5–14,1)

Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Савченко В. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Около 10 лет назад Международное агентство по изучению рака (IARC) подтвердило наличие связи между избыточной массой тела и риском возникновения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, почек, молочной железы, эндометрия. В 2016 году в этот список были добавлены еще 8 видов злокачественных опухолей, в том числе множественная миелома (ММ).

Цель работы. Изучить влияние избыточной массы тела больных ММ на эффективность применения высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование включено 99 пациентов с ММ (37 муж., 62 жен.) в возрасте от 27 до 66 лет (медиана 54 г.), которым ауто-ТГСК выполнена в 2016–2017 гг. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG 2014 г. Индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие схемы у всех больных (первая линия терапии), иммуномодулирующие препараты применяли у 21% пациентов (вторая линия терапии). Рассчитывали стандартизированный индекс массы тела (ИМТ) перед проведением предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 (95% больных), в дозе 140 мг/м^2 (5% пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью). Медиана наблюдения за больными после ауто-ТГСК составила 22 мес. Выживаемость без прогрессии (ВБП) оценена на сроке 3 года после ауто-ТГСК. Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен по методу Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. Нормальная масса тела (ИМТ до 24,9 кг/м^2) отмечена у 22% пациентов, избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2) — у 53% пациентов. Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) диагностировано у 25% больных. При анализе выживаемости без про-

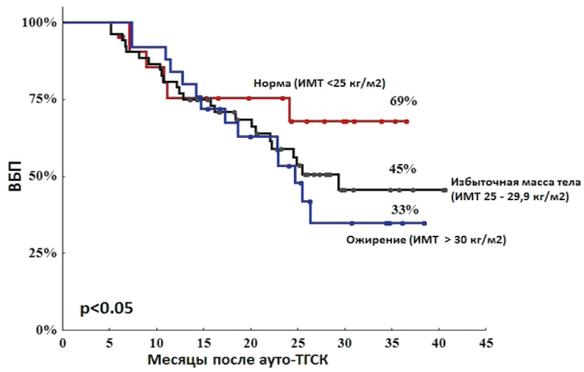


Рисунок 1. ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от индекса массы тела

грессии выявлены достоверные различия в зависимости от индекса массы тела больных. Так, у больных с нормальной массой тела 3-летняя ВБП составила 69%, что достоверно ($p<0,05$, Cox'f test) выше таковой для больных с избыточной массой тела и ожирением — 45 и 33% соответственно (рис. 1).

Заключение. Проведенное нами исследование подтвердило гипотезу об отрицательном влиянии висцерального ожирения на результаты лечения больных ММ. Анализ 3-летней ВБП показал, что результаты ауто-ТГСК больных ММ, страдающих ожирением, значимо хуже по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной массой тела (3-летняя ВБП 33% против 69%). Ожирение является модифицируемым фактором риска, изменение образа жизни и режима питания может способствовать улучшению результатов терапии пациентов с ММ.

Хамаганова Е. Г., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Гапонова Т. В., Савченко В. Г.

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) В HLA-ТИПИРОВАНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

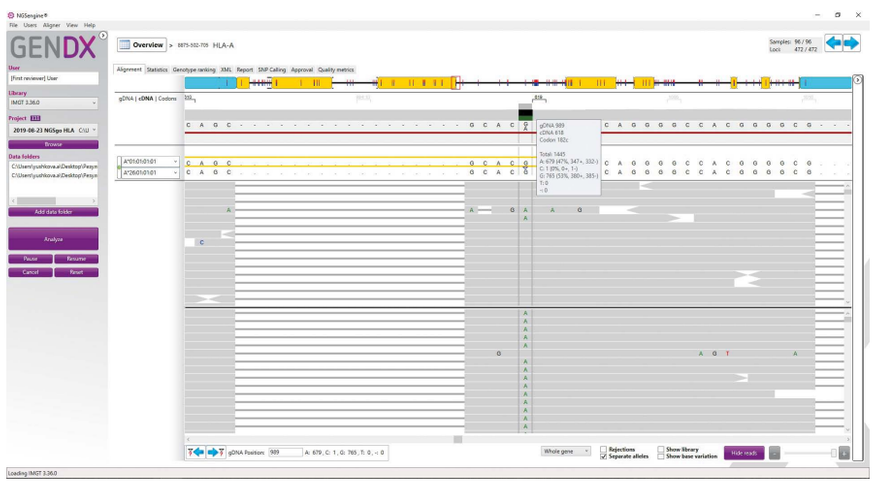
Введение. HLA-типирование методом секвенирования нового поколения — NGS (next generation sequencing) позволяет проводить массовое типирование на уровне от высокого до аллельного разрешения. Типирование доноров и реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на уровне HLA-аллелей улучшает выживаемость после трансплантаций аллогенных ГСК.

Цель работы. Оценить возможности HLA-типирования доноров ГСК методом NGS.

Материалы и методы. HLA-типированы 96 образцов ДНК с реактивами NGSgo (GenDx, Нидерланды) по генам HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1. Таргетное обогащение проводили с помощью локус-специфической амплификации (полногенной для генов класса 1, для генов класса 2 — со 2-го по 4-й экзон). Дальнейшая постановка занимала 2 рабочих дня и включала эквимолярное пулирование ампликонов, ферментную фрагментацию, лигирование адаптеров, очистку и отбор фрагментов по размеру, индексирование, пулирование и измерение HLA-библиотек, секвенирование на MiSeq Illumina при помощи MiSeq Reagent Kit v2 (300 cycle), анализ результатов с помощью программного обеспечения NGSengine.

Результаты и обсуждение. Результаты получены для всех 96 образцов, однако три образца удалось типировать лишь частично из-за неудовлетворительного качества ДНК, полученной из замороженных образцов крови. По генам класса 1 результаты получены на уровне 3-го и 4-го полей, класса 2 — 2-го поля. В 4-х образцах были выявлены аллели, отсутствующие в базе IMGT 3.36.0. Три аллеля представлены в GenBank (DDBJ/ENA/GenBank) для дальнейшей регистрации. Новый аллель, выявленный в гене HLA-A, отличался от аллеля HLA-A*26:01:01:01 синонимичной заменой (G>A) в 3-м экзоне, кодон 182c (рис.), ему присвоен входящий номер LC498984. Два других новых HLA-аллеля были выявлены в генах HLA-C и HLA-DQB1, они отличались от присутствующих в базе HLA аллелей заменами в интронах, им присвоены номера MN427921 и MN432480. Четвертый ранее не описанный аллель был выявлен в гене HLA-DRB1, однако выявленная инсерция находилась в интроне, который не мог быть полностью просеквенирован, поэтому этот аллель не представлен в GenBank. 69 образцов ДНК были получены от доноров-башкир. У них установлены 116 пятилокусных HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* гаплотипов. Наиболее частотным у башкир был гаплотип A*02:01:01-B*13:02:01:01-C*06:02:01:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (5,2%). Все аллели, входящие в этот гаплотип, были наиболее часто встречающимися у башкир в своих генах: A*02:01:01 (31,7%); B*13:02:01:01 (14, 8%); C*06:02:01:01 (17,7%); DRB1*07:01 (22,1%); DQB1*02:02 (18,4%).

Заключение. Использование метода NGS и наборов NGSgo позволяет проводить массовое HLA-типирование большого количества образцов ДНК за один рабочий цикл на уровне 3–4-го полей по генам класса 1-го и 2-го поля — по генам класса 2, что оптимально при создании регистров доноров ГСК. NGS позволяет выявлять новые HLA-аллели, связанные с полиморфизмами не только в экзонах, но и в интронах генов. Переход с полокусной на мультиплексную амплификацию, как и автоматизация пробоподготовки, позволит сократить время проведения HLA-типирования методом NGS.



Хамаганова Е. Г., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Кузьминова Е. П., Ахремцова А. А., Гапонова Т. В., Савченко В. Г.

HLA-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ РОССИЙСКИХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Число комбинаций из вариантов генов HLA чрезвычайно велико, поэтому подобрать неродственного донора, HLA-совместимого с пациентом, нуждающимся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), сложно. Так как распределение вариантов HLA-генов и HLA-гаплотипов отличается у разных этносов, вероятность подобрать донора выше внутри той этнической группы, к которой относится больной.

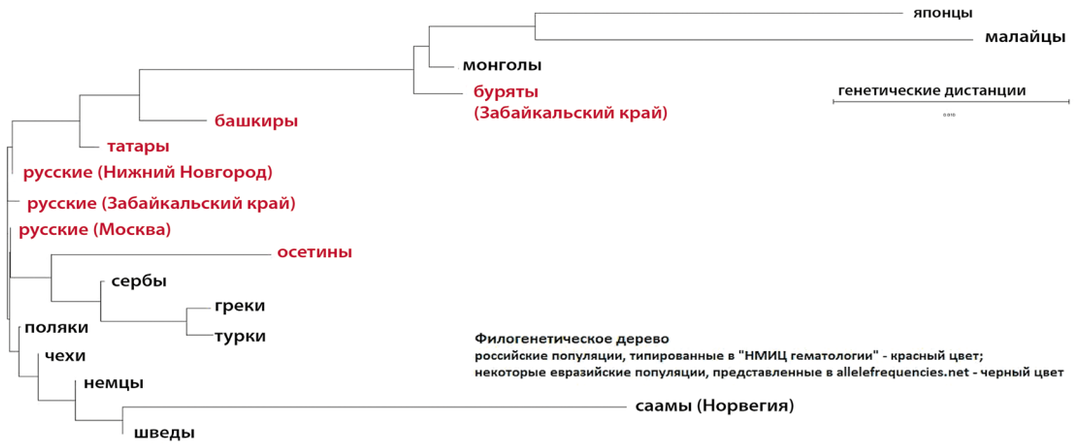
Цель работы. Исследовать распределение частот групп аллелей HLA-генов и HLA-гаплотипов у доноров ГСК различной этнической принадлежности, рекрутированных в регистр «НМИЦ гематологии».

Материалы и методы. В исследование включено: 136 башкир из Уфы; 150 бурят из Забайкальского края; 114 осетин из Северной Осетии-Алании; 157 татар из Нижнего Новгорода и Уфы; 1600 русских из Нижнего Новгорода и 296 — из Забайкальского края. HLA-типирование проводили методом гибридизации с олигонуклеотидными зондами (SSO) — Immucor (USA) на платформе мультиплексного флуоресцентного анализатора Luminex по локусам HLA-A*, B*, C*, DRB1*, DQB1*. Из 136 башкир 69 были HLA-типированы методом NGS (секвенирования нового поколения) реагентами NGSgo (GenDx, the Netherlands) на платформе MiSeq Illumina, результаты анализировали с помощью программного обеспечения NGSengine. Для включения в исследование все результаты были редуцированы до уровня низкого разрешения (1-го поля). Частоты HLA-гаплотипов и групп аллелей HLA-генов определяли с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия.

Расчет генетических расстояний, полученных на основании частот групп HLA-аллелей, между включенными в исследование популяциями и некоторыми евразийскими популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net (http://www.allelefrequencies.net), проводили по методу Нея с помощью программы Phylip 3.695, как и построение филогенетических деревьев.

Результаты и обсуждение. Русские из Нижнего Новгорода и Забайкалья мало отличались по частотам групп аллелей HLA-генов друг от друга и от русских из Москвы, ранее исследованных в лаборатории тканевого типирования «НМИЦ гематологии». Характер распределения групп HLA-аллелей у русских был схож с распределением у других восточноевропейских популяций. Русские были близки к полякам, несколько `большие генетические дистанции отделяли русских от чехов. Из включенных в исследование популяций наиболее существенно отличались от русских и друг от друга буряты и осетины (рис.). Буряты по частотам групп аллелей HLA-генов были близки к халха-монголам. Более близки к русским, чем буряты и осетины, были татары. Башкиры располагались между татарами и бурятами. Наиболее распространенные HLA-гаплотипы: у русских — A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (4,5% у нижегородцев; 3,5% у русских из Забайкалья), у башкир и татар — A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (6,3 и 4,1% соответственно), у бурят -A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02 (4,7%), у осетин — A*30-B*49-C*07-DRB1*13-DQB1*06 (9,0%).

Заключение. Российские доноры ГСК, рекрутированные в регистр «НМИЦ гематологии», характеризуются значительным HLA-генетическим разнообразием.



Хоржевский В. А., Гаппоев С. В., Гаркуша Т. А.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ ПАТОМОРФОЗ МЕГАКАРИОЦИТОВ ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ГИДРОКСИМОЧЕВИНЫ

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро»

Введение. Истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) — наиболее часто встречающиеся Ph-негативные миелопролиферативные неоплазии (МПН), характеризующиеся нарушением пролиферации одной или более клеточной линии миелопоэза. Одним из химиотерапевтических препаратов для лечения ПМФ и ИП является гидроксимочевина (ГМ). Предполагается, что под влиянием ГМ происходит ингибирование синтеза ДНК, однако достоверно механизм воздействия препарата не изучен.

Цель работы. Оценить явления патоморфоза на ультраструктурном уровне в МЦ под влиянием препаратов ГМ.

Материалы и методы. Исследовано 42 образца костного мозга, полученных от пациентов с ИП (22) и ПМФ (20), методом трепанобиопсии ости подвздошной кости. В группе пациентов с ИП 12 (1-я группа) пациентов, а в группе с ПМФ 12 (2-я группа) пациентов получали монотерапию гидроксимочевиной в терапевтических дозах на протяжении от 23 до 49 месяцев с полным гематологическим ответом. Остальные пациенты на момент диагностики лечения не получали (ИП — 10 пациентов (3-я группа), ПМФ — 8 пациентов (4-я группа)). Исследование образцов проводилось с применением просвечивающего микроскопа Zeiss Libra 120 Plus в режиме ТЕМ. Морфометрический анализ выполнен с применением программы Olympus iTEM. Статистический анализ проводился методами вариационной статистики для непараметрических величин.

Результаты и обсуждение. При электронно-микроскопическом исследовании МЦ пациентов 1-й и 2-й групп в парануклеарной локализации определялись полости округлой и неправильной формы, различных размеров. В части данных полостей визуализировались участки цитоплазмы, ограниченные собственной мембраной или слоистые массы, пластинки которых имели концентрическое направление, — аутофагические вакуоли. Слоистые структуры с концентрически организованными пластинками, напоминающие содержимое аутофагических вакуолей, определялись и вне клеток. Конденсация хроматина в ядрах мегакариоцитов отсутствовала, в ядре визуализировалось ядрышко. В цитоплазме также имелись другие органоиды, такие как митохондрии, демаркационная мембранная система, рибосомы, аппарат Гольджи, альфа-гранулы и другие. В части органоидов имелся отек. Апоптотические тельца отсутствовали образцах всех групп. При сравнительном анализе различий встречаемости ультраструктурных явлений аутофагоцитоза между пациентами 1-й и 2-й групп не выявлено ($p > 0,05$), тогда как межгрупповой сравнительный анализ выявил достоверные различия по данному признаку между группами пациентов, получавших препараты гидроксимочевины и без лечения. Таким образом при ультраструктурном анализе мегакариоцитов пациентов, получавших препараты ГМ, на первый план выступают признаки активации аутофагоцитоза, чего не наблюдается вне терапии.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что препараты ГМ инициируют в МЦ аутофагический ответ. Терапевтическая значимость этого явления не ясна, так как может свидетельствовать как об аутофагической гибели, так и об активации протективных механизмов МЦ.

Хрульнова С. А., Коробова А. Г., Федорова А. В., Фролова И. Н., Клясова Г. А.

ДЕТЕКЦИЯ ГЕНОВ ПРИОБРЕТЕННЫХ КАРБАПЕНЕМАЗ У *ACINETOBACTER BAUMANNII*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В последние годы в России, как и в ряде других стран, наблюдается увеличение карбапенем-нечувствительных изолятов *Acinetobacter baumannii*. Устойчивость к карбапенемам у *A. baumannii* обусловлена преимущественно про-

дукцией приобретенных карбапенемаз, в основном группы OXA-ферментов.

Цель работы. Изучить распространение генов приобретенных карбапенемаз среди изолятов *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Материалом исследования были изоляты *A. baumannii*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 7 лечебных учреждениях России (2003–2015 гг.). Чувствительность изолятов *A. baumannii* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2018). Наличие генов карбапенемаз класса D (групп blaOXA-51, blaOXA-24/40, blaOXA-23 и blaOXA-58) и класса B (групп blaIMP, blaVIM и blaNDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 103 изолята *A. baumannii*, из которых 83 (80,6%) были нечувствительными к меропенему и/или имипенему. Гены приобретенных карбапенемаз были обнаружены в 67/83 (80,7%) нечувствительных к карбапенемам изолятах *A. baumannii*. Основными генами приобретенных OXA-карбапенемаз были *blaOXA-24/40*-подобные (n=31; 37,3%) и *blaOXA-23*-подобные (n=30; 36,1%), далее следовали гены blaOXA-58-подобные (n=4; 4,8%), у одного изолята (1,2%) было выявлено одновременное наличие генов blaOXA-24/40-подобные и blaOXA-23-подобные. Выявлен один изолят, несущий ген *blaNDM* (1,2%). Гены карбапенемаз групп *blaIMP* и *blaVIM* не были обнаружены. С 2003 г. по 2006 г. нечувствительными к карбапенемам были 72,7% (n=16) изолятов, и ни у одного из них не были обнаружены гены приобретенных карбапенемаз. Все карбапенем-нечувствительные *A. baumannii*, выделенные в последующие периоды исследования (2007–2010, 2011–2014 и 2015–2018 гг.), содержали гены приобретенных карбапенемаз (табл.). Гены *blaOXA-24/40*-подобные преобладали в 2007–2010 и в 2011–2014 гг. (50 и 53,3% соответственно), в то время как в 2015–2018 гг. наибольшее распространение получили гены *blaOXA-23*-подобные (53,1%). Последний период исследования (2015–2018 гг.) характеризовался наибольшим разнообразием генов приобретенных карбапенемаз, включая сочетание *blaOXA-24/40*-подобные и *blaOXA-23*-подобные, а также *blaNDM*-подобные.

Заключение. Среди *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови, преобладали карбапенем-нечувствительные изоляты (80,6%), из которых 80,7% несли гены приобретенных OXA-карбапенемаз. Наиболее распространенными генами приобретенных карбапенемаз среди карбапенем-нечувствительных *A. baumannii* были *blaOXA-24/40*-подобные (37,3%) и *blaOXA-23*-подобные (36,1%).

Таблица. Распределение генов приобретенных карбапенемаз *A. baumannii* в исследуемые временные периоды

Гены приобретенных карбапенемаз	Число карбапенем-нечувствительных *A. baumannii*, n (%)				
	2003–2006 гг. n=16	2007–2010 гг. n=20	2011–2014 гг. n=15	2015–2018 гг. n=32	всего N=83
$bla_{OXA-23-подобные}$	0	6 (30)	7 (46,7)	17 (53,1)	30 (36,1)
$bla_{OXA-24/40-подобные}$	0	10 (50)	8 (53,3)	13 (40,6)	31 (37,3)
$bla_{OXA-58-подобные}$	0	4 (20)	0	0	4 (4,8)
$bla_{OXA-23-подобные}$ + $bla_{OXA-24/40-подобные}$	0	0	0	1 (3,1)	1 (1,2)
$bla_{NDM-подобные}$	0	0	0	1 (3,1)	1 (1,2)

Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Бархатов И. М., Тишков А. В., Буг Д. С., Измайлова Е. А., Бондаренко С. Н., Афанасьев Б. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

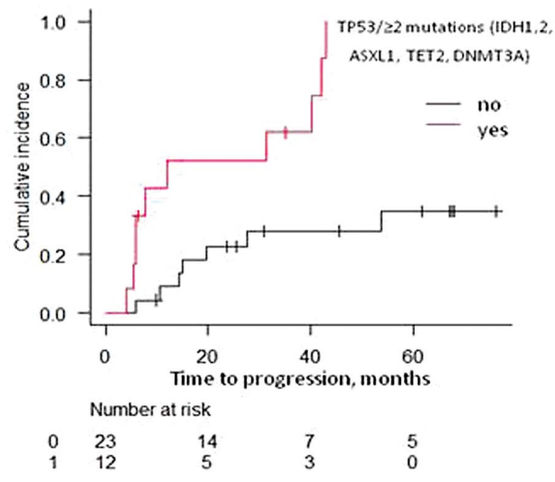
Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови, в основе которых лежат соматические мутации различных генов и/или эпигенетической регуляции, индуцированной нарушением микроокружения, а также нарушения в иммунной системе противоопухолевого надзора. Терапия при МДС варьирует от наблюдения до аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК). В последнее время изучаются молекулярные механизмы патогенеза МДС и роль молекулярных маркеров при оценке риска прогрессирования заболевания.

Цель работы. Оценить прогностическое значение мутаций генов метилирования, *SF3B1, TP53* у пациентов с МДС

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов, среди них МДС с мультилинейной дисплазией — 2, избытком бластов 1 — 13, избытком бластов 2 — 19, 5q- синдром — 1 (ВОЗ 2016). У 30 пациентов наблюдался первичный МДС, у 5 пациентов — в результате предшествующей химио- или лучевой терапии. 25 получали алло-ТГСК, 10 — консервативную терапию. По IPSS-R 2 пациента соответствовали низкому риску, 1 — промежуточному, 13 — высокому, 19 — очень высокому. 28 пациентов получали терапию гипометилирующими препаратами, 7 — не получали. Медиана возраста 49 лет (18–80). С помощью секвенирования нового поколения определялись соматические мутации в генах метилирования ДНК (*TET2, IDH1,2, ASXL1, DNMT3A*), *SF3B1, TP53*. Время до прогрессирования (ВП) рассчитывалось как время от постановки диагноза до трансформации в острый лейкоз, конкурирующим риском считалась смерть от причин, связанных с алло-ТГСК или проводимой химиотерапией. Исследование выполнялось в рамках гранта РНФ № 17-75-20145.

Результаты и обсуждение. При анализе мутаций в генах метилирования было обнаружено, что у 37% пациентов не выявлялось ни одной мутации, у 40% — мутация в 1 из генов, у 23% — мутации в 2 и более генах. Мутации *SF3B1* наблюдались у 23%, *TP53* — у 11% больных. Медиана времени наблюдения 25 месяцев (5–116). В однофакторном анализе не получено значимых различий в общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса. Медиана ВП в случае проведения алло-ТГСК не достигнута, если алло-ТГСК не проводилась, — 6 месяцев (p=0,0001). Медиана ВП при отсутствии мутации в гене *SF3B1* составила 35 месяцев, при наличии мутации в гене *SF3B1* медиана ВП не достигнута (p=0,043), при наличии ≥2 мутаций в генах метилирования — 12 месяцев, в других случаях медиана не достигнута (p=0,024), при наличии мутации в гене *TP53* — 6 месяцев, при отсутствии — 43 месяца (p=0,023). В многофакторном анализе наличие мутации в генах *TP53* или ≥2 мутаций в генах метилирования сохранило свое неблагоприятное значение в отношении ВП вне зависимости от проведенного консервативного лечения или алло-ТГСК (отношение рисков 7,1; 95% ДИ 2,6–19,6; p=0,0001).

Заключение. Молекулярные маркеры позволят получить дополнительную информацию о прогнозе при МДС. Дополнительные исследования требуются для определения роли молекулярных маркеров в клинической практике, что позволит индивидуализировать подход к терапии МДС.



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

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.

НИИ детской онкологии, гематологии, трансплантологиии им. Р.М. Горбачевой,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (CIC725)

Введение. Широкое внедрение антиретровирусной терапии (АРВТ) улучшило результаты терапии пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ. Аутологичная трансплантация стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом лечения рецидивов пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ. Однако количество сравнительных исследований влияния статуса ВИЧ на результаты ауто-ТГСК ограниченно.

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ (группа исследования), которым была проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в клинике НИИДОГиТ с 2016 года. В качестве группы сравнения были включены 48 пациентов с диагнозом лимфомы без ВИЧ-инфекции, которым выполнена ауто-ТГСК в тот же промежуток времени. Медиана возраста составила 34 года (19–66). Основными заболеваниями в группе исследования были ЛХ — n=7 (58,3%), НХЛ — n=5 (41,7%), в контрольной группе ЛХ — n=30 (62,5%) и НХЛ — n=18 (37,5%). Все пациенты с ВИЧ получали АРВТ. Медиана наблюдения составила 15,4 (1–42,5) месяца. Проводилась оценка токсичности, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования в течение 24 месяцев после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость в течение двух лет после ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами составила 91,7% и не отличалась от выживаемости пациентов контрольной группы — 91,7% (p=0,916). Выживаемость без прогрессирования в течение двух лет после ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ составила 83,3%, в контрольной группе — 81,3% (p=0,826). При анализе токсичности и скорости восстановления кроветворения значимых различий в группах сравнения не обнаружено.

Заключение. Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК у пациентов с лимфоми на фоне ВИЧ так же безопасен и эффективен, как и у пациентов без ВИЧ.

Чекалов А. М., Лепик К. В., Ёлшин Н. Д., Муслимов А. Р., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Цветкова Л. А., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Моисеев И. С., Байков В. В., Ионова Т. И., Афанасьев Б. В.

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТОЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

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

Введение. PD-1 ингибиторы, в частности ниволумаб, изменили прогноз пациентов с резистентной/рефрактерной лимфомой Ходжкина (ЛХ) (частота общего ответа >65%), однако 2-летняя выживаемость без прогрессирования (БПВ) составляет <50%. Определение прогностических биомаркеров до начала терапии ИКТ может помочь оптимизировать подходы иммунотерапии и прогнозировать ответ. На данный момент ведутся поиск таких биомаркеров.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с резистентной/рецидивирующей ЛХ, проходивших лечение на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, получивших в качестве терапии PD-1 ингибитор (Ниволумаб) в дозе 3 мг/кг. Медиана возраста пациентов — 32 года, 55% мужчин (n=44), 45% женщин (n=36), медиана наблюдения — 32 мес. Общая выживаемость (ОВ) составила 96,3%, 2-летняя БПВ — 40% (медиана — 18,8 мес). В рамках исследования до начала терапии, через 1,5, 3, 6 и 12 мес забирались образцы сыворотки крови для последующего анализа. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялась концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) (80 пациентов), интерлейкина-15 (ИЛ-15) (30 пациентов) и PDL-1 (42 пациента). Проводился ретроспективный анализ данных.

Результаты и обсуждение. Перед началом терапии средний уровень ИЛ-6 составлял 7,23 пг/мл, ИЛ-15 — 16,23 пг/мл, PDL-1 — 9,98 пг/мл. С помощью регрессии Кокса выявлена статистически значимая взаимосвязь между значениями ИЛ-15 (p=0,018) и ИЛ-6 (p=0,009) до терапии, ИЛ-6 через 1,5 мес (p=0,008), через 3 мес (p=0,003), через 6 мес (p=0,004) и 2-летней БПВ. Выявлена положительная корреляция между ИЛ-6 и PDL-1 в точках до начала терапии (p=0,001), через 1,5 мес (p=0,023) и через 6 мес (p=0,011). Значения всех исследуемых цитокинов достоверно снизились через 6 мес на фоне терапии (p<0,05). С помощью ROC-анализа был определен граничный порог (cut-off value) для ИЛ-6 до терапии (2,5 пг/мл; AUC=0,589). При значении ИЛ-6 до терапии больше 2,5 пг/мл уменьшается 2-летняя БПВ (22,7% против 50%, медианы БПВ — 12,77 против 23,17 мес, p=0,049).

Заключение. В исследуемой когорте пациентов уровень ИЛ-6 у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ЛХ до терапии ниволумабом обладал прогностической значимостью для 2-летней БПВ. Уровень ИЛ-15 до начала терапии также значимо влиял на БПВ (p=0,018), несмотря на ограниченное количество наблюдений. Исследование уровня PDL-1 не показало какой-либо статистической значимости в отношении 2-летней БПВ.

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

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *VWF* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ГАУЗ СО «ОДКБ»; Центр детской онкологии и гематологии

Введение. Болезнь фон Виллебранда (БВ) является одной из самых распространенных наследственных коагулопатий. Заболевание вызывается дефицитом или структурно-функциональными нарушениями фактора фон Виллебранда (vWF) — крупного мультимерного гликопротеина, играющего важную роль в поддержании гемостаза. Определение типа данного заболевания осложнено разнообразием фенотипических проявлений. Результаты молекулярно-генетического анализа и их сравнение с накопленными знаниями о мутациях из международных баз данных могут способствовать дифференциальному диагнозу типов БВ.

Цель работы. Уточнение типа заболевания у российских пациентов с БВ и определение мутационного спектра гена *vWF* в исследуемой выборке.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое обследование выполнено у 34 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ОДКБ №1 Екатеринбурга. Диагноз БВ установлен на основании наличия геморрагического синдрома и результатах коагулогических тестов. Последовательности функционально значимых участков гена *vWF* секвенировали по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. Мутации в гене *vWF* были определены для всех пациентов. Самой распространенной мутацией (12 случаев) являлась делеция c.2435delC, в 3 случаях она встретилась в гомозиготном состоянии. Восемь мутаций встретились по два раза, еще 15 мутаций — по одному разу. Среди выявленных мутаций были две инсерции (одна, c.6457insA, не встречалась ранее в мировой популяции), одна нонсенс-мутация и 20 миссенс-мутаций, одна из которых (Pro2527His)

была описана впервые нами (Чернецкая и др., 2019). Новые мутации были обнаружены в гетерозиготной форме. Среди российских пациентов с БВ мажорной мутацией является делеция c.2435delC, наиболее распространенная во многих странах Европы. Большая часть найденных мутаций находилась в экзонах 18 и 28. Инсерция c.6457insA, не встречавшаяся ранее, была ассоциирована с 3-м типом БВ и приводила к значительному снижению фактора vWF до 1,2% и F8 до 2,1%. Описанная нами миссенс-мутация (Pro2527His) была выявлена у пациента с предположительно 1-м типом БВ и со значениями факторов vWF 21% и FVIII 7,9%. Этот генный вариант, согласно предсказаниям нескольких протеомных программ, является патогенным.

Заключение. В целом данные молекулярно-генетического анализа соответствовали результатам дифференциальной диагностики типов БВ, основанной на клинической картине заболевания и коагулогических характеристиках, однако в ряде случаев они позволили изменить или уточнить тип заболевания.

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

КОНЦЕПЦИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В РАМКАХ ОДНОЙ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) характеризуется вариабельной гисто- и иммуногистоархитектоникой опухолевого субстрата, что обусловливает широкий спектр дифференциальной диагностики.

Цель работы. Охарактеризовать гистологические варианты и иммуногистохимические (ИГХ) подварианты НЛХЛП в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено гистологическое и ИГХ исследование с антителами к CD20 в биоптатах лимфатических узлов пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП в дебюте заболевания у 60 пациентов (мужчины/женщины 3,6:1, возрастной диапазон 17–68 лет, медиана 37 лет).

Результаты и обсуждение. На основании характера роста опухолевого субстрата были выделены 4 гистологических варианта НЛХЛП: с нодулярным ростом — 28% случаев, с нодулярным ростом с наличием экстранодулярных LP-клеток — 23% случаев, с нодулярно-диффузным ростом — 42% случаев и преимущественно с диффузным ростом — 7% случаев. У 1/60 пациентов отмечены участки опухолевой трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. На основании иммуноархитектоники опухолевых клеток и реактивного микроокружения охарактеризованы 5 ИГХ подвариантов НЛХЛП: 1 — классический, 2 — В-клеточные нодули со значительным количеством экстранодулярных LP-клеток, 3 — нодулеподобные структуры с выраженным В-клеточным истощением, 4 — THRLBCL-нодулеподобные структуры (напоминающие крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами), 5 — THRLBCL-подобный подвариант. В 63% случаев отмечалось сочетание нескольких ИГХ подвариантов в одном лимфатическом узле.

Заключение. НЛХЛП — это заболевание, которое может характеризоваться признаками гистологической и иммуногистохимической трансформации в рамках одной нозологии, и в процессе эволюции опухоли представляет собой спектр сменяющихся иммуногистохимических подвариантов с возрастанием выраженности THRLBCL-подобных участков.

Шухов О. А., Гурьянова М. А., Челышева Е. Ю., Быкова А. В., Петрова А. Н., Немченко И. С., Поспелова М., Туркина А. Г.

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА СНИЖЕННЫХ ДОЗАХ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Современные подходы терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) первого и второго (ИТК2) поколений позволяют вывести в состояние стабильного глубокого молекулярного ответа (МО) порядка 50–60% больных. Данная категория пациентов может безопасно прекратить терапию ИТК и в половине случаев продолжить наблюдение в ремиссии без лечения. Однако большая часть пациентов продолжает постоянную непрерывную терапию ИТК, зачастую сопровождающуюся проявлениями токсического дозозависимого действия препаратов. Наиболее актуально снижение доз ИТК2 по причине их более выраженной клинически значимой токсичности и большей стоимости терапии. Редукция доз у пациентов со стабильным большим (БМО) и глубоким МО может быть альтернативной стратегией терапии и предшествовать полному прекращению терапии.

Цель работы. Оценить стабильность БМО у больных ХМЛ после редукции доз ИТК второго поколения.

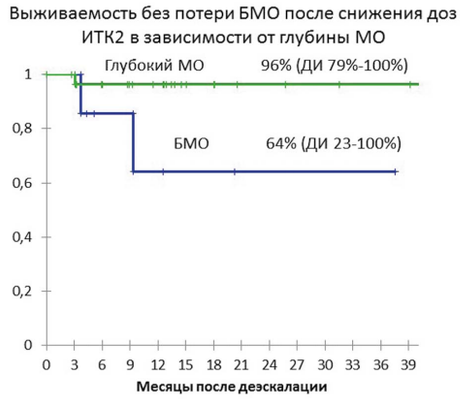
Материалы и методы. В анализ включены 36 пациентов с ХМЛ, которым производилась редукция доз ИТК2. У двух из 36 пациентов в анамнезе была фаза акселерации, 34 пациента находились в хронической фазе. Средний возраст на момент снижения дозы составил 47 лет (22–71), доля мужчин 44% (n=16). Медиана (Me) длительности терапии ИТК до снижения дозы 42,5 мес (19–201). Me длительности БМО до снижения дозы 21,5 мес (1–51). У 21 пациента (58%) снижали дозу из-за токсичности ИТК, у 15 (42%) — по другим причинам (решение врача или пациента, профилактика токсичности, недостаточное обеспечение препаратом). Снижение дозы нилотиниба проводилось у 28 (78%), дазатиниба — у 8 (22%) больных. ИТК2 в первой и второй линии лечения получали 4 (11%) и 32 (89%) больных соответственно, включая 17/32 (53%) больных с предшествующей неудачей терапии иматинибом. На момент снижения дозы у 7 (19%) пациентов определялся БМО, у 29 (81%) — глубокий МО. Изначальные дозы нилотиниба составили 800, 600 и 400 мг у 18 (64%), 8 (28%) и 2 (7%) больных соответственно. Снижение доз нилотиниба проводилось до уровня 600, 400, 300 и 200 мг у 1 (4%), 21 (75%), 2 (7%) и 4 (14%) больных соответственно. Изначальные дозы дазатиниба составили 140 мг у одного (12,5%) и 100 мг у 7 (87,5%) больных, а снижение проводилось до 70 и 50 мг у 2 (25%) и 6 (75%) больных соответственно. Оценивалась выживаемость без потери БМО после снижения доз ИТК2 до минимальной. Потерей БМО считалось однократное повышение относительной экспрессии BCR-ABL более 0,1%. Цензурирование проводилось по дате последнего молекулярного анализа, дате прекращения терапии или повышения дозы. Выживаемость без потери БМО определялась методом Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. Me наблюдения после снижения доз ИТК2 составила 13 месяцев (от 3 до 51). У 19/21 (90%) пациентов наблюдалось разрешение токсичности после снижения дозы препарата. Выживаемость без потери БМО составила 90% (ДИ 79–100%) во всей группе, 96% (ДИ 89–100%) в группе пациентов с глубоким МО и 64% (ДИ 23–100%) в группе с БМО на момент деэскалации. Потеря БМО зафиксирована у 3 пациентов, два из которых на момент снижения дозы были только в БМО без глубокого МО на протяжении 6 и 8 месяцев, у третьего пациента длительность БМО перед снижением дозы составила 3 месяца, при этом непосредственно перед снижением дозы глубокий МО был констатирован впервые. Ни один пациент с длительностью БМО более 12 месяцев на момент снижения дозы не потерял молекулярный ответ. У 3 пациентов с изначальным БМО на фоне снижения доз ИТК наблюдалось улучшение ответа и достижение глубокого МО. Все больные с молекулярным рецидивом вернулись к терапии ИТК2 в изначальных дозах и восстановили БМО.

Характеристика пациентов

Характеристики	Препараты ИТК2			
	Нилотиниб		Дазатиниб	
Всего больных, n	28		8	
ИТК2 в первой линии, n (%)	3 (10%)		1 (12,5%)	
ИТК2 во 2 и более линии, n (%)	25 (90%)		7 (87,5%)	
Причина перевода на ИТК2: резистентность/другое, n(%)	12 (48%)/13 (52%)		5(71%)/2(29%)	
Глубина ответа на момент деэскалации: БМО/глубокий МО	6 (21%)/19 (79%)		1(12,5%)/7(87,5%)	
Изначальная доза ИТК2, n (%)	800 мг	18 (64%)	140 мг	1 (12,5%)
	600 мг	8 (28%)	100 мг	7 (87,5%)
	400 мг	2 (7%)		
Минимальная доза ИТК2, n (%)	600 мг	1 (4%)	70 мг	2 (25%)
	400 мг	21 (75%)	50 мг	6 (75%)
	300 мг	2 (7%)		
	200 мг	4 (14%)		

Заключение. Снижение доз ИТК2 у больных со стабильным БМО и глубоким МО является безопасной опцией для большинства пациентов с ХМЛ, направленной на профилактику и коррекцию нежелательных явлений терапии. Данная тактика может быть обоснована и в контексте фармакоэкономической целесообразности с учетом стоимости ИТК2.



Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М.

СТРУКТУРА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ПОТРЕБОВАВШИЕ ПЕРЕВОДА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Алло-ТГСК, несмотря на свою высокую эффективность в лечении заболеваний системы крови, может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений, которые требуют госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель работы. Оценить частоту, сроки и структуру причин критических состояний, потребовавших госпитализации в ОРИТ при алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы пациенты, которым в период с 2012 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК и которые были госпитализированы в ОРИТ по причине развития угрожающих жизни осложнений. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для анализа таблиц 2×2 был использован точный тест Фишера. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В период с 2012 по 2019 г. алло-ТГСК была выполнена 441 пациенту, из них в ОРИТ было госпитализировано 125 человек (28,3%). Результаты сравнения двух групп представлены в таблице 1. Медиана времени от алло-ТГСК до перевода в ОРИТ составляла 127 дней (от 0 до 1680 дней) после алло-ТГСК. Основными причинами для перевода в ОРИТ являлись острая дыхательная недостаточность (23,5%), сепсис и септический шок (22,3%), нарушение сознания (18,7%), желудочно-кишечное кровотечение (6%), нарушения ритма сердца (4,2%), печеночная недостаточность (3,6%), остановка сердечной деятельности (4,8%).

Заключение. Из-за развития угрожающих жизни осложнений в госпитализации в ОРИТ нуждаются 28,3% больных при алло-ТГСК. Основными показаниями для перевода в ОРИТ больных при алло-ТГСК являлись ОДН, сепсис и нарушения сознания. Факторами развития угрожающих жизни осложнений и перевода в ОРИТ явились алло-ТГСК от неродственного донора и РТПХ, то есть те трансплантации и те состояния, которые требуют проведения массивной иммунносупрессивной профилактики и терапии.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Пациенты, госпитализированные в ОРИТ *n* = 125	Пациенты, не госпитализированные в ОРИТ *n* = 316	*p*
Возраст	36 (19–64)	34 (17–66)	
Гематологическое заболевание			
ОМЛ	64 (51,2%)	147 (46,5%)	
ОЛЛ	31 (24,8%)	73 (23,1%)	
МДС	11 (8,8%)	32 (10,1%)	
ХМЛ	5 (4%)	9 (2,8%)	
Лимфома	4 (3,2%)	16 (5,1%)	
Апластическая анемия	3 (2,4%)	11 (3,5%)	
Миелофиброз	2 (1,6%)	8 (2,5%)	
ММ	1 (0,8%)	7 (2,2%)	> 0,05
МПЗ	1 (0,8%)	4 (1,3%)	
ОЛ неуточненный	1 (0,8%)	2 (0,6%)	
ХММЛ	1 (0,8%)	2 (0,6%)	
Атипичный хронический миелолейкоз	1 (0,8%)	0 (0%)	
ОПЛ	0 (0%)	2 (0,6%)	
Бифенотипический лейкоз	0 (0%)	1 (0,3%)	
Грибовидный микоз	0 (0%)	1 (0,3%)	
ХЛЛ	0 (0%)	1 (0,3%)	
Режимы кондиционирования			
Миелоаблативный режим	23 (18,4%)	71 (22,5%)	
Режим пониженной интенсивности	97 (77,6%)	242 (76,6%)	
Без кондиционирования	5 (4,0%)	3 (0,9%)	

Характеристика	Пациенты, госпитализированные в ОРИТ *n* = 125	Пациенты, не госпитализированные в ОРИТ *n* = 316	*p*-значение
Вид ТКМ в зависимости от типа донора			
аллогенная неродственная несовместимая	30 (24,0%)	53 (16,8%)	=0,001
аллогенная неродственная совместимая	53 (42,4%)	93 (29,4%)	
аллогенная родственная несовместимая	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	14 (11,2%)	37 (1,7%)	
аллогенная родственная совместимая	27 (21,6%)	133 (42,1%)	
Трансплантат в зависимости от источника			
КМ	57 (45,6%)	185 (58,6%)	= 0,043
КМ+ССК	1 (0,8%)	1 (0,3%)	
ССК	67 (53,6%)	130 (41,1%)	
РТПХ			
Есть	64 (51,2%)	88 (27,8%)	<0,0001
Нет	61 (48,8%)	228 (72,2%)	

Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

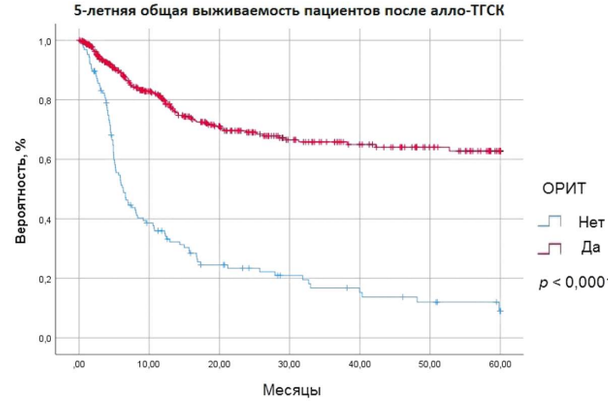
Введение. Алло-ТГСК, несмотря на свою высокую эффективность в лечении заболеваний системы крови, может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений, которые требуют госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель работы. Оценить влияние развития угрожающих жизни осложнений в перитрансплантационном периоде на долгосрочную выживаемость у больных при алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы пациенты старше 18 лет, которым в период с 2012 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК и которые были госпитализированы в ОРИТ по причине развития угрожающих жизни осложнений. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для анализа таблиц 2×2 был использован точный тест Фишера. Для оценки общей выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для сравнения двух кривых применялся лог-ранк тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В период с 2012 по 2019 г. алло-ТГСК была выполнена 441 пациенту, из них в ОРИТ было госпитализировано 125 человек (28,3%). Медиана времени от алло-ТГСК до перевода в ОРИТ составляла 127 дней (от 0 до 1680 дней). Основными причин для перевода являлись острая дыхательная недостаточность (23,5%), сепсис и септический шок (22,3%), нарушение сознания (18,7%), желудочно-кишечное кровотечение (6%), нарушения ритма сердца (4,2%), печеночная недостаточность (3,6%), остановка сердечной деятельности (4,8%). Медиана длительности пребывания в ОРИТ составила 7 суток (от 1 до 145 дней). 5-летняя общая выживаемость больных, которые были госпитализированы в ОРИТ по причине развития критических состояний после алло-ТГСК, составила 9%, в то время как для пациентов, не пребывавших в ОРИТ, 5-летняя общая выживаемость составила 63% (p<0,0001) (рис. 1).

Заключение. 5-летняя выживаемость больных, перенесших критические состояния после алло-ТГСК, составляет 9%, что значительно ниже по сравнению с пациентами, которым госпитализация в ОРИТ не требовалась. Таким образом, факт пребывания в ОРИТ является фактором неблагоприятного прогноза для пациентов после алло-ТГСК.



Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Вопрос о факторах риска развития кардиотоксичности (КТ), в частности о кумулятивной дозе антрациклинов, при которой развиваются проявления КТ, на сегодняшний день является спорным. Несомненно, изучение патогенеза, разработка методов профилактики и ранней диагностики антрациклиновой КТ являются важнейшей научной и практической задачами.

Цель работы. Изучить факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное, неинтервенционное исследование 131 истории болезни пациентов с гемобластозами, получавших антрациклин-содержащие курсы полихимиотерапии. На первом этапе исследования больные по возрастному принципу были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 77 больных в возрасте 18–59 лет (средний возраст 29,6±3,4 года), во 2-ю — 54 пациента в возрасте 60–75 лет (средний возраст 66,8±4,6 года). Среди пациентов указанных возрастных групп была проведена оценка распространенности антрациклиновой кардиотоксичности (КТ). На втором этапе пациенты были разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия признаков повреждения миокарда под воздействием антрациклиновых антибиотиков. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м^2 в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст, сопутствующее применение других КТ препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, влияние медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

Результаты и обсуждение. Распространенность КТ среди пациентов молодого возраста составила 38,2% (95% ДИ 25,6–51,6%), среди пациентов старшей возрастной категории — 14,3% (95% ДИ 5,3–26,7%). Частота развития КТ достоверно выше среди лиц молодого возраста (χ^2=5,63; p=0,018). Согласно результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа, значимыми факторами риска развития повреждения миокарда в группе пациентов с признаками КТ являлись: возраст младше 50 лет (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,05–6,84), кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин (ОШ 5,17, 95% ДИ 1,38–27,55) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (ОШ 23,38, 95% ДИ 6,49–84,14). При многофакторном регрессионном анализе, независимыми факторами риска развития повреждения миокарда оказались кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² (ОШ 6,17, 95% ДИ 1,32–28,71) и отсутствие медикаментозной кардиопротекции (ОШ 2,82, 95% ДИ 1,09–7,28).

Заключение. Достоверно более высокая частота развития КТ наблюдается среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Булгаков А. В., Гапонова Т. В., Горгидзе Л. А., Коняшина Н. И.

КРИОПРЕЦИПИТАТ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время показаниями для использования криопреципитата являются дефицит фибриногена и дефицит XIII фактора свертывания крови, так как зарегистрированных специфических заместительных препаратов в Российской Федерации нет. Более того, препараты фактора свертывания крови V (FV) в мировой практике недоступны и в качестве заместительной/гемостатической терапии при дефиците FV назначается свежезамороженная плазма (СЗП). В зарубежной литературе криопреципитат при лечении наследственного дефицита FV не упоминается, поэтому вопрос использования криопреципитата при наследственных коагулопатиях, обусловленных дефицитом FV, остается открытым.

Цель работы. Определить возможность использования криопреципитата при наследственном дефиците FV и наследственном сочетанном дефиците FV и FVIII в качестве заместительной терапии.

Материалы и методы. Было проведено определение активности FV в 4 образцах криопреципитата групп крови 0(I) Rh+, A (II) Rh+, B (III) Rh+, AB (IV) Rh+. Активность FV определяли клоттинговым методом на автоматическом коагулометре SA 660 (Sysmex) с использованием субстратной дефицитной плазмы. Активность FV в криопреципитате оценивали непосредственно после размораживания и через 1 час после размораживания.

Результаты и обсуждение. Результаты представлены в таблице.

Заключение. В криопреципитате определяется достаточная активность FV, которая остается стабильной как минимум в течение 1 часа после размораживания. Криопреципитат может быть использован в качестве заместительной терапии у больных с наследственным дефицитом FV и наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII. Основным преимуществом использования криопреципитата по сравнению с СЗП является уменьшение рисков волемической перегрузки.

Криопреципитат: показания к применению

Криопреципитат	Активность FV, % (N 70–120%)	
	Непосредственно после размораживания	Через 1 час после размораживания
0 (I) Rh+	68	66
A (II) Rh+	80	79
B (III) Rh+	72	71
AB (IV) Rh+	107	103

ТЕЗИСЫ V КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Авдеева А. В., Шпакова В. С., Гамбарян С. П., Рукояткина Н. И.

ВЛИЯНИЕ НОБИЛЕТИНА НА ТРАНСФОРМАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Санкт-Петербургский государственный университет; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Введение. Нобилетин — полиметоксилированный флавоноид, содержащийся в кожуре цитрусовых. Данное вещество является одним из активных ингредиентов некоторых растительных лекарственных средств, поскольку обладает противовоспалительным, антибактериальным и антиоксидантным действием. Кроме того, показано, что нобилетин ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз раковых клеток, что делает потенциально возможным его применение в противоопухолевой терапии. Существуют также данные о том, что нобилетин снижает адгезивные свойства тромбоцитов, однако точные механизмы его действия на тромбоциты остаются неизвестными.

Цель работы. Исследование действия нобилетина на функциональное состояние тромбоцитов.

Материалы и методы. Исследования проводились на тромбоцитах, полученных из крови здоровых доноров. Активация интегрина αIIβ3 (связывание с меченым фибриногеном) и экстернализация фосфатидилсерина (PS) (связывание с Аннексин V) оценивались путем проточной цитометрии. Степень фосфорилирования VASP и активации каспазы 3 определялась с помощью Western Blot анализа.

Результаты и обсуждение. Нами было показано, что нобилетин блокирует активацию интегрина αIIβ3, вызванную как тромбином, действующим через PAR-1 рецептор, так и CRP-XL (cross-linked collagen-related peptide), связывающимся с GPVI (гликопротеиновый рецептор коллагена). Ингибиторный эффект носит дозозависимый характер и достигается при более низких дозах у CRP-стимулированных тромбоцитов. Увеличения аннексинового связывания и расщепления каспазы 3 под воздействием нобилетина не наблюдается. Все вместе эти данные указывают на то, что снижение адгезивных свойств тромбоцитов опосредуется запуском ингибиторных сигнальных каскадов и не связано с индукцией апоптоза. Ингибирование тромбоцитов осуществляется путем увеличения концентрации циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и последующей активации протеинкиназ A и G (PKA и PKG), ответственных за блокирование основных процессов, связанных с активацией тромбоцитов. Одним из субстратов PKA и PKG является белок VASP (Vasolidator-stimulated phosphoprotein), который фосфорилируется данными киназами по сайтам Ser157 и Ser 239. Анализ VASP показал, что нобилетин дозозависимо стимулирует фосфорилирование данного белка уже через 1 минуту после введения. Дальнейший анализ показал, что SQ22563 (ингибитор аденилатциклазы) уменьшает фосфорилирование VASP, вызванное нобилетином, тогда как ODQ (ингибитор гуанилатциклазы) не проявляет эффекта, что свидетельствует о цАМФ-опосредованном действии исследуемого вещества.

Заключение. Нобилетин дозозависимо ингибирует тромбин- и CRP-XL-опосредованную активацию тромбоцитов, не индуцируя апоптоз и, вероятно, действуя через цАМФ/PKA-зависимую сигнальную систему. При этом блокирование GPVI-опосредованного сигнального каскада наблюдается при меньших дозах исследуемого вещества, чем блокирование PAR-1-сигнальной системы. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90102.

Агеева Т. А., Дъячук Е. Е., Мурашов И. С., Нечунаева И. Н., Колесникова М. А.

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАЗА РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ, ПОРАЖЕННЫЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

Новосибирский государственный медицинский университет; ГБУЗ «НСО ГКБ№2», г. Новосибирск; НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина

Введение. Неходжкинские лимфомы — гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, основным методом лечения которых является многокурсовая полихимиотерапия. Общеизвестно, что на фоне лечения цитостатическими препаратами могут возникать вторичные опухоли, что описано как для лимфом, так и для других злокачественных опухолей. Наиболее часто встречается сочетание лимфом с карциномами пищеварительной системы, кожи, предстательной и молочной желез. Значительно реже встречаются описания случаев метастазирования вторичной опухоли в лимфатические узлы, пораженные неходжкинской лимфомой; так, Soran A. (2017) описал случай метастазирования лейомиосаркомы в лимфоузлы, пораженные хроническим лимфолейкозом. Подобные сообщения встречаются в литературе крайне редко, поэтому представляют интерес для накопления и систематизации подобных данных.

Цель работы. Представление редкого случая метастазирования рака в лимфатические узлы, пораженные неходжкинской лимфомой.

Материалы и методы. Материалы истории болезни пациента, архивный и настоящий гистологический материал. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. Пациенту К., 1955 г.р., в 2009 г. была диагностирована В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, нодальный вариант (NMZL) с поражением всех групп периферических лимфатических узлов, диагностированная по биопсии лимфатического узла с иммуногистохимическим исследованием. Пациент получил 5 курсов полихимиотерапии, в период 2010–2018 гг. наблюдалась стойкая ремиссия, по причине чего наблюдался у гематолога нерегулярно. В 2018 году была отмечена паховая лимфаденопатия, в результате обследования выявлено повышение PSA, выполнена биопсия предстательной железы, гистологически верифицирована мелкоацинарная аденокарцинома, сумма Глисона 6. Назначена гормонотерапия в режиме МАБ, которую больной получал в течение 7 месяцев. На этом фоне у пациента отмечен рост тазовых лимфатических узлов, которые были удалены для гистологического и иммуногистохимического исследования. В операционном материале верифицировано 6 лимфоузлов со стертым морфологическим рисунком — на фоне мелкоклеточного лимфоидного компонента определялись поля роста крупных атипичных клеток центробластного типа — с просветленными крупными ядрами с несколькими ядрышками. В 2-х лимфоузлах на фоне НХЛ выявлен рост метастазов мелкоацинарной аденокарциномы предстательной железы. Иммуногистохимическое исследование установило соответствующий профиль экспрессии маркеров неходжкинской лимфомы и аденокарциномы. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, CD20+, non-GCB (трансформация лимфомы маргинальной зоны). Метастазы аденокарциномы простаты.

Заключение. Клинический случай интересен не только тем, что вторая опухоль метастазировала в лимфатические узлы, вовлеченные в лимфопролиферативный процесс, но и тем, что у данного пациента произошла трансформация В-мелкоклеточной лимфомы маргинальной зоны в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Данное наблюдение является крайне редким, при обзоре литературы аналогов не встречено.

Азаматов А. Р., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Мартынова Н. В.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Введение. Для реализации модели «4П-медицины» практическому здравоохранению с превентивной направленностью основной деятельности требуются предикторы жизнеугрожающих состояний. В акушерстве к таким осложнениям беременности относится преэклампсия (ПЭ). В патогенезе ПЭ основная роль отводится эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, при этом прокоагуляционным изменениям гемостаза предшествует активация тромбоцитарной системы.

Цель работы. Выявить наиболее значимые предикторы ПЭ путем оценки маркеров коагуляционного гемостаза и тромбоцитарного звена.

Материалы и методы. Динамическое наблюдение 96 беременных высокого риска по ПЭ позволило диагностировать клиническую реализацию ПЭ у 62 (64,6%) женщин — основная группа. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, паритету, анамнезу. У всех беременных в сроки 11–14, 18–21, 30–34 нед. определялись фибриноген, фибронектин (ФН), Д-димеры, РФМК, АЧТВ, PAI-1, количество тромбоцитов (Тр), фракции незрелых Тр, индуцированная агрегация Тр с АДФ, коллагеном, средний объем тромбоцита (СОТр). Применялась программа Statistics 21 (лицензия № 20130626-3).

Результаты и обсуждение. Анализ большинства исследованных параметров выявил их статистически значимые различия с контролем лишь в период клинической манифестации ПЭ. При этом изменения проявлялись в виде гиперагрегации тромбоцитов, активации плазменного звена гемостаза (гиперфибриногенемия, повышение уровня ФН, появление маркеров, характерных для хронического ДВС-синдрома, — РФМК, Д-димера). Методы дескриптивной статистики, корреляционного и ROC-анализов, стандарты клинической эпидемиологии на доклиническом этапе позволили выделить два наиболее информативных в отношении прогнозирования ПЭ показателя, характеризующих тромбоцитарное звено — СОТр и плазменное звено гемостаза — PAI-1. Критерий СОТр значимо отличался от контроля за 6–8 недель до клиники ПЭ (AUC=0,726, ОШ=4,19 [95% ДИ 2,43–9,82], p<0,05): 9,27 фл [8,05–10,32] в основной группе против 7,23 фл [7,02–7,49] в контроле, при пороговом значении показателя СОТр 8,05 фл вероятность положительного прогноза ПЭ составляет 83,6%, специфичность — 76,9%. Критерий PAI-1 значимо отличался от контроля за 3–4 недели до клиники ПЭ (AUC=0,695, ОШ=3,87 [95% ДИ 2,04–8,17], p<0,05): 23,6 Ед/мл [19,5–42,7] в основной группе против 8,3 Ед/мл [2,8–16,2] в контроле, при повышении PAI-1 выше 19,5 Ед/мл вероятность положительного результата по прогнозу ПЭ составляет 79,5%, специфичность — 71,2%. Высокую прогностическую значимость выделенных маркеров гемостаза можно объяснить их чувствительностью к ранним патогенетическим механизмам ПЭ.

Заключение. Несмотря на высокие компенсаторные возможности, система гемостаза активно реагирует на перманентную перестройку во время беременности, со значимыми отклонениями отдельных показателей на доклиническом этапе в группах высокого риска. Разработанные лабораторные предикторы являются высокоинформативными в отношении ПЭ и позволяют своевременно начинать персонифицированные профилактические мероприятия с последующим контролем их эффективности.

Айвазова Д. С., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Гаврилина О. О., Троицкая В. В., Звонков Е. Е.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С Ph+ В-ОЛЛ С ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ И ТЯЖЕЛОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ph+ В-ОЛЛ составляет 25–30% от всех острых лимфобластных лейкозов взрослых. Его частота увеличивается с возрастом. Гиперлейкоцитоз (ГЛ) при ОЛЛ встречается в 10–30% случаев, является фактором неблагоприятного прогноза и требует экстренных лечебных мероприятий. Летальность при острых лейкозах, протекающих с ГЛ, при неадекватном лечении достигает 40%.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешной терапии больного Ph+ В-ОЛЛ с гиперлейкоцитозом и тяжелой коморбидностью по протоколу «Ph+ ALL-2012m».

Материалы и методы. Больной, 68 лет, поступил с направительным диагнозом острый лейкоз. При обследовании в гемограмме: гиперлейкоцитоз — 412×10^9/л, анемия — 88 г/л, тромбоцитопения — 20×10^9/л, бластемия — 94%. В миелограмме определялось 94% бластных клеток. Иммунофенотип бластной популяции соответствовал BII варианту острого лимфобластного лейкоза. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга выявило клон с транслокацией t(9;22), что было также подтверждено FISH-исследованием. При молекулярном исследовании количество транскрипта BCR/ABL составило 78%. Таким образом, был установлен диагноз Ph+ BII острый лимфобластный лейкоз, протекающий с гиперлейкоцитозом. Также обращали на себя внимание тяжелый соматический статус (ECOG 3) и множественные сопутствующие заболевания: ХОБЛ, ИБС, гипертоническая болезнь, нарушение ритма сердца, наличие ЭКС, состояние после геморрагического инсульта, ХБП, ожирение. С целью редукции опухолевой массы был проведен один сеанс лейкоцитафереза. Учитывая вариант заболевания, была начата терапия по протоколу «Ph+ ALL-2012m». На фоне предфазы у пациента развился тумор-лизис-синдром, несмотря на редукцию дозы ГКС на 50%, в связи с чем проводились сеансы гемодиафильтрации и плазмафереза с положительным эффектом. Костномозговая ремиссия была достигнута после предфазы дексаметазоном. На 70-й день протокола количество транскрипта BCR/ABL составило 0,015%, в связи с чем иматиниб был заменен на дазатиниб.

Результаты и обсуждение. В настоящее время у пациента сохраняется цитогенетическая ремиссия, проводится 3-я фаза консолидации.

Заключение. Комплексный подход к терапии с использованием экстракорпоральных методов гемокоррекции, редукцией дозы ГКС во время предфазы, а также неинтенсивная непрерывная химиотерапия с включением ИТК позволили достичь ремиссии Ph+ В-ОЛЛ, протекающего с ГЛ у пожилого пациента с тяжелой коморбидностью.

Александрова Т. Н., Мулина И. И., Ядрихинская В. Н., Соловьева И. Е., Терехова Л. Д., Санникова А. Н., Парфенова С. Н., Прядезникова А. М., Павлова Н. И., Куртанов Х. А.

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины»; ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Введение. Мутации генов *JAK2, CALR, MPL* являются известными диагностическими маркерами Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). Известно, что носительство *JAK2V617F* мутации является фактором тромбогенного риска у больных ХМПЗ. В последние годы активно изучается распространенность *JAK2V617F* мутации среди лиц с тромбозами различной

локализации. Кроме того, было показано, что частота выявления мутаций генов *JAK2* (0,3–3,1%) и *CALR* (0,16%) среди здорового населения разных стран превышает официально регистрируемую заболеваемость хроническими миелоидными опухолями (0,002—0,02%). В связи с этим предполагается, что определение мутации *JAK2V617F* может являться ранним диагностическим критерием выявления лиц с латентным клональным гемопоэзом миелоидного ростка, а роль мутаций *CALR* и *MPL* остается неясной.

Цель работы. Изучение распространенности мутаций генов *JAK2, CALR* и *MPL* среди больных ХМПЗ и здоровых лиц в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с ранее подтвержденным диагнозом истинная полицитемия (ИП, 13,6%), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, 14,5%) и первичный миелофиброз, ПМФ 10%), а также 68 лиц с изменениями в гемограмме с подозрением на ХМПЗ. Дополнительно были исследованы 184 здоровых добровольца. Всем исследуемым проведено генотипирование с целью выявления мутаций генов *JAK2, CALR* и *MPL* методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. По результатам генотипирования исследуемых групп мутация *JAK2V617F* выявлена у 48,2% больных и обследуемых и 1,1% здоровых. Мутации генов *CALR* выявлены у 4,5% больных, из них у 3,6% — мутация первого типа, у 0,9% — мутация второго типа. Мутации гена *MPL* выявлены у 1,8% больных. Среди здоровой группы мутаций генов *CALR* и *MPL* не выявлено. При анализе генетического профиля больных с верифицированными диагнозами (n=70), в группе ИП 90,9% лиц оказались носителями мутации *JAK2V617F*. Мутаций генов *CALR, MPL* среди больных ИП не выявлено. Среди больных ЭТ в 61,3% случаев выявлена мутация *JAK2V617F*, в 6,4% — мутации гена *CALR* и в 3,2% — мутация *MPL*. Больные ПМФ в 64,7% случаев являлись носителями мутации *JAK2V617F*, в 17,6% — мутации *CALR*. При сравнении *JAK2V617F*-положительных и *JAK2V617F*-отрицательных больных выявлено, что тромбозы достоверно чаще наблюдались у носителей мутации *JAK2* — 38,8 и 10% соответственно (p=0,019). У трех носителей *JAK2V617F*-мутации молодого возраста (24 года, 29 лет и 33 года) с пограничными изменениями картины крови клинико-лабораторные показатели не соответствовали критериям диагностики ХМПЗ.

Заключение. Охарактеризован генетический профиль больных ХМПЗ в Республике Саха (Якутия). Наблюдаемая частота мутаций сопоставима с общемировыми данными. Выявлены случаи носительства мутации *JAK2V617F* среди здоровой популяции и среди лиц с реактивными изменениями гемопоэза. Раннее проведение молекулярно-генетического исследования позволит улучшить своевременную диагностику ХМПЗ и, возможно, снизить количество тромбогеморрагических осложнений.

Андреев Н. В., Бабаева Ф. Э., Сычевская К. А., Коняшина Н. И., Клаар Ю. А., Кумскова М. А., Магомедова А. У., Зозуля Н. И., Кравченко С. К.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ПРОТРОМБИНА У ПАЦИЕНТА С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенный изолированный дефицит протромбина (FII) в литературе освещен недостаточно, в том числе при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ). Пациенты с дефицитом FII имеют высокие риски геморрагических осложнений. Тактика коррекции гемостаза у данной категории больных не определена. J. Alamelu и соавторы в 2008 г. был описан клинический случай пациентки, у которой за год до диагностирования ЛПЗ возникли жалобы на появление частых кровоподтеков и лимфаденопатию. В коагулограмме отмечалось повышение ПТВ — 38 с (норма 12,0–15,0) и ПТИ — 24% (норма 90–130). АЧТВ — 50,3 (норма 25–40,0 с). На основании гистологического и иммунохимического исследования был верифицирован диагноз фолликулярной лимфомы (ФЛ). После завершения лечения основного заболевания уровень ПТИ, АЧТВ, ПТВ нормализовались. Edmond S. Lee at al. описал случай 60-летней пациентки, у которой при ФЛ наблюдалось развитие недостаточности FII (минимально до 39%) из-за появления антител к FII, которые полностью регрессировали после 6 курсов химиотерапии.

Цель работы. Изучить и выявить зависимость дефицита FII от лечения основного заболевания у пациента с изолированным приобретенным дефицитом FII и ФЛ.

Материалы и методы. Пациент 62 лет, с жалобами на спонтанные экхимозы на теле, частые носовые кровотечения, прогрессирующую слабость и увеличение лимфотических узлов. По данным гистологического и иммунохимического исследования лимфатических узлов верифицирована ФЛ. Динамическое исследование плазменного гемостаза при проведении терапии ФЛ по программе R-B — АЧТВ, ПТИ, FII, волчаночный антикоагулянт (ВА).

Результаты и обсуждение. В коагулограмме обнаружено увеличение АЧТВ до 47,2 с (25–37), снижение ПТИ до 20% (90–130), снижение FII до 20% (79–131), положительный ВА. Аутоиммунные заболевания отрицает. В гене *F2 G20210* и *F5* — мутации не выявлено. При проведении химиотерапии у пациента неоднократно отмечались различные кровотечения (носовые кровотечения, спонтанные экхимозы, гематома в области спины, длительные посттравматические кровотечения), в связи с чем проводились трансфузии свежезамороженной плазмой (СЗП) более 2 л в сутки с низкой эффективностью. Также проводилась терапия концентратом протромбинового комплекса (КПК) в дозе 600 МЕ с незначительным эффектом. После 1 курса химиотерапии отмечалось постепенное восстановление параметров гемостаза (таблица 1). ВА не выявлялся. После проведения 6 курсов химиотерапии достигнута ремиссия по основному заболеванию.

Заключение. ФЛ может сопровождаться нарушениями плазменного гемостаза, в частности изолированным дефицитом FII. Лечение геморрагических эпизодов трансфузиями СЗП, как и стандарнтными дозами КПК, малоэффективно. Частота и тяжесть геморрагических проявлений уменьшалась, а активность FII увеличивалась в обратной корреляции с опухолевой нагрузкой.

Таблица 1. Динамика коагуляционных параметров и клинических проявлений при проведении химиотерапии у пациента с ФЛ и приобретенным дефицитом FII

Критерии оценки	До лечения	После 1 курса	После 2 курса	После 3 курса	После 4 курса	После 5 курса	После 6 курса
ПТИ, %	20	28	59	78	95	96	101
АЧТВ, сек	47,2	46,2	36,4	33,8	26,2	26,4	26,1
FII, %	20	-	-	-	-	-	109,8
ВА	Положительный						Отрицательный
Клинические проявления геморрагических осложнений	Рецидивирующие носовые кровотечения, экхимозы на теле, гематома в области спины	Длительное кровотечение из укушенной раны в области языка. Сохраняющаяся гематома на спине	Полный регресс гематомы на спине	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.
Динамика основного заболевания по данным КТ исследований	Метаболически активные л/у: подмышечные 10×11мм; подмышечные справа 8×10 мм; верхний мезентериальный 14×17 мм; единичные забрюшинные 8×13 мм SUV1,8; единичные общие подвздошные слева 6×7 мм SUV1,5 - паховые слева 13×18 мм SUV5,6 - паховые справа 12×18 мм SUV2,4	-	Увеличенные л/у: - паховые слева 11 мм - паховые справа 7 мм	-	-	-	Метаболически активные л/у отс.

Отс. — отсутствуют, л/у — лимфоузлы

Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Серегина О. Б., Нечунаева И. Н.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

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

Введение. В настоящее время ферритин сыворотки не входит в перечень факторов прогноза, однако известно, что повышенный его уровень в сыворотке у больных с гемобламтозами соотносится с объемом опухолевой массы, соответствует степени активности заболевания и коррелирует с худшим прогнозом. Нормализация уровня ферритина в период достижения ремиссии заболевания также подтверждает участие гиперферритинемии в механизмах опухолевой прогрессии и может свидетельствовать о клинической полезности определения концентрации ферритина у пациентов, в том числе со злокачественными лимфомами.

Цель работы. Оценка прогностической значимости высокого уровня ферритина в дебюте заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами.

Материалы и методы. Обследовано 98 больных с лимфомами: с диагнозом «неходжкинская злокачественная лимфома» (НХЗЛ) — 72 пациента (73,5%) и 26 больных (26,5%) с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Средний возраст обследованных — 51,19±17,55 года. В группе больных НХЗЛ у 84,7% обследованных определялись III–IV стадии заболевания, в группе пациентов с ЛХ — у 57,7%. Все пациенты получили от 4 до 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ), никто из обследованных не имел гемотрансфузий в анамнезе.

Результаты и обсуждение. Показатели общей выживаемости (ОВ) у больных в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови на момент постановки диагноза составили: ферритин <350 нг/мл (n=43) и ферритин >350 нг/мл (n=55). Медиана ОВ была существенно короче у пациентов с высоким ферритином (>350 нг/мл) в дебюте заболевания (40 месяцев, p=0,004) в сравнении с группой больных с нормальным уровнем ферритина, у которых медиана ОВ за период наблюдения не была достигнута. В качестве эталонного маркера неблагоприятного прогноза использовался уровень гемоглобина (Hb) на момент постановки диагноза. ОВ больных с нормальным Hb (>120 г/л) в дебюте заболевания не достигла на момент оценки медианы, тогда как у пациентов с анемией (Hb<120 г/л) выявлена тенденция к ухудшению показателей ОВ — медиана 40 месяцев (p=0,007). Кроме уменьшения ОВ, низкие уровни Hb были связаны со значительным повышением риска смертности (ОШ 6,333; 95% ДИ, 2,152–18,638; p<0,05). Пациенты с высоким уровнем ферритина до начала ПХТ также показали худший результат ОВ и повышение риска смертности (ОШ 8,122; 95% ДИ, 1,764–37,396; p<0,05) в сравнении с подгруппой лиц с ферритином <350 нг/мл в дебюте. Таким образом, прослеживалось однонаправленное влияние на длительность ОВ опухолеассоциированного повышения уровня ферритина и гипоксии в опухолевых клетках, что подтверждает их совместное воздействие на механизмы канцерогенеза.

Заключение. Полученные данные позволяют выделить больных лимфомами с высоким ферритином в дебюте заболевания в группу с неблагоприятным прогнозом и меньшей ОВ, а высокую концентрацию ферритина рассматривать в качестве значимого прогностического маркера. Исследование показателей феррокинетики у пациентов с лимфомами до начала ПХТ делает возможным превентивный подход для формирования групп неблагоприятного прогноза и поиска путей устранения негативных факторов.

Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Шебуняева Я. Ю.

АНАЛИЗ СРЕДНЕГОДОВОГО КОЛИЧЕСТВА КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГРУППЕ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Современные возможности заместительной терапии позволяют снизить риск развития деформирующих остеоартрозов и обеспечить больным гемофилией высокое качество жизни. Однако в подгруппе молодых взрослых больных по-прежнему велика частота развития патологии суставов, что может свидетельствовать о неадекватности заместительной терапии, несмотря на достаточную обеспеченность концентратами факторов свертывания (8,48 МЕ на душу населения в НСО).

Цель работы. Анализ среднегодового количества внутрисуставных кровотечений в подгруппах больных гемофилией старше 18 лет.

Материалы и методы. В анализ было включено 93 пациента с гемофилией А и В старше 18 лет. Данные были собраны с помощью анализа амбулаторных карт и на амбулаторном приеме. Средний возраст больных (M ± SD) составил 38,6±13,3 года. Ввиду отличий в длительности терапии концентратами факторов свертывания было выполнено деление на подгруппы: больные 18–24 лет составили 12,57% (n=18), в возрасте 25–34 лет — 16,98% (n=25), в возрасте 45–44 и старше 45 лет — 16,98% (n=25) и 16,98% (n=25) соответственно.

Результаты и обсуждение. Из 515 гемартрозов у пациентов старше 18 лет в течение 12 месяцев 344 (66,8%) были посттравматическими и 171 (33,2%) — спонтанными. В подгруппе больных 18–24 лет за 12 месяцев зарегистрировано 82 кровотечения в суставы, что составило 4,5 на 1 пациента в год, у пациентов 25–34 лет — 152 и 6,1 гемартроза, у больных 35–44 лет — 173 и 6,9 кровотечения в сустав и у пациентов старше 45 лет — 108 и 4,32 гемартроза соответственно. В группе молодых взрослых 18–24 лет отличие может объясняться лучшей функцией суставов ввиду раннего начала адекватной заместительной терапии, тогда как в группе больных >45 лет сокращение локаций гемартрозов обусловлено высокой долей эндопротезированных суставов и артропатиями, при которых хроническую суставную боль обеспечивает не кровотечение, а нарушение анатомии сустава. О недопустимо высоких показателях кровоизлияний в суставы (≥5 гемартрозов за 6 месяцев) сообщили более 40% мужчин возрасте 25–45+ лет; доля пациентов с частыми кровоизлияниями была несколько ниже в подгруппе 18–24 лет (35,5%). Наибольшее среднегодовое количество гемартрозов отмечено среди больных 25–44 лет (p<0,05 в сравнении с пациентами 18–24 лет и старше 45 лет), что, возможно, связано с высокой физической и социальной активностью пациентов работоспособного возраста, что приводит к нарушениям режима профилактической терапии.

Заключение. На результаты лечения взрослых больных гемофилией значительное влияние оказывает стаж заболевания и длительность заместительной терапии. Ожидаемо снижение количества геморрагических эпизодов у пациентов при более раннем и более широком применении современных стандартов лечения, однако, несмотря на то что молодые взрослые 25–34 лет применяли профилактическое лечение дольше, показатели кровоизлияний в суставы остаются такими же высокими, как в группе больных 35–44 лет. Таким образом, пациентам 25–34 лет требуются дополнительные мероприятия, направленные на повышение приверженности к терапии, включающие индивидуализацию режима профилактического лечения.

Багиров И. А., Новрузова Н. Г., Велизаде Б. Б., Бадалова Г. Ч., Гасанова А. Б., Оруджева Л. А.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б. Эйвазова

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) составляет 5–15% всех миелодных лейкозов. Данная патология характеризуется тяжелыми геморагическими синдромами, иммунофенотипический субстрат болезни (LCD-15, CD-34, HLA-DK, CD11b, CD-2, CD-56 (слабая эксперссия), положительная реакция на пероксидазу, молекулярно-генетическая и цитогенетическая (t15:17) транскрипция

химерного гена *PML/RARA*. Основным показателем программного лечения ОПЛ является обнаружение химерного гена *PML/RARA* и ее мониторинг.

Цель работы. Изучение клинико-морфологических критериев болезни и клинических результатов проведенной терапии.

Материалы и методы. В НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова было проведено лечение 42 больным в возрасте 17–77 лет, из них 15 мужчин, 27 женщин. Лечение было проведено по протоколу 7+3+ АТРА. Индукция данного протокола — АТРА 45 мг/м^2, 30–45 дней. Ara-C 100 мг/м^2 2 раза — 7 дней. Даунорубицин 45 мг/м^2 1 раз в день — 3 дня.

Результаты и обсуждение. На основе индукционной терапии у 34-го больного была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. Летальность до лечения у 5 больных. Причиной смерти был активный гемморрагический синдром в течении первых 3-х суток стационарного лечения (массивные кровоизлияния в головной мозг). Другие трое больных умерли во время индукционной терапии (у одного дистресс синдром легких, у 2-х синдром ATRA). Во время индукционной терапии у всех больных были проявлены разные инфекционные осложнения на фоне полного постцитостатического агранулоцитоза. У 10 больных был обнаружен синдром ATRA, из них у 6 больных — в первые 10 дней приема препарата. Мониторинг транскрипции химерного гена *PML/RARA* проведен во время индукции, консолидации и поддерживающей терапии 23-м больным.

Заключение. 3-летняя выживаемость у 81% больных, ранняя летальность и полная клинико-гематологическая ремиссия близка к результатам международных исследовательских групп.

Багова М. О., Чабаева Ю. А., Поверин А. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Ягудина Р. И., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА В РАМКАХ РАНДОМИЗИРОВАННОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДВККЛ-2015

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома относится к агрессивным лимфомам. На момент диагностики у 2/3 больных имеются признаки неблагоприятного прогноза, что требует проведения интенсивной полихимиотерапии. В НМИЦ гематологии проводится многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности ПХТ по программам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH. Последний курс широко применяется в клинической практике в России и за рубежом. Пациенты, не ответившие на первую линию терапии, получают вторую и последующие линии терапии, что сопровождается большими затратами и превышением бюджета системы здравоохранения.

Цель работы. Определить экономическую целесообразность различных режимов терапии: R-DA-EPOCH ± ауто-ТСКК и R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТСКК у больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового исследования ДВККЛ-2015.

Материалы и методы. В период с 2015 года по настоящее время в исследование включен 101 больной ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза. Рандомизация включала четыре ветви: R-DA-EPOCH ± ауто-ТСКК и R-mNHL–BFM-90 ± ауто-ТСКК. В случае частичной ремиссии/прогрессии после индукционного курса выполнялась вторая, третья и т.д. линии терапии. Фармакоэкономическое исследование затрат на лечение больных ДВККЛ начато с 2018 г. В настоящий момент анализ проведен у 19 пациентов, включенных в протокол: 6 (5 из группы высокого риска) проводилась терапия R-mNHL-BFM-90, а 13 (9 из группы высокого риска) больным — терапия R-DA-EPOCH. В настоящей работе приведены результаты затрат на больных из группы высокого риска.

Результаты и обсуждение. После окончания 6 индукционных курсов у всех 5 пациентов достигнута ПР на терапии R-mNHL-BFM-90. Из 9 больных в группе R-DA-EPOCH ПР достигнута только у 2, умер — 1, частичная ремиссия — у 4, прогрессия — у 2 человек. Прямые медицинские затраты, включающие цитостатики, сопроводительная, антибактериальная, трансфузионная терапия и пребывание пациентов в стационаре, на одного пациента ДВККЛ на программе R-mNHL-BFM-90 составили 1 500 000 руб., на R-DA-EPOCH — 2 191 000 руб. При этом вероятность достижения ПР у больных ДВККЛ из группы высокого риска на терапии R-mNHL-BFM-90 составила 100% и на R-DA-EPOCH — 57% соответственно. В нашей работе не было больных с наличием мутации гена *p53*.

Заключение. Таким образом, анализ «затраты–эффективность» выявил, что наибольший процент ПР достигнут на терапии R-mNHL-BFM-90 (100% против 57%), а затраты на терапии R-DA-EPOCH превосходят таковые на R-mNHL-BFM-90. Кроме того, если учесть непрямые затраты, связанные с утратой трудоспособности больного во время лечения и последующего реабилитационного периода, а также затраты страховых фондов, то стоимость лечения будет еще выше. Исследование продолжается.

Балашова В. А., Семенова Н. Ю., Чубукина Ж. В., Ругаль В. И., Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.

КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И КОЛИЧЕСТВО CD34+ КЛЕТОК В ПРОДУКТЕ ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ МОБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является этапом лечения соматически сохранных больных множественной миеломой (ММ). Успех ауто-ТГСК во многом зависит от полноценности аутотрансплантата, количественный и качественный состав которого, в свою очередь, опосредован прежде всего эффективностью режима мобилизации (РМ).

Цель работы. Сравнить колониеобразующую способность ГСК аутотрансплантата и количество CD34+ клеток в продукте лейкоцитафереза у больных ММ, заготовленного с использованием циклофосфана (группа 1) и винорелбина (группа 2) в составе РМ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ состава аутотрансплантата, заготовленного у 72 больных ММ в возрасте от 26 до 68 лет, которым в общей сложности было выполнено 108 ауто-ТГСК. В составе РМ циклофосфан вводился по 3 г/м^2 и винорелбин 35 мг/м^2. Все больные дополнительно получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в суточной дозе 10 мкг/кг. В группе 1 было выполнено 40 первых и 34 повторных ауто-ТГСК и в группе 2 — 25 и 9 соответственно. Режимы кондиционирования были Mel200 (n=66), Mel140 (n=33) и другие (n=9). За исключением 5 больных все остальные в посттрансплантационном периоде получали инъекции Г-КСФ. Культивирование клеток аутотрансплантата осуществляли в среде Metho Cult 4435 в течение 14 дней. Подсчитывали общее число колоний (КОЕ-общие), КОЕ-ГМ и БОЕ-Э из расчета на 1×10^5 клеток. Количество CD34+ клеток в продукте афереза определяли стандартным методом на проточном лазерном цитофлуориметре Cytomics FC 500. Датой приживления трансплантата считали день достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) показателя ≥0,5×10^9/л, сохраняющегося в течение 3 последовательных дней.

Результаты и обсуждение. Медиана количества КОЕ-общих, КОЕ-ГМ и БОЕ-Э в группах 1 и 2 была следующей: 400 (125–600) и 360 (210–600), 164 (47–269) и 160 (33–300), 212 (60–286) и 200 (78–300) соответственно. Различие по всем трем показателям не достигало значимых величин; p>0,05. Медиана числа CD34+ клеток в группах 1 и 2 была следующей: 1,67×10^9/л (0,23–4,71) и 1,68×10^9/л (0,38–3,38) соответственно. Различие также было незначимым; p>0,05. При проведении первой ауто-ТГСК значимо чаще назначался режим Mel200: 85,0 и 47,1% при повторной

ауто-ТГСК: p=0,002. Независимо от вида РМ значимого различия между сроками восстановления АЧН (медиана) при выполнении первой и повторной ауто-ТГСК не обнаружено. В группе 1 приживление аутотрансплантата было зафиксировано на 10 (8–16) и 9 (6–12) дни соответственно; p>0,05 и в группе 2 на 10 (10–20) и 10 (9–17) дни соответственно; p>0,05.

Заключение. Получены данные, свидетельствующие о достаточном мобилизационном ресурсе менее токсичного РМ с включением винорелбина и возможности использования аутотрансплантата, заготовленного после введения винорелбина при разных режимах предтрансплантационной подготовки.

Бальжанова Я. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-3 ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Интерлейкин-3 (ИЛ-3) — это плейотропный цитокин, способствующий пролиферации и дифференцировке ранних и мультипотентных кроветворных клеток, в особенности предшественников гранулоцитарной и моноцитарной линий. Известно, что *in vitro* ИЛ-3 и другие ростовые факторы усиливают пролиферацию бластных клеток ОМЛ. Рецептор к ИЛ-3 — это поверхностный рецептор, состоящий из двух субъединиц: цитокинспецифичной α-цепи (CD123) и β-субъединицы, являющейся общей для рецепторов к Г-КСФ и ИЛ-5. CD123 характеризуется слабой экспрессией на некоммитированных кроветворных клетках-предшественницах, постепенно увеличиваясь при миелоидной дифференцировке.

Цель работы. Определить роль поверхностной экспрессии α-цепи рецептора к ИЛ-3 (CD123) на бластных клетках при острых лейкозах.

Материалы и методы. В исследование включены 120 больных острыми лейкозами (50 мужчин, 70 женщин, медиана возраста 37,5). Больные ОМЛ — 76 (из них ОПЛ — 21), В-ОЛЛ — 25 (из них Ph+ — 3), Т-ОЛЛ — 16, ОЛ со смешанным фенотипом — 3 пациента (2 — В/миело, 1 — Т/миело). Использовали метод проточной цитофлюориметрии на цитометре FACS Canto II (BD bioscience). Для описания экспрессии CD123 использовали значения интенсивности флюоресценции (MFI) и процент CD123-позитивных клеток в бластной популяции. В качестве негативного контроля использовали нормобласты.

Результаты и обсуждение. Экспрессию CD123 наиболее часто наблюдали в группе ОМЛ — в 84,2% (64/76), причем в подгруппе ОПЛ она встречалась несколько чаще — в 90,5% (19/21). ОМЛ CD123+ (не-ОПЛ, 81,8, 45/55) в сравнении с ОМЛ CD123- характеризовались значимо более высокими показателями количества лейкоцитов (Me 27,4×10^9/л vs. 4,65×10^9/л, p=0,02) и бластемии (Me 54,0% vs. 11,5% p=0,049). В группе ОМЛ мутацию FLT3-ITD выявили в 24,4% случаев (11/55); во всех случаях она сочеталась с экспрессией CD123. ОМЛ с мутацией FLT3-ITD в сравнении с группой без мутации характеризовались более выраженной экспрессией CD123 (Me экспрессии 92% vs. 62%, p=0,053), и высокими значениями MFI (медиана MFI: 3504 vs. 1718, p=0,036). Среди ОМЛ CD123- мутацию FLT3-ITD не выявили (0/10). Частота достижения ремиссии после 1-го курса в группах ОМЛ CD123+ и ОМЛ CD123- существенно не различалась, составила 75% vs. 66,6% соответственно. Среди ОЛЛ экспрессия CD123 была больше характерна для В-ОЛЛ, чем для Т-ОЛЛ: 44% (11/25) vs. 12,5% (2/16), p=0,04. Чаще встречалась при BI (5/6), чем при common (BII)-варианте (6/19), p=0,056. Среди Т-ОЛЛ слабую экспрессию CD123 выявили только на бластных клетках из ранних Т-клеточных предшественников (ETP-ОЛЛ). Среди ОЛ со смешанным фенотипом экспрессию CD123 наблюдали на бластных клетках миелоидной и В-лимфоидной направленности.

Заключение. Экспрессия CD123 выявлена в большинстве случаев ОМЛ (84,2%). Экспрессия CD123 значимо чаще сочетается с высокими показателями количества лейкоцитов и бластемии. ОМЛ с мутацией FLT3-ITD характеризуются присутствием большей доли CD123-позитивных клеток и высокими значениями MFI. При ОЛЛ экспрессия CD123 сочетается с В-клеточным вариантом и характерна для более ранней дифференцировки опухолевых клеток.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Бабенко Е. В., Дарская Е. И., Алянский А. Л., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/ РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. Терапия ниволумабом продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ) с приемлемым профилем токсичности. Тем не менее большинство пациентов, которые получали ингибиторы иммунных контрольных точек (иКТ), в итоге прогрессировали на фоне этой терапии. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциальной возможностью излечения пациентов с р/р ЛХ. Кроме того, алло-ТГСК можно рассматривать как опцию для лечения пациентов, получавших в анамнезе иКТ.Однако существуют опасения, что терапия иКТ перед алло-ТГСК может увеличивать частоту развития таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), нежелательные иммунные реакции и трансплантационную летальность. На сегодняшний день нет единого мнения относительно оптимальной трансплантационной стратегии для пациентов, ранее получавших терапию иКТ.

Цель работы. Целью данного исследования была оценка результатов у пациентов с р/р ЛХ, которые получали иКТ перед алло-ТГСК.

Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили результаты алло-ТГСК у 20 пациентов, которые были трансплантированы после предшествующей терапии иКТ. Все пациенты получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью и профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида. Наилучшим ответом на терапию иКТ был полный ответ у 9 пациентов, частичный ответ у 4 пациентов, у 5 пациентов алло-ТГСК была выполнена в прогрессировании заболевания и 2 пациента на момент трансплантации имели неопределенный ответ в соответствии с критериями LYRIC. Пациенты получали в среднем 20 (6–32) циклов терапии иКТ. Среднее время между последним введением ниволумаба и алло-ТГСК составляло 83 дня (диапазон 50–350).

Результаты и обсуждение. На момент анализа медиана наблюдения составила 14 месяцев (диапазон 1–26 месяцев). Общая и беспрогрессивная выживаемость в течение 1 года составили 95 и 85% соответственно, частота возникновения рецидива и трансплантационная летальность составили 10 и 5% соответственно. Два пациента с рецидивами после алло-ТГСК получили инфузию донорских лимфоцитов в сочетании с химиотерапией. При среднем сроке наблюдения 30 дней все пациенты остаются живы. У 4 из 20 пациентов развилась оРТПХ 2 степени, у 4 из 20 пациентов развилась тяжелая оРТПХ 3–4-й степени. Частота возникновения хронической РТПХ составила 35%. Нежелательных иммунных реакций не отмечалось.

Заключение. Наша работа демонстрирует, что алло-ТГСК после предшествующей терапии иКТ возможна и не связана с более высокой смертностью. Мы предполагаем, что предшествующая блокада иммунных контрольных точек не должна рассматриваться как противопоказание к выполнению алло-ТГСК у пациентов р/р ЛХ. Время между терапией иКТ и алло-ТГСК, а также профилактика РТПХ на основе циклофосфамида, вероятно, будут иметь важное значение для успешного исхода трансплантации.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Борзенкова Е. С., Козлов А. В., Попова М. О., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Алянский А. Л., Афанасьев Б. В.

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом с доказанным потенциалом излечения пациентов с резистентным/рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ). Эффект «трансплантат против лимфомы» (РТПЛ) является главной особенностью этого метода лечения. Хотя алло-ТГСК и позволяет добиться долгосрочного контроля над заболеванием, рецидивы остаются одним из основных факторов, ограничивающих успех аллогенной трансплантации. Применение анти-PD-1 антитела ниволумаба в лечении пациентов с р/р ЛХ продемонстрировало высокую эффективность терапии с приемлемым профилем токсичности. Усиление эффекта РТПЛ в комбинации с ниволумабом представляется привлекательным вариантом лечения рецидивов после алло-ТГСК, однако существуют опасения, что подобная комбинация может значимо увеличивать риски развития тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Изучить роль ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина после аллогенной трансплантации костного мозга

Материалы и методы. Исследование включает 10 пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина после алло-ТГСК. В данном анализе 6 пациентов получили режим кондиционирования со сниженной интенсивностью. Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида была использована у 7 пациентов. На момент алло-ТГСК 6 пациентов имели полный ответ (ПО), 1 пациент частичный ответ (ЧО) и у 3 пациентов алло-ТГСК была выполнена в прогрессировании заболевания. У всех пациентов, включенных в анализ, была зарегистрирована неудача предшествующего лечения посттрансплантационных рецидивов.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 19,1 месяца (5,7–35,4) 9 пациентов остаются живы. Медиана введений ниволумаба до наступления объективного ответа равнялась 6 (1–6). При этом ответ был отмечен у всех пациентов, вне зависимости от дозы ниволумаба: ПО и ЧО достигнуты у 50 и 50% пациентов соответственно. Ответ был потерян у шести пациентов, что потребовало дальнейшего лечения. После монотерапии ниволумабом все пациенты, утратившие ответ, получили дополнительное лечение. У 3 из 6 пациентов на фоне комбинированной терапии удалось добиться объективного ответа. У 3 пациентов сохраняется резистентное течение ЛХ. До начала терапии ниволумабом, у 8 /10 пациентов в анамнезе была оРТПХ, у 5/10 — анамнез хрРТПХ. Ни у одного из пациентов после начала терапии ниволумабом не отмечалось ухудшение течения или рецидив РТПХ. На фоне терапии ниволумабом у 3 пациентов развились нежелательные явления аутоиммунного характера 3–4-й степени тяжести, в том числе два случая асептического менингита и один случай аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гипофизита.

Заключение. Терапия ниволумабом является эффективным методом лечения рецидивов кЛХ после алло-ТГСК. В случае утраты ответа на фоне монотерапии ниволумабом возможным и эффективным вариантом лечения является комбинация ниволумаба с химиотерапией. Вопрос развития иммуноопосредованной токсичности, а также потенциальных рисков усиления РТПХ остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

Белозерская Г. Г., Широкова Т. И., Момот А. П., Бычичко Д. Ю., Лемперт А. Р., Кабак В. А., Неведрова О. Е., Малыхина Л. С., Миронов М. С., Голубев Е. М.

СОЗДАНИЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемостатические средства играют ключевую роль при остановке кровотечений и предотвращении летальных исходов, связанных с кровопотерей. Дальнейшие разработки гемостатических средств, не обладающих тромбогенным эффектом вне зоны кровотечения, с определением их эффективности в экспериментах *in vivo* и *in vitro* являются перспективным направлением современной медицины, что подтверждается увеличением количества исследований в этой области в США, Китае, Японии, Германии.

Цель работы. Провести сравнительное исследование влияния веществ различной химической структуры на локальную остановку кровотечений.

Материалы и методы. Эксперименты по изучению гемостатической активности (ГА) всех образцов проводили на лабораторных животных по методике, описанной в пособии «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Часть первая. М.: Гриф и К, 2012, стр. 478. Основным критерием оценки эффективности новых композиций являлись показатели времени остановки кровотечения (ВОК) и объема кровопотери (ОК). ГА по ВОК определяли по формуле: ГАt=(1–t2/t1)×100%, где t2 — ВОК при наложении образца (с), t1 — ВОК при наложении марлевого тампона (с). ГА по ОК определяли по формуле: ГАV=(1–V2/V1)×100%, где V2 — ОК при наложении образца (мл), V1 — ОК при наложении марлевого тампона (мл). Исследования *in vitro* проводились с использованием разработанной нами новой тест-системы (Патент РФ 2695075, патент РФ 2701195) для определения способности исследуемых покрытий усиливать локальное тромбообразование.

Результаты и обсуждение. Первоочередной задачей наших исследований являлся выбор оптимальной технологии процесса получения покрытий в форме губки на основе природных полимеров (ПП). Проведение сравнительного анализа 722 образцов покрытий в форме губки основе ПП (альгината натрия, хитозана, бактериальной целлюлозы, каппа-каррагинана) и их комбинаций с введением в их структуру гемостатических агентов (солей металлов, фибрин-мономера, тромбина, пластификаторов и растительных компонентов) позволило нам определить лучшие образцы, ГА которых составляла от 60,10±9,02 до 89,91±13,49%. Анализ результатов показателей основных субстратов свертывания крови, тромбоэластометрии и теста генерации тромбина *in vitro* подтвердил ускорение локального образования сгустка. Изучение образцов неполных солей металлов (лития, натрия, калия, рубидия, цезия, золота) полиакриловой кислоты (ПАК) показало, что с увеличением дозы с 1 до 10% снижалось ВОК с 294±8 до 60±3 с, с образованием стойкой однородной пленки, покрывающей всю раневую поверхность.

Заключение. В эксперименте на животных был подтвержден высокий гемостатический эффект разработанных композиций на основе ПП и соединений неполных металлических солей ПАК как в виде чистых образцов, так и с введением в их структуру гемостатических средств. Новая тест-система для проведения исследований *in vitro* доказала свою эффективность и может быть использована для проведения контроля качества продукции непосредственно на заводах-изготовителях при серийном выпуске гемостатиков.

Белоусов К. А., Митина Т. А., Чуксина Ю. Ю.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ VMP (БОРТЕЗОМИБ, МЕЛФАЛАН, ПРЕДНИЗОЛОН) И RVP (ЛЕНАЛИДОМИД, БОРТЕЗОМИБ, ПРЕДНИЗОЛОН) В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

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

Введение. Выбор эффективной терапии 1-й линии для лечения множественной миеломы (ММ) определяет выживаемость и качество жизни пациентов. Вместе с тем нет единого мнения, какой режим лечения следует предпочесть для пациентов с впервые выявленной ММ, которые не подлежат ауто-ТСК.

Цель работы. Оценить и сравнить эффективность и безопасность схем VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) и RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в 1-й линии терапии ММ.

Материалы и методы. Пролечено 83 пациента (45 женщин, 38 мужчин) с впервые выявленной ММ, не являвшихся кандидатами на ауто-ТСК. Me возраста 60 лет (от 30 до 85). У всех пациентов была 3-я стадия по Durie–Salmon. Средний индекс Карновского составил 50%. Хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа — у 16. У 29 пациентов выявлены плазмоцитомы. Пациенты разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе 45 пациентам проведено 6 курсов лечения VMP (бортезомиб 1,3 мг/м^2 в/в струйно 1, 4, 8, 11 дни, алкеран 9 мг/м^2 р/о с 1-го по 4-й день, преднизолон 60 мг/м^2 р/о с 1-го по 4-й день), цикл 42 дня. Во 2-й подгруппе 38 пациентам проведено 6 курсов RVP, цикл 42 дня, по схеме: леналидомид 25 мг р/о с 1-го по 14-й день, бортезомиб 1,3 мг/м^2 в/в струйно в 1, 4, 8, 11 дни, преднизолон 60мг/м^2 р.о. с 1-го по 4-й день.

Результаты и обсуждение. Медиана ОВ не достигнута при медиане наблюдения 47 мес. 3-летняя выживаемость в подгруппе VMP составила 60,3%, в подгруппе RVP — 70,6%. ЧО достигнут в подгруппе VMP — 38,7% против 50% на программе RVP. Частота ОХЧО была примерно одинакова (25,8 и 27,5% соответственно). У пациентов, получавших VMP, ПО достигнут в 35,4%. В подгруппе RVP данный показатель равен 24,1%. За время наблюдения рецидив заболевания отмечен у 32,2% пациентов на программе VMP, в подгруппе RVP — у 20,6%. Me безрецидивной выживаемости в подгруппе VMP составила 35 мес, в подгруппе RVP — 31 мес. Прогрессия на фоне лечения на программе VMP отмечена у 17,8% пациентов, на программе RVP — у 10,5%. Частым проявлением гематологической токсичности была нейтропения 2–3 ст.: в подгруппе VMP — 22,2%, на RVP — 10,5%. Анемии выявлены у 13,3% в подгруппе VMP против 18,4% в подгруппе RVP. Число тромбоцитопений примерно одинаково — 6,7% на программе VMP и 7,9% на RVP. Негематологическая токсичность проявлялась полинейропатией 2–3 ст. — у 8,9% на программе VMP и 10,5% на RVP. У 1 пациента на схеме VMP отмечено развитие кохлеарного неврита. Пневмонии отмечены у 6,7% пациентов, получавших VMP, и 5,2% пациентов, получавших RVP. У 1 пациента на схеме RVP выявлен илеофеморальный тромбоз. Диарея встречалась у 6,7% на программе VMP и у 5,2% — на программе RVP. Явления токсичности на обеих программах были невысокой степени, что связано с небольшой плотностью проводимого лечения (цикл 42 дня).

Заключение. Противоопухолевые схемы VMP и RVP показали высокую эффективность и безопасность в качестве терапии 1-й линии в неселективной группе пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТСК.

Блудова А. Е., Кохно А. В., Клясова Г. А., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Паровичникова Е. Н., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (МДС-ИБ) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД), В ПЕРИОД ПЕРВОГО КУРСА ИНДУКЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

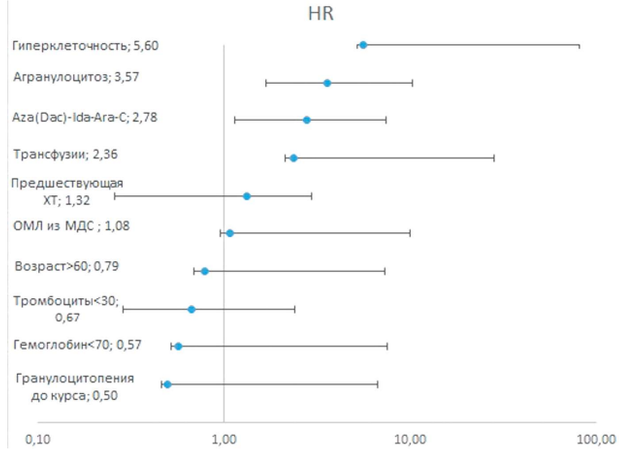
Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД в период проведения индукционной терапии.

Цель работы. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у пациентов МДС-ИБ и ОМЛ-МД в период первого курса индукции.

Материалы и методы. В исследование были включены больные, которым проводили лечение с 01.2017 по 11.2019 в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Были изучены частота и структура инфекций в период индукционного курса Азацитидином (Aza 75 мг/м^2, 1–7-й день) и низкодозной химиотерапии цитарабином (Ara-C) и идарубицином (Ida) с гипометилирующим праймингом азацитидином (Aza-Ida-Ara-C) или децитабином (Dac-Ida-Ara-C) (Савченко В.Г., 2018). Клинически доказанными инфекциями (КДИ) считали те случаи, которые были верифицированы с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Для анализа данных использовали методы описательной статистики и частотный анализ.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 30 больных (14 женщин, 16 мужчин) в возрасте 19–85 лет (Me — 55), из них у 15 (50%) был диагностирован МДС-ИБ и у 15 (50%) ОМЛ-МД. В 6 (20%) случаях развитию МДС-ИБ и ОМЛ-МД предшествовало лечение по поводу других заболеваний. При поступлении гранулоцитопения определялась у 16 (53,3%) больных, тяжелая анемия у 6 (20%) и тромбоцитопения у 2 (6,7%). Статус по шкале ECOG 3–4 балла был у 8 (26,7%) больных, необходимость в трансфузиях компонентов крови до госпитализации — у 13 (43,3%). Из другого стационара были переведены 2 (6,7%) больных. При поступлении инфекции были диагностированы у 6 (20%) больных, из них пневмонии — у 4 (66,7%), назначение антибиотиков — у 5. Летальный исход был у 1 больного по причине пневмонии с острой дыхательной недостаточностью, в связи с чем анализ развития инфекций проведен у 29 больных. Курс Aza был проведен 13 (45%) больным и Aza/Dac-Ida-Ara-C-16 (55%). Инфекционные осложнения возникли у 25 (86%) больных и были представлены КДИ у 23 (79%), с преобладанием пневмоний (n=14, 56%). Значимо чаще инфекции возникали на курсах Aza/Dac-Ida-Ara-C (100%) в сравнении с Aza (69%) (p=0,03), при наличии агранулоцитоза (100% против 63,6%, p=0,013). При анализе рисков развития инфекций такие факторы как трансфузии компонентов крови до госпитализации, курс Aza/Dac-Ida-Ara-C, агранулоцитоз и гиперклеточность костного мозга, существенно увеличивали вероятность возникновения инфекционных осложнений в 2,36, 2,78, 3,57 и 5,6 раза соответственно (см. рисунок 1).

Заключение. Частота инфекций в период индукции у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД составила 86%. В структуре инфекционных осложнений преобладали КДИ (89%), среди которых пневмонии составили 56%. Инфекции достоверно чаще возникали у больных после курса Aza/Dac-Ida-Ara-C и в период агранулоцитоза.



Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Пирогова О. В., Дарская Е. И., Смирнова А. Г., Цветков Н. Ю., Самородова И. А., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Бейнарович А. В., Рахманова Ж. З., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ДЛЯ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. Алло-ТГСК является наиболее эффективным методом лечения ОМЛ. Однако снижение частоты рецидивов (ЧР) после алло-ТГСК сопровождается более высоким уровнем летальности, не связанной с рецидивом (ЛНР), нежели при использовании стандартной химиотерапии (ХТ), что требует обоснованного определения показаний к алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК при ОМЛ в зависимости от группы риска ELN2017 и времени проведения трансплантации.

Материалы и методы. В исследование включено 298 пациентов (пцт) за период 2005–2018 гг. Медиана возраста составила 36 (18–70) лет. Медиана наблюдения составила 24 (13–168) мес. Статус заболевания: в первой ремиссии (ПР1) — 234 (78%) пцт, во второй (ПР2) — 64 (22%) пцт. К благоприятной группе риска (группа 1) относились 50 (17%) пцт, промежуточной (группа 2) — 200 (67%) птц, неблагоприятной (группа 3) — 48 (16%) пцт. Алло-ТГСК выполнена 242 пцт. В ПР1 178 (74%) пцт, из них группа 1 — 21 (12%) пцт, группа 2 — 121 (68%) пцт и группа 3 — 36 (20%) пцт; в ПР2 64 (26%) пцт, из них группа 1 — 16 (25%) пцт, группа 2 — 36 (56%) пцт и группа 3 — 12 (19%) пцт. ХТ в ПР1 получили 56 пцт, в группа 1 — 13 (23%) пцт и группа 2 — 43 (77%) пцт. При алло-ТГСК с 2013 г. для профилактики РТПХ стал применятся ПТЦф и с 2016 г. МАК состоял из ФлюБу14.

Результаты и обсуждение. В группе 1 общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составила: после ХТ — 78% (95% ДИ 57–99) и 72% (95% ДИ 53–99), после алло-ТГСК в ПР1 — 76% (95% ДИ 59–95) и 71% (95% ДИ 51–91), в ПР2 — 86% (95% ДИ 73–99) и 71% (95% ДИ 48–94), p=0,7 и p=0,9. В группе 1 ЧР и ЛНР составили 28% (95% ДИ 6–56) и 10% (95% ДИ 1–39), 24% (95% ДИ 8–44) и 5% (95% ДИ 1–20), 22% (95% ДИ 5–48) и 13% (95% ДИ 2–35), по p=0,6. В группе 2 ОВ и БРВ была: после ХТ — 42% (95% ДИ 17–67) медиана (м) 37,5 мес и 34% (95% ДИ 15–53) м — 19 мес, после алло-ТГСК в ПР1 — 77% (95% ДИ 70–84) и 72% (95% ДИ 65–79), в ПР2 — 46% (95% ДИ 27–65), м — 40,2 мес, и 45% (95% ДИ 31–59), м — 36,7 мес, p=0,02 и p=0,03. При этом ЧР и ЛНР — 60% (95% ДИ 38–77), м — 35,4 мес, и 6% (95% ДИ 6–19), 16% (95% ДИ 10–25) и 12% (95% ДИ 7–18), 26% (95% ДИ 11–43) и 29% (95% ДИ 15–45), p=0,09 и p=0,06 соответственно. В группе 3 ОВ и БРВ после алло-ТГСК в ПР1 составила — 43% (95% ДИ 26–60), м — 37,3 мес и 34% (95% ДИ 17–51), м — 15,2, в ПР2 — 31% (95% ДИ 4–58), м — 14,3 мес, и 30% (95% ДИ 3–57) м — 9 мес, по p=0,4. ЧР и ЛНР были 60% (95% ДИ 40–75), м — 35,6 мес, и 6% (95% ДИ 1–17), 52% (95% ДИ 18–77) м — 23,6 мес, и 18% (95% ДИ 2–47), p=0,8 и p=0,2 соответственно. В группе 2 проведен анализ в зависимости от года выполнения алло-ТГСК: 2005–2012 гг. и 2013–2018 гг. В ПР1 ОВ, БРВ, ЧР и ЛНР составили 64% (95% ДИ 51–77) против 85% (95% ДИ 78–92), p=0,01, 62% (95% ДИ 48–76) против 76% (95% ДИ 64–88), p=0,05, 20% (95% ДИ 10–33) против 16% (95% ДИ 7–29) и 18% (95% ДИ 8–30) против 8% (95% ДИ 3–16). В ПР2 ОВ, БРВ, ЧР и ЛНР составили 30% (95% ДИ 8–52) против 65% (95% ДИ 44–86), p=0,3, 29% (95% ДИ 7–51) против 64% (95% ДИ 42–86), p=0,2, 34% (95% ДИ 13–57) против 12% (95% ДИ 2–32) и 33% (95% ДИ 13–55) против 23% (95% ДИ 7–45).

Заключение. Пациентам благоприятной группы алло-ТГСК рекомендована в ПР2. В неблагоприятной группе алло-ТГСК показана в ПР1. С учетом совершенствования методов трансплантации пациентам промежуточной группы алло-ТГСК рекомендована в ПР1.

Борисов Ю. А., Судницына Ю. С., Власов Т. Д., Миндукшев И. В., Суглобова Е. Д.

СНИЖЕНИЕ ДЕФОРМАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ ХПН В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (СПб); ЦТП ФХФ РАН (Москва); ИЭФБ РАН (СПб)

Введение. Нормоцитарная нормохромная анемия является типичным осложнением, существенно снижающим качество жизни на терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Главная причина возникновения почечной анемии — сниженная продукция эритропоэтина, однако сокращение жизненного цикла эритроцитов (ЭР), уремические токсины и воспаление также играют роль. Сокращенный жизненный цикл ЭР может быть обусловлен токсическим влиянием окружающей уремической плазмы на ЭР и/или быть следствием лечения гемодиализом (ГД). Помимо снижения количества ЭР в условиях уремии наблюдаются многочисленные структурные и функциональные нарушения ЭР: сниженная антиоксидантная активность, повышенная адгезионная способность к эндотелию и прокоагулянтная активность, модификация плазматической мембраны — факторы, влияющие на стабильное функционирование ЭР, однако молекулярные механизмы этих явлений недостаточно изучены. В процессе лечения ГД кровь пациента подвергается агрессивному физическому и химическому воздействию на протяжении длительного времени, поэтому при лечении анемии, сопряженной с ХПН, детальное изучение деформационно-функциональных характеристик ЭР и механизмов воздействия на них травмирующих факторов имеет большое значение для клинических методов коррекции состояния больных. Целостность структуры цитоплазматической мембраны ЭР определяет вязкоупругие свойства ЭР, от которых зависит прохождение ЭР в микроциркуляторном русле.

Цель работы. Исследовать влияние ХПН и процедуры ГД на деформационные характеристики ЭР пациентов ХГД в сравнении с лицами без ренальной патологии (доноры).

Материалы и методы. Были исследованы свойства ЭР 22 доноров (45 лет: 26; 76) и 25 пациентов отделения ХГД (50 лет: 20; 79) НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова до и после процедуры ГД. Изучение деформационно-функциональных показателей ЭР проводили методом лазерной дифракции, оценивая параметры гемолиза (максимальная скорость гемолиза — Vmax, время достижения максимальной скорости гемолиза — Tmax) в модели аммонийного стресс-теста.

Результаты и обсуждение. В процессе процедуры ХГД Vmax увеличивалась в среднем на 49,1±7,9%, а Tmax — снижалось на 25,3±3,9% после ГД vs Vmax, Tmax до ГД ($p<0,05$, n=25). При сравнении показателей Vmax и Tmax пациентов и доноров было выявлено: (i) Vmax пациентов до ГД была ниже на 25,1±5,9%, а Tmax на 17,9±4,1% выше по сравнению с донорами ($p<0,05$, n=25); (ii) Vmax пациентов после ГД была выше на 9,9±1,7%, а Tmax ниже на 55,5±6,3% по сравнению с донорами ($p<0,05$, n=25).

Заключение. Результаты проведенных экспериментов подтверждают, что уремическая интоксикация в большей, чем процедура ГД, степени ухудшает деформационные характеристики эритроцитов пациентов ХГД, нарушая способность ЭР проходить через микроциркуляторное русло и, соответственно, приводя к внутрисосудистому гемолизу. Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60015.

Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Самарина С. В.

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РАКТ1 У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — наиболее часто встречающийся вариант агрессивных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Стандартной терапией при этой патологии является протокол R-CHOP. Несмотря на сравнительно высокую эффективность этой схемы, результаты лечения у 30–40% больных остаются неудовлетворительными. В настоящее время среди потенциальных предикторов при ДВККЛ выделяют белок АКТ1. Фермент является ключевым компонентом сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, дизрегуляция которого приводит к избыточной продукции антиапоптотических белков и стимуляции клеточной пролиферации. В отечественных научных работах данные по этой теме отсутствуют.

Цель работы. Оценить значение экспрессии рАКТ1 опухолевыми клетками у пациентов ДВККЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 90 пациентов с ДВККЛ *de novo*, получавших лечение с применением протокола R-CHOP за период с 2014 по 2017 г., в клинике института. С помощью иммуногистохимического и морфометрического методов определено относительное количество рАКТ1- позитивных атипичных лимфоидных элементов в гистологических образцах опухоли. Оптимальный порог отсечения для оценки уровня экспрессии рАКТ1 составил 70% опухолевых клеток (ROC-анализ). Всех больных разделили на 2 группы: 1-я группа — 36 пациентов (40%) с гиперэкспрессией белка (≥70%), 2-я группа — 54 (60%) с низкой степенью экспрессии маркера (<70%). Взаимосвязь различного уровня экспрессии белка с клинико-лабораторными характеристиками пациентов оценивали с помощью двустороннего критерия χ^2 Пирсона. Общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнительный анализ проводили с использованием log-rank test.

Результаты и обсуждение. Отмечено, что более высокие значения международного прогностического индекса (IPI>2) чаще выявлялись у больных 1-й группы по сравнению с его значениями у пациентов 2-й группы (58% против 37%, χ^2=3,95, p=0,047). Частота встречаемости III–IV стадий патологического процесса была существенно выше у больных с гиперэкспрессией рАКТ1, чем у пациентов с низкой степенью экспрессии указанного маркера (72% против 48%, χ^2=5,13, p=0,023). У пациентов 1-й группы в 1,5 раза чаще встречались В-симптомы заболевания, чем у обследуемых 2-й группы (69% против 46%, χ^2=4,69, p=0,030). При анализе результатов терапии по протоколу R-CHOP выявлено, что пациенты с ДВККЛ, имевшие низкую степень экспрессии маркера, характеризовались большей частотой достижения полных ремиссий, чем больные с гиперэкспрессией белка (47% против 69%, χ^2=4,08, p=0,043). Трехлетняя ОВ в 1-й группе составила 44% (медиана выживаемости — 23 мес) против 87% — во 2-й группе (медиана не достигнута), p<0,001. Значимые отличия установлены и при оценке БПВ: 39% — в случаях с высокой экспрессией рАКТ1 и 71% — с низкой, p=0,005. Медиана выживаемости в 1-й группе — 14 мес, во 2-й — не достигнута.

Заключение. Степень экспрессии рАКТ1 является информативным фактором, позволяющим прогнозировать ответ на стандартную терапию при ДВККЛ.

Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н., Орел Е. Б., Марголин О. В., Новикова Д. В., Соколова М. А.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОФИЛИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбофилии — большая группа заболеваний, приводящая к развитию тромбоэмболических нарушений. Наиболее распространенными тромбофилиями являются формы: полиморфизмы (мутации) генов-Протромбин *G20210A, V* фактор Лейден; гомозиготные мутации МТГФР; гипергомоцистеинемия; дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S. Антифосфолипидный синдром (АФС) — приобретенное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование аутоантител к различным классам фосфолипидов, что нередко приводит к удлинению АЧТВ и развитию разной степени выраженности артериальных и венозных тромбозов, а также проблемам, ассоциированным с патологией беременности: выкидыши на ранних сроках, замершие беременности на ранних и поздних сроках.

Цель работы. Определение частоты встречаемости АФС в совокупности с другими тромбофилиями.

Материалы и методы. Исследованы женщины с проблемами вынашивания беременности, пациенты с доказанными тромботическими нарушениями. В исследование вошли 132 пациента, из них 73 женщины и 59 мужчин (в возрасте от 18 до 81 года). Для диагностики тромбофилий использовались стандартные коагулологические методы, ПЦР, определение гомоцистеина. Диагноз АФС подтверждался на основании общепринятых международных критериев. В лабораторную диагностику АФС входило определение чувствительного к волчаночному антикоагулянту АЧТВ, волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину IgG,IgM, антител к бета2-гликопротеину-1 IgG, IgM. Показатели тромбофилий и АФС определяли с использованием анализаторов Instrumentation Laboratory ACL TOP и ACL AcuStar (США).

Результаты и обсуждение. У обследованных пациентов дистальные и проксимальные тромбозы вен нижних конечностей встречались в 53%, артериальные тромбозы в 15%, ТЭЛА — в 28%, ишемические инсульты — в 15% случаев, замершие беременности и ранние выкидыши наблюдались у 21% женщин. Наследственные формы тромбофилий — гомозиготные и гетерозиготные мутации генов протромбина *G20210A, V* фактор Лейден, гомозиготные мутации МТГФР — выявлены у 37% пациентов; дефицит протеина С — у 3%, дефицит протеин S — в 6% случаях; дефицит антитромбина III — у 2%, АФС выявлен у 38% исследованных мужчин и женщин.

Заключение. Проведенные исследования показали, что в основе тромбофилического статуса у пациентов с тромбозами, а также у женщин с проблемами невынашивания беременности лежат часто сочетанные многофакторные причины. При этом практически у 1/3 пациентов тромбофилии сочетались с верифицированным АФС. Необходимо подчеркнуть, что при диагностике тромбофилических состояний у пациентов с тромбоэмболическими нарушениями и у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе определение маркеров АФС является необходимым и обязательным.

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

ВТОРИЧНЫЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Успехи алло-ТГСК и сопроводительной терапии отражаются на увеличении долгосрочной выживаемости пациентов после алло-ТГСК. Развитие вторичных новообразований является одним из серьезных поздних осложнений. Ряд исследований показывают, что частота развития вторичных солидных опухолей составляет от 2,2 до 6,1%. Проведение высокодозной химиотерапии в миелоаблативном режиме или лучевой терапии (ЛТ), в том числе и тотального облучения тела, а также развитие хронической реакции трансплантат против хозяина (хрРТПХ) и пролонгированная (более 2-х лет) иммуносупрессивная терапия (ИСТ) увеличивают риск развития

вторичных опухолей. Вторичные опухоли могут быть представлены вторичными лимфопролиферативными заболеваниями, лейкозами и миелодисплазиями и солидными опухолями.

Цель работы. Оценить частоту развития и вид вторичной солидной опухоли у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ включено 340 пациентов, проживших 1 год после алло-ТГСК, которым алло-ТГСК была выполнена в период с декабря 2004 г. по ноябрь 2018 г. Со всеми пациентами поддерживается контакт с периодичностью 6 мес — 2 года. Медиана наблюдения составила 34,4 мес (11,97–159,18 мес).

Результаты и обсуждение. У 9 (2,6%) больных отмечалось развитие вторичных солидных опухолей. ЛТ по поводу основного заболевания не проводили ни одному пациенту. У 4-х больных был миелоблативный режим кондиционирования (бусульфан 16 мг/кг и циклофосфамид), у 5 — режим пониженной интенсивности (флюдарабин 180 мг/м^2, бусульфан 8 мг/кг, АТГ 40 мг/кг). У семи из 9 больных после алло-ТГСК была констатирована хрРТПХ, при этом у 4 больных поражение хрРТПХ локализации вторичной опухолью (кожа, пищевод). Все пациенты с хрРТПХ получали длительную ИСТ от 7 до 120 мес. Самое раннее развитие вторичной солидной опухоли было отмечено через 29,2 мес после алло-ТГСК, максимально через 172,8 мес. Рак кожи диагностирован у 2-х больных, рак пищевода — у 2, рак шейки матки — у 2, рак молочной железы — у 1, рак толстого кишечника — у 1, менингиома — у 1. Восемь из 9 пациентов живы, срок наблюдения после диагностики вторичной солидной опухоли составил от 3,4 до 46,1 мес.

Заключение. Пациенты после алло-ТГСК относятся к группе риска по развитию вторичных новообразований по сравнению со остальной популяцией. Это требует их регулярного скрининга для своевременной диагностики и лечения.

Васильева В. А., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Гапонова Т. В., Королева О. М., Довыденко М. В., Старикова О. С., Конова З. В., Дмитрова А. А., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Гуляева А. А., Дроков М. Ю., Савченко В. Г.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С У ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Заболеваемость как острыми, так и хроническими формами вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) устойчиво снижается (заболеваемость ВГВ в период с 2000 по 2012 г. снизилась в 30 раз и составила к 2013 г. 1,43 на 100 тыс. населения), это связанно с широкомасштабной программой вакцинации и улучшением эпидемиологической ситуации. Однако у пациентов с заболеваниями системы крови, нуждающихся в гемотрансфузионной поддержке, сохраняется высокая частота вирусных гепатитов (8–21% больных). Части этих пациентов необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) как этапа лечения гемобластоза. ВГВ после перенесенной инфекции не элиминирует из организма и является фактором риска развития тяжелых осложнений с поражением печени после алло-ТГСК.

Цель работы. Показать значение расширенного скрининга маркеров ВГВ и ВГС для пациентов с заболеваниями системы крови, которым планируется проведение алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ включено 109 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК с ноября 2018 г. по ноябрь 2019 г. Из них 41 пациент был пролечен в условиях НМИЦ гематологии до алло-ТГСК, а 68 больным полихимиотерапию (ПХТ) проводили в других медицинских учреждениях (МУ). У всех больных до проведения алло-ТГСК были исследованы серологические маркеры ВГВ и ВГС и оценена репликация этих вирусов методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. Маркеры ВГВ были выявлены у 6 больных, поступивших в НМИЦ гематологии из других МУ. У 5 из них присутствовали только анти-HBcore, анти-HBe. У 1 пациента при обследовании перед алло-ТГСК был выявлен активный хронический ВГВ (HBsAg, анти-HBcore, анти-HBe и ДНК ВГВ в концентрации 15 000 МЕ/мл), в связи с чем алло-ТГСК была отложена. Одному пациенту проводили ПХТ в НМИЦ гематологии, уже при первичном поступлении в центр у него были выявлены HBsAg, анти-HBcore и ДНК ВГВ в концентрации 110 МЕ/мл, в связи с чем перед алло-ТГСК больной получал противовирусные препараты.

Заключение. Проведение алло-ТГСК является сложной многоэтапной процедурой, наличие активного ВГВ и ВГС может вызвать перенесение сроков ее выполнения, вплоть до невозможности проведения. Представляется крайне необходимым мониторирование всех маркеров ВГВ и ВГС у пациентов с заболеваниями системы крови. Важна и активная работа с донорами компонентов крови. В НМИЦ гематологии проводятся административные меры по преимущественной заготовке компонентов от повторных безвозмездных доноров с соблюдением временных интервалов, осуществляется скрининг не только на регламентированные маркеры ВГВ и ВГС (HBsAg, анти-HCV, ДНК ВГВ и РНК ВГС), но и анти-HBcore. На этом фоне отмечается снижение вероятности трансфузионного инфицирования до минимальных значений.

Любые маркеры гепатита	НМИЦ гематологии	Другие ЛПУ
B	1*	6
C	0	5
Итого	1	11

* Маркеры гепатита определялись до начала лечения

Виноградов А. В., Резайкин А. В., Константинова Т. С., Партылова Е. А., Сазонов С. В., Сергеев А. Г.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ FLT3 И NPM1 ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ В ВОЗРАСТЕ 45–60 ЛЕТ

Министерство здравоохранения Свердловской области, Свердловская областная клиническая больница №1;
Уральский государственный медицинский университет

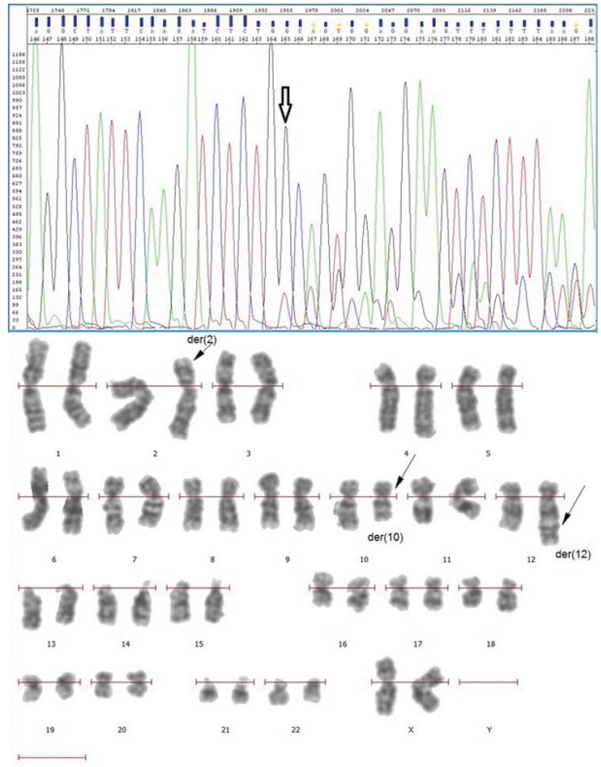
Цель работы. Определить частоту мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в возрасте 45–60 лет методом прямого секвенирования.

Материалы и методы. Исследовали образцы костного мозга и периферической крови 55 больных ОМЛ в возрасте от 45 до 60 лет, проходивших лечение в Свердловском областном онкогематологическом центре в период с 2008 по 2019 г. Из них с морфологическим вариантом ОМЛ М0 наблюдалось 3 больных (5,5%), М1 — 3 (5,5%), М2 — 20 (36,4%), М3 — 8 (14,5%), М4 — 13 (23,6%), М4эо — 1 (1,8%), М5 — 3 (5,5%), М6 — 3 (5,5%), М7 — 1 (1,8%). Детекцию мутаций в экзонах 12–15 и 19–21 гена *FLT3* и 9–12 гена *NPM1* проводили методом прямого автоматического секвенирования по ранее описанной методике. Выделение тотальной РНК осуществляли с использованием ревертазы M-MLV и гексануклеотидных праймеров со случайной последовательностью. Участки кДНК, соответствующие исследуемым экзонам, амплифицировали методом ПЦР. Анализ продуктов амплификации проводили методом электрофореза с последующей детекцией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе. Секвенирование амплифицированных фрагментов проводили на автоматических генетических анализаторах ABI Prism 310 и 3130 Genetic Analyzer. Всего на наличие мутаций в кодирующих последовательностях гена *FLT3* исследованы 55 проб, NPM1 — 37.

Результаты и обсуждение. Среди исследованных генов с наибольшей частотой мутации определялись в экзоне 12-го гена *NPM1* и были ассоциированы с благоприятным прогнозом. Они были представлены тетрануклеотидными инсерциями и определялись в 24,3% наблюдений (n=9) при ОМЛ М2, М4, М5 и М6. Из них

в 3 случаях определялся нормальный кариотип, по одному случаю — околотетраплоидия и транслокация t(2;10;12)(p23;q22;q24) (рисунок). В 4 наблюдениях уточнить кариотип не удалось из-за недостаточного количества митозов в представленных на исследование аспиратах костного мозга. В целом частота выявления мутаций в гене *NPM1* в исследуемой выборке была ниже, чем в других исследованиях, что может быть обусловлено особенностями ее цитогенетического профиля. Мутации в экзонах 12–15 и 19–21 гена *FLT3*, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, выявлены в 12,7% случаев (n=7) при морфологических вариантах ОМЛ М2, М3, М4 и М6. Среди них преобладали внутренние тандемные дупликации (n=6, 10,9%) которые выявлялись в сочетании с нормальным (n=3), неуточненным кариотипами (n=1) и транслокацией t(15;17)(q22;q11-21). В одном наблюдении (1,8%), при ОМЛ М2 с неуточненным кариотипом, выявлялась несинонимичная трансверсия с. 2522 A>T в кодирующей последовательности тирозинкиназного домена. При этом в трех случаях (57,1%) мутации в гене *FLT3* определялись в сочетании с инсерциями в гене *NPM1*, из них в 2 наблюдениях — внутренние тандемные дупликации, в одном — несинонимичная замена.

Заключение. Применение метода прямого автоматического секвенирования при ОМЛ в возрасте 45–60 лет позволило уточнить прогноз заболевания у 13 больных, в т.ч. в 9 случаях — у пациентов с нормальным и неуточненным кариотипом лейкозных клеток.



Войтко М. С., Поспелова Т. И., Климонтов В. В., Мезит Е. В., Шебуняева Я. Ю.

ФАКТОРЫ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

Введение. Лимфопролиферативные заболевания являются известным фактором риска развития вторичного остеопороза (ОП) и низкоэнергетических переломов. В настоящее время исследования, посвященные изучению факторов риска и распространенности переломов при ЛХ на достаточной выборке, в России весьма немногочисленны.

Цель работы. Выявить факторы риска и распространенность переломов у больных лимфомой Ходжкина, наблюдавшихся на базе Городского гематологического центра г. Новосибирска.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с ЛХ (33 мужчины, 67 женщин) от 19 до 72 лет. Медиана возраста — 42 [33; 55] года. Преобладали пациенты со II и III стадиями — 44 и 30 человека соответственно, IV стадия установлена у 26 пациентов. Больные получили ПХТ I линии (ABVD, BEACOPP). Лучевая терапия проводилась 54 больным ЛХ в СОД 30–36 Гр на зоны исходного поражения. Терапия II линии (DHAP, ESHAP) применена в 17% случаев. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Оценка плотности костной ткани осуществлялась по Т-критерию (у лиц > 50 лет) и Z-критерию (у лиц < 50 лет) в поясничном отделе позвоночника, проксимальных отделах бедра, шейке бедра, предплечье недоминантной руки. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. По результатам DXA 47 больных ЛХ имели снижение МПК, из них у 30 пациентов диагностирован ОП. У больных ЛХ, получавших комбинированную терапию, в большинстве случаев (χ^2 = 5,47; p = 0,0194) выявлялось снижение МПК в сравнении с пациентами, получавшими только ПХТ. У 59 больных, получавших схемы ПХТ, содержащие глюкокортикостероиды (ГКС), диагностировано уменьшение МПК. В группе пациентов >50 лет и женщин в постменопаузе наиболее частой локализацией ОП была шейка бедра, а у молодых обследуемых выявлено снижение МПК в поясничном отделе позвоночника. У 44 больных ЛХ зафиксированы переломы после начала заболевания, средний возраст на момент перелома составил 42 года. Наиболее частыми локализациями переломов оказались кости предплечья — 17 случаев, кости голени — 13. У 14 пациентов в анамнезе были переломы проксимального отдела бедренной кости, среди них у 6 проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Средний возраст больных на момент перелома шейки бедра составил 50 лет. По результатам анализа МПК у больных с переломами (группа 1, n=53) и без переломов (группа 2, n=47) в анамнезе было установлено: снижение МПК в шейке бедра было выявлено у 70% больных 1-й и у 6,3% больных 2-й группы. В костях предплечья ОП диагностирован у 52,7% больных с переломами и у 10,6% без переломов. Переломов позвонков зафиксировано не было.

Заключение. У пациентов в группе 1 показатели МПК были ниже в исследуемых областях и чаще соответствовали остеопорозу. Среди основных ФР переломов у больных ЛХ наиболее значимыми являются снижение МПК, прием и кумулятивная доза ГКС и цитостатических препаратов, лучевая терапия.

Волков Н. В., Яцык Г. А., Луцик Н. С., Троицкая В. В.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ВЕНОГРАФИИ (МР-ВЕНОГРАФИИ) И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ) С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что на различных этапах проведения полихимиотерапии (ПХТ) у больных гемобластозами нередко развиваются различные осложнения, из них наиболее трудно диагностируемыми являются интракраниальные тромбозы, которые визуализируются только при цифровой субтракционной ангиографии и МРТ.

Цель работы. Сравнить диагностические данные, полученные при проведении МР-венографии и МРТ с контрастированием, с целью диагностики интракраниальных тромбозов.

Материалы и методы. В 2018 году было выполнено МРТ 21 пациенту, из них 9 женщин и 12 мужчин: 7 пациентов с лимфомой,

5 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 8 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Исследования выполнялись на МР-томографе GE Signa Profile с индукцией магнитного поля 0,23 Тл и МР-томографе Philips Ingenia с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Всем пациентам проводилось стандартное МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением и МР-венография.

Результаты и обсуждение. У 2 из 7 (29%) определялись тромбозы венозных синусов, у остальных 5 из 7 (71%) определялись изменения, обусловленные особенностями развития: визуализировалась гипоплазия одного из венозных синусов, у остальных 14 пациентов изменений выявлено не было. У одного пациента определялся тромбоз сагиттального и правого поперечного синусов. У второго пациента тромбоз правого поперечного и правого сигмовидного синусов. При МРТ мониторинге тромбоза сагиттального и правого поперечного синусов на фоне антикоагулянтной терапии отмечалась полная реканализация тромбоза через 2 месяца. Совпадение данных МРТ с контрастным усилением и МР-венографии определялось у 14 пациентов.

Заключение. 1. Применение МРТ головного мозга с контрастным усилением для диагностики интракраниальных тромбозов является высокоинформативным методом диагностики. 2. МРТ позволяет мониторировать антикоагулянтную терапию. 3. МР-венография является вспомогательным методом и может применяться в сочетании с МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Волошин С. В., Гарифуллин А. Д., Кузяева А. А., Кувшинов А. Ю., Шуваев В. А., Рысев Г. А., Шмидт А. В., Сельцер А. В., Балашова В. А., Чубукина Ж. В., Линников С. Ю., Михалева М. А., Ходот А. В., Чечеткин А. В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ И КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

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

Введение. Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является неотъемлемым компонентом лечения множественной миеломы. Известен стандартный метод замораживания ГСК с использованием ДМСО. Однако при криоконсервировании и размораживании часть ГСК (20–30%) подвергается риску разрушения и утраты жизнеспособности из-за необратимой активации раннего апоптоза, что требует разработки новых подходов к хранению и использованию ГСК.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность метода хранения некриоконсервированных ГСК и результаты их аутотрансплантации.

Материалы и методы. Проанализированы показатели жизнеспособности ГСК и эффективность ауто-ТГСК у 45 пациентов, получивших стандартные программы иммунохимиотерапии и находящихся в ремиссии (частичный ответ и более). Мобилизацию проводили с использованием режима винорелбин + КСФ. Аферез ГСК выполнялся на 8–9-й день мобилизации при количестве CD34+ клеток в крови >2,0×10^7/л. При сборе >4,0×10^6/кг CD34+ клеток продукт афереза разделялся на 2 части. Необходимая для трансплантации часть ГСК хранилась при t от + 3 до +5 °С в холодильнике сроком до 72 часов. Оставшаяся часть подвергалась криоконсервации с ДМСО. В зависимости от способа хранения ГСК перед трансплантацией пациенты соотнесены в группу 1 — без криоконсервирования (n=24), группу 2 — с криоконсервированием (n=21). Высокодозная химиотерапия «MEL200» начиналась сразу после завершения афереза. Эффективность и безопасность ГСК оценивалась в обеих группах дважды (после афереза и непосредственно до реинфузии) по количеству CD34+ и 7AAD– клеток и показателю колониеобразующей способности (КОС).

Результаты и обсуждение. Значимые различия в количестве CD34+ клеток после афереза ГСК и при их реинфузии, значениях показателя 7AAD–, КОС, сроках восстановления кроветворения и продолжительности нахождения в стационаре не выявлены. Типичные для инфузий криоконсервированных с ДМСО ГСК явления (тошнота и рвота, тахикардия, повышение общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов) отсутствовали в группе 1. Выявлено достоверное снижение количества эпизодов фебрильной нейтропении при использовании некриоконсервированных ГСК (табл. 1). Беспрогрессивная выживаемость в течение 12 месяцев составила 95 и 89% в группах 1 и 2 соответственно.

Заключение. Метод краткосрочного хранения некриоконсервированных ГСК не уступает традиционному методу с управляемым замораживанием. Данный метод снижает частоту осложнений и токсических эффектов, связанных с ДМСО при реинфузии и уменьшает экономические и трудозатраты, связанные с процессами криоконсервирования. Применение некриоконсервированных ГСК может увеличить эффективность и доступность ауто-ТГСК, в том числе в ЛПУ, не имеющих в своем составе криобанков.

Таблица 1. Сравнение использования ГСК без и с криоконсервацией

Показатель	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=21)	p
Количество CD34+ клеток (аферез) x10^6/кг	5,13±2,2	3,60±0,9	0,10
Количество CD34+ клеток (реинфузия) x10^6/кг	2,53±0,53	2,41±0,45	0,77
7-AAD– продукта, % (аферез)	98,9±1,63	93,6±7,4	0,07
7-AAD– продукта, % (реинфузия)	91,26±5,33	91,27±4,69	0,74
КОС, кол-во колоний x10^6/л (аферез)	131,78±39,75	144,62±40,78	0,31
КОС, кол-во колоний x10^6/л (реинфузия)	91,26±5,32	104,38±32,16	0,21
Кол-во дней от реинфузии ГСК до завершения тромбоцитопении 4 степени (>25 x10^9/л)	13±2,01	12±2,12	0,36
Кол-во дней от реинфузии ГСК до завершения нейтропении 3 степени (>1,0 x10^9/л)	11±0,83	11±1,33	0,26
Число трансфузий тромбоконцентрата, кол-во донорских доз	4±0,78	4±1,46	0,69
Кол-во дней нахождения в стационаре после ауто-ТГСК	16±1,79	16±3,28	0,59
Фебрильная нейтропения, эпизоды	7	14	0,016*
Энтеропатия, кол-во пациентов	5	10	0,14
Мукозит, кол-во пациентов	4	4	0,93

* Достоверные различия

Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И., Агеева Т. А., Максимов В. Н., Гуражева А. А., Рзаев Ж. А., Воронина Е. И., Дъячук Е. Е., Корпова В. С.

ИЗУЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ДВККЛ С ВТОРИЧНЫМ ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦНС МЕТОДАМИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН; ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

Введение. Предполагается, что разработка молекулярно-генетических подходов приведет к улучшению разделения пациентов с ДВККЛ на группы риска вторичного поражения ЦНС и разработке подходов к целенаправленной терапии опухоли.

Цель работы. Методом секвенирования нового поколения изучить особенности мутационного профиля ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС.

Материалы и методы. Были отобраны диагностические гистологические блоки пациентов с ДВККЛ, у которых в последующем развился рецидив заболевания с поражение ЦНС. В исследование брались срезы с блоков толщиной 12–15 мкм и с содержанием опухолевых клеток не менее 50%. Выделенная геномная ДНК использовалась для приготовления и обогащения библиотек для полноэкзомного секвенирования. Секвенирование проводили на приборе HiSeq1500 с генерацией

данных до среднего покрытия 100×. Геномные данные были пропущены через биоинформационную платформу. Все варианты, которые встречались в базах dbSNP, 1,000 Genomes и ExAC с частотой более 1%, были удалены из анализа. Оставшиеся варианты дополнительно были аннотированы с использованием баз данных COSMIC, ClinVar, OMIM и биоинформационных предикторных программ.

Результаты и обсуждение. К настоящему времени обработаны результаты полноэкзомного секвенирования 2-х образцов. В первом образце опухоли был выявлен ряд мутаций, наибольшего внимания из которых заслуживают две патогенные находки: мутация в гене *KDR* и мутация в гене *SPEN*. Ген *KDR* относится к онкогенам и кодирует белок VEGFR-2. Ген *SPEN*, напротив, выполняет туморсупрессорные функции и кодирует белок, вовлеченный в деацетилирование гистонов. Второй образец характеризовался высокой мутационной нагрузкой. Были выявлены множественные функционально значимые точечные мутации, в том числе в генах сигнальных путей: BCR/NF-kB пути (CD79b и MYD88), JAK-STAT пути (JAK2 и PIM1), NOTCH пути (NOTCH1). Кроме того, выявлены патогенные мутации в туморсупрессорном гене *PRDM1*, регулирующем пролиферацию и дифференцировку лимфоидных клеток, а также онкогенах: *EGFR* и *FGFR3*, кодирующих рецепторы факторов роста эндотелия и фибробластов, и рецепторной тирозинкиназе ALK. Множественность находок в данном случае может быть объяснена выявленной в данном образце мутацией в гене *MSH2*, приводящей к сдвигу рамки считывания и синтезу лишенного функциональной активности белка. Ген *MSH2* входит в систему генов мисс-матч репарации и играет критически важную роль в процессах исправления инсерций, делеций и включений ошибочных нуклеотидов в последовательность ДНК в процессе репликации.

Заключение. Мутационный профиль ДВККЛ индивидуален для каждого пациента. В первом описанном случае потенциально эффективными могут быть подходы регуляции ангионеогенеза. Высокая мутационная нагрузка, выявленная во втором образце опухоли, является биомаркером чувствительности к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие когнитивных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови практически всегда сопровождает проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Когнитивные нарушения существенно снижают качество жизни пациентов, а в случае выраженных расстройств — сказываются на результатах лечения.

Цель работы. Разработка терапевтической стратегии при когнитивных нарушениях у пациентов с заболеваниями системы крови на различных этапах после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинико-психологическим, нейропсихологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами обследовано 46 пациентов с различными заболеваниями системы крови (острые лейкозы (миелоидный (n=29), лимфобластный (n=4), апластическая анемия (n=3), лимфобластная (диффузная) неходжкинская лимфома (n=3), миелодиспластический синдром (n=3), хронический миелолейкоз (n=1), миелопролиферативное заболевание (n=1) и грибовидный микоз (n=1), в предтрансплантационный период, через 1–3 месяца после трансплантации, через 6 месяцев после трансплантации и через 12–15 месяцев после алло-ТГСК. Статистический анализ данных проводили с использованием дисперсионного анализа (с повторными измерениями) и анализа таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение. На 4-х этапах было проведено исследование когнитивных нарушений, резвившихся у пациентов с заболеваниями системы крови после алло-ТГСК, и их терапии. При этом была выявлена определенная динамика таких нарушений. Так, до трансплантации выявляется т.н. «фоновый» уровень КН, представляющий собой континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимального развития КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1–3 месяца после трансплантации) с постепенным снижением их выраженности через полгода после алло-ТГСК к отдаленному периоду, не достигая тем не менее «нормального» уровня, наблюдавшегося в предтрансплантационном периоде. Мы предложили терапевтическую стратегию, носящую персонализированный характер, в отношении выявленных когнитивных нарушений, которая включает в себя применение психотропных, нейропротективных препаратов и психотерапии.

Заключение. Динамика когнитивных нарушений в целом отражает воздействие различных факторов, сопровождающих алло-ТГСК, на ЦНС, и формируется во многом благодаря проводимой терапии. При этом можно отметить эффективность и безопасность психотропных и нейротропных препаратов, которые были выбраны для осуществления избранной терапевтической тактики. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125/19.

Габдулхакова А. Х., Овсепян В. А., Трегубова Е. В., Назарова Е. Л.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *JAK2, CALR* И *MPL* С ФЕНОТИПОМ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся развитием ретикулинового или коллагенового фиброза костного мозга, пролиферацией мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков гемопоэза с признаками дисплазии мегакариоцитов. Доказано, что в основе патогенеза заболевания находится неконтролируемая активация клеточного сигнального пути JAK-STAT при участии мутаций генов *JAK2, CALR*, а также *MPL*.

Цель работы. Оценить распространенность драйверных соматических мутаций у пациентов с ПМФ и определить их взаимосвязь с гемограммой.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 141 пациента с ПМФ, наблюдавшихся в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Возраст обследованных в дебюте заболевания колебался от 24 до 87 лет (медиана 58 лет), из них 61 (43,3%) мужчина и 80 (56,7%) женщин, сопоставимых по возрасту. Мутации генов *JAK2, CALR* и *MPL* определяли с использованием праймеров ЗАО «Евроген» (Москва) и компании «Синтол» (Москва). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью критерия Краскела–Уоллеса. Статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у 103 (73%) человек (*JAK2+*), мутации гена *CALR* — у 20 (14,3%) пациентов, в 1 (0,7%) случае — мутация W515L гена *MPL* (*MPL+*). У 17 (12%) пациентов драйверных мутаций не обнаружено (т.н. «тройной негативный статус (TN+»)). Мутационный статус гена *CALR* складывался из двух *like* мутаций — p.L367fs*46 (делеция в 52 п.о. — тип 1) и p.K385fs*47 (инсерция в 5 п.о. — тип 2). Мутации типов 1/*like* (*CALR1+*) и 2/*like* (*CALR2+*) обнаружены у 14 (70%) и 6 (30%) пациентов соответственно. При сравнительном анализе параметров гемограммы в зависимости от выявленных мутаций (табл. 1) установлено, что в дебюте ПМФ уровень гемоглобина статистически значимо отличался у больных с мутацией гена *JAK2*, превышая аналогичный показатель пациентов

без этой мутации (p<0,0001). Содержание тромбоцитов у носителей мутации гена *CALR2+* статистически значимо выше (p=0,01), а больных из группы *CALR1+* отличал наиболее низкий уровень лейкоцитов, чем у других пациентов (p=0,0004).

Заключение. Частота выявления драйверных мутаций у больных первичным миелофиброзом согласуется с результатами российских исследований. Подтверждена ассоциация мутации V617F гена *JAK2* с более высоким уровнем гемоглобина, чем у носителей других драйверных мутаций. Пациенты с мутациями гена *CALR* типа 2*/like* в сравнении со всеми остальными больными имели наибольшее количество тромбоцитов. Уровень лейкоцитов у пациентов с мутацией гена *CALR* 1 типа оказался ниже, чем у пациентов из остальных групп.

Таблица 1. Взаимосвязь драйверных мутаций с показателями гемограммы при первичном миелофиброзе

	JAK2+	*CALR1+*	*CALR2+*	TN+
Количество пациентов, n %	103 (73,0%)	14 (9,9%)	6 (4,3%)	17 (12%)
Гемоглобин, г/л	146 (125–162)	108,5 (102,5–123,75)	123,5 (112,5–142,75)	122,5 (59–160)
Тромбоциты, x10^9/л	523 (58–1829)	384 (163–1311)	1330 (272–2529)	411 (38–2000)
Лейкоциты, x10^9/л	12,2 (2,3–49,1)	6,28 (3,35–13,64)	12,42 (5,2–14,6)	9,93 (3,22–30,9)

Примечание. Показатели гемограммы представлены в виде медианы, минимального и максимального значения.

Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Исинова Г. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Бондаренко С. Н., Лапин В. А., Капланов К. Д., Гришунина М. Е., Гришунина М. Е., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ Ph-ПОЗИТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: ДАННЫЕ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОЛЛ (RALL)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

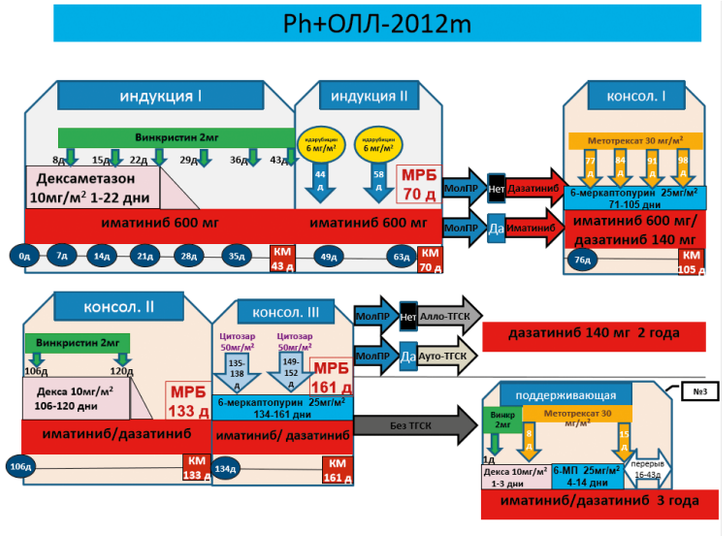
Введение. Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (Ph+ОЛЛ) диагностируется у 25% взрослых больных В-ОЛЛ. Эта группа больных относится к группе высокого риска развития рецидива и общая выживаемость (ОВ) составляет 20–40% в течение 5 лет. В связи с появлением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в терапии Ph+ОЛЛ остаются актуальными вопросы по деинтенсификации химиотерапии (ХТ) и необходимости применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). RALL с 2009 года применяет для лечения Ph+ОЛЛ принцип непрерывной, но постоянной ХТ с постоянным приемом ИТК. Отличие протоколов Ph+ОЛЛ-2009 (применялся в 2009–2012 гг.) от ОЛЛ-2012 (2012–2018 гг.) и ОЛЛ-2012m (2018–далее) в интенсивности ХТ (см. рисунок).

Цель работы. Оценить результаты терапии взрослых больных Ph+ОЛЛ, которым проводили терапию по протоколам RALL (Ph+ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012 и ОЛЛ-2012m).

Материалы и методы. С 2010 по 2019 г. в исследование включены 58 взрослых больных Ph+ОЛЛ, которые получали терапию в 5 различных гематологических центрах (Москва, Санкт-Петербург, Н. Новгород, Волгоград и Ярославль). Характеристика больных: медиана возраста 35 лет (19–72 г); м — 26 (45%)/ж — 32 (55%); гиперлейкоцитоз у 25 (43%); тип BI — 7 (12%), BII — 49 (84%), BIII — 2 (4%), нейролейкемия у 10 (17%); тип транскрипта p190 — у 28 (61%), p210 — у 10 (22%), оба — у 8 (17%); терапия по протоколу Ph+ОЛЛ-2009 — у 12 (21%) и с деинтенсифицированным ХТ ОЛЛ-2012 — у 26 (45%), ОЛЛ-2012m — у 17 (29%), непрограммная терапия (беременные и старше 70 лет) — у 3 (5%). Непрограммная терапия — по протоколу ОЛЛ-2012 с редукцией ХТ. ТКМ в 1-й ремиссии была выполнена у 26 из 55 (47%) больных, достигших клинико-гематологическую ремиссию (ПР), из них только 6 (23%) из 26 — от родственного полностью совместимого донора.

Результаты и обсуждение. Смерть на терапии зарегистрирован у 2 (3%) больных (1 в индукции погиб от инфекционных осложнений, 1 — в консолидации от ОНМК). Первично-резистентное течение констатировано у 2 больных. Достижение ПР составило 55 (95%). 5-летняя ОВ составила 44,3%. Достоверных различий в ОВ и БРВ в зависимости от интенсивности протокола (Ph+ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012 и ОЛЛ-2012m) не выявлено: 47% vs 48% vs 83% (p>0,05), 45% vs 48% vs 60% (p>0,05). При однофакторном анализе (лейкоцитоз более 30x10^9/л, ПМолР, тип транскрипта, ТГСК в 1-й линии против ХТ, возраст ≥45/<45 лет) ни один фактор не показал достоверного значения на ОВ и БРВ, кроме лейкоцитоза >30x10^9/л на БРВ (31% vs 51% p=0,04). При оценке значения ТКМ в 1-й ПР в зависимости от возраста показано, что ТГСК улучшает достоверно прогноз у пациентов <45 лет, и ухудшает — у пациентов ≥45 лет: ОВ у больных <45 лет 76% vs 23% (p=0,05) , а — ≥45 лет 40% vs 86% (p=0,18) (ТГСК vs ХТ), а БРВ 61% vs 29% (p=0,02) и 40% vs 83% (p=0,2) соответственно. У пациентов ≥45 лет из 5, которым была выполнена ТКМ, 3 (60%) погибли из-за осложнений, связанных с ТГСК.

Заключение. Деинтенсификация ХТ у больных Ph+ОЛЛ не повлияла на долгосрочные результаты терапии в эру применения ИТК. Показано, что ТКМ достоверно улучшает результаты терапии у пациентов <45 лет, однако у пациентов ≥45 лет может ухудшать за счет осложнений, связанных с ТГСК.



Гамбарян С. П.

СПОСОБНЫ ЛИ ЭРИТРОЦИТЫ ПРОДУЦИРОВАТЬ NO И ТЕМ САМЫМ ИНГИБИРОВАТЬ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Введение. Эритроциты и тромбоциты представляют собой основную популяцию клеток крови. Из клинической практики долгое время известна функциональная взаимосвязь между этими двумя типами клеток. Так, клиницисты хорошо знают, что время кровотечения у пациентов с анемией значительно более длительное, чем у больных с нормальной концентрацией эритроцитов, и не зависит от концентрации тромбоцитов. При этом трансфузия эритроцитов позволяет уменьшить время кровотечения. На основании этих данных было высказано предположение, что трансфузия эритроцитов может активировать тромбоциты и соответственно является фактором риска тромбообразования и может спровоцировать инфаркты и инсульты. Однако в последнее время в литературе появилось значительное количество работ, противоречащих известным клиническим показателям. Было показано, что эритроциты при определенных условиях могут выделять биологически активную окись азота (NO), которая приводит к ингибированию тромбоцитов. Хорошо

известно, что NO является одной из основных молекул, связанных с механизмами ингибирования тромбоцитов. Ингибиторные эффекты NO определяются активацией растворимой гуанилат циклазы, (sGC), что приводит к увеличению концентрации циклического гуанозин монофосфата (cGMP) и последующей активации протеин киназы G (PKG), основного модулятора ингибиторной системы тромбоцитов.

Цель работы. Поскольку вопрос о том, способны ли эритроциты ингибировать тромбоциты, либо, наоборот, способствуют их активации, является крайне существенным для клиницистов, основной задачей представленного исследования явилось выяснение данного противоречия в литературе.

Материалы и методы. Эксперименты проводили как на цельной крови здоровых доноров, так и на обогащенной тромбоцитами плазме крови (PRP), а также на изолированных, отмытых тромбоцитах. Активацию тромбоцитов оценивали по активности интегринов (αIIβ3) и поверхностной экспрессии P-селектина методом проточной цитометрии, активацию NO/sGC/cGMP/PKG системы оценивали по фосфорилированию субстрата PKG белка VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) методом Вестерн блот.

Результаты и обсуждение. Результаты по агрегации тромбоцитов в цельной крови показали, что эритроциты препятствуют NO-индуцированному ингибированию активации тромбоцитов, вызванной агонистами. Сходным образом добавление эритроцитов к суспензии тромбоцитов полностью блокировало активацию NO/sGC/cGMP/PKG, ответственную за механизмы ингибирования тромбоцитов. В условиях гипоксии добавление доноров NO приводило к образованию комплекса гемоглобин/NO, однако даже в этих условиях эритроциты были не способны продуцировать NO и активировать PKG в тромбоцитах.

Заключение. Все проведенные эксперименты однозначно подтверждают положения клиницистов о том, что эритроциты не способствуют ингибированию тромбоцитов. Эритроциты (а точнее, гемоглобин) даже при условиях, наиболее благоприятных для продукции NO, являются лишь скавенджерами NO и ингибируют NO-активируемую sGC в тромбоцитах, что может приводить к их активации. Работа поддержана грантом КОМФИ № 17-00-00141 (17-00- 00139).

Гармаева Т. Ц., Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Савченко В. Г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫЕЗДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В СУБЪЕКТЫ РФ В РАМКАХ ИСПОЛНЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ (НМИЦ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В связи с организацией сети НМИЦ с возложенными функциями совершенствования, анализа и комплексной оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология/онкология» с целью организационно-методической поддержки профильных прикрепленных МО в 85 субъектах РФ осуществляется выездная работа для сбора дополнительных данных. Выездная деятельность осуществляется на основании приказа Минздрава России от 13.03.2019 № 125.

Цель работы. Организационно-методическое сопровождение подготовительных работ проведения ВМ в субъектах РФ по исполнению функций НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. Разработаны алгоритмы описательной части планирования, сбора, предварительного анализа, подготовки и рассылки пакетов документов для принимающей стороны субъекта РФ и участников мобильных рабочих групп НМИЦ гематологии. В наборы документов входят специально подготовленные, методологические, презентационные материалы и нормативные документы, обращения в органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья, утвержденный План проведения выездного мероприятия (ВМ), чек-листы по направлениям деятельности, опросники, информационные и дополнительные приложения.

Результаты и обсуждение. При организации ВМ определены несколько ключевых моментов: взаимодействие с главным территориальным гематологом субъекта РФ, главным гематологом МЗ РФ в федеральном округе и планирование визита, а также координация работ мобильных рабочих групп, которые осуществляются параллельно. Организация и проведение ВМ осуществляется в соответствии с утвержденным графиком. Тем не менее в течение 2019 г. неоднократно вносили обоснованные изменения в даты визитов с переносом посещений ряда субъектов РФ по объективным причинам. Концепция проведения ВМ изменялась: последовательно были добавлены смежные специалисты (врачи-онкологи), представители территориальных органов Росздравнадзора, сотрудники вузов и вузов-кураторов. В конце 2019 года к участию в ВМ приглашены представители высшего должностного лица субъекта РФ, курирующего здравоохранение. В состав мобильной рабочей группы входят врачи-гематологи, научные сотрудники — кандидаты и доктора наук, профильные эксперты. Одновременно определяется состав группы, зависящий от целевых функций каждого конкретного ВМ (мастер-классы, развитие дистанционных технологий, проведение и участие в конференциях, посещение федеральных центров). После этого формируется предварительный План/распорядок ВМ с учетом количества и уровня МО, их расположения — маршрутизация рабочих визитов. Итоговым результатом является сформированный пакет документов с материалами о состоянии гематологической службы в регионе РФ в бумажном и электронном вариантах, необходимых для проведения и представления аналитического отчета.

Заключение. Алгоритмы проведения ВМ в разных субъектах отличаются по процедурам взаимодействия, количеству и уровню профильных МО, в том числе смежных, сложным логистическим взаимосвязям, территориальному расположению, транспортной доступности. Поэтому для гематологической службы РФ необходима разработка отдельных особых отчетных форм.

Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Зайцев Д. В., Роговая Ю. Д., Шатилова А. А., Моторин Д. В., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Петухов А. В., Зайкова Е. К., Белоцерковская Е. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.

МУТАЦИИ ГЕНОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ОМЛ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Введение. Современные тенденции оптимизации терапии ОМЛ направлены на стратификацию пациентов по группам риска. Мутации, ответственные за эпигенетическую регуляцию генома, могут являться дополнительными факторами неблагоприятного прогноза. Увеличивающаяся доказательная база прогностической значимости мутаций генов *DNMT3A, IDH1/2* и *ASXL1* определяет необходимость их выявления в рутинной клинической практике.

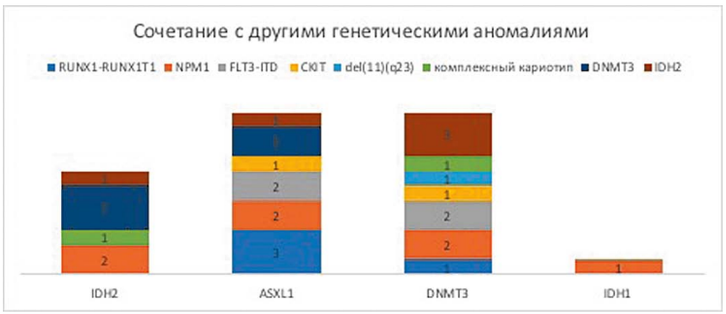
Цель работы. Оценить частоту встречаемости мутаций генов *DNMT3A, IDH1/IDH2* и *ASXL1* пациентов с *де novo* ОМЛ, сочетание их с другими генетическими аномалиями и влияние на прогноз заболевания.

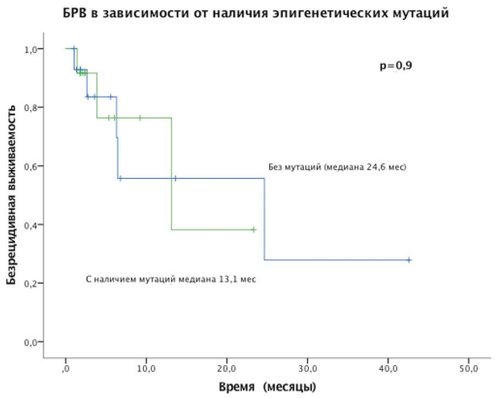
Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов с *де novo* ОМЛ (медиана 45лет). Всем пациентам выполнено стандартное кариотипирование, FISH и молекулярно-генетическое исследование. Выделение геномной ДНК из клинических образцов костного мозга проводили коммерческим набором ExtractDNA Blood («Евроген», Россия) согласно протоколу. Идентификацию точечных мутаций генов проводили методом прямого секвенирования на приборе Applied Biosystems 3500/3500xL. Амплификацию проводили с использованием коммерческой смеси реактивов для ПЦР Encyclo Plus PCR kit («Евроген», Россия).

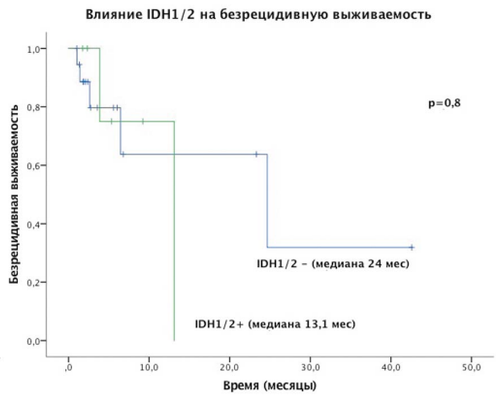
Результаты и обсуждение. Из 40 пациентов у 32,5% выявлены мутации *DNMT3AR882, IDH1R132, IDH2R140/ R172* и *ASXL1* в различном сочетании. Не выявлено связи между мутациями, возрастом (p=0,63) и полом (p=0,51) пациентов. Мутации с одинаковой частотой выявлялись в группе с нормальным (НК) и аберрантным ка-

риотипом (p=0,39). Мутации *IDH1/2* определены у 17,6% пациентов. В этой группе определялась равно высокая частота мутаций *NPM1* и *DNMT3* (p=0,04) и низкая частота *FLT3-ITD/D835* (p=0,05) в сравнении с *wtIDH1/2*. Мутация *IDH1*(R132H) идентифицирована в 2,5% случаев и сочеталась с НК и *NPM1A*. Частота *IDH2* мутации составила 14,7%: R172 — 2,9%(в сочетании с НК и *NPM1A*), R140 — 11,8% (в сочетании с *DNMT3AR882* у 3/4 пациентов, в 1 наблюдении выявлено 4 аберрации *IDH2+DNMT3AR882+ASXL1+NPM1A*). Только в 1 случае R140 выявлялась изолированно. Мутация *DNMT3AR882* определена у 18,9% пациентов и кроме сочетания с *IDH2*R140(3/7) у 2/7 выявлена мутация *FLT3-ITD*. В 1 случае выявлено сочетание 4-х аберраций: *DNMT3AR882+RUNX1-RUNX1T1+ASXL1+CKit*. Частота мутаций *RUNX1-RUNX1T1, ASXL1, CKit, IDH1/2, NPM1, FLT3-ITD/D835* и НК достоверно не отличалась в группах с mut и wt *DNMT3A*. Мутация *ASXL1* выявлена у 14,7% (pQ748, pQ768, pG652S) и чаще сочеталась (3/5) с *RUNX1-RUNX1T1* и *FLT3-ITD* (p=0,019). Выявление мутаций *DNMT3AR882, IDH1/2* и *ASXL1* не влияло на достижение ПР как в случае каждой отдельной мутаций, так и в общей группе (p=0,7, p=0,3, p=0,4, p=0,08 соотв.). Достоверное влияние отсутствовало и при анализе БРВ (p=0,9, p=0,07, p=0,26, p=0,9 соотв.)

Заключение. Мутации генов эпигенетической регуляции с высокой частотой сочетаются с другими генетическими аберрациями. Выявлено отсутствие достоверного влияния мутаций *DNMT3AR882, IDH1/2* и *ASXL1* на частоту достижения ПР и БРВ. Влияние на исход заболевания, вероятно, связано с вариантами сочетания генетических аномалий и глубиной ответа. Эти направления дальнейшего анализа могут быть наиболее перспективными с учетом расширяющихся возможностей таргетной терапии.







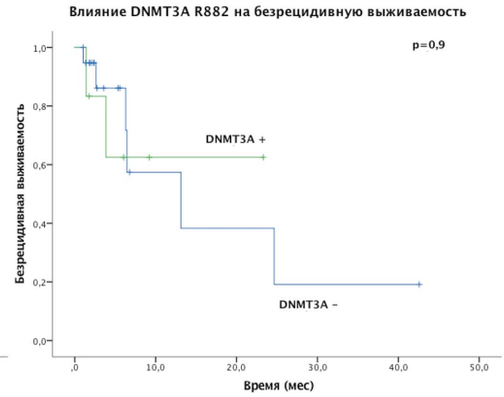


Таблица 1

Мутации	Пол	Возраст	Кариотип	NPM1	FLT3-ITD	RUNX1-RUNX1T1	CKIT	ASXL1	IDH2
DNMT3A (R882)	м	46	46, XY, t(8;21) (q22;q22)	wt	wt	802,3%	ITD11 экзона	p.Q748	wt
DNMT3A (R882)	м	24	46,XY (19)/47, XY, +Y, der(14)	wt	mut	wt	wt	wt	wt
DNMT3A (R882)	м	46	46,XY[20]	375,2%	mut	wt	wt	wt	wt
DNMT3A (R882)	ж	62	46 xx, del(11)(q23)[3] /46,xx[15]	wt	wt	wt	wt	wt	wt
DNMT3A (R882)	м	63	46 xy [20], FISH: 5q-,+7,+17, MLL/11Q23, MECOM 3q26	wt	wt	wt	wt	wt	R140
DNMT3A (R882)	ж	57	46,XX[20]	wt	wt	wt	wt	wt	R140
DNMT3A (R882)	ж	55	46XX [20]	612%	wt	wt	wt	p.G652S	R140
IDH1 (R132H)	ж	39	46,XX[20]	3183%	wt	wt	wt	wt	wt
IDH2 (R140)	м	60	46, XY[20]	wt	wt	wt	wt	wt	wt
IDH2 (R172)	м	32	46,XY[20]	524,8%	wt	wt	wt	wt	R172
ASXL1 p.G652S	ж	30	46XX [20]	2037%	mut	wt	wt	wt	wt
ASXL1 p.G652S	м	29	46 xy [20] t(8;21)(q22;q22)	wt	mut	519,1%	wt	wt	wt
ASXL1 p.Q768	ж	40	46, XX, FISH t(8;21)(q22;q22)	wt	mut	652,4%	wt	wt	wt

Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Пушкина Т. Д., Хасигова Б. Б., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Гемджян Э. Г.

СЛОЖНООПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ РЕЗУС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для профилактики аллоиммунизации и посттрансфузионных осложнений при гемотрансфузиях большое значение имеет выявление слабоэкспрессируемых эритроцитарных антигенов системы Резус. Актуальной задачей иммуногематологии является изучение серологических свойств этих вариантных антигенов для оптимизации подбора пар донор–реципиент.

Цель работы. Изучить варианты, частоту и серологические свойства трудноопределяемых антигенов системы Резус, встречающихся среди населения России.

Материалы и методы. Материалом были эритроциты 9974 человек и ДНК 149 человек. Применяли серологические и молекулярные методы: агглютинацию на плоскости Цоликлоном анти-D Супер (фирма «Гематолог», Россия), солевую агглютинацию с этим же Цоликлоном в 96-луночных планшетах, прямую агглютинацию в гелевых картах (ID Diaclon, БиоРад, Швейцария), непрямой антиглобулиновый тест классический в про-бирках с неполными анти-D Цоликлонами и в гелевых картах (LISS/Coombs), полимеразную цепную реакцию с аллель-специфическими праймерами фирмы BAG (Германия), прямое секвенирование по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Ослабление экспрессии антигена RhD выявили у 2,2% обследованных при скрининге с Цоликлонами анти-D IgM класса. Генетически обнаружены 9 типов гена *RHD*Dweak (D weak type 1, D weak type 2, D weak type 3, D weak type 4.2 (DAR), D weak type 6, D weak type 15, D weak type 67, D G255R, D JVS5-38del4)* и два парциальных гена (*RHD*DNB* и *RHD*DVII*), определена их частота в российской популяции (табл. 1). Серологически выявили разную

агглютинабельность эритроцитов даже с одним типом слабого антигена RhD (табл. 2). Самый эффективный серологический метод обнаружения вариантных антигенов — непрямой антиглобулиновый тест в гелевой методике. Обнаружен один образец эритроцитов без антигенов системы Резус, но с генами *RHD*D* и *RHCE*Cce* (Rhnull регуляторного типа). Секвенированием (A. Doescher, Германия) найдена новая мутация в гене резус-ассоциированного гликопротеида (RHAG) (табл. 1). Заподозрить наличие слабых и парциальных антигенов можно при сочетании слабой (смешанной) агглютинации с Цоликлонами и сильной реакции в гелевом методе. Применение только гелевой методики может привести к пропуску парциальных антигенов и неправильному выбору донорских эритроцитов. Частота антигена RhCw – 5,54%, антигена RhCu — 0,0224% (табл. 3). Присутствие вариантных антигенов RhC было заподозрено по расхождению результатов: с Цоликлонами эритроциты не реагировали, в гелевом методе реакция 4+. Ген *RHCE*Ce.09*, кодирующий антиген Cx, был найден только прямым секвенированием. Частота антигена RhCx — 0,0448%. В обоих найденных случаях RhCx сочетался с антигеном Rhc (фенотипы CxcDEe и CxcDee).

Заключение. Самый эффективный серологический метод определения слабых антигенов системы Резус — гелевый, но он выявляет не все слабые варианты. Генетическое типирование позволяет установить точную причину снижения экспрессии антигенов и различить слабые и парциальные варианты (при относительно сильных типах слабого RhD можно переливать D-положительные эритроциты, при парциальных RhD — только D-отрицательные эритроциты). Установить тип антигена RhC тоже можно только молекулярными методами.

Таблица 1. Частота вариантов гена *RHD* в российской популяции (n=139)

Тип *RHD*D weak*	Полиморфизм	Фенотип	Частота встречаемости	
			%	abs
D weak type 1	c.809T>G p.Val270Gly	CcD^{w}ee	25,9 (95 % CI: 18,31–35,26)	36
D weak type 2	1154G>C p.Gly385Ala	ccD^{w}Ee	12,23 (95 % CI: 7,17–20,08)	17
D weak type 3	c.8 C>G p.Ser3Cys	CcD^{w}ee ccD^{w}ee CCD^{w}ee	53,96 (95 % CI: 44,21–63,39)	75
D weak type 4.2 (DAR)	602C>G (p.T201R) 667T>G (p.F223V) 1025T>C (p.I342T)	ccD^{w}ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
D weak type 6	c.29G>A p.Arg10Gln	CcD^{w}ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
D weak type 15	c.845G>A p.Gly282Asp	CCD^{w}ee Ccdee ccdEe	2,16 (95 % CI: 0,62–7,23)	3
D weak type 67	c.722C>T p.Thr241Ile	ccD^{w}Ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
D weak type G255R	c.763G>A p.Gly255Arg	CcD^{w}ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
D weak type JVS5-38del4	c.802-38 del tctc p. нет данных	CcD^{w}ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
RHD* DNB partial	c. 1063G>A p.Gln355Ser	CCD^{w}ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
RHD* DVII partial	c.329T>C p.Leu110Pro	CCD^{w}Ee	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1
RHnull	*RHAG* c. 571 C>T (exon 4) stop codon p. R191 c.724G>A (exon 5); *RHD*D+RHCE*Ccee*	-------	0,72 (95 % CI: 0,10–4,98)	1

Таблица 2. Серологическая характеристика эритроцитов со слабыми и парциальными типами антигена RhD

№	Тип weak RhD	Реакция прямой агглютинации с анти-D IgM			Реакция непрямой агглютинации с анти-D IgG	
		метод 1 (время появления агглютинации)	метод 2 (разведение антител)	метод 3 (IgM+IgG) (сила агглютинации)	метод 4 (время появления агглютинации)	метод 5 (сила агглютинации)
1	D weak type 1	2′–3′	1:2–1:32	1+–3+	1′–3′	1+–3+
2	D weak type 2	отр	1:8–1:64	1+–2+	2′–3′	4+
3	D weak type 3	1′–3′	1:8–1:1024	2+–4+	20′′–2′	3+–4+
4	D weak type 4.2 (DAR)	3′	1:32	3+	1′	4+
5	D weak type 6	3′	1:64	3+	1	4+
6	D weak type 15	отр.	отр.	отр.	2′	4+
7	D weak type 67	отр	1:2	1+	2′	3+
8	D weak type G255R	отр	1:2	отр.	2′	4+
9	D weak type JVS5-38del4	отр	отр	нд	4′	4+
10	D partial type DNB	2′–3′	1:256	3+	2′	3+–4+
11	D partial type DVII	Химера 70%	1:512	3+	25′′	нд

Таблица 3. Варианты и частоты гена *RHCE*C* в российской популяции (n=4470 человек)

	Фенотип	n	% (95% ДИ)
*RHCE*Ce.09*	C^{x}cDEe	1	0,02 (0,001-0,04)
	C^{x}cDee	1	0,02 (0,001-0,04)
*RHCE*Ce.08*	C^{w}cDee	92	2,06 (0,50-7,11)
	C^{w}cDEe	29	0,66 (0,10-4,79)
	C^{w}CDee	126	2,82 (0,92-8,10)
*RHCE*Ce*	C^{w}CDee	1	0,02 (0,001-0,04)
Всего	RhC	250	5,60 (2,50-12,00)

Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Столяр М. А., Комаровский Ю. Ю., Ольховский И. А.

СОМАТИЧЕСКАЯ МУТАЦИЯ C.7541_7542DELCT В ГЕНЕ NOTCH1 АССОЦИИРОВАНА С ЭКСПРЕССИЕЙ МРНК ГЕНОВ HIF ПРИ ХЛЛ

Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; ФИЦ КНЦ СО РАН; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»; ФГБОУ ВО «КрасГМУ» Минздрава России

Введение. Мутация c.7541_7542delCT в гене *NOTCH1* — наиболее частая мутация при первичной постановке диагноза ХЛЛ, и частота ее выявления увеличивается с прогрессированием заболевания. Для пациентов с мутаций *NOTCH1* характерен короткий период ремиссии при терапии анти-CD20 препаратами, менее благоприятный прогноз и негативный пролиферативный профиль опухолевых клеток. Недавно у пациентов с мутацией *NOTCH1* была обнаружена повышенная экспрессия мРНК циклинов, регулирующих переход от G1 к S фазе клеточного цикла (ASH 2019: https://doi.org/10.1182/blood-2019-127960). Известно также участие факторов транскрипции HIF в регуляции клеточного цикла и гипоксического ареста деления онкотрансформированных клетках.

Цель работы. Оценка влияния мутации c.7541_7542delCT в гене *NOTCH1* на экспрессию мРНК HIF1a и HIF2a в лейкоцитах крови при ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с первично выявленным В-ХЛЛ. Определение мутации c.7541_7542delCT в гене *NOTCH1*, а также экспрессии мРНК HIF1a и HIF2a в лейкоцитах крови осуществляли методом ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории Красноярского филиала НМИЦ гематологии. Статистическую оценку полученных результатов проводили с использованием пакета R.

Результаты и обсуждение. У 11 (27%) пациентов была выявлена мутация c.7541_7542delCT в гене *NOTCH1*. Нами впервые показано, что мутация NOTCH1 ассоциирована с более низким коэффициентом экспрессии мРНК HIF1a/HIF2a (Me = 0,04 против 0,6; p<0,05) .

Заключение. Преобладание экспрессии HIF2a над экспрессией HIF1a в лейкоцитах пациентов с мутацией NOTCH1 при ХЛЛ, вероятно, определяется особенностями нарушенного мутацией сигнального пути Wnt и метаболического взаимодействия с белками, регулирующими клеточный цикл в условиях гипоксической экспозиции. Молекулярные механизмы такого взаимодействия и пролиферативного ответа онкотрансформированных лимфоцитов на гипоксию требует дальнейшего исследования.

Горбенко А. С., Столяр М. А., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалев М. А., Хазиева А. С., Ольховик Т. И., Ольховский И. А.

ЭКСПРЕССИЯ МРНК ГЕНА *ROR1* В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ХЛЛ АССОЦИИРОВАНА С ИНДЕКСОМ ЭКСПРЕССИИ *HIF1A/2A*

Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; ФИЦ КНЦ СО РАН; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»; ФГБОУ ВО «КрасГМУ» Минздрава России

Введение. ROR1-трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, член семейства receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR), интенсивно экспрессируется клетками в течение эмбрионального развития, но не детектируется в тканях взрослого организма, за исключением короткого периода дифференцировки В-лимфоцитов. Предполагается, что *ROR1* может способствовать активации и выживанию лейкозных клеток и ускорять прогрессирование заболевания у пациентов с ХЛЛ (Blood. 2016; 128(25): 2931–2940). Экспрессия белка ROR1 считается одним из перспективных маркеров оценки эффективности терапии и рассматривается как возможная мишень для иммунотерапии. Известна также роль гипоксией индуцированных факторов транскрипции *HIF1* в регуляции метаболизма и пролиферации клеток ХЛЛ и клеток иммунной защиты. Молекулярные механизмы участия *ROR1* в патогенезе ХЛЛ мало изучены, а определение уровня мРНК ROR1 в венозной крови как диагностического маркера ранее целенаправленно не исследовалось.

Цель работы. Исследовать ассоциацию экспрессии мРНК генов *ROR1, HIF1a* и *HIF2a* венозной крови у пациентов с ХЛЛ

Материалы и методы. В работе были использованы образцы венозной крови, отобранные в раствор стабилизатора РНК (ООО «Формула гена») от 40 пациентов (Me возраста 62 г., 4 женщины и 36 мужчин) с подтвержденным диагнозом В-ХЛЛ до начала терапии. Уровень экспрессии мРНК *ROR1, HIF1a* и *HIF2a* определяли методом ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории Красноярского филиала НМИЦ гематологии. Статистическую оценку полученных результатов проводили с использованием пакета R

Результаты и обсуждение. У 23 пациентов, включенных в нашу выборку, в пробах крови определялась экспрессия мРНК *ROR1* (от 0,10 до 1,12 отн. ед., Me=0,20). В группе *ROR1* позитивных пациентов наблюдался в 2 раза более высокий уровень лейкоцитоза ($p<0,05$), повышенный уровень циркулирующих CD79b+ клеток и существенно увеличенный индекс отношения экспрессии мРНК *HIF1a/HIF2a* (с 0,21 до 1,10; $p<0,01$). У трех пациентов, обследованных через 3 месяца после начала терапии параллельно с гематологическим и клиническим эффектом, уровень мРНК *ROR1* снижался до неопределяемых значений.

Заключение. Высокий уровень экспрессии мРНК *ROR1,* очевидно, связан с *HIF*-зависимыми метаболическими процессами, обеспечивающими пролиферативную активность и выживание клеток ХЛЛ. Оценка прогностической значимости количественного определения мРНК *ROR1* требует дальнейшего исследования.

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

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ (ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ) В ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз является первичной эпидермотропной опухолью, наиболее распространенной среди всех кожных лимфом. Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 55–60 лет. В настоящее время описаны 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.

Материалы и методы. Общая группа пациентов с кожными лимфомами, которые проходили консультативно-диагностическое лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии», составила 411 пациентов. Из них у 272 (66%) подтвержден диагноз ГМ/СС. Интересно, что в 26% случаев у пациентов с направительным диагнозом «Т-клеточная лимфома кожи» диагноз не был верифицирован при проведении комплексного обследования (гистологическое, молекулярно-генетическое исследования биоптата кожи).

Результаты и обсуждение. Средний срок от появления первых симптомов до верификации диагноза составил чуть более 6 лет, максимальный срок — 40 лет. Причинами поздней диагностики является: отсутствие классической клинической картины, наличие в биоптате кожи скудного инфильтрата с большим количеством реактивных клеток, отсутствие хотя бы одного специфичного маркера и онконастороженности у дерматологов. На момент обращения у 133 пациентов (49%) диагностированы ранние стадии заболевания, в остальных случаях поздние: IIB — 34, III — 36, IVA/IVB — 59 пациентов (в том числе 25 пациентов с СС). В терапии поздних стадий различные виды фототерапии, препараты интерферона альфа в монорежиме чаще всего были неэффективны: общий ответ достигнут в 46% (из них 15% ПР). Усиление противоопухолевого ответа достигалось при комбинированном подходе (сочетание фототерапии и биологической терапии, иммунотерапии и малых доз метотрексата, ретиноидов): 70% ОО, из них более 70% ПР, длительность ответа составила от 5 до 72 месяцев. Важно отметить, что у всех пациентов, которым была проведена короткоимпульсная системная ХТ, случились «неудачи» — смерть от инфекционных осложнений, прогрессирование процесса с дальнейшей резистентностью к иммуномодулирующей терапии, и таким образом, медиана ОВ пациентов, получивших ХТ без показаний, составила 9,5 месяца. Медиана ОВ пациентов с поздними стадиями без трансформации в крупноклеточную лимфому, получивших другие виды терапии, составила 34 месяца.

Заключение. Таким образом, более половины пациентов (51%) на момент обращения имели поздние стадии заболевания, как правило, вследствие длительного срока окончательной верификации диагноза от появления первых признаков заболевания. В лечении поздних стадий оптимальным является комбинированный подход. Дополнительный неблагоприятный прогностический фактор — длительное применение системных глюкокортикостероидных гормонов. Пациентам с ГМ проведение системной ХТ показано только при трансформации в крупноклеточную лимфому. Выполнение ХТ без показаний снижает медиану ОВ в 3 раза (9,5 против 34 месяцев соответственно).

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Сычевская К. А., Куликов С. М.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ NHL-BFM-90 И СНОЕР У РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ АЛК-ПОЗИТИВНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ АЛК+) — лимфопролиферативное заболевание «молодого» возраста, во взрослой когорте больных частота встречаемости 2–15% среди всех неходжкинских лимфом. Прогноз АККЛ АЛК+ благоприятный, неудачи терапии, как правило, рецидивы диагностируют в первые 1,5–2 года наблюдений. На нашем

собственном опыте была показана эффективность протокола NHL BFM-90 у взрослых пациентов (общая и бессобытийная выживаемость при проведении данной программы терапии составила 83 и 79% соответственно при медиане наблюдения 83 месяца); однако немецкие исследователи показали преимущество курсов CHOP с добавлением этопозида (CHOEP) в сравнении с курсом CHOP именно в группе АККЛ АЛК+: 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 91,2 и 57,1% соответственно. Поэтому актуальной и целесообразной представляется сравнительная оценка эффективности высокодозной химиотерапии по протоколу NHL BFM-90 и курсов CHOEP, которые являются менее токсичной и, соответственно, более выполнимой в региональных центрах страны терапией.

Цель работы. Сравнительная оценка эффективности протокола NHL BFM-90 и курсов CHOEP при лечении анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых пациентов

Материалы и методы. За период июнь 2014 — июнь 2019 гг. в исследование включен 21 больной. На ветви 1 (высокодозная ХТ по протоколу NHL BFM-90) — 11 пациентов, ветви 2 (курсы CHOEP) — 10 больных. Соотношение по медиане возраста, распространенности заболевания (III–IV стадии) в обеих ветвях было равным (33 и 40 лет, 64 и 60% соответственно).

Результаты и обсуждение. На 1-й ветви рандомизации полные ремиссии достигнуты у 100% больных, общая и бессобытийная выживаемость составила 100% при медиане наблюдения 18,4 месяца. На 2-й ветви у 9 из 10 больных (90%) достигнуты полные ремиссии заболевания, которые сохраняются по настоящее время (медиана наблюдения 17,8 месяца). У 1 пациента зарегистрирована прогрессия и рефрактерное течение к последующим 5 линиям терапии (включая высокодозную, таргентную терапию).

Заключение. Таким образом, промежуточные результаты проспективного исследования сравнительной эффективности программ NHL-BFM-90 и CHOEP у ранее не получавших лечения взрослых больных анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомой показывают относительно схожие результаты достижения и сохранения противоопухолевого ответа при сроке наблюдения около 2 лет. 2-летняя бессобытийная выживаемость в 1-й и 2-й ветви рандомизации составила 100 и 90% соответственно.

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Воробьев В. И., Нестерова Е. С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. T/NK-клеточные лимфомы с первичным вовлечением ЖКТ встречаются редко (1,4% от всех неходжкинских лимфом) и в зависимости от анамнестических данных условно подразделяются на 2 типа: Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТЛАЭ), и мономорфный эпителиотропный тип (МЭТ). Как правило, характеризуются агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, однако существуют описания единичных случаев индолентных Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний с поражением ЖКТ. При всех вариантах применение CHOP-подобных схем терапии позволяет достичь 5-летней выживаемости, составляющей лишь 9—22%, медиана бессобытийной выживаемости составляет около 7 месяцев. Эскалация терапии с использованием высоких доз метотрексата и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК) продемонстрировала высокую эффективность — общая 5-летняя выживаемость достигла 60%. Учитывая редкость нозологических форм, крупных проспективных исследований эффективности ВХТ и ауто-ТСКК в настоящее время нет.

Цель работы. Оценка выполнимости и эффективности протокола ВХТ с последующей ауто-ТСКК в лечении пациентов с различными вариантами интестинальных Т-клеточных лимфом.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» проходили лечение 5 пациентов с верифицированным диагнозом «интестинальная Т-клеточная лимфома». Из 5 пациентов у 3 верифицирован диагноз ТЛАЭ, у 2 — МЭТ, основываясь на анамнестических данных, гистологического и иммуногистохимического исследований. Медиана возраста больных составила 57 лет, соотношение м:ж — 4:1. Протокол лечения интестинальных Т-клеточных лимфом подразумевает проведение 4 курсов высокодозной ХТ по программе NHL BFM-90 (4 блока A-B/C) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

Результаты и обсуждение. Из 5 пациентов лечение полностью реализовано у 3 (60%). 2 больным проведено 3 курса ХТ и не выполнена ауто-ТСКК, что было связано с тяжелым соматическим статусом на момент поступления (ECOG 3) вследствие перенесенного оперативного вмешательства до верификации диагноза. В 100% случаев достигнута ремиссия заболевания, медиана наблюдения 41 месяц. Стоит отметить, что у 2 пациентов, которым не выполнен полноценно протокол, на момент начала терапии верифицирована ремиссия (полностью резецирован участок опухолевого поражения кишечника), а также установлен 2-й гистологический подтип заболевания (МЭТ).

Заключение. Таким образом, основываясь на промежуточных результатах собственных клинических наблюдений пациентов с интестинальными Т-клеточными лимфомами, можно предположить о достаточно высокой эффективности выбранной программы лечения (4 курса ВХТ с последующей ауто-ТСКК). У 100% больных получены полные ремиссии заболевания, медиана бессобытийной выживаемости составила 46,2 месяца. Проведенное оперативное вмешательство до верификации диагноза приводило к значимому утяжелению соматического статуса и невозможности выполнения протокола лечения в связи с серьезными постцитостатическими осложнениями.

Грачев А. Е., Звонков Е. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Накастоев И. М., Новикова А. А., Хажбахмадова Х. С., Гемджян Э. Г., Савченко В. Г.

НОВАЯ ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Макроглобулинемию Вальденстрема (МВ) считают в настоящее время неизлечимым заболеванием. Прогрессия заболевания, а значит и продолжение лечения неизбежны. Малое число полных ответов на стандартную терапию и рецидивирующее течение диктуют необходимость поиска новых эффективных лечебных программ для терапии МВ.

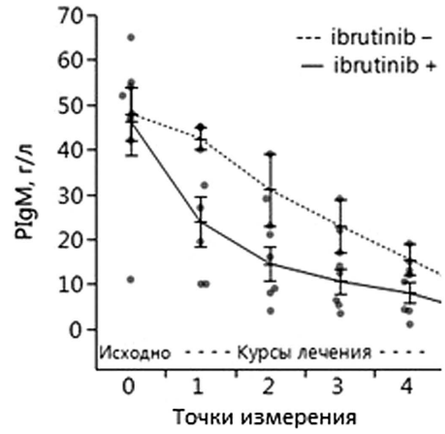
Цель работы. Изучить эффективность интенсивной индукционной иммунохимиотерапии и ее сочетания с ибрутинибом у пациентов с впервые диагностированной МВ.

Материалы и методы. С марта 2017 г. по ноябрь 2019 г. в исследование были включены 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины) с МВ в возрасте от 34 до 66 лет (средний возраст составил 55,5 года). Трем пациентам провели 4 курса по ротирующей схеме R-EPOCH/R-BAC в обычных дозах (группа 1). 9 пациентов лечились 4 курсами по ротирующей схеме R-EPOCH + ибрутиниб (420 мг в сутки)/R-BAC+ибрутиниб (420 мг в сутки) — группа 2. Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6.

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов по группам риска (согласно IPSSWM) оказалось следующим: группа низкого риска — 1 пациент, среднего риска — 4 пациента, и высокого риска — 7 пациентов. Показаниями к лечению были: гипервискозный синдром у 10 (83%) пациентов, анемия у 12 (100%), лимфаденопатия и спленоме-

галия у 8 (66%), В-симптомы у 9 (75%) и тромбоцитопения у 6 (50%). Исходные средние значения белка сыворотки были: 105 г/л (75–130 г/л), PIgM — 45,3 г/л (11–74 г/л), Hb — 82 г/л (56–109 г/л), β-2-микроглобулина — 4,32 мг/л (2,8–9,3 мг/л). Повышенная активность ЛДГ сыворотки наблюдалась у 4 (33%) пациентов и альбумина менее 30 г/л — у 5 (42%). Мутация L265P в гене белка *MYD88* обнаружена у 9 (75%) пациентов, делеция 17p выявлена у 1 пациента, мутация гена *TP53* не была обнаружена ни у одного больного. Все пациенты прошли 4 цикла индукционной терапии. Частичный ответ (ЧО) был достигнут у 3 (100%) пациентов из группы 1. В группе 2 ЧО был у 7 (77%) пациентов и у 2 (33%) был достигнут очень хороший ЧО. Концентрация гемоглобина увеличилась в среднем до 127 г/л (121–137 г/л), регресс всех исходных симптомов произошел у всех 12 пациентов. У пациентов из группы 2 снижение PIgM было более быстрым и выраженным чем у пациентов из группы 1 (см. рис.).

Заключение. Комбинация интенсивной иммунохимиотерапии с ибрутинибом приводит к быстрому и глубокому снижению уровня PIgM в сыворотке крови и регрессу исходных симптомов МВ. Применение ибрутиниба в комбинации с иммунохимиотерапией в течение ограниченного периода времени можно рассматривать как эффективную, безопасную и экономически рациональную лечебную стратегию для пациентов с МВ из группы высокого и среднего риска. Остаточный PIgM в сыворотке обусловлен, возможно, наличием клональных плазматических клеток в костном мозге после лечения. Этот патологический клон можно устранить применением таргетной терапии. Работа по поиску новых эффективных программ для терапии МВ продолжается.



Гребенюк Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Пискунова И. С., Алимова Г. А., Ершов А. А., Новикова Т. Ю.

СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕДКОГО ХРОМОСОМНОГО НАРУШЕНИЯ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЛОКУСА ГЕНА *CCND1*/11Q13 У БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Транслокация t(11;14)(q13;q32) характерна для большинства больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) и считается первичным хромосомным нарушением. В результате этой транслокации происходит гиперэкспрессия онкогена *CCND1*/11q13, ключевого регулятора клеточного цикла на этапе G1-S. В крайне редких случаях возможна перестройка *CCND1*/11q13 с генами легких цепей *IgL*/22q11 и *IgK*/2p12.

Цель работы. Представление случая редкого хромосомного нарушения — микроинсерции центромерной части локуса гена *CCDN1*/11q13 в локус гена *IgH*/14q32 у больного ЛКМ.

Материалы и методы. В мае 2019 г. на момент диагностики у пациента 45 лет выявлена периферическая лимфаденопатия. В гемограмме обнаружены лейкоцитоз и лимфоцитоз. Морфологическая и иммуногистохимическая картина лимфатического узла, иммунофенотип клеток крови свидетельствовали в пользу субстрата ЛКМ. Выполнено исследование клеток периферической крови методами стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) с применением митогенов TPA и LPS. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с применением ДНК-зондов для выявления транслокации t(11;14)(q13;q32), перестроек в локусах генов *CCDN1*/11q13, *IgH*/14q32 исследованы метафазы и интерфазные ядра периферической крови, отпечаток и срез парафинового блока биоптата лимфатического узла.

Результаты и обсуждение. При СЦИ выявлен кариотип 47,XY,+3[16]/46,XY[4]. Транслокация t(11;14)(q13;q32) и какие-либо другие нарушения хромосом 11 и 14 не обнаружены. В результате FISH-исследования клеток крови и отпечатка биоптата лимфатического узла с ДНК-зондами XL t(11;14) MYEOV/IGH DF (MetaSystems, Германия), LSI CCND1 BA и LSI IGH BA (Abbott, США) нарушений в локусах генов *CCDN1*/11q13 и *IgH*/14q32 не выявлено. Учитывая гистологическую картину, наличие экспрессии опухолевыми клетками Cyclin D1+, выполнено FISH исследование метафаз и интерфазных ядер, среза парафинового блока биоптата лимфатического узла с ДНК-зондом LSI IGH/CCND1 DC DF Translocation Probe (Abbott, США). Выявлены один слитный сигнал от *IGH*/CCND1 пониженной интенсивности на деривате хромосомы 14, два сигнала от локуса гена *CCNDI*/11q13, один сигнал от локуса гена *IGH*/14q32, что предполагает микроинсерцию части локуса гена *CCND1*/11q13 в область локуса гена *IGH*/14q32.

Заключение. FISH является оптимальным методом для выявления транслокации t(11;14)(q13;q32). Описываемый нами случай микроинсерции, не обнаруженной при СЦИ, демонстрирует возможность возникновения других сложно идентифицируемых хромосомных нарушений. Для выявления таких нарушений важны особенности дизайна применяемых ДНК-зондов: длина окрашенной флуорохромом последовательности ДНК и наличие пропусков в этой последовательности. В нашем случае различный дизайн применяемых ДНК-зондов позволил выявить микроинсерцию центромерной части локуса гена *CCNDI*/11q13 в локус гена *IGH*/14q32.

Грицаев С. В., Кострома И. И., Запреева И. М., Жернякова А. А., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ ОДИНОЧНОЙ И ДВОЙНОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) за счет составляющей ее суть высокодозной химиотерапии обеспечивает улучшение качества ответа с вероятностью достижения МОБ негативного статуса, следствием чего является улучшение выживаемости больных онкогематологическими заболеваниями, в частности множественной миеломой (ММ). Дополнительный противомиеломный эффект посттрансплантационной консолидации и последующей длительной, при необходимости, поддерживающей терапии, особенно на фоне внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов, делает сомнительным целесообразность двойной (тандемной) ауто-ТГСК, проведение которой может явиться причиной дополнительного гентоксического воздействия на миеломные клетки и/или клетки гемопоэтической ниши.

Цель работы. Сравнить беспрогресивную (БПВ) и общую (ОВ) выживаемость больных ММ после одиночной и двойной ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ выживаемости 83 больных ММ, из которых 41 выполнена одиночная (группа 1) и 42 — двойная (группа 2) ауто-ТГСК. Точкой отсчета была взята дата выполнения первой ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных в группах 1 и 2 была 58 (42–68) и 54 (40–65) года соответственно; p>0,10. Больных ≥60 лет было 16 (39,0%) и 11 (26,2%) соответственно. Из двойных трансплантаций 36 (85,7%) были тандемные. В первой группе у 23 (56,0%) больных был констатирован ≥ОХЧО, во второй группе — у 26 (61,9%) перед первой и у 31 (73,8%) перед повторной ауто-ТГСК. Мелфалан в режиме монотерапии назначался при проведении 73,2 и 95,2% трансплантаций в группах 1 и 2. В остальных случаях использовалась комбинация мелфалана с тиотепой или карфилзомибом. Медиана времени наблюдения за больными была 58 (2–101) и 40,5 (4–115) месяцев в группах 1 и 2. Медиана БПВ в группах с одиночной и двойной ауто-ТГСК была 21 и 40 месяцев соответственно. Несмотря на это, различие было незначимым: HR 1,874, 95% CI 0,789–4,450; p=0,154. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп, различие также не достигало значимых величин: HR 1,100, 95% CI 0,307–3,940; p=0,882.

Заключение. Интерпретация полученных результатов не может быть однозначной, так как в большинстве случаев не были выполнены молекулярно-генетические исследования в дебюте заболевания. В то же время они дают основание рассматривать вариант ответа перед проведением ауто-ТГСК в качестве одного из принципиальных показателей для выбора числа планируемых трансплантаций или выполнения консолидирующих курсов после ауто-ТГСК.

Давыдова Ю. О., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Моисеева Т. Н., Лукина Е. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Савченко В. Г.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОМЕТРИЧЕСКИХ ШКАЛ ОЦЕНКИ ПРИЗНАКОВ ДИСМИЕЛОПОЭЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) требуют комплексного подхода в первичной диагностике. Многоцветная проточная цитометрия (МПЦ) выступает в роли дополнительного диагностического метода. Существует несколько способов цитометрической оценки дисмиелопоэза, и метод МПЦ не стандартизован окончательно.

Цель работы. Оценить диагностическую значимость трех цитометрических шкал дисмиелопоэза: Ogata, Wells и объединенной цитометрической шкалы (ОЦШ).

Материалы и методы. В исследование включено две когорты пациентов: 102 пациента с МДС (МДС с del5q — 7; МДС с линейной дисплазией (МДС-ЛД) — 4; МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) — 13; МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД) — 30; МДС с избытком бластов-1 (МДС-ИБ-1) — 26 и МДС-ИБ-2 — 22) и 83 пациента контрольной группы с цитопениями (В12-дефицитная анемия, ЖДА, гемолитическая анемия, ПНГ, АА, ИТП, лимфомы и др). В группе МДС нормальный кариотип был у 47 пациентов, типичные для МДС хромосомные аберрации — у 36 и неспецифичные аберрации — у 16. Пунктат костного мозга (КМ) исследовался методом 6-цветной МПЦ (BD FACSCanto II). Оценка результатов исследования осуществлялась в соответствии со шкалами Ogata (4 параметра, МДС — при отклонении в 2), Wells (суммарный балл варьирует от 0 до 9) и ОЦШ (заключения: «А» — не МДС, «В» — возможно МДС и «С» — МДС). Для получения референсных значений исследовался КМ 35 здоровых доноров. ROC-анализ выполнен с помощью языка программирования R. Проводилось построение ROC-кривой и подсчитывались показатели AUC (area under curve — площадь под кривой), чувствительность и специфичность. Оптимальной считалась та шкала, у которой показатель AUC был ближе к 1, а чувствительность и специфичность — к 100%.

Результаты и обсуждение. Суммарный балл Ogata ≥2 был в 85,7% случаев МДС с del5q; в 50,0% — МДС-ЛД; 53,8% — МДС-КС; 63,3% — МДС-МД; 92,3% — МДС-ИБ-1; 95,5% — МДС-ИБ-2 и в 9,6% контрольной группы. Наиболее высокие медианы балла Wells определялись при МДС-ИБ-1 и МДС-ИБ-2 (6 и 6,5 соответственно), а при МДС-КС и МДС-МД баллы были выше, чем в контрольной группе (4 и 5 против 2 соответственно). Частота оценок «В» и «С» по ОЦШ были выше при всех вариантах МДС, чем в контрольной группе (85,7% — при МДС с del5q; 50,0% — МДС-ЛД; 84,6% — МДС-КС; 73,4% — МДС-МД; 100% — МДС-ИБ-1; 100% — МДС-ИБ-2 и 13,2% контрольной группы). ROC-анализ показал ОЦШ как оптимальную шкалу: показатель AUC для шкалы Ogata составил 0,864; для Wells — 0,904, а для ОЦШ — 0,911 (рис. 1А). Чувствительность и специфичность для шкалы Ogata составили 77 и 90%; для Wells — 79% и 82%; для ОЦШ — 87,3 и 87,6% соответственно. Наибольшие диагностические трудности вызывают случаи МДС без избытка бластов, кольцевых сидеробластов и типичных хромосомных аберраций. В нашем исследовании было 26 таких случаев. AUC при этом снизилась и составила 0,693, 0,803 и 0,783 для шкал Ogata, Wells и ОЦШ соответственно (рис. 1Б). Чувствительность осталась наибольшей для ОЦШ и составила 65,4%, а для Ogata и Wells — 53,8%.

Заключение. Исходя из полученных данных, объединенная цитометрическая шкала дисмиелопоэза является наиболее оптимальной в дифференциальной диагностике МДС.

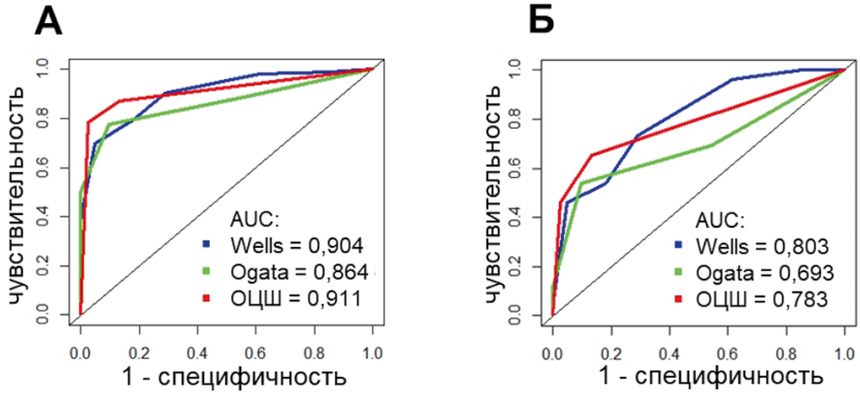


Рис. 1. ROC-анализ шкал дисмиелопоэза: А. С учетом всех вариантов МДС; Б. С учетом МДС без избытка бластов, кольцевых сидеробластов и типичных хромосомных аберраций

Данилина А. М., Костина И. Э., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Менделеева Л. П.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОСТЕОДЕСТРУКЦИЙ МЕТОДОМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Четкая визуализация костных поражений необходима для диагностики множественной миеломы (ММ), определения распространенности процесса и оценки ответа на лечение. Компьютерная томография (КТ) обладает высокой чувствительностью обнаружения остеолиза и мягкотканных плазмоцитом, более точно определяет риск возникновения переломов. В НМИЦ гематологии с 2014 г. в программу диагностики при ММ включена методика низкодозной КТ всего скелета, доза облучения при которой не превышает 5 мЗв, и позволяет за короткое время (1 минута) определить поражение всех костей.

Цель работы. Изучить частоту и локализацию остеодеструкций у первичных больных ММ методом низкодозной КТ и оценить их изменение на фоне терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с впервые выявленной ММ. 23 женщины и 27 мужчин в возрасте 38–85 лет (медиана 57,5 года). Поражение костной ткани исследовали методом низкодозной КТ. Выявленные в момент диагностики остеодеструкции контролировали на фоне терапии стандартно дозовой КТ.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов выявлен диффузный остеопороз костей. У 2 (4%) пациентов остеодеструкции не обнаружены. У 15 больных (30%) поражение костей было единственным критерием CRAB. Наиболее часто выявлялось поражение черепа (81,2%), несколько реже костей верхнего плечевого пояса и каркаса грудной клетки, костей таза (75%), грудного и поясничного (72,9%), шейного (68,7%) отделов позвоночника, конечностей (45,8%). В 85,4% случаев размеры очагов превышали 10 мм, при этом максимальные размеры достигали 45,6×24,9 мм. Более 10 очагов определялись у 32 пациентов (66,6%). У половины больных остеодеструкции содержали внутрикостные плазмоцитомы, при этом в 40% случаев выявлялось прерывание коркового слоя с выходом мягкотканного компонента за пределы кости. У 18 пациентов (36%) выявлены компрессионные переломы тел позвонков и патологические переломы трубчатых и плоских костей. Наиболее часто переломы возникали в костях верхнего плечевого пояса и каркаса грудной клетки (88,8%), несколько реже в грудном (77,7%) и пояснично-крестцовом (72,2%) отделах позвоночника. В костях таза, конечностях, шейном отделе позвоночника патологические переломы выявлялись в 16,6, 11,1, 5,5% соответственно. На разных этапах терапии оценивали размеры очагов и плазмоцитом, восстановление коркового слоя. После первой линии терапии у больных, достигших ОХЧО, восстановление коркового слоя отмечалось в 10/17 (58,8%), а уменьшение размеров плазмоцитом на 90% в 5/6 (83,3%) случаев. У больных, достигших ЧО, восстановление коркового слоя отмечалось у 6/17 (35,2%), а уменьшение размеров мягкотканных компонентов на 50% выявлено лишь у 3/11 (27,3%) больных. После второй линии терапии восстановление коркового слоя кости отмечалось у 4/7 (57,2%) больных, достигших ПО, и у 7/9 (77,8%), достигших ОХЧО.

Заключение. Метод низкодозной КТ обладает высокой чувствительностью оценки остеодеструктивного процесса. Лишь в 4% случаев остеодеструкции отсутствовали. Мониторинг стандартно дозовой КТ позволил более чем у половины больных отметить восстановление коркового слоя кости и значительное уменьшение размеров плазмоцитов.

Данилина А. М., Костина И. Э., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. За три последних десятилетия изучение и характеристика клеточных и внеклеточных компонентов костной матрицы привели к разработке биохимических маркеров, которые специфически отражают либо резорбцию костной ткани (активность остеокластов), либо формирование новой кости (активность остеобластов). Так как эти процессы связаны и сбалансированы, то все костные маркеры отражают текущую скорость метаболизма костной ткани. У больных с множественной миеломой (ММ) маркеры резорбции и формирования кости, как правило, возрастают, что указывает на общее повышение метаболизма костной ткани.

Цель работы. Изучить показатели костного метаболизма у первичных больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с впервые выявленной ММ: 23 женщины и 27 мужчин в возрасте 38–85 лет (медиана 57,5 года). Стадии заболевания определяли в соответствии с системами стадирования Durie–Salmon и ISS. Исследовались биохимические показатели минерального обмена (общий кальций, неорганический фосфор), маркеры костной резорбции (sRANKL, С-телопептиды распада коллагена I типа) и формирования новой кости (OPG, остеокальцин) методом иммуноферментного анализа, а также костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ) хемилюминесцентным иммунным анализом с использованием парамагнитных частиц.

Результаты и обсуждение. У пациентов с III стадией заболевания более 10 очагов остеодеструкций встречались в 90,3 и 73,5% случаев соответственно. У 15 (30%) пациентов с гиперкальциемией количество очагов превышало 10. Гиперфосфатемия встречалась у 77,8% пациентов с распространенным остреодеструктивным процессом и в 42,8% случаев была связана с наличием почечной недостаточности. При изучении маркеров резорбции костной ткани в дебюте заболевания было выявлено повышение концентрации С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа (Serum β-Cross Laps) у 28 (56%) больных. Средние значения Serum β-Cross Laps были выше у пациентов с III, чем с I и II стадиями заболевания: 1,69 vs 0,87 нг/мл (p=0,0023) по Durie–Salmon и 1,58 vs 0,95 нг/мл (p=0,027) по ISS. Повышение концентрации Serum β-Cross Laps в 82,2% было у пациентов с распространенным остеодеструктивным процессом и наличием патологических переломов. При анализе маркеров формирования костной ткани снижение концентрации остеокальцина обнаружено у 17 (34%), OPG у 15 (30%), КЩФ у 2 (4%) пациентов. Снижение концентрации маркеров формирования костной ткани было связано с III стадией заболевания: 70,6% пациентов со снижением концентрации остекальцина; 60% (по Durie–Salmon) и 53,3% (по ISS) со снижением концентрации OPG; и повышением концентрации β-2-микроглобулина (у 94,1 и 93,3% пациентов). Таким образом, была показана связь нарушения метаболизма костной ткани и распространенного остеодеструктивного процесса.

Заключение. Изучение костного ремоделирования помогает косвенно оценить качество костной ткани, дает перспективы улучшения ранней диагностики поражения костей при ММ и подборе противомиеломной терапии и назначение бисфосфонатов.

Двирнык В. Н., Матохина К. А., Захарько Е. И., Наумова И. Н., Лукина Е. А., Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л.

РОЛЬ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕДКИХ СЛУЧАЕВ СИСТЕМНЫХ МАСТОЦИТОЗОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими неоплазиями (СМ-АГЗ) — редкий вариант системного мастоцитоза, характеризующийся инфильтрацией органов и тканей опухолевыми мастоцитами и другими опухолевыми гемопоэтическими клетками немастоцитарной природы. Чаще всего СМ ассоциирован с миелопролиферативными неоплазиями (МПЗ). Иммунофенотипический анализ (ИФТ) методом проточной цитофлюориметрии (ПЦ) позволяет наряду с бластными клетками (БК) охарактеризовать популяцию клональных мастоцитов. Это особенно ценно, когда в образце костного мозга (КМ) присутствует минорная популяция тех или иных опухолевых клеток. Аберрантная экспрессия тучными клетками (ТК) CD25 и/или CD2 является малым диагностическим критерием системного мастоцитоза. Кроме этого, аберрантная экспрессия ряда других маркеров, например CD30, CD123, или отсутствие экспрессии рецептора трансферрина CD71 может также указывать на опухолевый фенотип тучных клеток. Количество ТК от всех CD45+ клеток ≥2% свидетельствует об агрессивном варианте СМ.

Цель работы. Представить редкие случаи ИФТ диагностики СМ-АГЗ.

Материалы и методы. аспираты КМ 2-х пациентов СМ-АГЗ исследовались методом многоцветной ПЦ (BD FACS Canto II).

Результаты и обсуждение. 1-й случай: женщина 69 лет. При цитологии аспирата КМ определялись 23,6% БК, 0,8% ТК. При ИФТ аспирата КМ выявлены 2 популяции опухолевых клеток: бластные клетки (28,4%): CD45+CD34+CD117+HLADR+CD38+CD11c+CD13+CD15+CD33+ CD64+CD105+MPO+Lysozyme+CD4+CD123+ (БК миелоидной дифференцировки) тучные клетки (2,9%): CD45+CD117bright+CD203c+CD22+CD25bright+CD30+CD123+ HLA-DRlow+CD71- (клональные ТК с аберрантной экспрессией CD25, CD30, CD123, HLA-DR, отсутствием экспрессии CD71) Количество ТК и их ИФТ соответствовали агрессивному варианту СМ. Диагноз: СМ-АГЗ (острый миелоидный лейкоз). 2-й случай: женщина 35 лет. При цитологии аспирата КМ определялись 6% БК, 41,6% ТК, 2% базофильных гранулоцитов. При ИФТ аспирата КМ выявлены 3 популяции опухолевых клеток: бластные клетки (3%): CD45low+CD34+CD117+HLA-DR+CD13+CD33+ (БК миелоидной дифференцировки) тучные клетки (11%): C34-CD66b-CD117bright+CD203c+CD13+CD33+CD22+CD4+CD123+CD25bright+CD2+HLADR+ (клональные ТК с аберрантной экспрессией CD25, CD2, CD123, HLA-DR) базофилы (11%): CD203c+CD123+CD13+CD33+CD117(low)+CD25-CD11b+CD22-CD34-CD66b- Количество и ИФТ ТК соответствовали агрессивному варианту СМ. При молекулярном исследовании выявлена мутация KIT D816V. Диагноз: СМ (тучноклеточный лейкоз, алейкемический вариант)-АГЗ (МПЗ).

Заключение. В случаях диагностики СМ-АГЗ проточная цитофлюориметрия предоставляет возможность исследования минорной популяции опухолевых клеток, как мастоцитарной, так и бластной. Метод позволяет охарактеризовать различные аберрантные иммунофенотипы клональных ТК и дифференцировать их с реактивными мастоцитами. Данные иммунофенотипа опухолевых клеток, полученные при диагностике заболевания, могут быть использованы в дальнейшем для оценки эффективности специфической терапии.

Двирнык В. Н., Матохина К. А., Захарько Е. И., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРНЫХ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С T(8;21)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с t(8;21) — заболевание из группы ОМЛ с устойчивыми генетическими аномалиями, может диагностироваться при количестве бластных клеток менее 20%. Данный вариант лейкоза имеет характерные морфологические и иммунофенотипические (ИФТ) особенности, обнаружение которых может быть полезным при диагностике ОМЛ с t(8;21) особенно в случаях, когда бластоз менее 20%. Выявление одновременной аберрантной экспрессии на бластных клетках таких маркеров, как CD19 и CD56 (при наличии экспрессии CD34), является высокоспецифичным маркером данного варианта ОМЛ.

Цель работы. Представить результаты морфологического и ИФТ исследования пациентов ОМЛ с t(8;21).

Материалы и методы. Исследуемые материалы: костный мозг (КМ) 21 пациента ОМЛ с t(8;21), диагностированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период времени 2016–2019 гг. Всем больным проводилось морфологическое исследование аспирата костного мозга и ИФТ диагностика методом многоцветной проточной цитофлюориметрии (на приборе BD FACS Canto II). Стандартное кариотипирование выполнено 20 больным, 1 — только FISH.

Результаты и обсуждение. Аберрантная экспрессия только CD19+ обнаружена у 6(28,6%) пациентов, только CD56+ у 3(14,3%) пациентов. Одновременная аберрантная экспрессия CD19+CD56+ выявлена у 12 (57,1%) пациентов. У одной пациентки определялся иммунофенотип: CD19(low)+CD79(low)+CD10(low)+, проводилась дифференциальная диагностика острого лейкоза со смешанным фенотипом. 6 (28,6%) пациентов на момент диагностики заболевания имели <20% (6,8–17,6%) бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови. Биологический материал поступал в лабораторию со следующими направительными диагнозами: миелодиспластический синдром с избытком бластов (МДС ИБ) — 4 больных, миелодиспластический синдром/миелопролиферативное заболевание — 2 больных. Морфологическая картина аспирата костного мозга у этих больных предполагала ОМЛ с t(8;21). При проведении иммунофенотипического иследования на бластных клетках у 3-х больных выявлена характерная аберрантная экспрессия CD19+CD56+, только CD19+ — у 2-х больных, только CD56+ — у 1 больного, что так же позволило предположить ОМЛ с t(8;21). Цитогенетическое исследование методом стандартного кариотипирования подтвердило диагноз у 5 больных. Особый интерес представляла одна больная с количеством бластных клеток в КМ 6,8% и одновременной аберрантной экспрессией на опухолевой популяции CD34+CD19+CD56+. При стандартном кариотипировании определялся нормальный кариотип, однако при FISH-исследовании была выявлена t(8;21), что подтвердило предположение о данном варианте ОМЛ.

Заключение. Обнаружение морфологических особенностей, характерных иммунофенотипических аберраций на бластных клетках позволяет предположить наличие ОМЛ с t(8;21), что особенно ценно при дифференциальной диагностике с заболеваниями из группы МДС, МДС/МПЗ.

Денисова Е. Н., Галстян Г. М., Пурло Н. В., Спирин М. В., Тишкова Д. Э.

ВЫБОР СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНО ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Почечное повреждение (ПП) в дебюте заболевания выявляется у 20–30% больных множественной миеломой (ММ). При ответе на химиотерапевтическое (ХТ) лечение возможно обратное развитие ПП, однако у части больных остается потребность в постоянной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Важным вопросом является обеспечение оптимального сосудистого доступа. На выбор влияет наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), амилоидоза сосудистой стенки, потребность в проведении противоопухолевой ХТ, неясность прогноза длительности ЗПТ.

Цель работы. Разработать тактику обеспечения сосудистого доступа для проведения ЗПТ у больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент ММ (17 жен. и 14 муж.) с диализ-зависимым ПП за период с 2011 по 2019 г. Возраст больных составил 63 ± 8,5 года. Артериовенозная фистула (АВФ) сформирована 9 больным до выявления ММ в связи с диализ-зависимым ПП, 14 — после начала лечения ММ, 4 — между курсами ХТ перед началом проведения ЗПТ и 10 — после начала ЗПТ. Имплантация ЦВК в качестве первичного сосудистого доступа произведена 18 больным: 12 — краткосрочные (Certofix duo 12 Fr, BBraun) и 6 — долговременные (Hemosplit, Bard Access system). 7 пациентам ЦВК установлены в связи с тромбозом АВФ. Оценка «почечного ответа» проводилась по истечении 4 мес от начала проведения ХТ с использованием шкалы RIFLE и классификации KDIGO. Всем больным проводилась эхокардиография. Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) — при ХСН.

Результаты и обсуждение. Рецидивирующие кровотечения из места установки краткосрочного ЦВК наблюдались в 6 случаях, долговременного — в 2. Неадекватная функция краткосрочного ЦВК в 10 случаях требовала замены. Инфицирование краткосрочных ЦВК диагностировано в 4 случаях. Тромбирование АВФ возникло у 7 больных при проведении ХТ по причине гиперкоагуляции, гиповолемии, артериальной гипотонии. 5 больным имплантирован краткосрочный ЦВК, 2 — была повторно сформирована АВФ. Долговременному ЦВК отдавалось предпочтение при наличии ХСН

со сниженной фракцией сердечного выброса и повышении BNP более 20000 нг/л. Через 4 месяца от начала проведения ХТ у больных диагностирована хроническая болезнь почек (RIFLE, KDIGO).

Заключение. Выбор сосудистого доступа у больных зависит от прогноза: достижения клинико-гематологической ремиссии, наличия «почечного ответа», оценки сопутствующей патологии. При начале проведения ЗПТ целесообразна установка кратковременных диализных катетеров во внутренние яремные или феморальные, но не подключичные вены, для возможности формирования в дальнейшем АВФ. При подтвержденной хронической болезни почек в диализ-зависимой стадии и достижении частичной или полной гематологической ремиссии ММ целесообразно формирование АВФ в перерыве между курсами ХТ. Выявление у больных ММ выраженной сердечной недостаточности является относительным противопоказанием к формированию АВФ, так как это может усугубить ее течение. Этим пациентам показана установка перманентного туннелируемого ЦВК.

Дмитрова А. А., Дроков М. Ю., Шмаров В. А., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Дубняк Д. С., Конова З. В., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Масликова У. В., Старикова О. С., Кирюхин Д. О., Ефимов Г. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦМВ-СПЕЦИФИЧНОГО Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

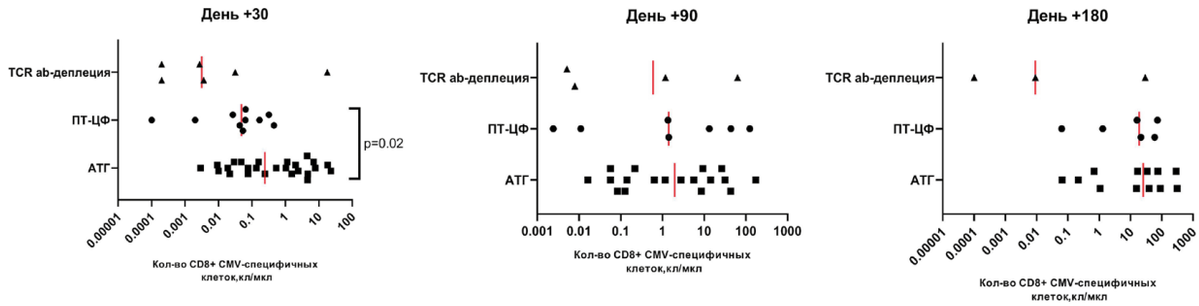
Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) является наиболее часто встречающимся инфекционным осложнением у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). ЦМВ снижает общую выживаемость, удлиняет период цитопении, увеличивает риск отторжения трансплантата, развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В связи с этим важным является определение причин и факторов риска, влияющих на вирусную реактивацию, для определения кандидатов для проведения адоптивной клеточной терапии.

Цель работы. Определить влияние различных режимов профилактики РТПХ на восстановление Т-клеточного ЦМВ-специфичного иммунитета у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование мы включили 47 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови. Проводили сравнение между группами пациентов, которым проводили профилактику РТПХ с применением АТГ (n=29), циклофосфамида (n=13), Т-деплеции (n=6). Определение количества ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов в периферической крови проводилось методом проточной цитометрии у пациентов на разных сроках после алло-ТГСК (+30, +90, +180 день после алло-ТГСК). Определение ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов проводилось с использованием конъюгированных с флюорохромом моноклональных антител CD3, CD8, CD45, реагента для определения жизнеспособности, тетрамеров HLA, несущих один из иммунодоминантных пептидов вирусного белка pp65: (NLV) NLVPMVATV, представленного в аллелях HLA-A*02, (TPR) TPRVTGGGAM и RPH (RPHERNGFTVL), представленных в аллелях HLA-B*07. Для определения абсолютного числа ЦМВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов в крови использовался двухплатформенный метод.

Результаты и обсуждение. У пациентов, которым проводили профилактику РТПХ по «классической» схеме, основанной на АТГ, количество ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК было значимо выше по сравнению с группой пациентов, получающих более «интенсивные», «агрессивные» режимы профилактики (рис. 1). К +90 и +180 дню после алло-ТГСК различий между режимами, включающими АТГ или циклофосфамид, не выявлено (однако выборка пациентов мала, исследование требует дальнейшего изучения).

Заключение. Таким образом, у пациентов после алло-ТГСК представляется целесообразным проведение профилактики ЦМВ-инфекции, а именно применение адоптивной клеточной терапии (трансфузии ЦМВ-специфичных лимфоцитов) именно в ранние сроки (на +30 день) после алло-ТГСК, так как при цитометрическом анализе в данные контрольные сроки отмечается наименьшее количество ЦМВ-специфичных Т-клеток.



Дмитрова А. А., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Довыденко М. В., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Дубняк Д. С., Конова З. В., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И., Масликова У. В., Старикова О. С., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ СИНГЕННОГО ДОНОРА. ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сингенный донор — однояйцевый близнец, генетически идентичный реципиенту. Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (ТГСК) от сингенного донора — редкий вид ТГСК. По данным Passweg J. в 2012 г., в 661 трансплантационном центре было выполнено 15351 алло-ТГСК, на долю сингенных ТГСК пришлось 46 (0,3%).

Цель работы. Сравнить общую выживаемость, вероятность развития рецидива у пациентов после ТГСК от сингенного и от HLA-идентичного донора.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 1988 года по декабрь 2018 года было выполнено 15 ТГСК от сингенного донора пациентам с острыми лейкозами. Нами был проведен «парный» анализ с группой пациентов, которым ТГСК была выполнена от родственного HLA-идентичного донора. Для проведения «парного» анализа были отобраны пациенты со схожими клиническими характеристиками в соотношении 1:2. Детальные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение. По данным «парного» анализа, выполнение алло-ТГСК от HLA-идентичного донора и сингенного донора имеет сравнимую общую выживаемость (рис. 1). Однако частота развития рецидивов в группе больных после ТГСК

от сингенного донора значимо выше и составила 20,7% против 50,1% (p=0,048) (рис.2).

Заключение. Выполнение ТГСК от сингенного донора до сих пор является нечастым явлением. Наряду с очевидными преимуществами выполнения ТГСК от сингенного донора (монозиготность донора и реципиента, минимальный риск развития РТПХ, отсутствие необходимости назначения иммуносупрессивной терапии, меньший риск развития отторжения, неприживления трансплантата) при выполнении ТГСК от сингенного донора риск рецидива заболевания значимо выше по сравнению с группой пациентов после ТГСК от HLA-идентичного донора ввиду отсутствия реализации реакции «трансплантат против лейкоза» при трансфузии гемопоэтических стволовых клеток между генетически идентичными монозиготными близнецами.

Таблица 1. Характеристики пациентов при проведении «парного» анализа.

Группы пациентов				
		Аллогенная родствен-ная ТГСК (n=30)	**Сингенная ТГСК (n=15)**	**p-значения**
Пол, % (n)	Жен.	43,3% (n=13)	33,3% (n=5)	0,74
	Муж.	56,7% (n=17)	66,7% (n=10)	
Возраст	Медиана	24 (15-40)	25 (14-39)	0,86
Диагнозы, % (n)	Лимфома	6,7% (n=2)	6,7% (n=1)	0,99
	МДС	6,7% (n=2)	6,7% (n=1)	
	ОЛЛ	16,7% (n=5)	13,3% (n=2)	
	ОМЛ	30,0% (n=9)	26,7% (n=4)	
	ХМЛ	40,0% (n=12)	46,7% (n=7)	
Статус заболевания, % (n)	В ПР	90,0 (n=27)	93,3% (n=14)	0,99
	Вне ПР	10,0% (n=3)	6,7% (n=1)	
Вид кондиционирования, % (n)	MAC	83,3% (n=25)	80,0% (n=12)	0,99
	RIC	17,7% (n=5)	20,0% (n=3)	
Рецидив, % (n)	Да	16,7% (n=5)	46,7% (n=7)	0,07
	Нет	83,3% (n=25)	53,3% (n=8)	
Смерть, % (n)	Да	36,7% (n=11)	33,3% (n=5)	0,99
	Нет	63,3% (n=19)	66,7% (n=10)	
Общая выживаемость (мес)		30,97 (0,72-193,05)	62,89 (7,31-240,69)	-

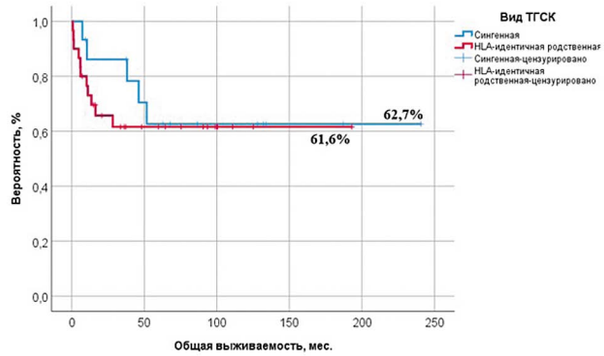


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов после сингенной ТГСК и ТГСК от HLA-идентичного родственного донора.

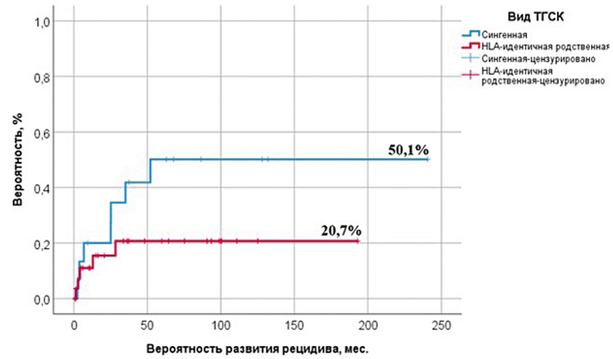


Рис. 2. Частота развития рецидива у пациентов после сингенной ТГСК и ТГСК от HLA-идентичного родственного донора

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ БОЛЬНЫХ С НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДВАРИАНТА ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкий (5%) подтип лимфомы Ходжкина, характеризующийся морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью опухолевого субстрата. Подходы к химиотерапии (ХТ) в настоящее время не определены.

Цель работы. Оценка результатов терапии 1-й линии больных НЛХЛП в зависимости от ИГХ-подварианта опухолевого субстрата.

Материалы и методы. Проанализированы результаты терапии 1-й линии у 51 пациента, наблюдавшегося в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2017 г. Классический подвариант НЛХЛП (подвариант А по классификации ВОЗ 2017 г.), отмечен у 16/51 (31%) больных, неклассические подварианты «не-А» — у 35/51 (69%). Среди неклассических подвариантов учитывалось наличие и преобладание (более 50% площади среза) участков, напоминающих В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных).

Результаты и обсуждение. Пациенты с ранними стадиями и классическим ИГХ-подвариантом — 7/51 (14%) находятся в длительной полной — 6/7 и частичной — 1/7 ремиссии после оперативного лечения и лучевой терапии. Медиана наблюдения — 39 месяцев. ХТ проведена 44/51 (85%) пациентам. Случаев с классическим ИГХ-подвариантом — 9/44 (20%). С IV стадией — 2/9 (22%). ХТ по программе R-ABVD проведена 7/9 больных, R-BEACOPP-14 — 2/9. У всех достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания. Группу с неклассическими ИГХ-подвариантами составили 35/44 (80%) пациентов, с распространенными стадиями — 30/35 (86%). R-ABVD проведена 11/35 (31%) больным, ПР — у 9/11 (81%), неудач терапии — 2/11. Рецидивов (Р) — 2/9 (22%). R-BEACOPP-14 проведена 21/35 (60%) больным. ПР достигнута у 16/21 (76%), неудач терапии — 5/21 (24%), Р — 2/16 (12%). Терапия R-CHOP-подобными курсами проведена 3/35 (9%) пациентам, ПР нет, неудач — 3/3. Всего ПР отмечено 25/35 (71%). Группу с неклассическим ИГХ-подвариантом с наличием THRLBCL-подобных участков составили 20/35 (57%) больных. Терапия R-ABVD проведена 3/20 (15%), ПР-2/3. Терапия R-BEACOPP-14/20 (70%), ПР-9/14 (64%). Неудач терапии в этой группе 9/20 (45%): у 1/20 больных после терапии R-ABVD, у 5/20 — после R-BEACOPP-14, у 3/20 — после R-CHOP-подобных курсов, Р-2/20 (10%). Всего ПР отмечено 11/20 (55%). Группу пациентов с неклассическим ИГХ-подвариантом с преобладанием (больше 50% площади среза) THRLBCL-подобных участков составили 10/20 (50%) больных. ПР — 3/10 (30%), неудач терапии 1-й линии — 7/10, Р-1/10, необходимость в ХТ 2-й линии — у 6 пациентов. Таким образом, группы больных НЛХЛП отличались по достижению ПР заболевания после курсов ХТ 1-й линии: 100% — при классическом ИГХ-подварианте, 71% — при неклассических ИГХ-подвариантах: 55% — при наличии THRLBCL-подобных участков, 30% — при их преобладании, p=0,0126. Медиана наблюдения 26 месяцев.

Заключение. Наличие и выраженность THRLBCL-подобных участков в опухолевом субстрате при НЛХЛП является неблагоприятным прогностическим фактором ответа на ХТ 1-й линии, который рекомендуется учитывать при выборе программ лечения для этой группы больных.

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Охота В. К., Пластинина Л. В., Мангасарова Я. К.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА НА МОНОТЕРАПИЮ НИВОЛУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Место и тактика применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у больных с резистентным и рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) является актуальным вопросом для данной патологии.

Цель работы. Оценить продолжительность ответа на монотерапию ниволумабом у больных кЛХ с резистентным и рецидивирующим течением при сроке наблюдения более двух лет.

Материалы и методы. С 2016 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 11 пациентам с резистентными и рецидивирующими формами кЛХ проведена монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 14 дней. Группу составили 7 мужчин и 4 женщины. Медиана возраста — 34 (30–65) года, с IV стадией — 9 (81%) больных. Медиана линий химиотерапии до применения ниволумаба — 4 (3–5). Пациентов после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК) — 5(50%), после терапии брентуксимаба ведотином — двое. Время от диагностики кЛХ до применения ниволумаба — 4,5 (1–9) года. Продолжительность терапии ниволумабом составила от 4 до 12 месяцев. Оценка эффективности терапии проводилась на основании результатов ПЭТ-исследования в соответствии с критериями LYRIC международной рабочей группы.

Результаты и обсуждение. Ответ достигнут у 11 (100%) больных, из них у 6 (55%), без ауто-ТСКК в анамнезе — полная ремиссия (ПР), у 5 (45%) — частичная ремиссия (ЧР). У пяти пациентов с ЧР достигнутый ответ сохранялся от 9 до 12 месяцев, у всех отмечено прогрессирование заболевания. В настоящее время 4/5 больных проводится повторно терапия ниволумабом, у всех сохраняется ЧР, одному, со стабилизацией, выполнена трансплантация аллогенных СКК. Одна больная в ПР погибла от рака яичников через 3 месяца, у второй констатирован рецидив через 12 месяцев после завершения лечения, в настоящее время она в ЧР на повторном курсе терапии ниволумабом. У 4/6 пациентов в ПР заболевания, которым была выполнена консолидация ауто-ТСКК, сохраняется достигнутый ответ при сроке наблюдения 28 месяцев.

Заключение. Выполнение консолидации ауто-ТСКК у больных с резистентным и рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина в полной ремиссии заболевания после терапии ниволумабом позволяет сохранить достигнутый ответ при сроке наблюдения более двух лет.

Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Дубняк Д. С., Конова З. В., Ахмедов М. И., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

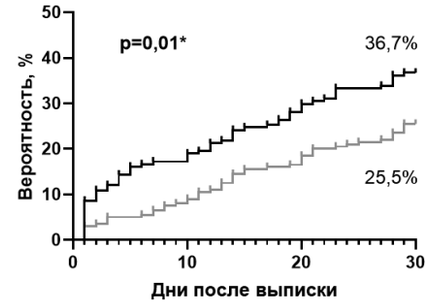
ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Помимо высоких затрат на проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, другой, не менее важной и затратной проблемой являются повторные госпитализации пациентов в стационар трансплантационного центра. По данным иностранных авторов, частота повторных поступлений варьируется от 30 до 60% в первые 30 дней после трансплантации. В России данные по этой теме отсутствуют.

Цель работы. Оценить частоту повторных госпитализаций пациентов, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), и определить факторы риска повторной госпитализации пациентов в стационар трансплантационного центра.

Параметры	Группа 1 (N=259)	Группа 2 (N=115)	p
Медиана возраста (разброс)			
Годы	34 (17–63)	33 (18–66)	0,657
Пол			
Жен.	51,7% (n=134)	53,9% (n=62)	0,737
Муж.	48,3% (n=125)	46,1% (n=53)	
Диагноз			
Апластическая анемия (АА)	11	2	0,184
Миелопролиферативное заболевание (МПЗ)	9	3	
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	8	7	
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	139	52	
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	52	36	
Лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ)	15	6	
Миелодиспластический синдром (МДС)	18	8	
Множественная миелома (ММ)	7	1	
Статус заболевания до ТКМ			
В ремиссии	78% (n=202)	75,7% (n=87)	0,591
Вне ремиссии	22% (n=57)	24,3% (n=28)	
Характеристики донора			
Неродственный частично-совместимый	15,4% (n=40)	22,6% (n=26)	0,05
Неродственный совместимый	27% (n=70)	33% (n=38)	
Родственный совместимый	51,7% (n=134)	36,5% (n=42)	
Гаплоидентичный	5,8% (n=15)	7,8% (n=9)	
Режим кондиционирования			
Миелоаблативное	27% (n=70)	24,3% (n=28)	0,405
Пониженной интенсивности	73% (n=189)	75,7% (n=87)	
Источник стволовых клеток			
Костный мозг (КМ)	68,7% (n=178)	53% (n=61)	0,005*
Стволовые клетки крови (СКК)	31,3% (n=81)	47% (n=54)	
оРТПХ II–IV			
Да	8,9% (n=23)	18,3% (n=21)	0,014*
Нет	91,1% (n=236)	81,7% (n=94)	
Длительность госпитализации от даты трансплантации до выписки из стационара			
Количество дней	40 (20–243)	43 (23–150)	0,091
Длительность госпитализации ≥100 дней от даты трансплантации			
Да	5% (n=13)	5,2% (n=6)	0,99
Нет	95% (n=246)	94,8% (n=109)	



Вероятность повторного поступления в течение 30 дней после выписки из стационара для пациентов после алло-ТГСК от неродственного (чёрная кривая) и родственного донора (серая кривая)

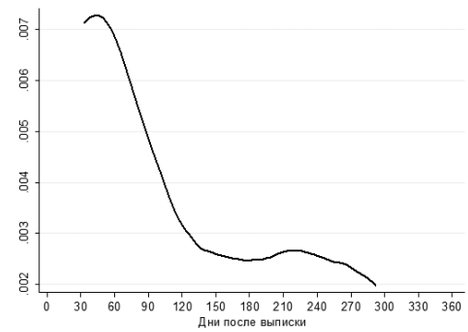


График ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) повторной госпитализации у пациентов после алло-ТГСК

Материалы и методы. В исследование включили 418 больных, которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2009 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Были проанализированы причины повторных госпитализаций пациентов после алло-ТГСК в течение 30 дней после выписки из отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Используя модель Кокса, мы определили независимые факторы риска повторной госпитализации в трансплантационный центр.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов и результаты работы представлены на рисунке 1. Вероятность повторного поступления в стационар в течение 30 дней после выписки составила 30,7%. Проведенный анализ показал, что большинство регоспитализаций (55,7% случаев) было связано с развитием инфекционных осложнений. Помимо этого, развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в период первой госпитализации в 1,7 раза увеличивает вероятность повторного поступления в стационар в течение 30 дней после выписки. В целом первые 120 дней после алло-ТГСК связаны с максимальными рисками повторной госпитализации пациентов в стационар.

Заключение. По данным нашего исследования, ведущим независимым фактором риска повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки из стационара явилось развитие острой РТПХ в период первоначальной госпитализации, что говорит о том, что эта группа пациентов требует более пристального внимания и контроля со стороны врачей дневного стационара и/или амбуланса после выписки из стационара.

Дроков М. Ю., Ахмедов М. И., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Дмитрова А. А., Королева О. М., Никифорова Н. М., Дубняк Д. С., Конова З. В., Довыденко М. В., Масликова У. В., Старикова О. С., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОЦИТАМИ ДОНОРА В СОЧЕТАНИИ С 5-АЗАЦИТИДИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОКОЛА КА-2017-47-4

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

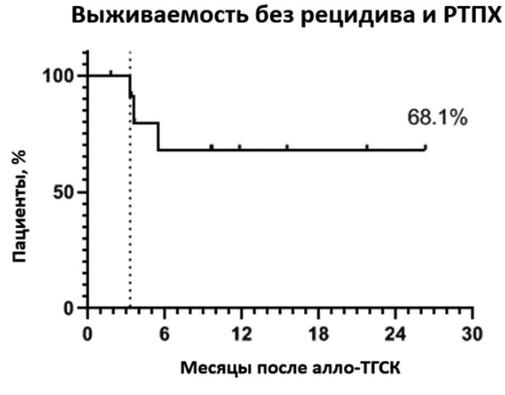
Введение. Рецидив после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток остается ведущей причиной смерти пациентов. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии», рецидив острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) развивается у 30–40% пациентов в течение года после трансплантации. В связи с этим в настоящее время разрабатываются различные схемы поддерживающей терапии, которая применяется в посттрансплантационном периоде. В данной работе представлены результаты апробации клинического протокола КА-2017-47-4, разработанного в ФГБУ «НМИЦ гематологии», за период с 2017 по 2019 г.

Цель работы. Изучить влияние трансфузий лимфоцитов донора в сочетании с 5-азацитидином в качестве профилактики развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на долгосрочные результаты пациентов с ОМЛ из группы высокого риска.

Материалы и методы. В исследование было включено 13 больных ОМЛ из группы высокого риска с медианой возраста 29 (18–58) лет. Трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от родственного донора выполнили 8 пациентам (66,7%), от неродственного полностью совместимого — 3 (25%) и от частично совместимого донора — 1 (8,3%). Предтрансплантационное кондиционирование проводили в миелоаблативном режиме в 33,3% (n=4) и в режиме пониженной интенсивности в 66,7% (n=8). На +100 день у всех пациентов была подтверждена ремиссия ОМЛ и отсутствовали признаки реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Всем больным провели 4 курса поддерживающей терапии. Каждый курс включал одну трансфузию лимфоцитов донора (ТЛД) в дозе 1×10^6/кг CD3+ клеток в 1 день с последующим подкожным введением 5-азацитидина в дозе 32 мг/м^2/сут в 1–4-й дни курса. Следующий курс проводился через 28 дней от начала предыдущего или до момента развития рецидива или признаков острой РТПХ.

Результаты и обсуждение. Выживаемость без острой РТПХ и рецидива представлена на рисунке 1. В группе отмечено 2 случая острой РТПХ в ранние сроки 102 и 108 день. А также 1 рецидив ОМЛ.

Заключение. Результаты исследования показали, что проведение поддерживающей терапии пациентам с ОМЛ из группы высокого риска после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток позволяет значимо снизить число рецидивов без увеличения числа РТПХ, что, в свою очередь, улучшает выживаемость больных ОМЛ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.



Дубняк Д. С., Рисинская Н. В., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОШАДИНОГО АТГ И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА К ЛИМФОДЕПЛЕЦИИ КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В РЕЖИМЕ ПОНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время во всем мире с целью профилактики развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) наиболее часто используются два препарата — антитимоцитарный глобулин (АТГ) и посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ). В РФ доступнее лишь один из видов АТГ — лошадиный. Этот препарат по сравнению с кроличьим АТГ обладает меньшей способностью к лимфодеплеции. В отдаленные сроки это может приводить к развитию смешанного химеризма, потребности в быстрой отмене иммуносупрессии, трансфузиях лимфоцитов донора. При этом трансфузии лимфоцитов донора по поводу смешанного химеризма приводят к развитию РТПХ в 50% случаев.

Цель работы. Проанализировать потенциал к лимфодеплеции АТГ и ПТ-ЦФ, входящих в разные режимы профилактики РТПХ, у пациентов с острыми лейкозами с режимами пониженной интенсивности на примере деплеции конвенциональных и регуляторных Т-клеток

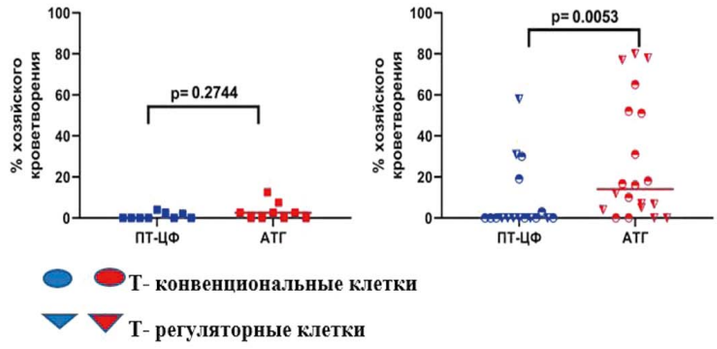
Материалы и методы. В исследование было включено 19 пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенного костного мозга. На +30 день после алло-ТГСК у всех пациентов, включенных в исследование, был произведен забор периферической крови. Далее было проведено выделение мононуклеаров с использованием градиента плотности фиколла (1,077 г/л). Посредством высокоактивной

магнитной сепарации (CD4+CD25+ Regulatory T Cell Isolation Kit, Milteney Biotec, Германия) была выделена популяция клеток, имеющих фенотип CD4+CD25+, который преимущественно ассоциирован с Т-рег клеткам и CD4+CD25-, ассоциированный с конвенциональными клетками. На этом этапе у части пациентов был выполнен контроль чистоты обогащенной популяции с использование проточной цитометрии. Далее из полученной клеточной суспензии была произведена экстракция ДНК с использованием наборов для выделения ДНК/РНК «Ампли Прайм РИБО-преп». Химеризм в образцах ДНК определяли при помощи метода STR-PCR (полимеразная цепная реакция с панелью праймеров к локусам коротких тандемных повторов (short tandem repeat) человека. Процент донорского химеризма вычисляли с помощью стандартных формул. Статистический анализ данных проводили с использованием SPSS ver 23 (IBM, Chicago,Ill., USA). Различия признавались значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования представлены на рисунке 1. В костном мозге химеризм на +30 день алло-ТГСК не различался у больных из группы ПТ-ЦФ составил 0% (0–2,25%), а у больных из группы АТГ 0% (0–5%) (p=0,274). Химеризм в Трег и Ткон у больных из группы с ПТ-ЦФ составил 0% (0–11%) в сравнении с 14% (4,25–51,75%) у больных из группы АТГ (p=0,0053).

Заключение. Таким образом, лошадиный антитимоцитарный глобулин не обеспечивает полную лимфодеплецию по сравнению посттрансплантационным циклофосфамидом, что в будущем может приводить к развитию смешанного химеризма. А этот феномен приводит к необходимости использования тех терапевтических воздействий, которые ведут к развитию тяжелых осложнений, в том числе той же РТПХ.

Рисунок 1. Химеризм +30 день алло-ТГСК



Дьяконов Д. А., Перфилова Е. А., Фокина Е. С., Росин В. А.

АНАЛИЗ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ KI-67-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РЯДА ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся вследствие злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников с нарушением сигнальных путей, регулирующих рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз клеток. В результате молекулярно-генетических нарушений и активации JAK-STAT сигнального пути в гистологических образцах костного мозга определяются гиперплазия миелоидной ткани в виде избыточной продукции кариоцитов гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Перечисленные изменения связаны с повышением пролиферации клеточных элементов. Оценить ее активность возможно с помощью ядерного негистонового протеина Ki-67, который определяется на всех стадиях клеточного цикла, кроме G0-фазы. В современной литературе данных об оценке экспрессии Ki-67 в клетках различных ростков гемопоэза и его прогностическом значении при ПМФ не обнаружено. В связи с этим исследование данного направления является актуальным.

Цель работы. Оценить пролиферативную активность клеток мегакариоцитарного ряда при ПМФ с помощью маркера Ki-67.

Материалы и методы. Изучены гистологические срезы трепанобиоптатов костного мозга, полученных от 12 больных ПМФ. Из них 6 пациентов имели префиброзную/раннюю стадию заболевания, 6 — фиброзную/развернутую. Группу сравнения составили гистопрепараты костного мозга 11 доноров. Пролиферативную активность мегакариоцитарных элементов определяли иммуногистохимическим методом с помощью первичного моноклонального антитела Ki-67 (клон MIB-1) фирмы Dako (Дания). Для визуализации экспрессирующих клеток использовали систему детекции EnVision Peroxidase (DAB+). Статистическую значимость различий между показателями в сравниваемых группах определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты исследований представлены с указанием медианы.

Результаты и обсуждение. Установлено, что количество Ki-67-положительных мегакариоцитов у больных ПМФ значительно выше, чем в группе сравнения: 11,5 и 4,0% соответственно (p=0,014). Выявлена связь между увеличением относительного числа экспрессирующих кариоцитов и стадией заболевания. При фиброзной/развернутой стадии патологического процесса процент Ki-67-позитивных мегакариоцитарных элементов составил 12,5 по сравнению с префибротической/ранней стадией, где количество исследуемых клеток было 9,8%, p=0,043.

Заключение. Таким образом, для больных ПМФ характерно увеличение относительного числа кариоцитов мегакариоцитарного ряда с экспрессией Ki-67. Более высокое их содержание в гистологических образцах костного мозга характерно для фиброзной/развернутой стадии заболевания. Вероятно, повышение количества Ki-67-позитивных клеток мегакариоцитарного ряда ассоциировано с неблагоприятным течением патологического процесса. Для подтверждения данного предположения требуются дальнейшие исследования по изучению корреляционной зависимости между пролиферативной активностью Ki-67-положительных мегакариоцитов и существующими критериями Международной шкалы оценки прогноза ПМФ.

Ефимова Л. П., Кабанова Е. Н., Зинина Е. Е.

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Сургутский государственный университет, ЦКД гематологии Сургутской ОКБ

Введение. Одной из ведущих причин смертности пациентов с ММ является миеломная нефропатия с развитием хронической болезни почек (ХБП), находящаяся на втором месте среди причин смертности после инфекционных осложнений. Первичная диагностика ММ включает определение белка в суточном количестве мочи. Это исследование общедоступно на амбулаторном этапе. Вместе с тем около половины больных ММ имеют осложнения со стороны почек уже к моменту постановки диагноза.

Цель работы. Провести оценку протеинурии и ее взаимосвязи с другими признаками при впервые установленном диагнозе множественной миеломы.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Центра клинико-диагностического гематологии Сургутской окружной клинической больницы. Изучены данные медицинских карт пациентов, госпитализированных в стационар в 2012–2017 гг. с впервые выявленной ММ. Всего 31 пациент, мужчин 15, женщин 16. Возраст от 39

до 74 лет, медиана возраста 55 лет. Всем пациентам было проведено обследование в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению множественной миеломы (2014). Количество белка в суточном количестве мочи определяли методом с пирогаллоловым красным. Всем пациентам проводили качественную реакцию на белок Бенс–Джонса (БД+ и -) и методом иммунофиксации определяли свободные легкие цепи иммуноглобулинов. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по CKD-EPI. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов были в 3-й стадии заболевания — по критериям ISS 25 человек были в 3-й стадии, по 3 пациента — в 1-й и 2-й стадии. Нарушение функции почек выявлено у 17 пациентов (55%), большее количество из них имели снижение скорости клубочковой фильтрации (84%), чем нарушение азотовыделительной функции почек (58%). Суточная потеря белка с мочой больше 1 грамма в сутки была лишь у 11 пациентов (35%), только у одного пациента она была более 3 граммов в сутки, у 4 больных (13%) белок в моче не определялся. Белок Бенс–Джонса в моче был отрицательным у 14 больных (45%). Методом иммунофиксации в моче были определены свободные легкие цепи каппа у 14 больных, лямбда — у 7 больных, двойной М-градиент — у 1 больного. В группах пациентов БД+ (17 человек) и БД- (14 человек) провели корреляционный анализ по Спирмену других лабораторных признаков при ММ. В группе БД+ установлена статистически значимая связь возраст пациента — общий белок сыворотки r= –0,8, p<0,05, Общий белок сыворотки — суточная потеря белка r= –0,65, p<0,05, Общий белок сыворотки- М — градиент мочи r= –0,63,p<0,05. В группе БД установлена связь общий белок сыворотки — гемоглобин r = –0,7, p<0,05.

Заключение. Сложности диагностики протеинурии могут быть связаны с аналитическими возможностями метода определения белка. Унифицированным методом с пирогаллоловым красным определяются все виды белка в моче: альбумин ≈100%, глобулин ≈70%, миеломный белок ≈50%. Кроме того, интерпретируя тесты на протеинурию при первичной диагностике ММ, следует учитывать характер их связи с возрастом пациента, общим белком сыворотки, гемоглобином.

Зайцев Д. А., Стаценко Т. П., Гармаева Т. Ц., Коновалова А. А., Дрозд Н. Н., Куликов С. М., Менделеева Л. П.

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ИАС РНД) «ВНУТРЕННИЙ ПОРТАЛ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ» КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Комплексный учет, хранение и анализ данных о результативности и эффективности научной деятельности с целью объективизации индивидуальной и коллективной активности связаны с созданием информационных научных пространств, порталов открытого доступа и баз данных РНД.

Цель работы. Организация управления и контроля научно-исследовательских работ авторов и научных коллективов с помощью информационных инструментов — автоматизированной системы сбора данных о РНД сотрудников НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. Были разработаны ключевые концептуальные принципы автоматизированной системы РНД с учетом особенностей научной деятельности организации. Сформированы функциональные и технические задания, проведена алгоритмизация процедур ведения БД, составлены описания системы, инструкции пользователя и администратора. Как и в международных, и национальных базах (Scopus/Web of Science, РИНЦ, eLibrary) научного цитирования, в ИАС РНД в первую очередь заложена оценка публикационной активности авторов, их количественных и качественных показателей по данным реферативных наукометрических данных, автоматически интегрированных в систему. Кроме публикационной активности разработана и внедрена комплексная система учета всех 12 видов научной деятельности: выполнение тем НИР, устные/стендовые доклады, грантовая работа, патентная деятельность, научные отчеты, дистанционные консультации и научно-практические мероприятия с использованием телемедицинских технологий, защита диссертационных работ, оппонирование/рецензирование, клинические исследования/апробации, значимая общественно-научная деятельность (членство в диссертационных, ученых советах, редакциях научных журналов, проблемных комиссиях, этических комитетах и др.).

Результаты и обсуждение. Результатом интеграции ИАС РНД с базой данных РИНЦ (eLibrary) явилась автоматическая загрузка более 25 000 библиографических описаний публикаций, с базой данных Scopus-2300. Постоянно осуществляется работа по актуализации и полноте сбора данных с внесением дополнительной информации. В ИАС РНД осуществлен учет всех научных сотрудников организации, для каждого автора создан персональный личный кабинет. Каждый пользователь системы непосредственно участвует в этапном пополнении базы данных: добавление, утверждение, корректировка документов. Реализация каждого нового этапа технического задания сопровождается проведением тестирования и экспертными оценками, по результатам которых производится корректировка изменений и пересмотр задач по дальнейшему развитию функциональных возможностей ИАС РНД.

Заключение. С помощью ИАС РНД возможны выгрузка данных по каждому виду научной деятельности и ранжирование (рейтинг) комплексных показателей научных сотрудников и коллективов авторов. Для успешного использования ИАС РНД необходимы внедрение модуля автоматического обновления организационно-штатной структуры организации, трансфера данных в программно-независимом виде для постобработки, доработка функциональности экспорта данных из программного интерфейса и изменения механизмов уведомления пользователей.

Зайцева А. Н., Щербаков А. А., Швецов А. Н., Голощапов О. В., Алянский А. Л., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Аль-Шукри С. Х., Афанасьев Б. В.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЦИСТИТЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ

ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»; НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Геморрагический цистит (ГЦ) — серьезное осложнение у больных, перенесших аутологичную и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как раннего, так и позднего посттрансплантационного периода. Не существует стандартизированного терапевтического подхода для ГЦ.

Цель работы. Оценить инфекционный спектр и общую выживаемость (ОВ) в этой группе, выявить любые корреляции между развитием ГЦ и режимами кондиционирования и методами профилактики реакции «трансплантации против хозяина» (РТПХ) и частотой возникновения РТПХ.

Материалы и методы. Исследование включает 225 пациентов, у которых развился ГЦ после ТГСК за период с октября 2009 года по ноябрь 2019-го (мужчины/женщины: 110/115 (49/51), средний возраст 32 (18–75)). В данном анализе показанием к проведению ТГСК были: острый лейкоз — 165(73%), лимфопролиферативные заболевания — 23 (12%), миелопролиферативные заболевания — 31 (13%), незлокачественные заболевания — 6 (2%). В 148 (66%) случаях имела место аллогенная неродственная ТГСК, аллогенная родственная — в 40 (18%) случаях, гаплоидентичная ТГСК — в 31 (14%), аутологичная ТГСК — в 6 (2%) случаях. Миелоаблативный режим

кондиционирования (РК) был проведен в 93 (41%) случаях , немиелоаблативный РК — в 132 (59%) случаях. АТГ-содержащая профилактика РТПХ проводилась 56 (25%) пациентам, посттрансплантационный циклофосфамид (птЦФ) использован у 136 (61%) пациентов, другие режимы — у 33 (14%) пациентов. Образцы мочи были исследованы на наличие бактериальных и вирусных агентов. Лечение ГЦ включало стандартную поддерживающую терапию (форсирование диуреза, НПВС, спазмолитики) и несколько случаев инстилляции мочевого пузыря антибактериальными и/или противовирусными препаратами, КСФ и/или стероидами.

Результаты и обсуждение. Медиана времени возникновения ГЦ после ТГСК составляет 38 (0–527), тогда как у 207 пациентов (92%) ГЦ начался в первые 100 дней после ТГСК. У 51 пациента (22%) имела место нейтропения на момент начала ГЦ. Острая РТПХ наблюдалась у большинства пациентов на момент ГЦ 205 (91%). Общая двухлетняя выживаемость у больных с ГЦ составила 68%. Вирусная реактивация была основной причиной ГЦ (n=107, 47%) с преобладанием ВК-полиомавирусом (n=87 из 107, 81%), в то время как *Kl. pneumoniae* был основным возбудителем среди бактериальных ГЦ (n=24 из 59, 40%). 137 человек (61%) страдали как от РТПХ, так и от инфекции во время ГЦ, у 54 человек (24%) не было возбудителя инфекционного заболевания, но были признаки РТПХ другой локализации. У 22 человек (10%) диагностирована инфекция мочевых путей, в 12 случаях не было обнаружено никаких причин ГЦ.

Заключение. В пилотном исследовании выявлен повышенный риск развития ГЦ у реципиентов аллогенного трансплантата ГСК, наличия птЦФ в режиме профилактики оРТПХ, а также при реактивации ВК-полеомавируса в посттрансплантационном периоде.

Захарова А. Ю., Кудинова Т. В., Тихомирова Е. А., Стефанкина Е. В., Елакова Е. М.

РЕГИСТРАЦИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА С ТРЕХФАЗНОЙ МОРФОЛОГИЕЙ НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ У ПОДРОСТКОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева

Введение. Трехфазные волны (ТВ) впервые были описаны в 1950 г. у пациентов в состоянии печеночной комы. Данный паттерн описывается как трехфазная волна с высокоамплитудным позитивным пиком, предшествующим следующему за ним негативному отклонению низкой амплитуды. Эти комплексы имеют частоту около 2 Гц, регистрируются билатерально-синхронно, генерализованно, с преобладанием по передним отделах. Для данного паттерна характерна фронто-окципитальная задержка позитивного пика при биполярном монтаже 25–140 мс (В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов). По литературным данным, уровень сознания при регистрации трехфазных волн на ЭЭГ вариабелен, описаны сомноленция, ступор, сопор, кома (McGleven et al., Fish et al.). Характерно, что многие авторы обращают внимание на тот факт, что трехфазные волны никогда не были описаны у детей. Данный паттерн описан не только при печеночной энцефалопатии, но и при различных токсико-метаболических энцефалопатиях (уремия, электролитный дисбаланс, гиперкальциемия, гипертиреоидизм), а также при аноксии, васкулярных, дегенеративных, инфекционных поражениях, при опухолях и травматическом поражении и при субдуральных гематомах. В работах Chokroverty et al. представлены результаты анализа ЭЭГ у больных с прогрессирующей диализной энцефалопатией, находившихся длительное время на почечно-заместительной терапии. У пациентов с ТВ на ЭЭГ отмечается высокая смертность. По данным разных авторов (McGillivray, Karnac et al., Bachamon et al.), летальность составляет 66–100% в течение 30 дней, что, вероятно, зависит от основного диагноза.

Цель работы. Проанализировать выявленный на ЭЭГ периодический паттерн с трехфазной морфологией у подростков с онкогематологическими заболеваниями после отмены седации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проводилась 24-канальная запись ЭЭГ с установкой накожных электродов по международной системе «10-20» на аппарате «Энцефалан-131-03» («Медиком МТД», Россия) в условиях ОРИТ.

Результаты и обсуждение. За 5 лет ЭЭГ наблюдений в условиях ОРИТ только у 3 больных был зарегистрирован периодический паттерн с трехфазной морфологией, с частотой 2 Гц и характерной «фронто-окципитальной задержкой». Подростки имели различные основные диагнозы (ОМЛ, лимфома Ходжкина, остеосаркома). Пациент С.Г., 12 лет, находился в ОРИТ в связи с развитием на фоне основного диагноза полиорганной недостаточности, в т.ч. ХПН, и получал ПЗТ. Пациент А.Б., 16 лет, находился в ОРИТ с связи с развитием послеоперационных осложнений (дыхательная недостаточность на фоне двустороннего гидроторакса), а также абстинентного синдрома после отмены промедола). Пациент М.Г., 15 лет, был переведен в ОРИТ в связи с развитием острого психоза, галлюцинациями (применение нейролептиков без эффекта). Во всех 3 случаях ЭЭГ была выполнена через 2–4 суток после отмены седации тиопенталом, т.к. у детей сохранялись выраженные нарушения сознания (сопор-кома). Продолжительность медикаментозной седации составила 7–12 дней. В динамике отмечалось быстрое замещение периодического паттерна с трифазной морфологией диффузным продолженным дельта-замедлением фоновой ритмики. Бензодиазепиновая проба не проводилась. По лабораторным показателям все пациенты были относительно компенсированы. При нейровизуализации у 2 пациентов были выявлены неярко выраженные признаки лейкопатии, у 1 ребенка изменений не выявлено.

Заключение. Формирование периодического паттерна ЭЭГ с трехфазной морфологией возможно не только у взрослых, но и у детей, однако в связи с транзиторностью паттерна и его быстрой эволюцией в диффузное продолженное замедление затруднено проведение бензодиазепиновой пробы и, следовательно, полное исключение эпилептической природы данного паттерна. Также как и у взрослых, данный паттерн не обладает высокой специфичностью и не связан с конкретными метаболическими нарушениями или структурными изменениями, выявленными при нейровизуализации. Вероятно, более активное использование ЭЭГ-диагностики у детей, получавших длительную седацию в условиях ОРИТ при различной соматической патологии и имеющих нарушения сознания различной степени после отмены седативных препаратов, позволит более детально изучить данный феномен в педиатрической практике.

Зозуля Н. И., Кумскова М. А.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА (ЭМИЦИЗУМАБ) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на проведение адекватной профилактической терапии препаратами шунтирующего действия (эптаког альфа (активированным) и антиингибиторным коагулянтным комплексом), годовое число кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией остается недопустимо высоким: 36 и 7,9 соответственно. В настоящее время во всем мире активно внедряется в рутинную практику лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии А использование биспецифического гуманизированного моноклонального антитела, миметика фактора свертывания крови VIII (FVIII) — эмицизумаба (Эми). В отличие от препаратов шунтирующего действия, Эми вводится подкожно и имеет длительный период полувыведения около месяца.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности применения Эми у пациента с ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы. Наблюдение проводится в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Пациент М., 1997 г.р., с ингибиторной формой гемофилии А (FVIII <1%, ингибитор к FVIII 35 БЕ).

Клиническое течение заболевания — тяжелое: рецидивирующие гемартрозы с 2-летнего возраста с развитием деформирующей артропатии всех крупных суставов II–IV стадии, хронического синовиита; гематомы мягких тканей различных локализаций; длительные кровотечения из слизистых; гематурии. Ингибитор к FVIII обнаружен в возрасте 4-х лет. Проводилась терапия препаратами шунтирующего действия в различных режимах, преимущественно профилактических, высокодозная иммунотолерантная терапия, иммуносупрессивная терапия (преднизолон, циклофосфан, ритуксимаб, ВВИГ), плазмаферез. Титр ингибитора оставался постоянно высоким (12–400 БЕ). Среднее годовое число кровотечений на профилактическом введении препаратов шунтирующего действия — 60 эпизодов/год. В связи с крайне низкой эффективностью терапии в октябре 2018 г. пациент был переведен на лечение Эми в режиме 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно. Срок наблюдения 14 месяцев (октябрь 2018 — ноябрь 2019 г.). Эффективность терапии оценивается по количеству эпизодов кровотечений в год, безопасность — по наличию нежелательных явлений. Также проводится оценка изменения физической активности и качества жизни пациента с использованием опросников Haem-A-QoL и EQ-5D.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения: годовое число кровотечений — 0, выраженность болевого синдрома уменьшилась, увеличился объем движений в суставах, стало легче ходить, расширилась повседневная активность. Произведено удаление 32 зуба без дополнительной гемостатической терапии. Не зарегистрировано ни одного нежелательного явления. Пациент начал очно обучаться в колледже, пользоваться общественным транспортом, вести активную социальную жизнь, заниматься физкультурой. Отмечается значительное улучшение его психоэмоционального состояния, повышение субъективной оценки качества жизни в 3,5 раза.

Заключение. Эми демонстрирует высокую эффективность и безопасность, положительное влияние на физическую активность и качество жизни у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, не отвечающих на стандартные варианты лечения, что диктует необходимость его внедрения в практику.

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

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ЛОКТЕВЫХ И ПЛЕЧЕВЫХ СУСТАВОВ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ АРТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на современные возможности гемостатической терапии, проблема развития гемофилической артропатии остается насущной до настоящего времени. Второй по частоте поражения суставов у больных гемофилией (БГ) является локтевой сустав (ЛС)–30%. Значительно реже встречается артропатия плечевого сустава (ПС)–3%. При терминальных стадиях артропатии этих суставов БГ не могут сами себя обслуживать, значительно снижается качество их жизни. Эндопротезирование в данных случаях является одним из методов лечения пораженного сустава. В современной литературе описаны лишь отдельные случаи эндопротезирования ЛС и ПС у больных гемофилией. Поэтому представляет интерес поделиться нашим опытом эндопротезирования этих суставов у БГ.

Цель работы. Показать эффективность и возможные осложнения при эндопротезировании ЛС и ПС у БГ.

Материалы и методы. Проведено 10 эндопротезирований ЛС и 15 эндопротезирований ПС у 25 больных с тяжелой формой гемофилией А в возрасте от 24 до 47 лет. Один из пациентов — после индукции иммунной толерантности, достигнута полная элиминация ингибитора. Всем пациентам интраоперационно и в послеоперационном периоде гемостаз осуществлялся препаратами фактора VIII по стандартной схеме, из расчета чтобы уровень дефицитного фактора в крови пациента был не менее 100%. У всех пациентов была терминальная стадии гемофилической артропатии либо ЛС, либо ПС, что сопровождалось резким ограничением движений и выраженным болевым синдромом.

Результаты и обсуждение. При эндопротезировании плечевого сустава у БГ во всех случаях были достигнуты хорошие результаты. Во всех случаях отмечался регресс болевого синдрома и увеличение объема движений в суставе после эндопротезирования. Ни в одном случае не были зарегистрированы гнойные осложнения, что согласуется с данными литературы. У БГ с эндопротезированием локтевого сустава в 3-х из 10 (30%) случаев были отмечены осложнения: 1 (10%) — инфекционные осложнения, 1 (10%) — интраоперационный перелом мыщелка плечевой кости, 1 (10%) — нестабильность компонентов эндопротеза.

Заключение. У БГ при эндопротезировании плечевых суставов во всех случаях были достигнуты хорошие результаты. У БГ при эндопротезировании локтевых суставов в 30% случаев были осложнения, что полностью согласуется с данными литературы. Но, несмотря на осложнения, во всех случаях удалось сохранить эндопротез и функцию конечности. В настоящее время продолжительность срока службы эндопротезов ЛС и ПС составляет от 9 до 2 лет. Таким образом, несмотря на высокий риск осложнений при эндопротезировании локтевых суставов, благодаря современным возможностям гемостатической терапии, эндопротезирование является высокоэффективным методом в лечении терминальной стадии артропатии локтевых и плечевых суставов.

Ионова Т. И.[1], Афанасьев Б. В.[2], Амдиев А. А.[3], Андриевских М. И.[4], Барях Е. А.[5], Васильев Е. В.[6], Волков М. В.[7], Володичева Е. М.[8], Иванов В. В.[9], Каверина О. В.[10], Капланов К. Д.[11], Киселева М.Я.[3], Клиточенко Т. Ю.[11], Куракин В. И.[12], Лазарева Д. Г.[10], Ларионова О. Г.[7], Лепик К. В.[2], Лысенко И. Б.[13], Минуллина Р. И [14], Миронов О. В.[15], Мисюрина Е. Н.[5], Михайлова Н. Б.[2], Мочкин Н. Е.[16], Никитина Т. П.[1], Осипов Ю. С.[9], Петрова Т. С.[14], Порфирьева Н. М.[1], Рукавицын О. А.[17], Сафин Р. Н.[14], Симашова П. И.[17], Смирнова Е. Г.[16], Тренина Н. А.[12], Фадеева Н. В.[4], Хусаинова Г. Н.[14], Чанг В. Л.[15], Шелехова Т. В.[18], Шерстнев Д. Г.[18]

ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ БРЕНТУКСИМАБОМ ВЕДОТИНОМ, В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург; [2]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; [3]Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова, Симферополь; [4]Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск; [5]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [6]Краевая клиническая больница, Красноярск; [7]Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток; [8]Тульская областная клиническая больница, Тула; [9]Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [10]Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул; [11]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград; [12]Клинический онкологический диспансер, Омск; [13]Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону; [14]Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан, Казань; [15]Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, Тамбов; [16]Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва; [17]Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва; [18]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

Цель работы. Анализ клинического ответа и динамики качества жизни (КЖ) у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина (РР ЛХ), получающих терапию брентуксимабом ведотином (БВ), в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное исследование включали больных РР ЛХ, которые получали терапию БВ (1,8 мг/кг каждые 3 нед). Для оценки опухолевого ответа применяли RECIST критерии (версия 1.1), для оценки нежелательных

явлений (НЯ) использовали критерии NCI CTCAE (версия 4.0). Пациенты заполняли опросник оценки качества жизни RAND SF-36 и опросник оценки симптомов ESAS-R — до начала терапии и через 3 мес, шкалу PGIC для оценки изменения самочувствия — через 3 мес после начала лечения. Медиана наблюдения — 13 нед (4–56 нед). Статистический анализ включал парный t-тест, тест Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. В анализ включены 55 пациентов с РР ЛХ (медиана возраста — 28 лет, 55% — мужчины), 64% пациентов имели III–IV стадии заболевания; В-симптомы определялись у 58,2% пациентов; у 82% пациентов — общесоматический статус ECOG 0–1. Все пациенты получили 2–10 линий предшествующей терапии, 49% были химиорезистентными; у 25,5% была выполнена ауто-ТГСК. До начала терапии БВ у больных выявлено существенное нарушение ролевого функционирования, жизнеспособности и общего здоровья (33–48 баллов из 100). 83,3% больных испытывали существенно выраженные симптомы (≥4 баллов из 10); у более половины больных имелись существенно выраженные усталость, сонливость, снижение аппетита, депрессия и плохое самочувствие. Ответ на лечение определяли у 41 (75%) больного: объективный ответ зарегистрирован у 67% (n=28) пациентов; полная ремиссия — у 38% (n=16) пациентов. Стабилизация установлена у 10% (n=4) пациентов, прогрессирование — у 21% (n=9) пациентов; у 1 пациента (2%) — летальный исход, не связанный с ЛХ. НЯ 1–2 ст. отмечены у 8 пациентов (20%). В целом профиль токсичности лечения БВ соответствовал опубликованным данным. Через 3 мес наблюдали выраженную положительную динамику КЖ и снижение выраженности симптомов. Статистически значимое улучшение показано по всем шкалам КЖ ($p<0,05$), кроме психического здоровья. Интегральный показатель КЖ существенно увеличился: 0,260 до начала лечения против 0,390 через 3 мес; $p<0,001$. Ответ на лечение, связанный с КЖ, в виде улучшения или стабилизации установлен у 85% больных. Наиболее выраженное улучшение КЖ выявлено по шкалам ролевого эмоционального и ролевого физического функционирования ($\Delta \geq 20$ баллов). Выявлено статистически значимое уменьшение выраженности всех симптомов ($p<0,05$), кроме депрессии. Общий балл выраженности симптомов по ESAS-R значимо снизился: 35,8 против 25,4; $p<0,05$. Подавляющее количество больных (90%) через 12 нед после начала терапии БВ отметили улучшение самочувствия в соответствии со шкалой PGIC.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности лечения БВ у больных с РР ЛХ в условиях реальной клинической практики. Через 3 мес лечения БВ имело место существенное улучшение КЖ больных.

Исаева Н. В., Докшина И. А., Максимов О. Д., Бутина Е. В., Киселева А. Н., Змеева Ю. С.

АУТОИММУННЫЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

Введение. При хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) развитие тромбоцитопении обусловлено пролиферацией клона трансформированных лимфоцитов, приводящей к постепенному вытеснению мегакариоцитарного ростка кроветворения, а также образованием аутоантител к антигенам тромбоцитов. Учитывая то, что аутоиммунный характер тромбоцитопении подтверждается положительным терапевтическим эффектом ряда лекарственных препаратов, вопросы дифференциальной диагностики иммунных тромбоцитопений требуют дальнейшей разработки.

Цель работы. Установить частоту развития и значимость антитромбоцитарной аутоиммунизации при ХЛЛ.

Материалы и методы. Обследовали 158 больных ХЛЛ в дебюте заболевания. Стадия А (по J.L. Binet, 1981) установлена у 86 (54,4%) пациентов, В — у 66 (41,8%), С — у 6 (3,8%). Кроме того, изучили группу пациентов (n=37) с прогрессированием ХЛЛ после терапии первой линии. Среди всех наблюдавшихся (n=195) было 103 мужчины и 92 женщины, медиана возраста составила 66 лет. Содержание антитромбоцитарных антител определяли с применением лазерного проточного цитофлюориметра FACS Canto II (Becton Dickinson). Присутствие антител устанавливали на основании выявления превышения допустимого значения аутоантител свыше 3% тромбоцитов больного, связывающихся с FITC-конъюгированными моноклональными антителами к IgG человека при инкубации с аутологичной сывороткой. При статистическом анализе данных рассчитывали t-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Спирмена, различия рассматривали как достоверные при $p<0,05$; использовали программу Stadia (Россия).

Результаты и обсуждение. В общей группе обследованных больных ХЛЛ (n=195) уровень антител варьировал в пределах от 0,2 до 44,4%. Доля лиц с повышенным уровнем антитромбоцитарных антител в сыворотке крови среди всех обследованных больных составила 22,6% (n=44). Случаи выявления антитромбоцитарной аутоиммунизации у больных ХЛЛ на разных стадиях заболевания и при прогрессировании представлены на рисунке 1. Число тромбоцитов в периферической крови достоверно ниже у пациентов с повышенным уровнем антител по сравнению с больными без аутоиммунизации ($(115,5\pm23,7)\times10^9$/л против $(178,8\pm18,9)\times10^9$/л, $p<0,01$). Различий в содержании антитромбоцитарных антител у лиц мужского и женского пола (2,1±0,25 и 2,6±0,49% соответственно) не выявлено. Корреляционная связь между уровнем антитромбоцитарных аутоантител и возрастом больных не установлена.

Заключение. Развитие антитромбоцитарной аутоиммунизации находится в прямой зависимости от стадии ХЛЛ, максимальная частота выявления антитромбоцитарных антител обнаружена при прогрессировании патологического процесса. Фактор антитромбоцитарной аутоиммунизации, подтверждаемый в лабораторных условиях, наряду с другими причинами тромбоцитопении при ХЛЛ дополнительно оказывает влияние на снижение числа тромбоцитов в крови. Появление антитромбоцитарных аутоантител при ХЛЛ не имеет гендерных и возрастных различий.



Рис. 1 Частота антитромбоцитарной аутоиммунизации при хроническом лимфолейкозе

Йовдий А. В., Бутина Е. В., Попонина Е. А., Шерстнев Ф. С.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ, ИММУНИЗИРОВАННЫХ К АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Скрининг и идентификация антиэритроцитарных антител являются важнейшими этапами профилактики гемолитических посттрансфузионных осложнений.

Цель работы. Анализ частоты выявления антиэритроцитарных антител и оценка результатов индивидуального подбора доноров эритроцитов больным гематологической клиники.

Материалы и методы. В исследование включены 917 онкогематологических больных, получавших лечение в клинике института с 2017 по 2019 г. Скрининг антиэритроцитарных антител и индивидуальный подбор донорских эритроцитов проводили в непрямом антиглобулиновом тесте (НПАГТ) с использованием оборудования и реактивов фирмы BioRad (США).

Результаты и обсуждение. У 61 (6,7%) из 917 обследованных больных выявлены антиэритроцитарные антитела. У 48 из них — при первом поступлении в клинику. Наиболее часто обнаруживались полиспецифические аутоантитела (3,2% от общего числа больных), реагирующие как с собственными эритроцитами, так и с тест-эритроцитами. Специфические аллоантитела выявлены у 14 человек (1,5%), в том числе анти-D антитела у 4, анти-DC — у 2, анти-M — у 4, анти-E — у 2, анти-K — у 1, анти-Jka — у 1. У 3 пациентов анти-M антитела появились при проведении трансфузионной терапии в клинике. Полиспецифические и неустановленной специфичности аллоантитела найдены у 0,8 и 0,5% больных соответственно. Обнаружение антиэритроцитарных антител являлось показанием для индивидуального подбора эритроцитов перед трансфузиями для 23 больных. У пациентов с полиспецифическими аутоантителами наблюдалось наибольшее количество отводов доноров от трансфузий на основании результатов НПАГТ, 65,6% образцов крови доноров были несовместимы. Для повышения качества трансфузиологической помощи и профилактики посттрансфузионных осложнений в институте в 2017 г. создан регистр доноров, типированных по антигенным системам эритроцитов ABO, Резус, Келл, Даффи, MNS, Кидд, Лютеран, Льюис, что позволило проводить подбор эритроцитов только среди доноров, совместимых с реципиентами по фенотипам. В группе больных со специфическими аллоантителами за два последних года число совместимых доноров крови составило 96,1% по сравнению с 89,8% за период с 2007 по 2017 г. Возросло количество эффективных подборов эритроцитов пациентам с аллоантителами неустановленной специфичности с 56,8% (2007–2017 гг.) до 82,1%. Посттрансфузионные иммунологические реакции и осложнения после переливания индивидуально подобранной эритроцитарной массы не зафиксированы.

Заключение. У пациентов гематологической клиники в 6,7% случаев выявляются антиэритроцитарные антитела. Для профилактики посттрансфузионных осложнений целесообразно проводить подбор эритроцитарной массы от доноров, совместимых с реципиентом по широкому спектру антигенов.

Калинина Н. Ю., Драганов П. А., Бражкина Т. И., Рогачкова Е. Н., Крылова Н. Н., Куликова Л. Н., Суханова Д. С., Акулова А. Н., Шестерикова И. Е.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНОЙ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново;
ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — гетерогенная группа опухолевых заболеваний, относящихся к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ). Частота встречаемости варьируется от 5 до 15% всех случаев ОМЛ. Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК). Частота встречаемости в России — 2,8 человека на 100 тыс. населения. В клинической практике описаны случаи появления ОМЛ на фоне химиотерапии ММ. Однако развитие ММ у больных с ОПЛ встречается крайне редко.

Цель работы. Представить клинический случай развития множественной миеломы у больной с острым промиелоцитарным лейкозом.

Материалы и методы. Пациентка 50 лет. Больна с августа 2016 года, когда появились слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, экхимозы. Госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии 9 сентября 2016 г. В гемограмме: анемия, лейкоцитоз, бластные клетки 89%, тромбоцитопения. На основании клиники, гемограммы, миелограммы и молекулярно-генетического исследования костного мозга установлен диагноз ОПЛ. Начата терапия по протоколу AIDA. В миелограмме от 13.10.2016 бластов нет. Далее проведено 3 курса консолидации ремиссии. В ноябре 2017 г. на фоне поддерживающей терапии в ликворе: цитоз 60 клеток, 100% бластов. Верифицирован первый поздний изолированный экстрамедуллярный рецидив. Начата терапия нейролейкемии. Консультирована в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Учитывая возраст и вариант заболевания, принято решение о проведении аутологичной трансплантации костного мозга. В августе 2018 г. повторная госпитализация для проведения афереза ПСКК после мобилизации ГКСФ, продолжения лечения заболевания. При контрольном обследовании верифицирован второй комбинированный рецидив (молекулярный рецидив, нейролейкоз). Продолжены люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков. Начата терапия ATO+ATRA. К ноябрю 2018 года достигнута III ремиссия (молекулярная, санация ликвора).

Результаты и обсуждение. С марта 2019 г. появились жалобы на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. При плановом обследовании перед ТКМ выполнена МРТ. Заключение: вторичное поражение Th2, L2, Th9 позвонков с патологическим переломом Th9. Биопсия новообразования позвоночника — ПК со зрелой морфологией. Проведено иммунофенотипирование полученного материала. В клетках опухоли выявлена реакция с антителами CD138, CD38, CD56 с моноклональной экпрессией легких цепей лямбда. Заключение: иммунофенотип соответствует плазмоцитоме. В миелограмме от 22.03.2019 — ПК 11,6%, зрелые с выраженной анаплазией. При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружен парапротеин, представленный IgGλ, 27,8 г/л. Верифицирован диагноз ММ. Больной планировалось проведение первого курса ПХТ, однако у пациентки диагностировали ОНМК, которое закончилось летальным исходом.

Заключение. Представленный клинический случай является демонстрацией редкого сочетания данных заболеваний, в особенности развития множественной миеломы у больных с острым промиелоцитарным лейкозом.

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р., Тугушев М. Т.

СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В настоящее время растет число публикаций о наследственной теории возникновения как эндометриоза так и тромбофилий (Viganò et al., 2018).

Цель работы. Целью нашего исследования стало оценить впервые частоту распространения некоторых генетических мутации тромбофилий у пациенток с эндометриозом яичников

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ образцов группы крови у 75 пациенток, прооперированных с подтвержденным гистологическим диагнозом эндометриоза яичников, и образцы крови у 80 здоровых пациенток, сопоставимых по возрасту и паритету с исследуемой группой, послужившей группой контроля. Исследовались следующие показатели гомоцистеин в крови, фактор V (лейденовская мутация) и II фактор G20210A мутации гомо- и гетерозиготы.

Результаты и обсуждение. Нами найдено статистически значимое снижение частоты встречаемости фактора V мутации у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля ($p<0,05$) и не найдено статистически значимых отличий по уровню гомо-

цистеина крови (8,76 ± 2,12 у пациенток с эндометриозом и 7,74 ± 1,98 мкмоль/л в группе контроля p=0,32) и частоте встречаемости второго фактора как в гомо-, так и в гетерозиготе (p=0,17).

Заключение. Наше исследование не показало статистически значимой связи частоты встречаемости наследственных тромбофилий с эндометриозом яичников. Перед назначением гормональной терапии выполнение скрининга на тромбофилии всем пациенткам с эндометриозом яичников не является целесообразным в связи с наличием данной патологии, однако может быть проведен при наличии факторов риска в анамнезе.

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р., Тугушев М. Т.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В настоящее время рядом авторов выдвинута гипотеза о том, что патология в свертывающей системе крови может играть важную роль в патогенезе развития эндометриоза (Qinjiao Wu et al., 2015). Эндометриоз — гормонально зависимое заболевание с доказанным системным характером воспаления. Системное воспаление в организме может влиять на свертывающую систему крови, поэтому возможно изменение в системе гемостаза у пациенток при эндометриозе. Однако убедительных данных о связи развившегося эндометриоза яичников с каким-либо видом коагулопатии не представлено в современной доступной литературе.

Цель работы. Выявить изменения в системе гемостаза у пациенток с эндометриозом яичников до и после оперативного лечения и сравнить с данными контрольной группы.

Материалы и методы. Нами проводился подсчет количества тромбоцитов, определялись следующие параметры гемостаза — АЧТВ, ТВ, МНО, фибриноген, протромбин, Д-димер крови до оперативного лечения и через 3 месяца после у 50 пациенток с эндометриозом яичников и 50 пациенток с диагностической лапароскопией без подтвержденного интраоперационно и по данным гистологии эндометриоза, используемых в качестве контрольной группы.

Результаты и обсуждение. По сравнению с контролем, у пациенток с эндометриозом яичников в предоперационном периоде выявлено статистически значимое повышение АЧТВ (35,6±2,3 и 25,6±1,8 с, p=0,04), укорочение ТВ (12,7±1,4 и 18,6±2,5 с, p=0,02), повышение Д-димера плазмы (0,67±0,05 и 0,15±0,08 мг/л FEU, p<0,001) и уровня фибриногена (6,2±0,18 и 3,05±0,98 г/л, p<0,001). Через 3 месяца после оперативного удаления эндометриодных кист яичников достоверно снизился уровень Д-димера крови до референсных значений (до 0,67±0,05 и после лечения 0,25±0,07 мг/л FEU, p=0,04), пролонгировалось ТВ (до операции 12,7±1,4 и после лечения 16,7±1,5 с, p=0,02). Статистически значимых отличий других исследуемых параметров гемостаза у исследуемой группы в сравнении с пациентами контрольной группы, равно как различий в уровнях до и после оперативного лечения, выявлено не было.

Заключение. Наше исследование показало, что эндометриоз яичников сопровождается развитием гиперкоагулопатии. Полученные нами данные позволяют обосновать необходимость расширенного исследования системы гемостаза у пациенток с эндометриозом яичников.

Кашлакова А. И., Сидорова Ю. В., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Исинова Г. А., Кохно А. В., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *IDH1, IDH2* ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изоцитрат дегидрогеназы 1 и 2 (IDH1 и IDH2) являются одними из ключевых ферментов клеточного метаболизма. Мутации генов *IDH1* и *IDH2* приводят к нарушению эпигенетической регуляции дифференцировки соматических клеток и ассоциированы с различными типами злокачественных заболеваний, в частности с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). В ряде исследований было показано, что мутации генов *IDH1* и *IDH2* у больных ОМЛ имеют прогностическое значение и могут быть использованы как объекты таргетной терапии.

Цель работы. Оценить частоту выявления мутаций генов *IDH1, IDH2*, проанализировать частоту достижения полной ремиссии (ПР) на различных курсах индукционной химиотерапии и долгосрочные результаты лечения у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 90 взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ, поступившие в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с 2012 по 2018 г. Медиана возраста (МВ) — 43 года (18–74), м:ж = 29:61. Перед началом терапии всем больным были проведены цитогенетическое и молекулярное исследования костного мозга (КМ) методом секвенирования нового поколения. Мутации генов *IDH* выявлялись у 20% больных (n=18): у 7,8% больных (n=7) — гена *IDH1*, у 12,2% (n=11) — гена *IDH2*. В качестве индукционной химиотерапии у 83,3% больных с мутациями (n=15) использовали курс «7+3» (Даунорубицин 60 мг/м^2/сут., Цитарабин — 200 мг/м^2/сут в виде круглосуточной инфузии), у 11,1% больных (n=2) — курс Aza-Ida-Ara-C, у 5,6% (n=1) — Азацитидин с Венетоклаксом. МВ для больных с мутациями — 57 лет (19–68), м:ж = 4:14; для больных без мутаций — 42,5 года (18–74), м:ж = 27:45. В молекулярном исследовании использовались технология и праймеры HEAT-Seq фирмы «Рош Диагностика», работа проводилась на приборе MiSeq Illumina.

Результаты и обсуждение. После выполнения молекулярного и цитогенетического исследований КМ пациенты с мутациями были распределены по группам рискам согласно рекомендациям ELN 2017 г.: группа благоприятного риска составила 33,3% (n=6), промежуточного риска — 38,9% (n=7), неблагоприятного риска — 27,8% (n=5). В группе больных с мутациями ПР после 1-го курса индукции (ПР1) была достигнута у 72,2% пациентов (n=13); у 22,2% (n=4) констатирована первичная рефрактерность, ранняя летальность составила 5,6% (n=1). В группе больных без мутаций ПР1 была достигнута у 68% больных (n=49); первичная рефрактерность констатирована у 26,4% (n=19), ранняя летальность составила 5,6% (n=4). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с мутациями составила 65,7%, 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 58,9%; у больных без мутаций — 48,5 и 44,3% соответственно. Статистически значимых отличий ни по одному показателю выявлено не было.

Заключение. Мутации генов *IDH1* и *IDH2* часто встречаются при злокачественных миелоидных новообразованиях и могут быть

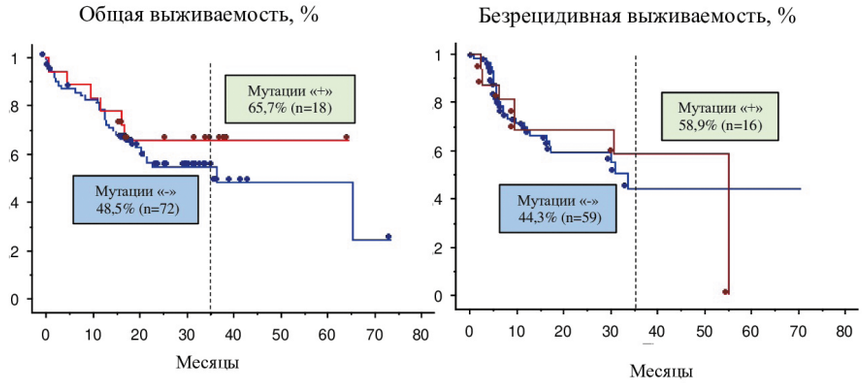


Рисунок 1 Долгосрочные результаты терапии больных ОМЛ с мутациями генов *IDH1* и *IDH2* и без них

включены в диагностическую генетическую панель для больных острыми миелоидными лейкозами. Поскольку в нашем исследовании не было выявлено достоверных различий в эффективности и долгосрочных результатах терапии у больных ОМЛ с мутациями генов *IDH1, IDH2* и без них, необходимо продолжить изучение вышеуказанных мутаций.

Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Трацевская Ж. В., Шерстнев А. А.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВАРИАНТОВ МАСТОЦИТОЗА ПО ДАННЫМ ПАО ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мастоцитозы — группа клональных мастоклеточных заболеваний с широким спектром клинических проявлений, охватывающих кожный мастоцитоз (КМ), индолентный и агрессивный системный мастоцитозы (СМ), мастоклеточный лейкоз (МЛ), мастоклеточную саркому (МС) и системный мастоцитоз, ассоциированный с клональным гематологическим заболеванием. Исследование трепанобиоптата костного мозга введено в главные критерии диагностики мастоцитозов согласно редакции классификации ВОЗ 2017.

Цель работы. Охарактеризовать частоту диагностики вариантов мастоцитоза на материале трепанобиоптатов костного мозга пациентов НМИЦ гематологии МЗ РФ и консультативном материале из других медицинских учреждений РФ за период 2016–2019 гг.

Материалы и методы. На основе данных базы патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии проанализированы случаи диагностики мастоцитоза с использованием гистологического, гистохимического (с окраской по Гимзе) и иммуногистохимического исследования с панелью антител к CD117, триптазе, CD2, CD25.

Результаты и обсуждение. Диагноз мастоцитоза установлен у 60 пациентов, возрастной диапазон 24–82 года, медиана возраста — 54 года, соотношение жен:муж 1,5:1,0. Варианты мастоцитоза включали: КМ — у 12 пациентов, СМ — у 39 пациентов, системный мастоцитоз, ассоциированный с клональным гематологическим заболеванием — у 8 пациентов, МЛ — у 1 пациента. У 15,4% пациентов выявлен системный мастоцитоз с вовлечением кожи. В группе системных мастоцитозов, ассоциированных с клональным гематологическим заболеванием, были диагностированы: истинная полицитемия — 2 наблюдения, миелопролиферативное заболевание, неуточненное — 1, МДС/МПЗ — 2, фолликулярная лимфома — 2, множественная миелома — 1.

Заключение. Диагностика вариантов мастоцитоза требует углубленного морфологического исследования мастоклеточного инфильтрата костного мозга с выявлением аберрантности иммунофенотипа при иммуногистохимическом исследовании, сопоставления с клинико-лабораторными, инструментальными данными обследования. Скрытые бессимптомные формы костномозгового мастоцитоза представляют особую трудность и требуют скринингового иммуногистохимического исследования на материале трепанобиоптатов костного мозга.

Ковынев И. Б., Поспелова Т. И., Веряскина Ю. А., Титов С. Е., Забела А. В., Селиванов В. С., Мелихов С. П., Воронцова Е. В., Колесникова М. А., Агакишиев М. М.

ВОЗМОЖНОСТИ МИКРО-РНК-ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ И БЛАСТНЫХ ФОРМ МИЕЛОДИСПЛАЗИЙ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрав России; ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН»; ФГБУН «ИМКБ СО РАН»; АО «Вектор-Бест»; ГБУЗ НСО «ГНОКБ»; ГБУЗ НСО «ГКБ №2»

Введение. Анализ иммунфенотипа и аномалий генома опухолевых клеток в большинстве случаев позволяет дифференцировать острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) от острых миелобластных (ОМЛ). Однако на практике существует группа бластных форм гемобластозов, характеризующаяся наличием как лимфоидных, так и миелоидных молекулярных маркеров, а также подгруппа бластных опухолей с наличием признаков миелодисплазии (МДС), аберрантного иммунофенотипа и множественных комплексных аномалий генома. Принципиальные различия в терапии ОЛЛ и ОМЛ, диктуют необходимость поиска дополнительных молекулярных методов диагностики. Известно, что генетические изменения составляют основу лейкозогенеза. Однако в процессе опухолевой трансформации участвуют не только генетические, но и эпигенетические модификации ранних предшественников гемопоэза, что отражается на профиле микро-РНК (миРНК), которые регулируют как нормальный гемопоэз, так и развитие неоплазии.

Цель работы. Анализ перспективных возможностей дифференциальной диагностики ОЛЛ, ОМЛ и бластных форм МДС на основе использования диагностических профилей экспрессии миРНК.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы препараты костного мозга, полученные от пациентов с верифицированными диагнозами ОМЛ (n=40), ОЛЛ (n=25) и МДС (РАИБ) (n=10), а также от больных с недифференцированными, мультилинейными и бифенотипическими вариантами острых лейкозов (ОЛ) (n=50). Экстракция нуклеиновых кислот с цитологического материала мазков костного мозга выполнена с использованием набора «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Россия). Анализ уровней экспрессии миРНК проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрического коэффициента Манна–Уитни и методов математической регрессии.

Результаты и обсуждение. В результате исследования получены данные статистически достоверных различий относительных уровней экспрессии миРНК-128, миРНК-150, миРНК-196b, миРНК-210 и миРНК-26a ($p<0,05$) между группами ОЛЛ, ОМЛ и МДС. Сравнительный анализ профилей экспрессии миРНК позволил выделить миРНК-150, миРНК-223, миРНК-221 и миРНК-451в качестве молекулярных маркеров, позволяющих статистически достоверно ($p<0,05$) дифференцировать острые лейкозы преимущественно с миелоидной либо лимфоидной дифференцировкой бластных клеток.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что дифференциальная диагностика ОЛЛ, ОМЛ и бластных модификаций МДС в случае неспецифических иммунофенотипических и цитогенетических характеристик бластных клеток на основе профилей экспрессии миРНК позволит повысить точность и информативность диагностики бластных форм гемобластозов и миелодисплазий неоднозначного происхождения и, следовательно, повысить эффективность проводимой терапии и качество прогноза опухолевой прогрессии.

Колева Л. Д., Бовт Е. А., Макагонова А. С., Кушнир Н. С., Борсакова Д. В., Даниелян А. Д.

L-АСПАРАГИНАЗА В ЭРИТРОЦИТАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва; Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Москва

Введение. L-аспарагиназа является обязательным компонентом в терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Однако из-за иммуногенности фермента терапия часто сопровождается реакциями гиперчувствительности и появлением нейтрализующих антител

к препарату, снижающих активность аспарагиназы в отсутствие клинически выраженной аллергической реакции (silent inactivation), что ограничивает лечение. Перспективным решением данных проблем является инкапсуляция препарата в аутологичные или донорские эритроциты, так как фермент может работать внутри клетки (аспарагин проходит в клетку через эритроцитарную мембрану), где он защищен от иммунной системы. Срок жизни фермента в таком эритроците-биореакторе сильно увеличен по сравнению со свободной формой препарата, введенного внутривенно. Такая форма препарата позволяет избежать тяжелых аллергических реакций, значительно увеличить период полувыведения и снизить частоту введений.

Цель работы. Разработать и оптимизировать стерильный метод включения L-аспарагиназы в эритроциты для небольших (до 100 мл) объемов крови, что позволит использовать аутологичные эритроциты для терапии детского ОЛЛ.

Материалы и методы. В работе использовали эритроцитную массу здоровых доноров и L-аспарагиназу из *E. coli* («Верофарм», Россия). Препарат был включен в эритроциты гипоосмотическим методом проточного диализа с использованием стандартных педиатрических диализаторов для гемодиализа. Для отмывания исходных и загруженных ферментом эритроцитов (фармакоцитов) использовали прибор для отмывки ACP-215 (Haemonetics). Стерильность полученных фармакоцитов была проверена в сертифицированной бактериологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты и обсуждение. Подобраны оптимальные условия включения фермента в эритроциты (осмоляльность гипотонического буфера (90–110 мОсм/кг), скорость прохождения суспензии по диализатору (3 мл/мин), температура диализа (4–8°С) и т. д.) Выход клеток после процедуры составил 62±6%, эффективность включения препарата — 17±2% (среднее±SD, n=24). Показано, что удельная активность аспарагиназы в эритроцитах прямо пропорциональна концентрации фермента в суспензии клеток при загрузке. Гемолиз получаемой суспензии фармакоцитов не превышал 0,8%. Кривая осмотической резистентности фармакоцитов сдвигается в сторону увеличения резистентности (при осмоляльностях ниже 150 мОсм/кг). Активность аспарагиназы в клетках не менялась в течение 14 дней хранения, гемолиз эритроцитов в суспензии возрастал за это время до 4%, а кривая осмотической резистентности сближалась с аналогичной кривой для хранившихся нативных эритроцитов. Показано, что эритроциты с аспарагиназой могут быть получены в стерильных условиях. Все полученные фармакоциты были стерильны.

Заключение. Разработан и оптимизирован стерильный метод включения L-аспарагиназы в эритроциты, позволяющий эффективно включать терапевтические дозы препарата. Показано, что полученные клетки хорошего качества и могут быть применены в клинической практике.

Кондратьева Ю. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Арутюнян Н. К., Макунина Э. А., Скидан Н. И., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСТАТОЧНЫЕ КОСТНЫЕ ПЛАЗМОЦИТОМЫ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным литературы, частота встречаемости костных плазмоцитом у больных с впервые диагностированной ММ варьирует от 3,5 до 18%, в рецидиве болезни — от 6 до 30% [J. Bladé, 2011]. Результаты исследования PETHEMA продемонстрировали наличие плазмоцитомы (как костной, так и экстрамедуллярной) у 18% первичных больных ММ. В исследовании, выполнявшемся в НМИЦ гематологии [Костина И.Э., 2018], у 49,6% пациентов с ММ в дебюте заболевания методом низкодозной КТ всего скелета выявляли костные плазмоцитомы. Современное лечение ММ включает ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела, высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК). Локальная лучевая терапия (ЛЛТ) при ММ, по данным рекомендаций ESMO (2018), используется с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета или наличии патологических переломов; при неврологической симптоматике, обусловленной сдавлением опухолью спинного мозга или его корешков и с обезболивающей целью при выраженном болевом синдроме.

Цель работы. Оценить эффективность ЛЛТ на остаточные костные плазмоцитомы после ауто-ТГСК у пациентов с ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов с ММ, которым с декабря 2007 по март 2019 г. в НМИЦ гематологии была выполнена ауто-ТГСК. Среди больных было 16 женщин и 10 мужчин (от 33 до 65 лет, медиана 44 года). На +100 день после ауто-ТГСК у 69% (n=18) пациентов была документирована полная иммунохимическая ремиссия и у 31% (n=8) — очень хорошая частичная. Однако у всех пациентов по данным КТ выявлена остаточная костная плазмоцитома. 18 больным после ауто-ТГСК проводилась ЛЛТ на плазмоцитому (СОД от 34 до 46 Грей); 8 больным ЛЛТ не проводилась. Оценка выживаемости без прогрессии (ВБП) больных осуществлялась по методу Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана периода наблюдения за больными после ауто-ТГСК составляет 28,5 месяца (от 6 до 87 мес). На настоящий момент 25 пациентов живы; у 14 больных на сроках от 4 до 77 месяцев (медиана 10 мес) выявлена прогрессия заболевания. Смерть от прогрессии ММ отмечена в 1 случае через 44 месяца после ауто-ТГСК (в группе пациентов без ЛЛТ). Показатели ВБП оценивались в зависимости от 2-х факторов: фазы ММ после ауто-ТГСК и выполнения ЛЛТ. Оказалось, что 3-летняя ВБП больных с ОХЧР+ЛЛТ не отличалась от таковой у больных с ПР±ЛЛТ. ВБП больных из группы ОХЧР без ЛЛТ не превысила 1 года (рис. 1).

Заключение. Достижение ПР после ауто-ТГСК у пациентов с ММ может рассматриваться основным фактором, определяющим ВБП. Выполнение ЛЛТ после ауто-ТГСК больным в ОХЧР позволило повысить 2-летнюю ВБП до 75%.

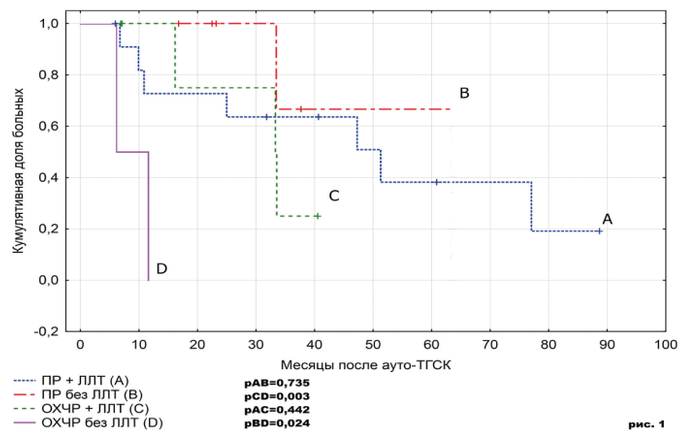


рис. 1

Коржова С. М., Ковригина А. М., Джулакян У. Л., Аль-Ради Л. С.

СТРУКТУРА В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ СЕЛЕЗЕНКИ НА ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ И ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В-клеточные лимфомы селезенки являются гетерогенной группой заболеваний, составляют до 97% от всех лимфом селезенки (ЛС) и включают различные нозологические формы первичных лимфом селезенки и лимфом с вторичным вовлечением селезенки при нодальных и экстранодальных лимфомах.

Цель работы. Охарактеризовать спектр и частоту встречаемости нозологических форм В-клеточных лимфом селезенки на операционном материале и трепанобиоптатах костного мозга.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МР за период с 2013 по 2016

год проведено исследование операционного материала селезенок 561 больного, из них у 40% (233/561) установлен диагноз лимфомы: В-клеточные лимфомы составили 97% (226/233); Т-клеточные лимфомы составили 3% (7/233). В группу исследования вошли больные с В-клеточной лимфомой — 121/233 (52%): (мужчины/женщины 2:3, в возрастном диапазоне 27–78 лет, медиана 58 лет). Проведено морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование операционного материала селезенок 121 (100%) больного и трепанобиоптатов костного мозга — 70 больных (58%).

Результаты и обсуждение. Первичные В-клеточные лимфомы селезенки (ПЛС) выявлены в 70/121 (58%) случаях: лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) диагностирована у 63/70 (90%); диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ЛКПС) — у 6/70 (8%); В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами (TCRBCL), — у одного пациента (1%). Вторичное опухолевое поражение селезенки выявленно у 51/121 (42%) больного: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДБККЛ) — 18/51 (35%), фолликулярная лимфома (ФЛ) — 20/51 (8%); лимфома из клеток мантии 9/51 (18%); лимфоцитарная лимфома/В-клеточный хронический лимоцитарный лейкоз (ХЛЛ/ЛМЛ) — 9/51 (18%); волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — 3/51 (6%); лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема (ЛПЛ/МГВ) — 2/51 (4%).

Заключение. Первичные лимфомы селезенки встречаются в 58% случаев, поражение костного мозга выявлено у 83% больных. Среди нозологических форм первичных В-клеточных лимфом селезенки ЛКМЗ диагностирована в большинстве случаев и составляет 90%. Вторичное поражение селезенки при нодальных и экстранодальных лимфомах встечаются в 42% случаев с преобладанием ДБККЛ и составляет 35%.

Коржова С. М., Ковригина А. М., Джулакян У. Л., Аль-Ради Л. С.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВАРИАНТНОЙ ФОРМЫ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА НА ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ СЕЛЕЗЕНОК И ТРЕПАНОБИОПТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (В-ВКЛ) является редким хроническим В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием и относится к В-клеточной лимфоме/лейкозу селезенки, неклассифицируемой, предполагает дифференциальную диагностику с диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки (ДЛКПС).

Цель работы. Определить критерии дифференциальной диагностики В-ВКЛ и ДЛКПС.

Материалы и методы. Исследованы трепанобиоптаты костного мозга и операционного материала селезенок двух пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: М.; 61 и 70 лет, с выраженной спленомегалией (до 33 см), лейкоцитозом ((346–126)×10^9/л), лимфоцитозом (85–92%) с пролимфоцитарным составом (85–42%), тромбоцитопенией ((41–111)×10^9/л). Проведены морфологическе и иммуногистохимические (ИГХ) исследования трепанобиоптатов костного мозга и операционного материала селезенок с В-клеточными лимфомами, а также ретроспективный сравнительный анализ морфологических, иммуногистохимических и лабораторных данных (ОАК) больных В-ВКЛ с группой больных ДЛКПС: 6 больных (мужчины/женщины 1:1, в возрастном диапазоне 52–71 год, медиана 55 лет).

Результаты и обсуждение. При сопоставлении операционного материала селезенок макроскопически ткань селезенки однородного вида во всех случаях. Микроскопически в ткани селезенки отмечается диффузный лимфоидный пролиферат из небольших клеток. В случаях с В-ВКЛ отмечены более выраженные кровоизлияния. Инфильтрация костного мозга в случаях В-ВКЛ имеет массивный характер поражения лимфоидными клетками небольших размеров в отличие от умеренного/скудного инфильтрата при ДЛКПС, преимущественно с внутрисосудистым ростом. При ИГХ-исследовании лимфоидные клетки не экспрессируют CD11c, CD103, CD123, AnnexinA1, TRAP, DBA.44, cyclin D1, часть клеток экспрессируют CD25, DBA.44. В отличие от В-ВКЛ, при ДЛКПС опухолевые клетки DBA.44+ (мономорфно), вариабельно CD11c+, CD123+, TRAP+. При анализе ОАК: при В-ВКЛ отмечается лейкоцитоз с пролимфоцитарно-лимфоцитарным составом, тромбоцитопения, в то время как у большых с ДЛКПС лейкоцитоз с лимфоцитозом отмечен в 50% случаев.

Заключение. В-ВКЛ и ДЛКПС имеют сходную морфологическую картину и иммунофенотип, характеризуются сходными лабораторными данными крови. К отличительным особенностям В-ВКЛ следует отнести выраженный лейкоцитоз с пролимфоцитарно-лимфоцитарным составом, массивное поражение костного мозга с интерстициально-внутрисосудистым В-клеточным компонентом.

Коробицына О. В., Фаризова К. О., Коробкин Е. А., Захарова М. Н., Коробкин А. В., Киселева М. О., Любченко М. А., Ударцева А. А., Маркова Ю. А.

МИЕЛОМА МОЛОДЫХ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 40 ЛЕТ

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Больные множественной миеломой (ММ) моложе 40 лет составляют 2% от всех больных ММ. В литературе имеются данные о более агрессивном течении опухоли у молодых пациентов.

Цель работы. Выявить особенности течения и оценить эффективность терапии у молодых больных ММ.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное. Проанализировано 16 историй болезни больных множественной миеломой в возрасте моложе 40 лет, проходивших лечение в отделении гематологии Челябинской областной клинической больницы с 2014 по 2018 год. Для определения БРВ и ОВ применялось построение кривых дожития по методу Каплана–Мейера. Для оценки эффективности терапии использовались критерии ответа на терапию ММ, разработанные IMWG в 2016 г.

Результаты и обсуждение. Из 16 пациентов 1 пациент был моложе 30 лет (29 лет). 10 больных — женщины, 6 — мужчины. Средний возраст составил 36 лет. У 9 пациентов диагностирована миелома G, у 2 — A, у 1 — D, у 4 — миелома Бенс–Джонса. По ISS у 1 пациента I стадия, у 8 — II, у 2 — III. У 11 больных (68%) выявлены экстрамедуллярные плазмоцитомы различной локализации (головной мозг, мягкие ткани лица, средостение, брюшная полость, паравертебральные ткани). В период индукции ремиссии у 14 пациентов использованы курсы VCD, PAD; у 2 — VAD. Полная ремиссия (CR) достигнута у 5 пациентов, что составило 31,5%, частичная ремиссия (PR) — 5 (31,5%), стабилизация (SD) — 1 (6%). Таким образом, общий ответ составил 69%. 3 пациентам после достижения ремиссии выполнена ауто-ТКМ. У 5 пациентов (31%) констатирована первичная резистентность. Длительность ремиссии составила в среднем 20 месяцев. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в течение 1 года составила 38%. Рецидив в течение 20 месяцев развился у 7 пациентов (70% от всех достигших ремиссии). Терапия второй линии включала бортезомиб, леналидомид, бендамустин, пациентам с мягкотканными образованиями проводились схемы терапии CHOP-CHOD. Одной пациентке с миеломой Д после достижения ремиссии выполнена аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ). Из 7 пациентов с рецидивами у 2 на фоне терапии была получена вторая ремиссия. Одна пациентка находится в процессе лечения. У 4 пациентов ремиссии не получено. Таким образом, общий ответ на вторую линию терапии составляет менее 50%. 7 пациентов погибли в сроки от 6 до 72 месяцев от момента установления диагноза, в среднем через 32 месяца. 2 пациента погибли от инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), 5 — от прогрессии ММ, у одной пациентки

из них диагностирована трансформация в острый плазмобластный лейкоз. Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов составила 40%. Медиана общей выживаемости в группе составила 62 месяца.

Заключение. 1. ММ нередко диагностируется у пациентов моложе 40 и даже 30 лет. 2. В клинических проявлениях у молодых пациентов обращает на себя внимание большая частота (68%) экстрамедуллярных плазмоцитом. 3. Эффективность первой линии терапии молодых пациентов составила 69% (общий ответ), второй линии — менее 50%. 4. БРВ в течение года составила 38%, общая 5-летняя выживаемость — 40%. Медиана ОВ в группе составила 62 месяца.

Коробкин А. В., Любченко М. А., Шмунк И. В., Симонова Н. А., Захарова М. Н., Киселева М. О., Маркова Ю. А., Коробицына О. В., Ударцева А. А., Фаризова К. О., Новгородцева Е. П., Фоминых Т. Л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА (ОПЛ)

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

Введение. Благодаря терапии полностью трансретиноевой кислотой (ATRA) в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) ОПЛ стал наиболее курабельной формой из острых лейкозов.

Цель работы. Анализ результатов лечения взрослых больных с ОПЛ.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни всех 14 пациентов с дебютом ОПЛ, госпитализированных в гематологическое отделение «ЧОКБ» с 01.01.2015 по 31.12.2017 г., независимо от возраста, соматического статуса, наличия инфекционных осложнений и тяжести геморрагического синдрома. Диагноз ОПЛ был верифицирован морфологически, молекулярно-генетически и методом проточной цитометрии. В группе было мужчин 2, женщин — 12. Медиана возраста — 47,7 года (29–69). Количество лейкоцитов — 41,5 (0,7–286,0)×10^9/л, тромбоцитов — 34,2 (5,0–126,0)×10^9/л. 50% пациентов имели признаки инфекции и 93% — выраженный геморрагический синдром до начала терапии. В лечении использовались протоколы «7+3+ATRA» (1 пациент) и «AIDA» (12 пациентов). Еще одна пациентка погибла до начала химиотерапии (кровоизлияние в головной мозг на фоне тяжелого геморрагического синдрома). Распределение больных по группам риска проведено по шкале M. Sanz (лейкоциты <10×10^9/л, тромбоциты >40×10^9/л), к низкому отнесены 23% больных; к группе промежуточного риска (лейкоциты <10×10^9/л, тромбоциты <40×10^9/л) — 54%, к группе высокого риска (лейкоциты >10×10^9/л) — 23%.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия достигнута в 84,5% случаев. В период курса индукции ремиссии умерло 2 пациента (1 — тяжелая пневмония, 1 — сепсис с инфекционно-токсическим шоком). Оба пациента относились к группе высокого риска. Молекулярная ремиссия достигнута у всех 11 пациентов (10 — «AIDA» и 1 — «7+3»). Осложнения: 1. ATRA-синдром зарегистрирован только у 2 пациентов (15,5%). 2. Инфекционные осложнения отмечены практически у всех пациентов: стоматит — 77%, пневмония — 23,1%, сепсис — 31%, энтеропатия — 15,5%, фарингит — 31%, другие локализации — 53,9%. Всем пациентам после завершения индукции ремиссии в среднем на 40-й день от ее начала проведены курсы консолидации ремиссии по протоколам «AIDA» и «7+3+ATRA». Причиной удлинения интервалов между курсами стали инфекционные осложнения и цитопении. Всем пациентам проводился мониторинг химерного транскрипта *PML/RARa*. Мониторинг МОБ на протоколе «AIDA»: после первого курса индукции ремиссии *PML/RARa* продолжал определяться у 100% больных, после первого курса консолидации не определялся у 20%, после второго и третьего курсов — у 80 и 100% соответственно. Мониторинг МОБ на протоколе «7+3+ATRA»: молекулярная ремиссия была достигнута у 1 (100%) пациентки после третьего курса. В последующем лечение продолжено в соответствии с выбранными протоколами. У всех пациентов, завершивших индукцию ремиссии, в последующем была достигнута молекулярная ремиссия. Рецидивов заболевания до настоящего времени не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, 11 из 13 пациентов с ОПЛ, начавших ПХТ «AIDA» и «7+3+ATRA», достигли молекулярную ремиссию. 2 из 13 пациентов умерли от тяжелой инфекции в период индукции ремиссии. Остальные 11 пациентов находятся в ремиссии на 30.09.2019. Рецидивов зарегистрировано не было.

Коробкин А. В., Кобзев В. В., Пластовец А. И., Коробкин Е. А.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ. ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛАСТЬ. 2005–2018 гг.

ГБУЗ «ЧОКБ»; ФГБОУ ВО «ТГМУ»; ГБУЗ «ЧОМИАЦ»

Введение. Социально-экономическая проблема лейкозов и лимфом актуальна, поскольку требует оценки экономических затрат и распределения ресурсов.

Цель работы. Анализ заболеваемости лейкозами и лимфомами в Челябинской области за 14 лет.

Материалы и методы. Статистические данные ГБУЗ «ЧОМИАЦ» за период 2005–2018 гг. в соответствии с МКБ-Х в расчете на 100 000 населения.

Результаты и обсуждение. Средний показатель общей заболеваемости по рубрикам МКБ-Х С81-96 за 2005–2018 гг. составил 18,5. Минимальное значение 16,5 (575 человек) было в 2014 г., максимальное — 23,0 в 2018 г. (800 человек). Прирост заболеваемости составил 5,8: 2005 год — 17,2; 2018 год — 23,0. Лимфома Ходжкина (С81). Средний показатель заболеваемости ЛХ составил 4,0 за 14 лет. Минимальное значение 2,0 было в 2017 г. (71 человек), максимальное — 6,6 в 2006 г. (230 человек). Средний показатель заболеваемости за период 2005–2010 гг. составил 6,1 (от 5,4 до 6,6), а за период 2011–2018 гг. — 2,5 (от 2,0 до 2,9). Неходжинская лимфома и другие ЗНО лимфоидной ткани (С82-86, С96). Средний показатель заболеваемости составил 4,8 за 14 лет. Минимальное значение — 1,9 в 2008 г. (66 человек), а максимальное — 8,8 в 2018 г. (307 человек). Прирост данного показателя составил 6,3 за 14 лет. Средний показатель заболеваемости за период 2005–2010 гг. составил 2,2 (от 2,5 до 2,2), а за 2011–2018 гг. — 6,7 (от 5,7 до 8,8). Сравнение заболеваемости ЛХ и НХЛ показало «зеркальную» картину, возможно, связанную с диагностическими или регистрационными проблемами. Множественная миелома и иммунопролиферативные новообразования (С88, С90). Средний показатель заболеваемости составил 2,2 за 14 лет. Минимальное значение 1,5 приходилось на 2006 год (51 человек), а максимальное — 3,4 на 2018 год (118 человек). Прирост составил 1,9 за 14 лет. С 2015 г. устойчивый рост заболеваемости. Острый лимфобластный лейкоз (С91.0) — средний показатель заболеваемости составил 1,3 за 14 лет. Без существенного прироста за 14 лет. Хронический лимфолейкоз (С91.1). Средний показатель заболеваемости составил 2,7 за 14 лет. Максимальное значение 3,6 было в 2008 г. (124 человек). Прирост показателя заболеваемости небольшой: 2005 год — 2,2; 2018 год — 2,9. Острые миелоидные лейкозы (С92.0; С93.0; С94.0; С94.2; С94.4; С95.0). Средний показатель заболеваемости составил 1,9 за 14 лет. Максимальное значение было 2,9 в 2018 г. (101 человек). Прирост показателя заболеваемости составил 1,2: 2005 год — 1,7; 2018 год — 2,9. Отмечен устойчивый прирост заболеваемости за последние три года. Хронический миелолейкоз (С92.1–9). Средний показатель заболеваемости составил 1,0 за 14 лет. Прироста показателя заболеваемости практически нет: 2005 год — 1,1; 2018 год — 1,2.

Заключение. Общая заболеваемость по рубрикам МКБ-Х С81-96 увеличилась на 5,8 на 100 000 населения за период 2005–2018 гг. Увеличение общей заболеваемости произошло по рубрикам С90; С88 (увеличение в 2 раза и устойчивый рост заболеваемости за последние 3 года) и группы С92.0; С93.0; С94.0; С94.2; С94.4; С95.0 (на 20% за исследуемый период времени). По остальным нозологическим единицам прироста заболеваемости не выявлено.

Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Гальцева И. В., Звонков Е. Е.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОКОЛА «ЛКМ-2016» У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ БЕЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Адекватный выбор терапии ЛКМ сегодня невозможен без определения мутаций в гене *TP53*. При выявлении TP53+ случаев ЛКМ необходимо рассмотреть вопрос о проведении алло-ТГСК уже на этапах индукции, т.к. медиана ОВ не превышает 1,6 года [C.W. Eskelund, 2017]. Поиск оптимальной терапии у больных ЛКМ TP53- продолжается. Первые позитивные результаты разработанного нами протокола «ЛКМ-2016», включающего 3 этапа терапии: ротацию 4-х курсов RBAC и высоких доз цитарабина, с последующей высокодозной консолидацией (схема CEAM + ауто-ТГСК) и поддерживающей терапией (ритуксимаб 375 мг/м^2 каждые 3 месяца в течение 2-х лет), диктовали необходимость увеличения числа больных и сроков наблюдения для окончательной оценки эффективности и токсичности.

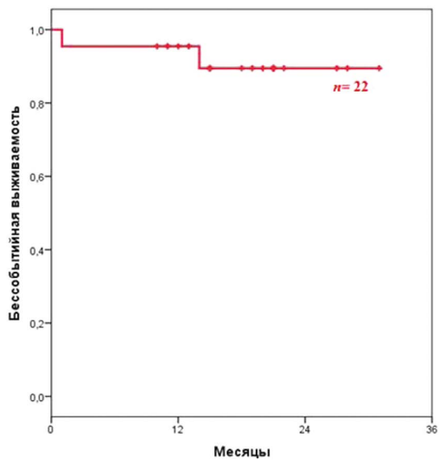
Цель работы. Представить промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016» у больных ЛКМ без мутаций в гене *TP53*.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2019 год в исследование «ЛКМ-2016» было включено 29 больных ЛКМ TP53-. Медиана возраста составила 51 (33–68) год. Классическая/бластоидная морфология = 23/6. Из 20 у 5 пациентов была выявлена высокая экспрессия белка p53 (>50%). У 8 больных комплексный кариотип, у 3 больных — дупликация гена *c-Myc* и у 2 — del 17p. У 1 больного, помимо t(11;14), также были выявлены транслокации t(14;18) и t(3;22). При достижении МРБ негативности (морфология, FISH, проточная цитофлуориметрия, В-клеточная клональность) производился сбор ауто-СКК. ПЭТ/КТ выполнялась после 4 курсов RBAC/RC. Критерием ПР считалось достижение ПЭТ- и МРБ-негативности.

Результаты и обсуждение. У 6/29 больных со спленомегалией (>25 см) в дебюте заболевания была проведена терапия ибрутинибом. При достижении максимальной редукции размеров селезенки, продолжалась ПХТ (протокол «ЛКМ-2016»). Полностью завершил терапию по протоколу «ЛКМ-2016» 21 пациент, продолжают лечение 7 больных. МРБ-негативная ремиссия после 1 курса ХТ была достигнута у 15 больных, после 2 — у 11, после 3 — у 3 пациентов. Среднее количество заготовленных CD34+ клеток — 9,6 × 10^6/кг (2,6–37,7 × 10^6/кг). ПЭТ-негативной ремиссии достигли все пациенты. При медиане наблюдения 11 месяцев (1–26) 20 пациентов остаются в ПР ЛКМ (рис. 1). У 1 больного с del 17p после 2 курсов RBAC/RC с ибрутинибом констатировано рефрактерное течение заболевания, ему проводится терапия по протоколу R-m-NHL-BFM-90 с венетоклаксом и ибрутинибом. На сроке +6 мес после ауто-ТГСК у больного ЛКМ с транслокациями t(11;14), t(14;18) и t(3;22) развился рецидив заболевания. Ему выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора.

Заключение. Режим RBAC/RC продемонстрировал высокую эффективность для больных ЛКМ TP53-. На момент ауто-ТГСК в 95% случаев была достигнута ПЭТ и МРБ-негативная ремиссия. Режим RBAC/RC не сопровождался развитием тяжелых токсических и инфекционных осложнений и не повлиял на сбор ауто-СКК у всех больных. Требуется дальнейшее увеличение числа больных и сроков наблюдения для сравнительной оценки эффективности и токсичности протокола «ЛКМ-2016» и существующих интенсивных схем ПХТ с включением бендамустина и/или без него у больных ЛКМ.

Рис.1 Бессобытийная выживаемость 22 больных ЛКМ *TP53*-.



Королева Д. А., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Бидерман Б. В., Васильева В. А., Попова Н. Н., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Клясова Г. А., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 20% первичных больных и до 50% в рецидиве ЛКМ определяется мутация в гене *TP53* [E. Joffe, ASH, 2019]. В настоящее время излечение больного ЛКМ с мутациями в гене *TP53* возможно только после проведения алло-ТГСК. Интенсивная ПХТ, даже в сочетании с таргетной терапией, дает кратковременный эффект и применяется только как bridge therapy перед алло-ТГСК [Nordic MCL group, 2017]. Согласно официальным рекомендациям алло-ТГСК не рассматривается в первой линии терапии ЛКМ [EBMT, NCCN, 2019], однако почти для 60% больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*+ позволяет достичь длительных МРБ негативных ремиссий и возможно приводит к выздоровлению [R. J. Lin, 2018]. При проведении алло-ТГСК у больных ЛКМ наличие или отсутствие мутаций в гене *TP53*, вид донора (родственный, неродственный полностью совместимый или гаплоидентичный) не влияли на длительную выживаемость и число рецидивов, а также на выживаемость без рецидива и частоту РТПХ [N. Ghosh, 2018; A.S. Kanate, 2016].

Цель работы. Продемонстрировать первый опыт выполнения алло-ТГСК в первой линии терапии у 3 больных *TP53*+ЛКМ.

Материалы и методы. 3 больных *TP53*+ЛКМ.

Результаты и обсуждение. № 1. Б., 44 лет, классический вариант ЛКМ, поражение л/у, селезенки (328 × 117 × 90 мм), склер, к/м, лейкоцитоз — 50,3 × 10^9/л, с комплексным кариотипом, del 13q и 17p, мутацией в 5-м экзоне гена *TP53* (c.377A>C p.Tyr126Cys). Применение ХТ и таргетной терапии позволило достичь лишь стабилизации заболевания. После RIC была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. На +1 месяц достигнуты МРБ — негативная ремиссия и полная донорская химера. При сроке +38 месяцев сохраняется ПР заболевания. № 2. Б., 64 лет, бластоидный вариант ЛКМ, вовлечение л/у, ЖКТ и к/м, с del 17p и мутацией в 7-м экзоне гена *TP53* (c.743G>A p.Arg248Glu). После завершения протокола «ЛКМ-2016» была диагностирована прогрессия заболевания. На фоне терапии ибрутинибом достигнута стабилизация и выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора в RIC. На +2 месяц достигнуты МРБ — негативная ремиссия и полная донорская химера. При сроке +14 месяцев сохраняется ПР заболевания. № 3. Б., 43 лет, бластоидный вариант ЛКМ, поражение л/у, ЖКТ и к/м, с del 17p, транслокацией гена c-Myc, мутацией в 7-м экзоне гена *TP53* (c.742C>T, p.Arg248Trp). После 4 курсов R-BAC/RC достигнута ЧР и выполнена алло-ТГСК в RIC от гаплоидентичного донора. На +1 месяц достигнуты МРБ — негативная ремиссия и полная донорская химера. При сроке +4 месяца сохраняется ПР заболевания.

Заключение. Впервые в проспективном исследовании «ЛКМ-2016» в первой линии терапии выполнена алло-ТГСК 3 больным

с TP53+ЛКМ. Выбор гаплоидентичного донора позволяет сократить сроки выполнения алло-ТГСК и служит хорошей альтернативой при поиске совместимого донора, особенно в условиях крайне агрессивного и резистентного течения TP53+ЛКМ. При небольших сроках наблюдения полученные ПР в неблагоприятной по прогнозу группе больных ЛКМ обнадеживают и дают основания для продолжения исследования. Рационален поиск эффективной индукционной терапии (возможно, сочетанной таргетной) перед алло-ТГСК.

Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Капланов К. Д., Булиева Н. Б., Чубукина Ж. В., Балашова В. А., Сидорова Ж. В., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Грицаев С. В.

ОПЫТ ВКЛЮЧЕНИЯ КАРФИЛЗОМИБА В СОСТАВ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

[1]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; [2]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; [3]Медицинский институт Балтийского федерального университета им. И. Канта

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — стандартная опция лечения больных множественной миеломой (ММ), которым по общесоматическому статусу возможно проведение высокодозной терапии. Эффективность ауто-ТГСК определяется несколькими факторами. Прежде всего, это чувствительность миеломных клеток к ранее проведенной терапии, что во многом зависит от прогностического характера генетических аберраций и отражается в варианте ответа и объеме резидуальных клеток на момент выполнения ауто-ТГСК. Немаловажным является и выраженность циторедуктивного воздействия режима кондиционирования (РК), подразумевающего внутривенное введение мелфалана в дозе 200 или 140 мг/м^2. Включение в состав РК дополнительного(-ых) препарата(-ов) наряду с повторной (тандемной) ауто-ТГСК рассматривается как возможный способ улучшения результатов и, в частности, удлинения периода без прогрессии. Один из перспективных препаратов на включение в состав РК — карфилзомиб, учитывая особенности механизма его действия (необратимый ингибитор протеасом) и эффективность при неблагоприятных хромосомных повреждениях.

Цель работы. Оценить первые результаты пилотного исследования по изучению безопасности и клинико-гематологической эффективности комбинированного РК с включением карфилзомиба при проведении ауто-ТГСК больным ММ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 6 больных ММ в возрасте от 49 до 61 года (медиана 54 года), которым ауто-ТГСК была выполнена в 2019 г. У 5 больных парапротеин был представлен IgG и у одного больного была диагностирована миелома Бенс-Джонса. Частичный (ЧО), очень хороший частичный (ОХЧО) и полный (ПО) ответы были верифицированы у 4, 1 и 1 больных соответственно. Карфилзомиб вводился внутривенно в дозе 20 и 27 мг/м^2 в первый и второй дни соответственно. Ранее никто из больных карфилзомиб не получал. Доза мелфалана была 140 мг/м^2.

Результаты и обсуждение. Медиана времени приживления нейтрофильного ростка составила 12 (12–18) дней и тромбоцитов — 12 (12–16) дней. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (пэгфилграстим) в посттрансплантационном периоде получили 4 больных. Эпизод фебрильной нейтропении зафиксирован у 1 больного. У 2 больных температура тела была субфебрильной, и у 3 больных повышения температуры не было. Двоим больным были назначены трансфузии эритроцитарной взвеси. Тромбоконцентрат в объеме от 1 до 2 доз получили все больные. Длительность пребывания больных в стационаре после выполнения ауто-ТГСК была от 14 до 20 дней, медиана — 16 дней. Кардиотоксических осложнений не было ни у одного из больных. На октябрь 2019 г. длительность периода наблюдения была от 2 до 8 месяцев, медиана 3 месяца. Одна больная умерла от инфекционных осложнений через 2 месяца после ауто-ТГСК. Остальные больные живы. У 2 больных с ЧО через 3 месяца констатировано улучшение качества ответа с достижением ПО и МОБ негативного статуса. У одной больной при контрольном обследовании сохранялся ЧО, в связи с чем были инициированы курсы консолидации по схеме KRD с рекомендацией последующего перевода на поддерживающую терапию леналидомидом. У двух остальных больных через 5 и 8 месяцев после проведения ауто-ТГСК констатирована прогрессия заболевания, которая, вероятно, явилась результатом недостаточного объема поддерживающей терапии в виде значительного удлинения интервала между курсами и/или нерегулярным приемом леналидомида.

Заключение. Первые результаты применения комбинированного РК с включением мелфалана и карфилзомиба свидетельствуют о его приемлемой токсичности и возможности улучшения качества ответа у отдельных больных ММ. Несмотря на отрицательную динамику течения заболевания у ряда больных на фоне неадекватной поддерживающей терапии планируется увеличение дозы мелфалана в составе РК до 200 мг/м^2.

Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В., Грицаев С. В.

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С И БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА РФ»

Введение. Сроки восстановления гемопоэза после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — интегральный показатель, который отражает совокупность факторов. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), назначаемого после инфузии клеточной взвеси, на сроки приживления трансплантата и, соответственно, целесообразность его назначения после ауто-ТГСК неоднозначны.

Цель работы. Изучить влияние пегилированного Г-КСФ на течение посттрансплантационной цитопении у больных с множественной миеломой.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 36 больных ММ в возрасте от 42 до 69 лет, которым в период с января 2018 года по октябрь 2019 года была выполнена ауто-ТГСК. Для 30 больных это была первая и для 6 — повторная ауто-ТГСК. В качестве режима кондиционирования были использованы схемы с мелфаланом в монорежиме (n=24) или в комбинации с тиотепой (n=6) или карфилзомибом (n=6). Ростовой фактор не получали 16 больных (группа 1). Подкожное однократное введение пегфилграстима (Неуластим, Лонквекс) в дозе 6 мг в +4 или +5 дни получили 20 больных (группа 2).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных в группах 1 и 2 была 55,5 (42–61) и 61 (49–69) год соответственно; p=0,006. Первая и повторная ауто-ТГСК были выполнены 15 и 1 больному в группе 1 и 15 и 5 больным из группы 2; p=0,134. Полный и ОХЧО были констатированы у 11 (68,8%) и у 11 (55,0%) больных соответственно; p=0,401. Режим кондиционирования с введением мелфалана в режиме монотерапии (Mel200 и Mel140) назначался 12 больным (75,0%) в группе 1 и 12 больным (60,0%) в группе 2; p=0,343. Сроки приживления нейтрофильного ростка (медиана) в группах 1 и 2 были 13 (10–19) и 11 (9–15) дней соответственно; p=0,006. Различия в количестве больных, у которых были зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, не было: 5 (31,3%) и 6 (30,0%) в группе 1 и 2. В то же время в группе без введения Г-КСФ было меньше больных, у которых в течение всего периода нейтропении температура тела оставалась в пределах нормальных величин: 3 (18,8%) против 7 (35,0%) в группе с введением ростового фактора, p=0,280. Период назначения внутривенных антибиотиков (медиана) был продолжительнее в случаях без назначения Г-КСФ, нежели при его введении: 13 (8–17) и 11 (8–19) дней соответственно; p=0,04. Отсутствие ростовых факторов в составе сопроводительной

терапии было сопряжено с тенденцией к увеличению сроков пребывания больного в стационаре от дня инфузии размороженной клеточной взвеси до выписки: 18 (16–22) и 16 (14–29) койко-дней соответственно; p=0,08. Двум (12,5%) больным из группы без Г-КСФ инъекции ростового фактора были инициированы по причине развития бактериального сепсиса. В этой группе дополнительное введение Г-КСФ было назначено еще 3 больным на +16, +17 и +19 дни соответственно по причине отсутствия надлежащего прироста АЧН.

Заключение. Включение Г-КСФ в состав сопроводительной терапии способствует снижению сроков приживления аутотрансплантата, уменьшению периода назначения системных антибиотиков и сроков пребывания больного в стационаре.

Кострома И. И., Грицаев С. В., Жернякова А. А., Запреева И. М., Чубукина Ж. В., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.

ЗАГОТОВКА АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ БЕЗ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Одной из нерешенных проблем заготовки аутотрансплантата у больных множественной миеломой (ММ) остается планирование сроков проведения первого сеанса лейкоцитафереза. Возможным решением рассматривается режим мобилизации без цитостатиков, что, наряду с прочим, обеспечит снижение токсичности схемы и минимальные сроки заготовки трансплантата.

Цель работы. Оценка мобилизационного потенциала и токсичности схемы с введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафора.

Материалы и методы. Представлены результаты заготовки аутотрансплантата у 6 больных ММ в возрасте от 48 до 66 лет. Статус болезни: очень хороший частичный ответ у 3 больных и частичный ответ у других 3 больных. В предшествующий период все больные получали лечение по схемам с бортезомибом. Леналидомид получали 2 больных. Ростовой фактор назначался в дозе 10 мкг/кг в виде двух ежедневных инъекций в течение четырех последовательных дней. Плериксафор (Мозобаил) вводился подкожно в дозе 24 мг в 23.00 в четвертый день. В 09.00 пятого дня больные получали очередную инъекцию Г-КСФ и в 10.00 инициировали лейкоцитаферез.

Результаты и обсуждение. Во время проведения режима мобилизации осложнений в виде подъема температуры тела и оссалгий, потребовавших назначения наркотических анальгетиков, не было ни у одного больного. Не было зафиксировано изменений биохимических показателей. Количество лейкоцитов в крови перед началом афереза было в диапазоне от 18,1 до 47,9×10^9/л. Содержание CD34+ в 1 мкл периферической крови варьировало от 44 до 417. После однократного сеанса лейкоцитафереза количество заготовленных CD34+ было от 2,3 до 8,94×10^6/кг.

Заключение. Первый опыт применения режима мобилизации без химиопрепаратов у больных ММ свидетельствует о его приемлемой токсичности. Комбинация Г-КСФ с однократным введением мозобаила позволяет заготовить аутотрансплантат в объеме, достаточном для проведения одной и двух трансплантаций. Для определения условий, ассоциированных с успешным проведением мобилизации, и оценки влияния характера предшествующего лечения на мобилизационный потенциал необходимо увеличение количества наблюдений.

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Исинова Г. А., Зарубина К. И., Фидарова З. Т., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЛАРАБИНА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ/РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО Т-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Современная терапия рецидивов и резистентных форм острых Т-клеточных лимфобластных лейкозов/лимфом (Т-ОЛЛ/ЛБЛ) является малоэффективной, долгосрочные результаты лечения не превышают 7% в течение 5 лет. По данным, представленным в литературе, использование неларабина позволяет улучшить результаты терапии у больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Цель работы. Оценить эффективность применения неларабина в сочетании с этопозидом и циклофосфамидом у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ, а также оценить токсичность данной терапии.

Материалы и методы. В исследование с августа 2012 г. по ноябрь 2019 г. было включено 12 больных (6 мужчин и 6 женщин), медиана возраста 23 года (19–41), с рефрактерным течением Т-ОЛЛ-4 больных и 8 больных с рецидивом заболевания. Т-I вариант — у 1 больного, Т-II вариант — у 7, Т-III вариант — у 1, Т-IV вариант — у 1, лейкоз со смешанным иммунофенотипом — у 2. Выполнены от 1 до 3 курсов химиотерапии, включавших неларабин 650 мг/м^2 (с 1 по 5-й день), этопозид 100 мг/м^2 и циклофосфамид 440 мг/м^2 (с 8 по 12-й день). Всем больным, которые достигли полную ремиссию (ПР), была проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Оценку осложнений (количество дней гранулоцитопении, частоту развития нейротоксичности и инфекционных осложнений) проводили после каждого курса химиотерапии.

Результаты и обсуждение. ПР после 1–2 курсов химиотерапии была достигнута у 7 (58,3%) из 12 больных. Всем 7 больным, достигшим ПР, была выполнена алло-ТГСК. У 3 (42,8%) из 7 больных после алло-ТГСК диагностирован ранний рецидив заболевания, и у 1 (14,2%) из 7 — поздний рецидив. Один из 7 больных в ПР

Рисунок 1. Общая пятилетняя выживаемость больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ, которым проводилась терапия «неларабин, этопозид, циклофосфамид"

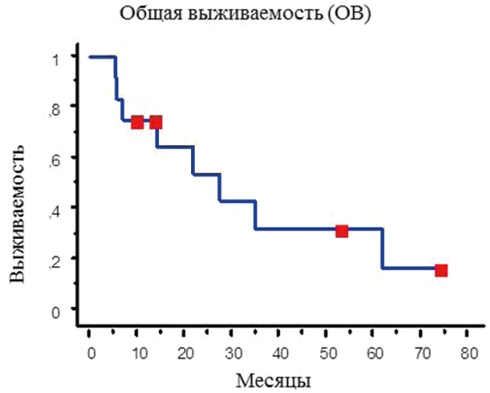


Таблица 1. Частота развития инфекционных осложнений после каждого курса терапии «неларабин, циклофосамид, этопозид»

Осложнения	После 1 курса (*n* = 12)	После 2 курса (*n* = 8)		После 3 курса (*n* = 4)
		6 больных в ПР	2 больных с рефрактерным течением	
Пневмония	3 (25%)	-	1 (50%)	1 (25%)
Парапроктит	4 (33,3%)	-	1 (50%)	1 (25%)
Стоматит	6 (50%)	2 (33,3%)	1 (50%)	2 (50%)
Вирусная инфекция	5 (41,6%)	4 (66,6%)	-	1 (25%)
Фебрильная нейтропения	5 (41,6%)	5 (83,3%)	1 (50%)	1 (25%)
Гепатолиенальный кандидоз	1 (8,3%)	-	-	-
Инвазивный аспергиллез легких	2 (16,6%)	-	-	-
Сепсис	2 (16,6%)	-	-	-
Некротическая энтеропатия	3 (25%)	-	-	-
Катетер-ассоциированная инфекция	-	-	-	1 (25%)

умер от инфекционных осложнений. И только 3 больных живы при медиане наблюдения 20 месяцев (5–25) после алло-ТГСК. Общая выживаемость (ОВ) составила 16% в течение 5 лет от момента диагностики рецидива заболевания (рис. 1). Среди токсических осложнений после каждого курса у всех больных отмечали развитие миелотоксического агранулоцитоза (МТА): медиана количества дней МТА после 1 курса — 5–51 день, после 2-го — 7–49 и после 3-го курса — 14–18. Инфекционные осложнения наблюдались у всех больных после каждого курса терапии (таблица 1). Нейротоксичность в виде периферической полинейропатии была зарегистрирована у 5 (41,6%) из 12 больных, причем у 4 из них ее отмечали после каждого курса, а у 1 токсичность неларабина проявилась только на 3-м курсе терапии в виде эпилептического припадка, с непроизвольным мочеиспусканием.

Заключение. Применение неларабина для лечения резистентных форм/рецидивов Т-ОЛЛ позволяет достичь ПР заболевания в 58,3% случаев и выполнить алло-ТГСК. Однако долгосрочные результаты не столь оптимистичны — ОВ в течение 5 лет составляет 16%.

Кочкарева Ю. Б., Виноградова О. Ю., Иванова В. Л., Маркова Е. Е., Черников М. В., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Новицкая Н. В., Лазарев И. Е., Аршанская Е. Г., Ларина Ю. В., Шихбабабаева Д. И., Кудрявцева О. А., Птушкин В. В.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОМАЛИДОМИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В МОСКОВСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ГКБ ИМ. С. П. БОТКИНА

ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии; НИОЗИММ ДЗ г. Москвы

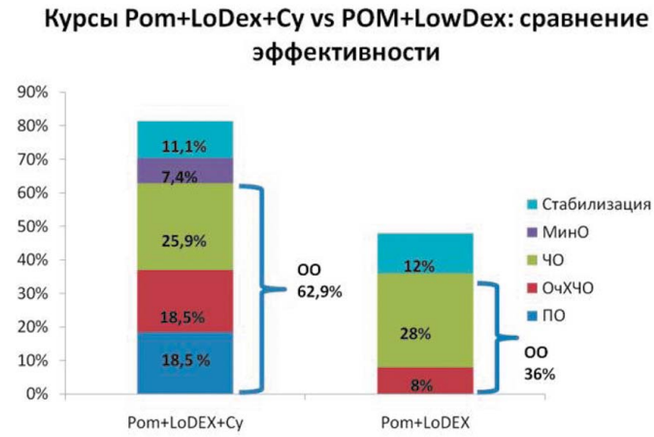
Введение. Лечение пациентов множественной миеломой (ММ) и двойной рефрактерностью является трудной задачей для гематолога, в том числе из-за накопленной токсичности. Препарат помалидомид позволяет рассчитывать на успех хотя бы у части пациентов в этой сложной ситуации.

Цель работы. Оценить собственный опыт использования схем терапии с помалидомидом, оценить эффективность и безопасность схем терапии: помалидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона и помалидомид в сочетании с дексаметазоном и циклофосфаном у больных рефрактерной рецидивирующей ММ в практике Московского гематологического центра (МГЦ) ГКБ им С. П. Боткина в рамках ведения регистра.

Материалы и методы. В регистре МГЦ 4 324 пациента, лечение помалидомидом из них проводилось 52 пациентам с диагнозом рефрактерной рецидирующей ММ. В исследование включено 2 группы: 1-я группа — 25 пациентов, получивших терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона. Первоначальные результаты позволили убедиться в приемлемой токсичности терапии помалидомидом с низкими дозами дексаметазона, и во второй проспективной части исследования препарат был скомбинирован с циклофосфамидом (400 мг в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла). 2-я группа — 27 пациентов, получивших терапию помалидомидом в сочетании с дексаметазоном и циклофосфаном. Группы были сопоставимы. Медиана возраста в 1-й группе составила 60 лет (41–77 лет), пациенты получили от 2–8 линий терапии (медиана 4 линии). Мужчин было 16 (65%) и женщин 9 (36%). Преобладала ММ с секрецией парапротеина G у 19 пациентов (76%). Медиана возраста во 2 группе составила 61 год (37–73 лет), пациенты получили от 2–6 линий терапии (медиана 4 линии). Было 18 мужчин (67%) и 9 женщин (33%). Преобладала ММ с секрецией парапротеина G у 15 пациентов (55,5%).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе пациентов общий ответ составил 36%, ОчХЧО 8%, ЧО 28%, прогрессия заболевания зафиксирована у 24%, медиана длительности ответа 5,5 месяца (от 2 до 8 мес). Во 2-й группе пациентов общий ответ составил 62,9%, ПО или сПО у 18,5%, ОчХЧО — 18,5%, ЧО — 25.9%, прогрессия заболевания зафиксирована у 18,5%, медиана длительности ответа 11,5 месяца (от 3 до 24 мес). Профиль токсичности относительно благоприятный, с развитием гематологических и инфекционных осложнений как наиболее распространенных побочных действий. В 1-й группе гематологическая токсичность 3-й степени наблюдалась у 8% пациентов анемия, у 8% нейтропения, во 2-й группе — анемия у 14,8%, тромбоцитопения у 14,8%, нейтропения у 18,5% пациентов.

Заключение. Комбинация помалидомид — циклофосфан-дексаметазон обеспечивает более высокий ответ на терапию у пациентов рефрактерной рецидивирующей ММ. Пероральная форма обеспечивает возможность применения ее у амбулаторных пациентов. Использование данной схемы в условиях рутинной клинической практики показало ее эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать ее применение.



Кочкарева Ю. Б., Маркова Е. Е., Иванова В. Л., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛОТУЗУМАБА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В МОСКОВСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ГКБ ИМ С. П. БОТКИНА

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии; [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Подавляющее большинство пациентов с множественной миеломой (ММ) рецидивируют после начального эффекта терапии. Лечение рецидивов пожилых и ослабленных пациентов — достаточно трудная задача. Большинство препаратов второй линии токсичны. Моноклональное антитело с двойным механизмом действия элотузумаб обладает минимальной гематологической токсичностью. Данных по применению в реальной клинической практике у пожилых и ослабленных пациентов немного.

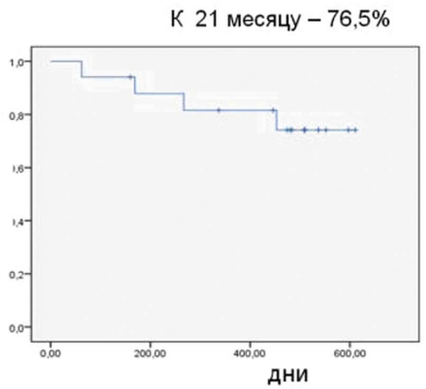
Цель работы. Проанализировать результаты применения схемы терапии элотузумаб–ленадидомид–дексаметазон (эффективность и безопасность) у больных рецидивирующей ММ в практике Московского гематологического центра ГКБ им С. П. Боткина.

Материалы и методы. Для анализа использовались амбулаторные карты 17 пациентов (9 мужчин и 8 женщин) с диагнозом рецидирующей ММ. Медиана возраста составила 62 года (от 42 до 71 года), пациенты получили от 1-3 линий терапии (медиана 2 линии). Причины перевода на терапию элотузумаб–леналидомид: рефрактерность к предыдущему лечению — у 3 (18%) пациентов, рецидив заболевания — у 14 (82%). Высокий цитогенетический риск у 6 (35%) пациентов.

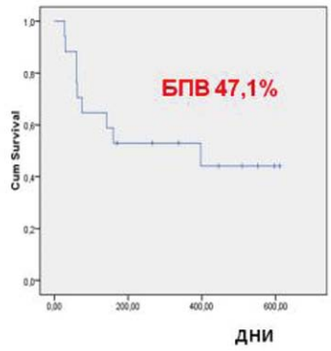
Результаты и обсуждение. Общий ответ составил 47%, ПО у 11,7%, ОчХЧО у 11,7%, ЧО 23,5%, МинО в 11,7%, прогрессия зафиксирована у 41,1%, медиана длительности ответа 9 месяцев (от 1 до 24 мес). В подгруппе пациентов, получавших элотузумаб, леналидомид, дексаметазон в качестве второй линии терапии (8 (47%) пациентов), общий ответ составил 75%, ПО у 25%, ОчХЧО 25%, ЧО 25%, прогрессии заболевания в данной подгруппе не наблюдалось. Медиана ответа составила 14 мес (от 5 до 20 мес). Беспрогрессивная выживаемость в общей группе пациентов к 21 месяцу 47,1%, 5 случаев прогрессии зафиксированы в первые 2 месяца терапии, в одном случае — рост экстрамедулярного очага, в 4 — рост уровня парапротеина. Еще 2 случая прогрессии зафиксированы через 8 и 13 месяцев терапии на фоне полного иммунохимического ответа, рост экстрамедуллярного очага. 5 (29,4%) пациентов продолжают лечение без прогрессии более 20 месяцев. Общая выживаемость к 21 месяцу 76,5%. Профиль токсичности относительно благоприятный, с развитием гематологических и инфекционных осложнений как наиболее распространенных побочных действий

Заключение. Элотузумаб, леналидомид и дексаметазон — высокоэффективная схема для лечения рецидивирующей множественной миеломы, особенно в качестве второй линии. Использование данной схемы в условиях рутинной клинической практики показало ее эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать ее применение.

Общая выживаемость



Беспрогрессивная выживаемость



К 21 мес - 47,1%
5 пациентов продолжают лечение без прогрессии > 20 месяцев

Случаи прогрессии - 7.
5 в течение первых 2 циклов:
1 – локальный рост экстрамедуллярного очага
4 – рост парапротеина

2 - рост экстрамедуллярного очага через 8 мес и 13 мес терапии по фоне ПО

Кузнецова П. И., Меликян А. Л., Раскуражев А. А., Танашян М. М.

ОЧАГОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — патология крови, сопровождающаяся высоким риском тромбо-геморрагических осложнений. Одной из мишеней тромботических осложнений является головной мозг, поражение которого ведет к развитию острой или хронической цереброваскулярной патологии.

Цель работы. Оценка нейровизуализационной картины головного мозга при Ph-негативных МПЗ, а также ее связь с различными биомаркерами крови.

Материалы и методы. Общее количество обследованных больных — 104 пациента в возрасте от 20 до 58 лет с подтвержденным диагнозом Ph-негативное МПЗ, а также признаками цереброваскулярной патологии. Проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, МР-ангиографию, МР-веносинусографию. Исследовались лабораторные показатели: коагулологические, гемореологические, гемостазиологические.

Результаты и обсуждение. По данным МРТ в 20% случаев выявлялись постинфарктные изменения вещества головного мозга (7 с полушарными инфарктами на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы, 14 инфарктов корковой локализации). В 36% случаев выявлялись очаговые изменения вещества головного мозга, преимущественно сосудистого генеза, без клинического звучания — «немые» очаги. При МР-ангиографии в 20% случаев выявлены различные варианты строения сосудистой системы головного мозга. При МР-веносинусографии в 23% случаев отмечалась асимметрия кровотока по поперечным и сигмовидным синусам, тромбозы венозных синусов развились в 12% случаев. Обнаружена корреляция очаговых изменений головного мозга с увеличением уровня таких показателей, как: гемоглобин, тромбоциты, гематокрит, фибриноген, фибринолитическая активность.

Заключение. Описаны частота и характер нейровизуализационных изменений вещества головного мозга у пациентов с МПЗ. Особенности ангионеврологической картины у больных с МПЗ заключаются в том, что некоторые очаги поражения мозга не выявляются клинически и протекают асимптомно либо под маской основного гематологического заболевания.

Кузнецова С. А., Обухова Т. Н., Сурин В. Л., Мангосарова Я. К., Кравченко С. К., Абрамова Т. В., Гребенюк Л. А., Сергеева А. М., Пшеничникова О. С.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ *CIITA* У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к агрессивным лимфопролиферативным заболеваниям, составляет 2–4% неходжкинских лимфом. В 40% случаев ПМВКЛ встречаются перестройки гена активатора МНС класса II — *CIITA*. В результате нарушений *CIITA* происходит снижение экспрессии белка и поверхностной экспрессии МНС класса II, что приводит к отсутствию адаптивного клеточного иммунитета, направленного на клетки опухоли.

Цель работы. Охарактеризовать спектр цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений *CIITA* у больных с ПМВКЛ.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 39 пациентов с диагнозом ПМВКЛ, из них 10 мужчин и 29 женщин в возрасте от 21 до 62 лет (медиана возраста — 32 года), которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2007 по 2019 год. В качестве материала для исследования использовали образцы биоптата опухоли средостения. Секвенирование по Сэнгеру выполняли

36 пациентам. Для анализа генетических аберраций были выбраны две области гена *CIITA*: первый экзон и прилегающий к нему участок интрона 1 (983 пн) и следующий фрагмент интрона 1, содержащий промотор IV и альтернативный экзон 1 (1104 пн). FISH-исследование с ДНК зондом для выявления хромосомных нарушений с вовлечением локуса гена *CIITA*/16p13.13(CIITA Breakapart Probe Cytocell, UK) проведено 24 из 39 больных. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) выполнено 17 из 39 больных.

Результаты и обсуждение. По результатам секвенирования у 3 (8,3%) из 36 больных выявлены мутации, нарушающие функцию гена *CIITA*, микроделеция в экзоне 1, делеция донорного сайта сплайсинга и нуклеотидная замена в этом же сайте, причем только одно из этих нарушений сочеталось с гипермутагенезом. Множественные соматические вариации в интроне 1 были обнаружены у 21 больного (58,3%): в 11 (52,4%) случаях — делеции и SNVs; в остальных 10 (47,6%) только SNVs. В 13 из 21 случая нарушения затрагивали промотор IV и/или альтернативный экзон 1. По данным FISH у 5 (20,8%) из 24 больных выявлена транслокация гена *CIITA*, у 5 (20,8%) один дополнительный сигнал от локуса гена *CIITA*/16p13.13 (трисомия 16 или дупликация 16p13.13/CIITA). По данным СЦИ у 7 (41,2%) из 17 пациентов выявлен комплексный кариотип. При сопоставлении результатов, полученных разными методами, показано, что у 8 из 10 пациентов с хромосомными аберрациями, обнаруженными при FISH-исследовании, наблюдался гипермутагенез, у 3 (37,5%) из них в сочетании с комплексными нарушениями кариотипа. Из 8 больных, у которых наблюдалась прогрессия заболевания, в 4 случаях выявлено нарушение функционально значимых участков интрона 1, в одном случае мутация в экзоне 1 и в одном случае транслокация гена *CIITA*.

Заключение. Кариотипирование ни в одном случае не выявило нарушений в локусе 16p13. С помощью молекулярно-генетических методов исследования определены различные соматические вариации в гене *CIITA*, затрагивающие его функционально важные участки, что представляет интерес для дальнейшего изучения биологии опухоли и определения связи нарушений *CIITA* с клиническим течением заболевания.

Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Терешина О. В., Данилова О. Е., Наумова К. В., Косякова Ю. А., Хайретдинов Р. К., Степанова Т. Ю., Мордвинова Е. В.

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

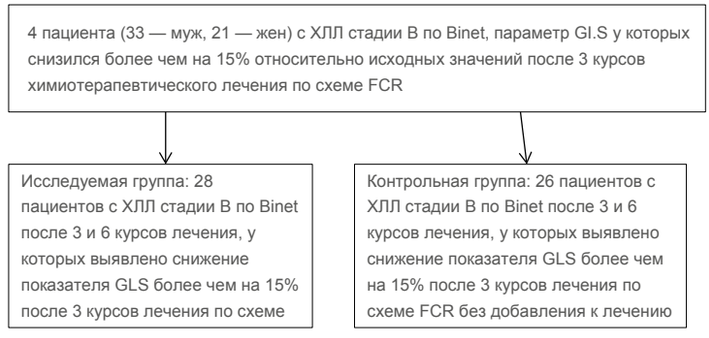
Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее распространенный вариант лейкозов у взрослых. Абсолютное большинство заболевших — пациенты старшей возрастной группы, и 46% из них имеют значимую сопутствующую патологию еще до начала химиотерапевтического лечения. В связи с этим выявление и коррекция осложнений химиотерапии по отношению к сердечно-сосудистой системе очень актуальны. В последние годы большее внимание заслуживают методы, позволяющие верифицировать субклиническое снижение функции левого желудочка (ЛЖ), среди них оценка глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS).

Цель работы. Выявить нарушения сократительной функции ЛЖ у пациентов с ХЛЛ и оценить эффективность кардиопротективной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 54 пациента (мужчин — 33, женщин — 21), со средним возрастом 63,2±3,9 года с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet. Пациентам была проведена 3D-эхокардиография (ЭхоКГ) и speckle-tracking ЭхоКГ исходно, после завершения 3 и 6 курсов химиотерапии по схеме FCR. После 3-го курса FCR пациенты были разделены на группы: исследуемая (28 пациентов), у которых обнаружено снижение GLS на 15% и более и к лечению был добавлен кардиопротектор (эналаприл 5 мг 2 раза в сутки), и контрольная (26 пациентов) — без добавления эналаприла или других препаратов, обладающих кардиопротективным действием (рис. 1).

Результаты и обсуждение. До начала лечения больные в обеих группах были однородны по параметрам систолической функции ЛЖ, правого желудочка и диастолической функции, все показатели находились в пределах нормы. После завершения 3 курсов лечения по схеме FCR мы отметили относительное снижение GLS на 16,92±0,98 и 16,11±0,73 в исследуемой и контрольной группах соответственно, (p=0,768), при условии, что патологическим считается снижение GLS на 15% и более, что прогнозирует развитие кардиотоксичности. Показатели фракции выброса (ФВ ЛЖ) после 3-го курса терапии оставались в пределах нормы. После 6 курсов лечения было выявлено достоверное различие GLS и его относительного снижения (p<0,001) в группах, в исследуемой группе он составил -16,91±0,74 (относительное снижение — 0,35±0,28), в контрольной — -13,85±0,55 (относительное снижение — 17,58±1,23). После 6 курсов лечения в группе контроля у 6 пациентов (23%) мы зафиксировали развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% при значении менее 53%), в исследуемой группе кардиотоксичность не была диагностирована (p=0,002).

Заключение. Патологическое снижение GLS позволяет идентифицировать сократительную дисфункцию ЛЖ на субклинической стадии и прогнозирует развитие кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе применения режима FCR. Добавление к лечению эналаприла на стадии субклинической дисфункции миокарда позволяет предотвратить развитие кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ, и это согласуется с данными действующих рекомендаций по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности.



Кумскова М. А., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лаврова П. С., Орел Е. Б., Горгидзе Л. А., Яструбинецкая О. И., Двирнык В. Н., Васильев С. А., Зозуля Н. И.

ТРОМБАСТЕНИЯ ГЛАНЦМАНА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбастения Гланцмана (ТГ) — редкая наследственная патология тромбоцитарного звена гемостаза. ТГ формируется в результате дефицита или дисфункции гликопротеина IIbIIIa (GpIIbIIIa), вследствие чего у пациентов нарушена связь тромбоцитов с фибриногеном и фактором Виллебранда. По опубликованным данным, основным клиническим проявлением является геморрагический синдром микроциркуляторного типа. Выделяют 3 типа ТГ в зависимости от дефицита GpIIbIIIa: 1-й тип < 5%, 2-й тип — 5–20%,

3-й тип — нормальное или сниженное количество GpIIbIII при его функциональной недостаточности.

Цель работы. Оценить особенности клинического течения ТГ.

Материалы и методы. Больным с установленным типом ТГ при обращении была проведена оценка кровоточивости (ОК) по шкале ISTH-BAT, модифицированной в соответствии с национальными рекомендациями. Нормальные значения шкалы ISTH-BAT у женщин 0–5, у мужчин 0–3. Всего было обследовано 17 больных в возрасте от 13 до 62 лет (медиана — 27), среди них 5 мужчин и 12 женщин. Из 17 больных с ТГ 9 пациентов было с ТГ 1-го типа, 6 пациентов с ТГ 2-го типа и 2 пациентов с ТГ 3-го типа.

Результаты и обсуждение. У 100% больных отмечалось превышение нормальных значений ОК. Медиана ОК в общей группе больных с ТГ — 19 баллов (7–29): 21,5 (12–29) — у женщин, 14 (7–23) — у мужчин. Медиана ОК в группе ТГ 1-го типа была выше, чем у больных с ТГ 2-го и 3-го типов: 22 (11–29), 13 (7–24), 13,5 (8–19) балла соответственно. Во всех группах клинические проявления были схожими, но имели различную тяжесть течения. Данные представлены в таблице 1.

Заключение. Течение ТГ характеризуется геморрагическим синдромом по микроциркуляторному и смешанному типам. Типичными клиническими проявлениями при ТГ являются кожный геморрагический синдром (100% случаев), кровотечения при порезах и легких травмах (94%), менорргии (91%), носовые кровотечения (88%). Больным с ТГ требуется проведение специфической гемостатической терапии (СГТ): при гемартрозах (100%), при развитии послеродовых кровотечений (75%), при проведении малых и больших оперативных вмешательств (70%), желудочно-кишечных кровотечениях (67%), носовых кровотечениях (46%) и менорргиях (45,4%). Отличительной характеристикой фенотипа ТГ 1-го типа является развитие гемартрозов крупных суставов и необходимость проведения СГТ у 83,3% пациенток при менорргиях.

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений в зависимости от типа ТГ

Клинические проявления/тип ТГ	ТГ, все типы	ТГ 1 тип	ТГ 2 тип	ТГ 3 тип
Носовые кровотечения	88%	100%	100%	0%
СГТ	46%	55,6%	33,3%	0%
Экхимозы	100%	100%	100%	100%
СГТ	5,8%	0%	16,7%	0%
Кровотечения при порезах	94%	100%	100%	50%
СГТ	6,25%	0%	16,7%	0%
Межмышечные гематомы	82,4%	88,90%	66,70%	100%
СГТ	14,3%	25%	0%	0%
Кровотечения из слизистых	100%	100%	100%	100%
СГТ	12%	22,2%	0%	0%
Желудочно-кишечные кровотечения	17,6%	22,2%	16,6%	0%
СГТ	67%	50%	100%	0%
Гематурия	5,9%	11,1%	0%	0%
СГТ	0%	0%	0%	0%
Удаление зубов	58,8%	66,7%	50%	50%
СГТ	70%	83,3%	33,3%	50%
Хирургическое лечение	41%	55,6%	16,6%	50%
СГТ	71,4%	60%	100%	50%
Менорргии	91,6%	100%	80%	100%
СГТ	45,4%	83,3%	0%	0%
Послеродовое кровотечение	33.3%	33,3%	40%	0%
СГТ	75%	100%	50%	0%
Гемартрозы	11,8	22,2%	0%	0%
СГТ	100%	100%	0%	0%
Кровоизлияние в ЦНС	0%	0%	0%	0%

СГТ — специфическая гемостатическая терапия — трансфузии компонентов крови и/или введение элтаког альфа (активированного)

Куркина Н. В., Чегодаева Л. В., Горшенина Е. И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИБРУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА И ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»;
ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», Саранск, Россия

Введение. Существуют значительные трудности при лечении больных с рецидивирующими/рефрактерными формами хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), аутоиммунными гемолитическими осложнениями, а также у больных в группе высокого риска, что приводит к неблагоприятному прогнозу. Более всего изучена и доказана связь между рефрактерностью и делецией 17p и мутациями гена *TP53*. Применение препарата из группы ингибитора Брутонкиназы — Ибрутиниб позволяет преодолеть химиорезистентность, не ухудшая качество жизни пациентов.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность и переносимость Ибрутиниба при лечении больных в группе высокого риска и химиорезистентных пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Материалы и методы. Под наблюдением находятся 3 пациента (2 женщины и 1 мужчина) ХЛЛ с продвинутыми стадиями заболевания (III–IV стадии по Rai, B/C стадии по Binet). Диагноз установлен на основании морфологического, иммунологического исследования крови и костного мозга. Всем больным проводилось цитогенетическое исследование с целью определения факторов неблагоприятного прогноза. Все пациенты получали несколько курсов химиотерапии (от 9 до 14 курсов), включающие флударабин-содержащие схемы, а также режимы иммунохимиотерапии с моноклональными антителами (ритуксимаб) и бендамустином. Медиана времени до прогрессии 8 месяцев (от 6 до 14 месяцев). По жизненным показаниям, с учетом неблагоприятного прогноза всем пациентам была назначена терапия Ибрутинибом в дозе 420 мг в сутки. Эффективность терапии оценивали как полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию и прогрессию заболевания. Кроме того, фиксировали возможные побочные эффекты и осложнения, возникающие на фоне приема препарата.

Результаты и обсуждение. У двух пациентов цитогенетические аномалии (делеция 17p/мутации гена *TP53*) не отмечались, но имела место вторичная химиоиммунорезистентность, быстрая прогрессия опухолевого процесса и наличие аутоиммунных гемолитических кризов. У одной пациентки ХЛЛ высокого риска (выявлена делеция 17p13) также отмечался постоянно рецидивирующий гемолиз эритроцитов. Эффект отмечался в среднем через 5–6 месяцев от начала приема Ибрутиниба. У всех пациентов достигнута частичная ремиссия, купированы аутоиммунные осложнения. Переносимость Ибрутиниба удовлетворительная. Среди нежелательных явлений отмечались инфекционные осложнения со стороны дыхательных путей (обострение фарингита, бронхита, ОРВИ) и рецидивы герпетической инфекции, у одной пациентки отмечались геморрагические проявления (петехии 1 степени), которые не требовали отмены препарата или редукции дозы. Признаки гематологической токсичности не выявлялись. Транзиторный лимфоцитоз является частым проявлением на фоне приема препарата и не ограничивает продолжение терапии.

Заключение. Ибрутиниб показал высокую эффективность при лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза у пациентов группы высокого риска, достижение быстрого ответа, хорошую переносимость и низкую степень токсичности.

Куркина Н. В., Вишнякова А. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА У БЛИЗКИХ РОДСТВЕННИКОВ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;
ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», Саранск, Республика Мордовия

Введение. Болезнь Гоше — это частая форма наследственных ферментопатий, которая наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. К развитию заболевания приводит наследственный дефицит активности кислой β-глюкозидазы (глюкоцереброзида-

зы) — лизосомного фермента, участвующего в распаде продуктов клеточного обмена веществ. Накопление в цитоплазме макрофагов нерасщепленных продуктов обмена способствует продукции этими клетками провоспалительных цитокинов, аутокринной стимуляцией моноцитопоэза. Все это приводит к гепатоспленомегалии, поражению костно-суставной системы, инфильтрации макрофагами легких, костного мозга и развитию цитопенического синдрома.

Цель работы. Представить клинический случай выявления болезни Гоше I типа у родных сестер и оценить эффективность заместительной ферментной терапии (ЗФТ).

Материалы и методы. Под наблюдением гематолога находятся две женщины — родные сестры 70 лет и 59 лет, у которых был подтвержден диагноз болезни Гоше I типа в 2008 г., после чего назначена заместительная ферментная терапия (ЗФТ) имиглюцеразой.

Результаты и обсуждение. У старшей сестры в 1987 г. был диагностирован хронический вирусный гепатит С, по поводу которого она получала консервативную терапию. Через 15 лет наблюдения стали отмечаться проявления специфического поражения костно-суставной системы (структурная перестройка в виде остеопороза метафизарных отделов бедренных, большеберцовых костей; дистальные отделы диафизов бедренных костей умеренно расширены). Отмечалась спленo- и гепатомегалия с признаками цирроза печени, портальной гипертензии II–III ст., печеночная недостаточность II–III ст., нарастала иммунная цитопения. Морфологическое исследование костного мозга позволило выявить клетки Гоше. Диагноз окончательно подтвержден по результатам энзимодиагностики в феврале 2008 г. Дата начала ЗФТ имиглюцеразой 30 ед/кг/введение — сентябрь 2008 г., в настоящее время доза составляет 800 ЕД/введение. У младшей сестры во время беременности в 1985 году была впервые выявлена гепатоспленомегалия, миокардит, которые расценены как картина системной красной волчанки, серонегативной. В течение 1,5 года получала лечение преднизолоном 60 мг/день с постепенным снижением дозы. В 1987 г. диагноз СКВ был снят, тогда же перенесла острый гепатит А, сопровождавшийся сильными болями в костях с неэффективностью применения НПВС. С этого времени наблюдалась с диагнозом хронического гепатита, с 2007 года — исход в цирроз печени. В феврале 2008 г. в связи с выявлением у родной сестры пациентки болезни Гоше проведен пересмотр мазков костного мозга — обнаружены клетки Гоше. Диагноз болезни Гоше был верифицирован с помощью энзимодиагностики. Дата начала ЗФТ — январь 2009 г. (4000 ЕД/месяц), с 2014 г. и по настоящее время доза составляет 800 ЕД/введение.

Заключение. На фоне проводимой ЗФТ отмечается нормализация показателей гемограммы, сохраняется умеренная гепатоспленомегалия без признаков гиперспленизма. Более раннее назначение ЗФТ способствует стабильному течению заболевания, отсутствию прогрессии и осложнений.

Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Кривова С. П., Гриценко Т. А., Куртова А. И., Давыдкин И. Л.

РЕЦИДИВЫ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В настоящее время длительный прием непрямых антикоагулянтов, новых пероральных антикоагулянтов является выбором у пациентов с доказанной тромбофилией для профилактики и лечения венозных тромбозов. В ряде случаев у пациентов случаются рецидивы тромбозов даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии или терапии антиагрегантами, например при уровне международного нормализованного отношения 2,0–3,0 на фоне приема варфарина.

Цель работы. Выявить причины рецидивирующих тромбозов на фоне приема пероральных антикоагулянтов и возможности дополнительных методов лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 10 человек с доказанной наследственной или приобретенной тромбофилией. У всех больных в анамнезе были тромбозы глубоких вен нижних конечностей, мезентериальные тромбозы, тромбоэмболии легочной артерии. Возраст больных составил 38,8 года. Из них 4 человека с гетерозиготной мутацией Лейден, 3 человека с гетерозиготной мутацией протромбина, 1 человек с дефицитом протеина С, 1 человек с избытком VIII фактора свертывания крови, 1 человек с эссенциальной тромбоцитемией. Семейный анамнез тромбозов удалось выявить у 3 человек. Все пациенты получали терапию оральными антикоагулянтами в адекватных терапевтических дозировках: 8 человек принимали варфарин (средний уровень МНО — 2,3), 2 человека — ривароксабан в суточной дозе 20 мг. Сроки приема антикоагулянтов 4,2 года.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов наступили повторные тромботические события: у 7 человек — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 3 пациентов — тромбоз подключичной вены и большой подкожной вены бедра. При дообследовании системы гемостаза были выявлены изменения, ранее у пациентов не диагностированные: антифосфолипидный синдром у 1 пациента, избыток гомоцистеина у 2 пациентов, избыток фактора VIII у 3 пациентов, избыток фактора Виллебранда у 2 пациентов, избыток ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у 2 пациентов, у 2 пациентов выявлена гиперагрегация тромбоцитов. У 8 пациентов были выявлены сочетанные изменения системы гемостаза. С учетом полученных результатов в качестве дополнительных методов лечения применялись: плазмаферез при избытке факторов свертывания или при выявлении антифосфолипидных антител, дополнительное назначение антиагрегантов при гиперагрегации тромбоцитов, фолиевая кислота в повышенных дозах при гипергомоцистеинемии, коррекция дозы циторедуктивной терапии у пациента с эссенциальной тромбоцитемией.

Заключение. Таким образом, прием пероральных антикоагулянтов не исключает рецидивы тромбоэмболических осложнений. При тромбозах на фоне антикоагулянтной терапии необходим поиск дополнительных факторов риска данных состояний. Возможности сочетанной терапии тромбозов индивидуальны и зависят от выявленных нарушений.

Куртов И. В., Осадчук А. М., Фатенкова Е. С., Куртова А. И., Давыдкин И. Л.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день большое значение в первичном бесплодии неясного генеза и при привычном невынашивании беременности принадлежит тромбофилиям, обусловленным нарушениями в системе фибринолиза. В настоящее время низкомолекулярные гепарины, а также другие способы лечения гиперкоагуляционного синдрома широко используются в терапии данных пациенток.

Цель работы. Целью нашего исследования было определение возможности применения сулодексида при планировании беременности в естественном цикле или при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) у женщин с первичным бесплодием и патологией системы фибринолиза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 32 женщины с гиперкоагуляционным синдромом, диагностированным по повышению уровня D-димера и/или растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в крови. Сроки первичного бесплодия составили от 2 до 8 лет. Были исключены из исследования женщины с хромосомными аберрациями, анатомическими дефектами и тяжелыми эндокринными расстройствами, также был исключен мужской фактор бесплодия. Методы исследования включали определение показателей гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, тромбиновое время, уровень протеина С, протеина S,

антитромбина III, плазминогена, содержание фактора VIII, фактора Виллебранда, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов под действием индукторов, таких как АДФ и коллаген, уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, гомоцистеин, D-димер, РФМК. Методом полимеразной цепной реакции выявляли генетические полиморфизмы свертывания крови: полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т, G20210A гена протромбина, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1, FV* Лейден Arg506Gln. Анализ данных проводили с использованием непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение. При исследовании системы гемостаза у 28 больных (87,5%) выявлен полиморфизм ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, из которых у 23 — гомозиготный вариант. Достоверное увеличение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (p=0,000005) было выявлено у 20 пациенток. Достоверное замедление Хагеман-зависимого фибринолиза выявлено у 16 человек. Все пациентки с гиперкоагуляционным синдромом использовали в комплексном лечении сулодексид внутрь в естественном цикле, в течение не менее 2–3 циклов или до проведения ЭКО. Сулодексид назначался в дозировке 250ЛЕ 2 раза в день внутрь, утром и вечером. Уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа на фоне лечения снизился до нормы (p<0,05) у 15 пациенток. Из 32 женщин, включенных в исследование, у 3 с нарушением в системе фибринолиза наступила беременность в естественном цикле в течение первых 3 курсов терапии, в дальнейшем закончившаяся рождением здоровых детей.

Заключение. Таким образом, нельзя исключить роль системы фибринолиза как возможную причину первичного бесплодия. Применение сулодексида на этапе прегравидарной подготовки, при исключении других причин бесплодия, способствует в ряде случаев наступлению беременности в естественном цикле у женщин с гиперкоагуляционным синдромом, обусловленным патологией системы фибринолиза.

Кучма Г. Б., Кузнецова Е. Е., Лебеденко С. А., Гайнуллина Г. Р., Никулина Е. Ю., Козлова Л. К.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «ОрГМУ» Минздрава России, кафедра факультетской терапии и эндокринологии

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Эпидемиологические (ЭП) данные по ММ в России присутствуют в единичных публикациях и значимо разнятся в зависимости от региона. Так, показатель заболеваемости ММ в Тульской области составляет 2,8–2,9 случая на 100 тыс. населения, в то время как в Иркутской области и Забайкальском крае он в 2 раза ниже (1,37–1,3 случая), а в г. Новосибирске за последние 10 лет заболеваемость ММ увеличилась в 1,6 раза и составляет 2,4 случая на 100 тыс. населения в год. В целом средняя заболеваемость ММ по России равняется 2,47 случая на 100 тыс. населения в год. Изучение ЭП особенностей ММ является актуальным и востребованным направлением в онкогематологии.

Цель работы. Анализ основных ЭП показателей ММ в Оренбургской области на основе данных регионального популяционного регистра, ведущегося с 2006 г.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 190 пациентов с впервые диагностированной ММ, состоящих в регистре с 2006 года. ЭП-анализ заключался в расчете показателей заболеваемости, общей выживаемости (ОВ) и ежегодной летальности.

Результаты и обсуждение. На январь 2019 г. в регистре находилось 190 пациентов с ММ (60 мужчин и 130 женщин). Медиана возраста в дебюте заболевания 64 года (min 37, max 89; интерквартиальный размах 58–71). Число пациентов моложе 65 лет — 49%. Клиническую стадию ММ определили по классификации Durie–Salmon у 150 пациентов, из которых I стадию диагностировали у 10% больных, II — у 50%, III — у 40%. Стадию В имели 18% пациентов. Иммунохимический вариант ММ известен у 130 пациентов. По типу секретируемого иммуноглобулина (Ig) диагностирована ММ IgG в 62% случаев, IgA — в 16%, вариант с секрецией легких цепей иммуноглобулинов Бенс–Джонса — 15%, диклоновая — 2%, несекретирующая — 5%. За исследуемый период население Оренбургской области сократилось с 2,14 до 1,98 млн человек. С учетом поправки на этот факт минимальная заболеваемость зарегистрирована в 2006 г. — 0,5 случая на 100 тыс. населения, максимальная была в 2018 г — 2,2 случая на 100 тыс. Медиана общей выживаемости пациентов с ММ за изучаемый период (2006–2018 гг.) составила 64 мес, 5-летняя выживаемость — 54%, а 10-летняя — 10%. Летальность в 2006 г. составляла 50%, в 2013 г. — 30%, в 2018 г. — 10%.

Заключение. Заболеваемость ММ в Оренбургской области за последние 12 лет увеличилась в 4,4 раза — с 0,5 случая на 100 тыс населения в 2006 г. до 2,2 случая на 100 тыс. населения в 2018 г., что чуть меньше заболеваемости в целом по России. ММ диагностировалась достоверно чаще среди женщин, чем мужчин, преобладали пациенты со II А и IIIА стадией. Ежегодная летальность уменьшилась с 50 до 10% с отрицательной тенденцией на протяжении исследуемого периода. Увеличение заболеваемости ММ обусловлена как улучшением выявляемости, так и снижением ежегодной летальности и, как следствие, увеличением ОВ, что, вероятнее всего, связано с положительным влиянием новых видов противомиеломной терапии.

Кучма Г. Б., Лебеденко С. А., Шевель Е. Н., Козлова Л. К., Гайнуллина Г. Р.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание, имеющее хроническое течение с периодами улучшения и рецидивами. За последнее время результаты лечения больных ММ существенно улучшились на фоне применения новых лекарственных препаратов. Наибольшее увеличение общей выживаемости пациентов достигнуто на фоне применения высокодозных режимов химиотерапии (ХТ), включающих аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Проанализировать результаты лечения пациентов ММ с применением ауто-ТГСК по данным регистра Оренбургской области.

Материалы и методы. На ноябрь 2019 г. в регистре Оренбургской области — 210 пациентов с впервые выявленной ММ. За период 01.2006–10.2019 ауто-ТГСК проведена 18 пациентам с ММ, что составляло 17% от количества человек в регистре моложе 65 лет. ТГСК выполнялась в четырех центрах России: 14 пациентам — НМИЦ им. В.А. Алмазова, 2 — Кировский НИИ гематологии и переливания крови, 1 — НМИЦ гематологии; 1 — НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

Результаты и обсуждение. Ауто-ТГСК проведена 8 мужчинам и 10 женщинам с ММ. Медиана возраста в дебюте заболевания составляла 49 лет (min 40, max 67; интерквартиальный размах 48–55). В соответствии с системой Durie–Salmon стадию II диагностировали у 7 (39%), III — у 11 (61%) пациентов. У 3 (17%) отмечалось умеренное снижение СКФ. Остеодеструктивный процесс отмечен у 15 (83%) больных, мягкотканные плазмоцитомы — у 6 (33%). По типу секретируемого иммуноглобулина (Ig) диагностирована у 9 пациентов ММ IgG (у 1 — λ, у 8 — k), у 6 — IgA (у 3 — λ, у 3 — k), у 3 — Ig Бенс–Джонса. Медиана длительности заболевания до выполнения ауто-ТГСК составляла 9 месяцев (min 6, max 38; интерквартиальный размах 10–13). За этот период больные получили следующие режимы ХТ: 4–8 курсов VCD — 11 пациентов; 6–8 курсов VCD + 2–6 кур-

сов RD — 7 пациентов. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 9 (50%), очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) у 5 (28%), ЧР у 4 (22%) пациентов. В качестве режима кондиционирования у всех больных применяли высокие дозы мелфалана. После ауто-ТГСК консолидирующая терапия проведена 5 пациентам (2 курса RD — 4 пациента, 4 курса VD — 1 пациент), поддерживающая — 13 пациентам (2 года по программе RD). За период наблюдения от 10 до 72 мес (медиана 36 мес) прогрессия ММ отмечена у 7 (39%) пациентов, имеющих перед ауто-ТГСК только ЧР или ОХЧР, медиана времени до прогрессии — 10 (8–24) мес. Полная ремиссия сохранялась у 9 (50%) пациентов с медианой наблюдения 38 мес. Летальный исход был у 3 пациентов, связанный у одного — с ауто-ТГСК, у другого — с прогрессий ММ и у третьего — с возникновением солидной опухоли. Тандемная ауто-ТГСК проведена 1 пациенту, сохраняющему полный ответ в течение 48 месяцев.

Заключение. Внедрение в клиническую практику ауто-ТГСК у больных ММ показало высокую эффективность в скорости и глубине достижения полного ответа, что, возможно, позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных. Лучшие результаты показали пациенты с ПР перед ауто-ТГСК.

Лаврова П. С., Кумскова М. А., Орел Е. Б., Захарько Е. И., Дрокова Д. Г., Рыбкина Е. Б., Матохина К. А., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ ПРИ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — редкое и тяжелое осложнение терапии гепаринами, при котором образуются аутоантитела против комплекса «гепарин—тромбоцитарный фактор 4», выделяющегося из α-гранул тромбоцитов. Они активируют и разрушают тромбоциты, повреждают эндотелиоциты и повышают синтез тромбина. Чаще всего эта реакция возникает на 5–14-й день терапии гепаринами, количество тромбоцитов снижается более чем на 50%, диагностируются новые тромбозы. Диагностика патологии затруднена, основные симптомы неспецифичны, особенно для пациентов в критических состояниях с исходной тромбоцитопенией. Исследование на наличие аутоантител является первым этапом, но для подтверждения диагноза рекомендуется проведение функциональных тестов. Наиболее известным является «тест высвобождения серотонина», однако его использование ограничено из-за необходимости применения специального оборудования и радиоактивных реагентов. Появление проточной цитофлуориметрии и антител к конформационно-измененным эпитопам, рецепторам и содержимому гранул тромбоцитов открыло новые возможности для диагностики. Есть данные об исследованиях таких маркеров, как CD62p и Annexin V, у пациентов с ГИТ, но единого утвержденного протокола для диагностики этой патологии на сегодняшний день не разработано.

Цель работы. Исследовать функциональную активность тромбоцитов пациента с подтвержденной ГИТ методом проточной цитофлуориметрии с предварительной инкубацией с гепарином и без нее.

Материалы и методы. Материалом исследования являлась цельная кровь пациента. Диагноз подтвержден на тест-системе HIT-Ab (IL), концентрация антител — 6,4 Е/мл (пороговое значение <1,0). Исследование методом проточной цитофлуориметрии проводилось на приборе FACS Canto II. Популяция тромбоцитов выделялась по CD61 и CD42b, которые были выбраны как основные тромбоцитарные маркеры. В ней оценивались экспрессия CD62p (маркер мембран α-гранул), а также Annexin V (маркер прокоагулянтной активности). Полученные результаты сопоставлялись с данными донора.

Результаты и обсуждение. Сравнив ответ тромбоцитов на воздействие гепарина, выявлено, что количество CD62p-положительных тромбоцитов выросло с 26,1 до 47,2% (в 1,8 раза) после инкубации. Средняя интенсивность флуоресценции (MFI) этой популяции увеличилась в 5,8 раза (со 131 до 761). Важно отметить, что значительная часть тромбоцитов пациента изначально экспрессировали CD62p, что могло быть связано с их предактивацией или транспортировкой. При исследовании донора в тех же условиях число CD62p-позитивных тромбоцитов, наоборот, уменьшалось после инкубации с 6,5 до 4,5%. Достоверных данных по изменению прокоагулянтной активности получено не было.

Заключение. Метод исследования функциональной активности тромбоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии может быть альтернативным и более удобным функциональным тестом для расширенной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Возможность его использования требует дальнейшего изучения.

Лазарева О. В., Туркина А. Г., Цыба Н. Н., Герасимова И. Р., Малолеткина Е. С., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Савченко В. Г.

НЕКОТОРЫЕ ЭКСПЕРТНЫЕ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЕЗДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ (ВМ) В ПРОФИЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ (МО) СУБЪЕКТОВ РФ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ (ЦФО)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» по совершенствованию оказания медицинской помощи по профилю «гематология/онкология» в 2019 г. были проведены выездные мероприятия в субъекты ЦФО. В структуре оказания специализированной (СМП), в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (ВМП) НМИЦ гематологии в 2017–2018 гг. на долю регионов ЦФО, кроме г. Москвы, приходится не менее 30% всех квот для профильных пациентов. Половину из них составляют жители Московской области, далее идут Тульская, Тверская, Владимирская, Воронежская, Ярославская, Липецкая, Орловская и Калужская области, что в том числе явилось обоснованием проведения визитов.

Цель работы. Предварительная экспертная оценка качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в МО всех уровней субъектов ЦФО по результатам выездных мероприятий.

Материалы и методы. Во время визитов в МО субъекта РФ в ЦФО оценивали: наличие приказа о маршрутизации пациентов с заболеваниями системы крови; соответствие Порядку по гематологии (ПЗ МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н); экспертные оценки работы смежных подразделений, лабораторно-диагностических служб, развитости инфраструктуры, уровня информатизации и автоматизации; лекарственное обеспечение; кадровое обеспечение гематологической службы и т.д.

Результаты и обсуждение. Всего посетили 17 из 18 (94,4%) субъектов ЦФО (кроме г. Москвы): 19 городов и 3 городских округа, 16 прикрепленных «якорных» МО 3-го уровня (областные), из них 1 — городская, 1 МО — государственно-частное партнерство (РЖД, Смоленская область), 5 МО 2-го уровня, в том числе Тверская ОКБ, а также все МО 1-го уровня, СПК и вузы. Не оказывают ВМП в 4 субъектах ЦФО. Трансплантация костного мозга/ГСКК не выполняется. Приказы о маршрутизации есть в 3 субъектах. Изолированные палаты оборудованы в МО 4 субъектов, большинство гематологических подразделений нуждаются в ремонте и перепланировке. Кадровые проблемы были озвучены в нескольких областных центрах (Тамбов, Тверь, Брянск и Московская область). Профильная лаборат-диагностическая служба ограничена морфологическими — 17 субъектов, цитохимическими — 17 и иммунохимическими исследованиями — 4, проточная цитофлуориметрия — 3 субъекта, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования выполняют преимущественно в федеральных центрах. В большинстве субъектов ЦФО уровень сопроводительной, противоинфекционной терапии недостаточный: в бактериологических и вирусологических лабораториях

осуществляют узкий спектр исследований; Rg и лучевые методы диагностики (КТ и МРТ) используются ограниченно, иногда не по показаниям; исследования ПЭТ-КТ доступны по тарифам ОМС в Воронеже, Липецке, Балашихе. Информация о гематологических больных и нозологическим формам в представленных отдельных базах данных разрозненна.

Заключение. Для совершенствования оказания профильной МП и получения достоверных данных МО субъектов ЦФО, территориально и логистически взаимосвязанных между собою и федеральными центрами, необходима единая комплексная автоматизированная система учета и регистрации всех целевых объектов.

Латышев В. Д., Чавынчак Р. Б., Ковригина А. М., Лукина Е. А.

ГИСТИОЦИТОЗЫ – СРОКИ ДИАГНОСТИКИ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ОПЫТ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся наличием тканевой инфильтрации клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Согласно современной классификации [Emile 2016], гистиоцитозы подразделяются на 5 групп в соответствии с клиническими, патоморфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками заболеваний. В группу L вошли гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) и болезнь Эрдгейма–Честера (БЭЧ). Несмотря на растущий интерес научного сообщества к данной патологии, оба заболевания остаются недостаточно изученными и зачастую плохо распознаются на начальных этапах.

Цель работы. Изучить демографические характеристики и длительность диагностического периода (от первой манифестации до установления диагноза) у пациентов с верифицированными диагнозами ГКЛ и БЭЧ, находившихся на обследовании в НМИЦ гематологии в период с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные всех (n=20) пациентов с установленными диагнозами ГКЛ и/или БЭЧ, обратившихся в НМИЦ гематологии в период с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г. Моментом манифестации считали дату появления первых характерных клинических проявлений заболевания, моментом диагностики — дату морфологической верификации диагноза, длительностью диагностического периода — промежуток времени между первой манифестацией и моментом диагностики.

Результаты и обсуждение. В исследование включили 20 пациентов, из них 16 (80%) — ГКЛ, 3 (15%) — БЭЧ и 1 (5%) — со смешанной формой ГКЛ+БЭЧ. Соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1. Медиана возраста на момент манифестации заболевания составила 32 года (14–63). Медиана диагностического периода составила 10 месяцев (1–134). Наибольшие задержки в диагностике — 132 и 134 мес, имели место у больных с эндокринопатиями, длительно наблюдавшихся специалистами-эндокринологами по поводу несахарного диабета. В структуре заболеваемости ГКЛ наиболее часто встречалась мультисистемная форма с поражением легких и костной системы — 6 (37,5%) пациентов; второй по частоте встречаемости была мультисистемная форма с вовлечением ЦНС (несахарный диабет) и какой-либо другой системы органов — 5 (31%). В группе ГКЛ с поражением легких 100% составили мужчины с длительным анамнезом курения, что является известным фактором риска прогрессирующего поражения легких при ГКЛ. В соответствии с клиническими проявлениями в момент манифестации гистиоцитозов наиболее часто пациенты обращались за медицинской помощью к специалистам-неврологам — 4 (20%) больных, эндокринологам — 3 (15%) и стоматологам — 2 (10%).

Заключение. Редкость гистиоцитозов, манифестация клиническими признаками поражения некроветворных органов и недостаточная информированность врачей первичного звена о данных заболеваниях являются основными причинами поздней диагностики и зачастую неадекватного лечения данных заболеваний.

Латышев В. Д., Модел С. В., Костина И. Э., Ковригина А. М., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Лукина Е. А.

БОЛЕЗНЬ ЭРДГЕЙМА–ЧЕСТЕРА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА – ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

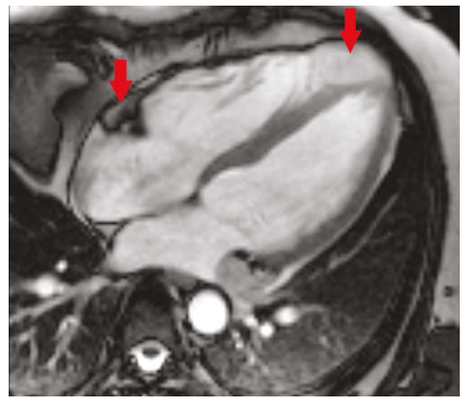
Введение. Болезнь Эрдгейма–Честера — это редкое заболевание, относящееся к группе нелангергансо-клеточных гистиоцитозов, характеризующееся полиморфноклеточной тканевой инфильтрацией с большим количеством пенистых макрофагов (CD68+; CD1a-). Наиболее частыми клиническими проявления заболевания являются: поражение костей (96%), сердечно-сосудистой системы (75%), забрюшинного пространства и почек (68%).

Цель работы. Представить клинический случай болезни Эрдгейма–Честера с поражением сердца.

Материалы и методы. Проанализирован и представлен клинический случай пациента с болезнью Эрдгейма–Честера.

Результаты и обсуждение. Пациент мужчина, 31 года. В апреле 2017 г. (29 лет) впервые выявлены изменения на ЭКГ — инверсия зубца Т в грудных отведениях. В июне 2017 г. — приступ острой загрудинной боли, сопровождавшийся выраженной потливостью, страхом смерти. Скорой помощью доставлен в кардиореанимацию, где был исключен острый инфаркт миокарда, однако по данным Эхо-КГ было выявлено объемное образование в области верхушки сердца размерами 29×22×24 мм. Консультирован кардиохирургом — избрана наблюдательная тактика. В декабре 2017 г. по данным КТ- и МРТ-исследований отмечено увеличение размеров образования. В феврале 2018 г. проведена торакоскопия, перикардиотомия, биопсия образования. По результатам гистологического и ИГХ-исследований установлен диагноз болезни Эрдгейма–Честера. При первичном обследовании в отделении редких болезней НМИЦ гематологии в апреле 2018 г. документирован объем поражения (по данным МРТ): образование в области верхушки сердца (рис. 1), преимущественно со стороны правого желудочка (36×29×34мм), муфтообразный инфильтрат по ходу восходящей аорты, легочной артерии (толщиной 8–10 мм), инфильтрат со стороны свободных стенок левого и правого предсердий с признаками стенозирования ПМЖА и устья левой нижней легочной вены, рубцовые изменения в бассейне ПМЖА. В качестве первой линии пациенту начата терапия интерфероном-альфа в дозе 3 млн. МЕ × 3 раза в неделю. На фоне лечения состояние пациента сохранялось удовлетворительным, загрудинные боли не рецидивировали. По результатам контрольной МРТ через 4 месяца лечения отмечено уменьшение толщины муфтообразных инфильтратов вокруг аорты и легочной артерии до 5–6 мм, а также размеров образования в верхушке правого желудочка до 32 мм. Терапия интерфероном-альфа продолжена в прежнем режиме. Длительность наблюдения на декабрь 2019 г. составляет 20 месяцев.

Заключение. Представлен случай болезни Эрдгейма–Честера с поражением сердца, манифестировавшим клиникой острого инфаркта миокарда. Лечение альфа-интерфероном характеризуется удовлетворительной переносимостью (гриппоподобный синдром отсутствует) и частичным регрессом очагов поражения.



Левченко О. К., Галстян Г. М., Савченко В. Г.

ПРОТИВОБОЛЕВАЯ ПОМОЩЬ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Боль в гематологии — актуальная и в то же время недостаточно изученная проблема. По данным проведенного исследования среди гематологов, более 95% опрошенных считают необходимым наличие противоболевой службы в гематологическом отделении/стационаре.

Цель работы. Изучение особенностей боли у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК).

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в течение 6 лет изучались болевые профили более 500 пациентов с ЗСК.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто в противоболевой помощи нуждались пациенты с гемофилией, множественной миеломой, лейкозами, миелопролифеативными заболеваниями, порфирией, тромбофилией, лимфомами, болезнью Виллебранда. Определены особенности диагностики болевых синдромов у пациентов с ЗСК с использованием международных опросников по боли, тензалгометрии, ANI-мониторинга. Проводится изучение генетических маркеров боли у пациентов с ЗСК. Среди основных причин обращений: боль в суставах — 35%, боль в спине — 26%, периферическая полинейропатия — 18%, головная боль — 9%, стоматит — 8%, зуд и боль кожи — 4%. Основные компоненты схем терапии: ингибиторы ЦОГ-2, анилиды, антиконвульсанты, антидепрессанты, наркотические анальгетики (в том числе с использованием метода контролируемой анальгезии (КПА)), местные анестетики (в виде трансдермальных систем), кинезиотейпирование, ЛФК. Учитывая высокий риск геморрагических осложнений у пациентов с ЗСК, инвазивные методы обезболивания и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты не использовались.

Заключение. Развитие противоболевой помощи в гематологии позволит осуществлять дифференцированный подход в лечении болевых синдромов у пациентов с ЗСК, повысив качество медицинской помощи данной категории больных.

Лепик К. В., Борезнкова Е. С., Волков Н. П., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Цветкова Л. А., Залялов Ю. Р., Федорова Л. В., Козлов А. В., Бейнарович А. В., Афанасьев Б. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАННЕГО ОТВЕТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИВОЛУМАБА В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Современная химиотерапия 1-й линии позволяет достичь стойкой ремиссии более чем у 80% пациентов с классической лимфомой Ходжкина, однако в 15–20% случаев заболевание принимает рецидивирующее или рефрактерное течение. Применение ниволумаба для лечения рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ) помогло значительно улучшить результаты лечения. Оценка прогностических критериев в эпоху ингибиторов контрольных точек может помочь выявить пациентов с высоким риском и в будущем оптимизировать затраты на терапию.

Цель работы. Определить прогностическую значимость раннего ответа на терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг, в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Материалы и методы. В ретроспективном, одноцентровом исследовании приняло участие 115 пациентов (56 м/59 ж) с р/р кЛХ. Первично-резистентное течение заболевания имело — 64%. Медиана возраста составила 32 года (диапазон 13,5–62,8). Относительно предшествующей терапии пациенты разделены на следующие подгруппы: a) пациенты с рецидивами после высокодозной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и терапии брентуксимабом ведотином (БВ) (32); b) пациенты после ауто-ТГСК, не получавшие ранее терапию БВ (12); c) пациенты с рецидивами и резистентностью к терапии БВ, без предшествующей аутоТГСК (29); d) пациенты без предшествующей ауто-ТГСК и терапии БВ (42). Пациенты получили ниволумаб в дозировке 3 мг/кг в монорежиме. На момент старта терапии 79% находились в прогрессии, B-симптомы отмечены у 62%, экстранодальные очаги поражения у 72%, массивное поражение (bulky) у 10%. Ответ на терапию оценивался после 6 введений препарата с помощью компьютерной томографии или КТ, совмещенной с позитронно-эмиссионной томографией, в соответствии с критериями LYRIC для оценки ответа злокачественных лимфом на иммунотерапию.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 33,5 мес. После 6 введений 26 пациентов достигли полного ответа, частичный ответ — 43, неопределенный ответ — 39, у 7 человек рестадирование не было выполнено. Общая 2-летняя выживаемость составила 96,2%, медиана общей выживаемости не была достигнута. Выживаемость без прогрессирования (БПВ) у больных исследуемой группы составила 40,6%, медиана — 19,4 мес. Пациенты, достигшие полный ответ, показали значимо лучшие результаты 2-летней БПВ (58,5%) относительно тех, кто достиг частичного ответа (38,3%, p=0,02) и неопределенного ответа (29,4%, p=0,013). Так же значимые различия в 2-летней БПВ показали пациенты, у которых не были выявлены экстранодальные поражения на момент старта терапии ниволумабом (69% против 31% p <0,0001), и отсутствовали B-симптомы (55% против 33% p= 0,02). У пациентов получивших брентуксимаб до ниволумаба значимого различия в БПВ замечено не было (p = 0,59). Не было различий и в группах пациентов имевших ауто-ТГСК предшествующую терапии ниволумабом (p=0,59).

Заключение. Пациенты с ранним ответом на ниволумаб, так же как отсутствие B-симптомов и экстранодальных поражений имеют значимо лучшие показатели БПВ.

Лепков С. В., Суборцева И. Н., Тумян Г. С., Кокосадзе Н. В., Коломийцев О. А., Рябухина Ю. Е., Зейналова П. А., Купрышина Н. А., Иванова В. Л., Лазарев И. Е., Захаров О. Д., Борисовская С. В., Паджева Т. М., Иващенко Р. А., Савкина К. В., Петренко Н. В., Резник Е. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г.

ПЕРВИЧНАЯ ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА КОСТНОГО МОЗГА (ПЛКМ ДВКЛ)

РНИМУ им Пирогова Н.И., кафедра госпитальной терапии №2; НМИЦ гематологии; НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина; ГКБ им В.М. Буянова; ГБУЗ «ГП №11» ДЗМ; Московский городской гематологический центр при ГКБ им С.Н. Боткина

Введение. При агрессивных НХЛ клиническая картина определяется первичной локализацией опухоли и степенью ее распространения. Около 25% НХЛ первично развиваются вне лимфатических узлов и селезенки. Первоисточник опухолевого роста может обнаруживаться в любых органах и тканях, в том числе костном мозге. Первичная лимфома костного мозга (ПЛКМ) — чрезвычайно редкая клинико-иммуноморфологическая форма ДВКЛ. К настоящему времени, по данным доступной литературы, в мире насчитывается не более 100 б-х с ПЛКМ. Критерии диагностики ПЛКМ практически отсутствуют, поскольку речь идет об изолированной инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга без каких-либо признаков поражения за его пределами. По нашим собственным и описанным в литературе клиническим наблюдениям, именно у этой категория пациентов с ПЛКМ клиническим проявлением

болезни является лихорадка неизвестного происхождения в сочетании с одно/трехростковой цитопенией.

Цель работы. Представить клинические наблюдения 4 пациентов с ДВКЛ ПЛКМ.

Материалы и методы. С 2011 по 2018 г. мы наблюдали 4 б-х 52, 58, 62 и 68 лет. Все б-е до установления диагноза лимфома наблюдались с диагнозом лихорадка неясного генеза продолжительность от 6 до 11 месяцев. Ни у одной пациентки микробиологического подтверждения инфекции при многократных посевах крови, мочи, мокроты не получено. Результаты вирусологических исследований крови были отрицательными. Эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия в период лихорадки эффекта не давала. У всех б-х в клиническом анализе крови имела место нормохромная анемия. Эритроциты колебались 2,2 до 3×10^{12} /л, уровень гемоглобин — от 56 до 97 г/л . Числ тромбоцитов составляло от 52 до 110×10^{9}/л, лейкоциты — от 2 до $4{,}4\times10^{9}$/л. Иммунный характер анемии и тромбоцитопении исключен. Уровень ЛДГ составлял от 2 до 5 норм. При КТ органов выше и ниже диафрагмы объемных образований не обнаружено. Б-ным выполнено исследование аспирата и тренобиопсии костного мозга. В пунктате костного мозга только у одной из четырех пациенток было обнаружено 23% опухолевых клеток. В трепанобиоптате у всех четырех б-х было выявлено очаговое поражение костного мозга, с типичной картиной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (у GCB тип у 2 больных, non-GCB у двух других).

Результаты и обсуждение. Лихорадка неясного генеза у этих б-х оказалась В-симптомами ДВКЛ. У 2 пациенток иммунохимиотерапия R-CHOP на первых курсах осложнилась пневмонией в одном наблюдении и молниеносном сепсисе — в другом, с летальным исходом. У 2 других б-х проведено 6 циклов R-CHOP с полной регрессией опухоли в костном мозге после 4 курсов. Пациентки остаются в полной ремиссии по наблюдением 16 и 18 месяцев после окончания программной терапии R-CHOP.

Заключение. Ведущим симптомом при ПЛКМ ДВКЛ была лихорадка выше 38 °С, а также 1–3-ростковая цитопения. Иммунохомиотерпия должна проводиться в условиях адекватной сопроводительной терапии.

Лепков С. В., Суборцева И. Н., Брылев Л. В., Гражданцева Л. Ю., Тумян Г. С., Зейналова П. А., Купрышина Н. А., Кокосадзе Н. В., Семенова А. А., Иващенко Р. А., Савкина К. В., Лепков А. С., Захаров О. Д., Борисовская С. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г.

ПЕРВИЧНАЯ ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВКЛ) ЦНС – РЕДКАЯ ЛЕПТОМЕНИНГИАЛЬНАЯ ФОРМА

РНИМУ им. И.П. Пирогова, кафедра госпитальной терапии №2; ГКБ им В.М. Буянова; НМИЦ гематологии; НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина; ГБУЗ «ГП №11» ДЗМ

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является редкой формой неходжкинской лимфомы. Она составляет 1–2,5% от всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС). ПЛЦНС характеризуется поражением не только вещества головного и спинного мозга, но и мозговых оболочек, глаз без каких-либо системных проявлений. При этой клинико-иммуноморфологичекой экстранодальной форме агрессивной лимфомы распространение по мозговым оболочкам и желудочковой системе головного мозга встречается лишь 5% случаев. В 90–95% случаев опухоль в ЦНС представлена ДВКЛ. Около 1/3 случаев ПЛЦНС диагностируются у больных с иммуносупрессивными состояниями и хроническими вирусными инфекциями, включая ВИЧ и гепатит С.

Цель работы. Представить три клинических наблюдения ПЛЦНС с манифестацией по типу лептоминенгита

Материалы и методы. За 3 года в НМИЦ онкологии и ГКБ им. В.М. Буянова наблюдались 3 б-х мужчин в возрасте 37, 41 и 55 лет с ПЛЦНС. Развертывание неврологической симптоматики с соответствующими жалобами у все б-х было постепенное. Основные жалобы — двоение в глазах, головные боли, потеря сознания, снижение памяти. Неврологические симптомы: общемозговая симптоматика, менингеальные знаки, мозжечковый синдром. При КТ головного мозга только у одного б-го наблюдались признаки инфильтрации мозжечка по типу «матового стекла». При МРТ было выявлено повышение сигнала в режиме Т2 оболочек головного мозга и всех спиномозговых нервов — у всех б-х. У б-х выявлен высокий уровень цитоза спиномозговой жидкости — от 1820 до 4000 клеток в 1 мл ликвора. Клетки ликвора были представлены элементами лимфоидного ряда — от 50 до 87%. При иммунофенотипировании клекок ликвора диагностированная ДВКЛ. Анализ крови: ЛДГ — 426–670 МЕ/л, АЛТ — 113–280 МЕ/л , повышение уровня АСТ до 160 МЕ/л. Имели место сопутствующие вирусные инфекции: гепатит С — у одного, СПИД и гепатит С — еще у одного б-го.

Результаты и обсуждение. В первой линии терапии 2 б-м проводилась терапия с введением в спиномозговой канал метотрексата, цитазара и преднизолона. Б-му с поражением оболочек и мозжечка интратекальное введение препаратов выполнялось вместе с терапией метотрексатом в высоких дозах и ретуксимабом. Клинический эффект в виде исчезновения головных болей был после первой люмбальной пункции. После 2 пукций опухолевые клетки в ликворе практически перестали определяться. У всех трех б-х была достигнута полная санация ликвора. Осложнения: у б-го со СПИДом гнойный менингит как осложнение послужил причиной летального исхода. У другого б-го отмечалась реактивация гепатит С с высоким цитолизом и тяжелой энтеропатией. Б-й с поражением мозжечка погиб во время первого рецидива после первой ремиссии продолжительностью 8 месяцев. Один б-й погиб в рецидиве через 8 месяцев.

Заключение. Лептоменингиальная форма ПЛЦНС чрезвычайно редкое, малоизученное заболевание. У всех б-х ПЛЦНС установлена при иммунофенотипирование клеток ликвора. Прогноз заболевания неблагоприятный.

Лесниченко И. Ф., Грицаев С. В., Кострома И. И., Жернякова А. А., Бессмельцев С. С., Капустин С. И.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ПЛАЗМЕ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) значимо улучшает результаты лечения больных множественной миеломой (ММ). Вместе с тем нередки случаи развития раннего рецидива и отсутствия улучшения качества ответа.

Цель работы. Определить прогностический потенциал уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в плазме аспиратов костного мозга (ПАКМ) больных ММ при выполнении ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Исследован уровень ММП-9 в ПАКМ 13 больных ММ. Аспират заготавливали до и после ауто-ТГСК. Период наблюдения за больными составил 11 (медиана) месяцев. Использована иммуноферментная тест-система Human MMP-9 immunoassay (США).

Результаты и обсуждение. Содержание ММП-9 было выявлено во всех исследованных пробах и варьировало от 0,512 до 19,132 нг/мл. Различия в концентрации ММП-9 до и после ауто-ТГСК было не значимым: 4,682±1,307 и 7,987±1,531 нг/мл соответственно; p=0,129. В то же время у 9 больных без прогрессии заболевания в течение 11 месяцев (медиана) диапазон показателей ММП-9 до ауто-ТГСК был значимо выше, чем у 4 больных с прогрессией ММ: 2,228–19,132 и 0,512–1,692 нг/мл соответственно; p=0,017. При этом 2 больных из группы с низкими значениями ММП-9 умерли через 6 и 11 месяцев после ауто-ТГСК от осложнений, связанных с прогрессией заболевания.

Заключение. ГСК. Не исключена связь концентрации ММП-9 в костном мозге с активностью ММ, что позволяет рассматривать уровень ММП-9 как потенциальный предиктор эффективности высокодозной терапии с поддержкой.

Липартия М. Г., Алимов Т. Р., Добрицына М. А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и медицинской радиологии, Ташкент

Введение. Злокачественные новообразования у детей являются насущной проблемой, что связано с увеличением числа пациентов с такой серьезной патологией, заболеваемость по которой в последние годы только возрастает. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей со злокачественными новообразованиями во многих странах занимают лидирующие позиции (II и III места) после лейкемии, опухолей центральной нервной системы и головного мозга. Исследование эпидемиологических показателей может способствовать раскрытию основных факторов риска развития НХЛ.

Цель работы. Изучить показатели заболеваемости и смертности у детей с неходжкинскими лимфомами в Республике Узбекистан за период 2011–2015 гг.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили статистические данные по всем случаям НХЛ в возрасте 0–17 лет в Узбекистане в соответствии с информацией, предоставленной онкологическими учреждениями, в соответствии с принятыми форматами учета и отчетности Министерства здравоохранения Узбекистана 7-SSV, «Отчеты онкологической службы за год» за период 2011–2015 гг., т.е. на протяжении 5 лет. Были изучены динамические изменения заболеваемости и смертности от НХЛ в Республике Узбекистан.

Результаты и обсуждение. Эпидемиологический анализ детей НХЛ в Республике Узбекистан, проведенный за период исследования с 2011 по 2015 г., показал, что было выявлено 387 новых больных детей (14,3% по отношению к общему числу детей с MN — 2706). По данным Узбекистана, НХЛ у детей занимает 3-е место после опухолей головного мозга и острого лейкоза. Среднегодовой «грубый» уровень заболеваемости составил 0,8 ± 0,040/0000, среднегодовой темп роста + 11,2%, а «стандартизированный» показатель заболеваемости по мировому стандарту населения — 0,6 ± 0,040/0000. Предварительные «грубые» показатели смертности составили около 0,47 ± 0,10/0000, скорость снижения «стандартизированных» показателей — 0,5 ± 0,030/0000. Прогноз на 2020 г. В ходе исследования было показано, что заболеваемость имеет тенденцию к увеличению (1,00/0000), а смертность снижается (-0,20/0000). Снижение уровня смертности может быть связано с улучшением качества диагностики и внедрением современных схем химиотерапии, которые обеспечивают высокую выживаемость пациентов.

Заключение. Таким образом, исследования, проведенные по текущей эпидемиологической оценке НХЛ у детей в Узбекистане, показывают, что существует растущая тенденция к увеличению заболеваемости, что, вероятно, связано с внедрением современных методов исследований и улучшением качества диагностики.

Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Калинкина О. Б., Гогель Л. Ю., Белоконева Т. С.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Введение. Гипоэстрогения переходного возраста, возникающая в результате угасания функции яичников, у 60–80% женщин активирует симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, перекисное окисление липидов, метаболические нарушения, способствует возрастанию уровня фибриногена, вязкости, свертываемости, ухудшению реологических свойств крови, стрессоустойчивости и в итоге формированию эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, развитию климактерического синдрома (КС), сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы. Выявить связь нарушений эндотелиально-тромбоцитарного звена с гипоэстрогенией и воспалительным статусом при патологическом течении климакса.

Материалы и методы. Обследованы 163 женщины в постменопаузе: I группу составили 118 женщин с КС различной степени тяжести (IA — 52 с КС легкой степени, IB — 44 с КС средней степени тяжести, IC — 22 с КС тяжелой степени); II группу (контроль) — 45 женщин аналогичного возраста с неосложненным течением климакса. Средний возраст составил 51,8±2,6 года, длительность менопаузы — 2,3±0,6 года. Степень тяжести КС оценивалась в баллах с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), учитывались нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные симптомы. Оценку эндотелиально-гемостазиологической дисфункции проводили путем исследования количества циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК), уровня раннего маркера фибриногенообразования — фибронектина (ФН), максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов (МААТ) с АДФ, маркера апоптоза и провоспалительного статуса — фактора некроза опухоли альфа (ФНОα). Степень гипоэстрогении определяли по содержанию в сыворотке крови эстрадиола (Е2). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, программа Statistica 21.0.

Результаты и обсуждение. Данные обследования I, IA, IB, IC, II групп сравнения соответственно составили: ММИ (баллы) — 40±15*, 28±7*, 42±5*, 61±3*, 8±2; ЦЭК ($\times 10^5$ кл/л) — 3,9±0,4*, 2,6±0,3*, 3,5±0,4*, 5,3±0,6*, 1,7±0,2; ФН (мкг/мл) — 386±31*, 338±15*, 379±19*, 425±23*, 284±16; МААТ (%) — 45,9±3,8*, 39,6±1,5*, 43,7±1,6*, 52,4±1,9*, 32,6±2,1; ФНОα (пкг/мл) — 39±12*, 17±4*, 34±7*, 56±8*, 9±3; Е2 (нмоль/л) — 0,31±0,06*, 0,39±0,07*, 0,24±0,05*, 0,18±0,02*, 0,6±0,08 [* — $p<0,05$ по сравнению с контролем]. Корреляционный анализ доказал значимую положительную связь между маркерами эндотелиально-тромбоцитарной системы (ЦЭК, МААТ) и степенью тяжести КС (k от 0,71 до 0,83, при $p<0,05$), сильную связь между уровнем ФН и гипоэстрогенией (k от -0,86 до -0,94, при $p<0,05$), также максимальной амплитудой агрегации тромбоцитов и ФНОα (k от 0,82 до 0,91, при $p<0,05$), что подтверждает патогенетическую роль нарушений эндотелиально-тромбоцитарного звена в развитии КС и степени его тяжести.

Заключение. Повреждение сосудистого эндотелия и нарастание гемостазиологических нарушений на фоне гипоэстрогении и формирования провоспалительного статуса являются предикторами полиорганных поражений в рамках системных проявлений КС, что необходимо учитывать при назначении менопаузальной гормональной терапии.

Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Овчинникова М. А., Белоконева Т. С., Гогель Л. Ю.

СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Введение. Рецидивирующая герпетическая инфекция (РГИ) играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, является «триггером» генетически обусловленной патологии, провоцирует эндотелиально-гемостазиологические нарушения, развитие АФС, определяющих тяжесть гестационной патологии.

Цель работы. Оценка роли тромбофилии как причины синдрома потери плода (СПП) и тяжелых гестационных осложнений у женщин с РГИ.

Материалы и методы. I группу составили 138 женщин с РГИ, отказавшиеся от превентивных мероприятий; II — 112 женщин с догестационной профилактикой рецидивов ГИ иммуномодулятором

аллофероном; контрольную группу — 35 женщин с физиологической гестацией. Методом ПЦР, определением волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител, антител к β2-гликопротеину, АЧТВ, ПТИ, фибриногена, фибронектина (ФН), РФМК, D-димера, агрегации тромбоцитов (Тр) проводилось тестирование на наличие генетических и приобретенных тромбофилий с оценкой их молекулярных маркеров гемостаза. Определялись ассоциации тромбогенных аллельных полиморфизмов: *MTHFR* — ген; *PAI-1* (675 5G/4G); фактор V Лейден (Arg506Gln); фактор II протромбина (G20210A); протеины С и S.

Результаты и обсуждение. Анализ обострений ГИ в I группе в период гестации показал высокую частоту рецидивов — 4,8±1,9. Ранние репродуктивные потери составили 25%, из них СПП — у 56%. Обследование 23 женщин с ретрохориальной гематомой и 19 пациенток с СПП выявило ассоциации тромбогенных аллельных полиморфизмов в 30 наблюдениях — 71,4% (30/42). Мутация в гене *MTHFR* присутствовала в 23,3% (7 женщин), что в 1,5–3 раза превышало частоту других наследственных тромбофилий. Причем гетерозиготная форма мутации *MTHFR* диагностирована в 71% (5/7), гомозиготная — в 29% (2/7). Мутация в гене фактора V выявлена в 13,3% (4), мутация в гене протромбина — в 6,7% (2), мутация гена ингибитора PAI-1 — в 10% (3), сочетание мутаций — в 46,7% (14). Наиболее выраженные гемостазиологические нарушения, выражающиеся в повышении фибриногена и ПТИ, увеличении D-димера и РФМК, снижении количества Тр, активации их агрегационных свойств, увеличении объема кровяных пластинок, увеличении концентрации ФН, выявлены у женщин с сочетанными мутациями генов. У беременных с частыми рецидивами ГИ в 11% имел место АФС, сопровождавшийся тяжелыми формами преэклампсии, плацентарной недостаточности, отслойки плаценты. Во II группе рецидивы ГИ составили 0,03±0,14, все беременности были пролонгированы, реализация гестационных осложнений была снижена в 2,5–3 раза, тяжелая патология и АФС не диагностировались. С клинических позиций констатировано, что частые обострения ГИ способствуют экспрессии генов, действуя через эпигенетические механизмы.

Заключение. В патогенезе осложнений беременности при РГИ значимую роль играют тромбофилические генетические и приобретенные факторы, при этом наиболее высокий риск наблюдается при их сочетании. Скрининг тромбофилии позволяет установить причину гестационных осложнений и патологической гиперкоагуляции, патогенетически обосновывает профилактику материнской и перинатальной патологии.

Лихачева Е. А., Чернецкая Д. М., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И.

РЕЖИМЫ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная коагулопатия. Заболевание обусловлено мутациями в гене фактора Виллебранда (VWF), в результате которых возникает дефицит или нарушение функций VWF.

Цель работы. Выбор тактики терапии концентратами фактора VIII+VWF у пациентов с тяжелым и среднетяжелым клиническим течением БВ в зависимости от генотипа.

Материалы и методы. В исследование было включено 15 больных с установленным диагнозом БВ: 27% — 1-й тип БВ, 33% — 2-й тип БВ, 40% — 3-й тип БВ, средний возраст пациентов — 47 лет (21–71), пол м/ж — 4/11. Проводилась оценка клинико-анамнестических данных, параметров коагулограммы. Мутации в гене *VWF* определяли при помощи секвенирования по методу Сэнгера. Критериями тяжелого фенотипа являются низкие значения VWF:Rco <10%, FVIII:C <20%, частота геморрагических эпизодов 3–4 раза в месяц. Среднетяжелый фенотип — VWF:Rco >10 — 30%, FVIII:C > 20–40%, частота геморрагий 3–4 эпизода за шесть месяцев.

Результаты и обсуждение. Тяжелый фенотип наблюдался у 40% больных, из них у одной больной БВ 3-го типа было эндопротезирование коленного сустава вследствие рецидивирующих гемартрозов. Постоянное проведение терапии концентратами фактора VIII+VWF 40 МЕ/кг каждый третий день требовалось четырем больным БВ 3-го типа с гомозиготной микроделеций c.2435delC, одному БВ 3-го типа с гетерозиготной микроделеций c.2435delC и одному БВ 1-го типа с гетерозиготной миссенс-мутацией Pro2527His. Пациентке БВ 1-го типа с миссенс-мутацией Arg 273Trp в гетерозиготном состоянии терапия концентратами фактора VIII+VWF проводилась только при инвазивных вмешательствах. У четырех больных БВ 2-го типа выявлены в гетерозиготном состоянии доминантные миссенс-мутации (Ser1506Leu, Arg1597Gln, Gly1609Arg, Tyr1146Cys). У этих больных наблюдались редкие носовые кровотечения (2–3 раза в год) и провокационные экхимозы. У больной с гетерозиготной миссенс-мутацией Arg1374Cys, которую ранее относили к БВ 1-го типа, диагностирована БВ 2A/2M. Двум больным с БВ 2-го типа со среднетяжелым клиническим течением терапия концентратами фактора VIII+VWF проводилась по факту кровотечения, а также при хирургической санации полости рта, аппендэктомии, холецистэктомии. У данных больных в генотипе была определена гетерозиготная микроделеция c.2435delC в 18-м экзоне в сочетании с миссенс-мутацией c.2372C>T в том же экзоне.

Заключение. Наиболее распространенная микроделеция c.2435delC ассоциирована с тяжелым клиническим течением БВ и требуется проведение регулярной заместительной терапии в профилактическом режиме. При гетерозиготной микроделеции c.2435delC течение заболевания более легкое, возможно лечение по факту кровотечения. Миссенс-мутации могут выявляться как при тяжелом, так и при среднетяжелом фенотипе. Учитывая генетическую гетерогенность БВ, результаты молекулярно-генетического анализа имеют прогностическое значение для определения клинического фенотипа и выбора режима гемостатической терапии.

Лужнова Н. Н., Сараева Н. О., Капорская Т. С., Силин А. П., Гаскина Л. В., Хороших О. В., Киселева Н. В., Желтовская А. А., Петрова Л. М., Кустанович М. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Ребриков А. Н., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кузема Е. С., Лавшук А. М., Грекина М. И.

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск;
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск

Введение. Порфирии — группа редких заболеваний, причинами возникновения которых являются генетически обусловленные нарушения активности различных ферментов в цепи биосинтеза гема. Редкая встречаемость данной нозологии и неспецифичность ее клинических проявлений, маскирующая порфирию под другие заболевания, создает трудности для своевременной диагностики этого заболевания, что в свою очередь, ухудшает прогноз.

Цель работы. Проанализировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Мужчина, 20 лет, заболел остро, начало заболевания сопровождалось абдоминальным болевым синдромом, тошнотой, рвотой, выраженной тахикардией. Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства, оперирован по поводу кишечной непроходимости на фоне заворота долихомегасигмы (выполнен разворот кишки, трансанальная декомпрессия кишечника). Несмотря на проводимое лечение, сохранялись боль в животе, нарушение пассажа по кишечнику, в связи с чем пациент был переведен в многопрофильный стационар, где было выполнено повторное оперативное вмешательство — резекция проксимального терминального отдела подвздошной кишки, сформирован илеоректоанастамоз (ПГЗ операционного материала — мегадолихосигма). Оперативное лечение проводилось под эндотрахеальным наркозом с использованием препаратов: фентанил, пропафол. В послеопера-

ционном периоде назначалась обезболивающая терапия промедолом, кетоналом, антибиотики (ципрофлоксацин, метронидазол). Пассаж по кишечнику восстановился, но сохранялась умеренная абдоминальная боль, нарастала общая слабость, энцефалопатия, присоединилась клиника тетрапареза, что потребовало перевода пациента в палату интенсивной терапии. С учетом сочетания клинических симптомов реаниматологом была заподозрена острая порфирия (стоит отметить, что врач в своей клинической практике однажды уже видел пациента с острой формой порфирии), в связи с чем был вызван гематолог.

Результаты и обсуждение. Проведено дообследование: качественная и количественная реакция на порфобилиноген в моче дала положительный результат. Пациенту был выставлен диагноз острой перемежающейся порфирии, начато лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2018 г.: проведена комплексная консервативная терапия, включая эфферентные (плазмоферез № 6) методы лечения, подавление избыточного синтеза продуктов порфиринового метаболизма инфузионной терапией, патогенетическая терапия аргинатом гема (нормосанг). Дальнейшее назначение лекарственной терапии проводилось с учетом реестра лекарственных препаратов, применяемых у больных острыми порфириями. На фоне проводимой терапии был достигнут клинический эффект в виде купирования астенического, абдоминального болевого синдрома, тахикардии, значительно уменьшились проявления тетрапареза.

Заключение. Настороженность врачей играет ключевую роль в своевременной постановке диагноза порфирии и значительно улучшает прогноз, чему также способствует наличие реестра лекарственных препаратов, разрешенных к использованию у этой группы пациентов.

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В целях реализации задач по осуществлению организационно-методического и научно-методического руководства, а также развития дистанционного взаимодействия с профильными медицинскими организациями (МО) НМИЦ гематологии с 2016 г. проводит научно-практические мероприятия с применением телемедицинских технологий: организационно-методические, научно-практические и образовательные телемедицинские совещания (ТМС).

Цель работы. Дальнейшее развитие и совершенствование дистанционного межрегионального взаимодействия путем расширения охвата профильных МО субъектов РФ.

Материалы и методы. Организация ТМС включает подготовку и рассылку приглашений, а также информирование региональных специалистов о ТМС и способах подключения посредством телефонной связи. Подключение участников ТМС осуществляет Федеральный ресурсный центр по внедрению и применению информационных технологий ФГБУ «ВЦМК "Защита"» Минздрава России, вследствие чего проведение ТМС способствовало увеличению количества профильных МО, подключенных к федеральной телемедицинской системе и активизации ТМ консультирования с НМИЦ гематологии. Для проведения ТМС в 2019 г. использовали формат трансляции мероприятия, при котором просмотр ТМС возможен в режиме реального времени посредством перехода по веб-ссылке с любого портативного или стационарного устройства, подключенного к сети интернет.

Результаты и обсуждение. В 2016 г. было проведено 8 ТМС с участием 12 субъектов РФ из 8 федеральных округов (ФО); в 2017 г. — 4 ТМС с охватом 4 субъектов РФ; в 2018 г. — 16 ТМС: образовательная лекция, 8 ТМС, посвященных аспектам непрерывного медицинского образования по профилю «гематология» с участием профильных МО 8 ФО, 2 ТМС по внедрению единой информационной системы «Гематология» с МО пилотных регионов РФ, 5 ТМС по работе прикрепленных МО в подсистемах ЕГИСЗ. За период 2016–2018 гг. было налажено дистанционное взаимодействие с профильными МО всех 85 субъектов РФ. На 2019 г. было запланировано проведение 36 ТМС. На 09.12.2019 проведено 31 ТМС: 7 организационных, включая 5 ТМС по тематике образовательных программ НМИЦ гематологии и 2 заседания рабочей группы по актуализации Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гематология»; 7 ТМС, посвященных обсуждению регистрационного исследования и алгоритмов лечения множественной миеломы, клинических рекомендаций по хроническому миелолейкозу; 17 образовательных, из них 6 было посвящено диагностике и лечению инфекционных осложнений у больных гематологического профиля. Самое большое число региональных специалистов приняли участие в образовательном ТМС по лабораторной диагностике гемолитических анемий, что свидетельствует об актуальности данной тематики и необходимости более широкого освещения вопросов клинической лабораторной диагностики в гематологии.

Заключение. Организация и проведение ТМС явились одним из важных факторов становления и развития дистанционного межрегионального взаимодействия профильных МО и НМИЦ гематологии, о чем свидетельствует увеличение количества поступивших в НМИЦ гематологии запросов на ТМ консультации в 6 раз в 2019 г. по сравнению с 2018 г.

Лукьянова И. А., Кузнецова С. А., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутации гена *FLT3* выявляются примерно у 30% пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и являются одними из наиболее часто обнаруживаемых. Наиболее частым вариантом этих мутаций является внутренняя тандемная дубликация гена *FLT3* (*FLT3* ITD). В ряде исследований показано негативное влияние мутации *FLT3* ITD на прогноз.

Цель работы. Оценить частоту выявления и прогностическую значимость мутации *FLT3* ITD у больных ОМЛ, пролеченных по протоколам российской исследовательской группы

Материалы и методы. В исследование включено 153 больных с впервые выявленным ОМЛ, поступившие на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с апреля 2013 г. по ноябрь 2019 г. Медиана возраста — 38 лет (17–60), женщин — 94, мужчин — 59. Ме наблюдения — 16 мес (7 дней — 80 мес). В качестве первого курса индукции всем больным проведен курс «7+3», 90 больных пролечены по Универсальному протоколу ОМЛ 01.10, 29 — по ОМЛ-17, 16 больным в консолидации выполнена программа FLAG, 6 — высокие дозы цитарабина, 12 — по различным причинам (длительная цитопения, множественные инфекционные осложнения, выявление неблагоприятных цитогенетических аномалий) продолжена низкодозная терапия (МДЦ, Aza-Ida-AraC). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСКК) выполнена 45,7% больных, в первой полной ремиссии (ПР) — 33%. Мутации *NPM1, FLT3, CEBPA* исследованы методом фрагментного анализа, аллельная нагрузка не определялась.

Результаты и обсуждение. У 55% (n=84) выявлен нормальный кариотип (НК). Мутация *FLT3* ITD была детектирована у 19% больных, у 28,5% — с НК, при этом в 9,5% случаев она сочеталась с мутацией *NPM1* (*FLT3*+*NPM1*+ОМЛ) и в 1 случае — с *CEBPA*, в 17,8% случаев встречалась изолированно (*FLT3*+ОМЛ). Больные были сопоставимы по возрасту, клинико-лабораторным характеристикам. Результаты терапии оценены только у больных ОМЛ с НК. Частота достижения ПР у *FLT3*+ОМЛ была достоверно ниже, чем у *FLT3*-ОМЛ и составила 66,6% vs 89,8% соответственно (p=0,02),

также как и рефрактерных форм заболевания при изолированном выявлении *FLT3* ITD, было значимо больше — 26,7% vs 6,8%. Показатель ранней летальности и число больных, которым проведена алло-ТГСКК, были сопоставимы. Не было выявлено отличий в группах *FLT3*+*NPM1*+ОМЛ и без мутаций. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных *FLT3*+ОМЛ была достоверно хуже, чем у больных ОМЛ без мутации, — 12 и 20% против 45 и 43% соответственно (рис. 1). Вероятность развития рецидива в этих группах также существенно различалась — 78% при выявлении мутации, 37% — при ее отсутствии (p=0,05). Долгосрочные показатели ОВ, БРВ и ВРР не отличались у больных с одновременным выявлением мутаций *FLT3* ITD и *NPM1* и без мутаций.

Заключение. Выявление мутаций гена *FLT3* играет роль не только для определения прогноза, но и позволяет включать в программу лечения ингибиторы тирозинкиназы как в сочетании со стандартной химиотерапией, так и в монорежиме, что, возможно, позволит улучшить долгосрочные результаты лечения больных ОМЛ с мутацией *FLT3* ITD.

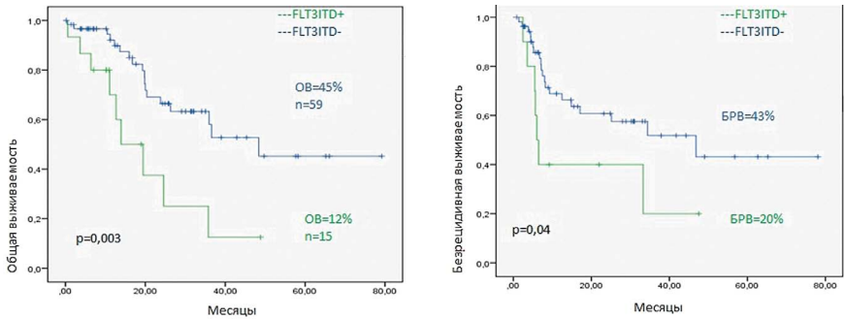


Рисунок 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ с нормальным кариотипом в зависимости от выявления мутации FLT3 ITD

Лукьянова И. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Соколов А. Н., Кохно А. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Обухова Т. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОМЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ОМЛ гетерогенны как по клинико-лабораторным данным, так и по молекулярно-генетическому профилю. Этим и обусловлены различия в достижении ответа на терапию, а также и долгосрочные результаты лечения больных, относящихся к одной группе риска.

Цель работы. Изучить клинико-лабораторные данные и проанализировать результаты лечения 153 больных ОМЛ в возрасте от 17 до 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включено 153 больных с *de novo* ОМЛ, поступивших на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 04.2013 по 11.2019. Ме возраста — 38 л (17–60), ж — 94, м —59. Ме наблюдения — 16 мес (7д–80 мес). В качестве 1-го курса индукции всем проведен «7+3», 85 больных пролечены по Универсальному протоколу ОМЛ 01.10, 34 — по ОМЛ-17, 16 — в консолидации выполнена программа FLAG, 6 — высокие дозы цитарабина, 12 больным по разным причинам (длительная цитопения, инфекционные осложнения, неблагоприятные ЦГ аномалии) — низкодозная терапия (МДЦ, Aza-Ida-AraC). Алло-ТГСК в первой ПР выполнена 51 больному (33%). До начала ХТ всем выполнено СЦИ и оценены мутации генов *FLT3, NPM1* и *CEBPA*, исследование ликвора выполнено 148 из 153 больных. Исследование мутаций генов выполнено методом фрагментного анализа.

Результаты и обсуждение. Группы прогноза по критериям ELN распределялись следующим образом: 29% — благоприятный (БП), 41% — промежуточный (ПП) и 30% — неблагоприятный (НП). У 55% (n=84) выявлен нормальный кариотип (НК). Лейкоцитоз >70x10^9/л на момент диагностики выявлен у 27,5% больных (n=42), одинаково часто встречался у больных всех групп риска — у 20,5% больных БП, 31,7% — ПП, 28,3% — НП. Лейкоциты более 100x10^9/л определялись у 17,6% больных. Исходное вовлечение ЦНС диагностировано в 12,8% случаев (n=19), при этом значимо реже — в 2,3% случаев — у больных БП в сравнении с ПП (15,2%, p=0,02) и НП (17,4%, p=0,01). Мутация *FLT3* ITD была выявлена у 28,5% больных с НК, *NPM1* — у 33,3% (n=28), *CEBPA* — у 13%(n=11). После индукции у 84,2% больных подтвердили полную ремиссию (ПР): достоверно выше процент достижения ПР у больных БП — 97,7% vs 88,7% — ПП и 65% — НП (p=0,001, p=0,005). Рефрактерность констатирована у 11,8% больных, при этом чаще при НП — в 27,7% vs 8,1% — ПП (p=0,008). Смерть в индукции составила 4%, показатели в группах не отличались. Рецидивы диагностированы у 32% больных, чаще зафиксированы в группе НП — 43,3% vs 21% — БП (p=0,05) и ПП — 34,5%. Алло-ТГСК в первой ПР выполнили 40% больным, их доля в группах прогноза сопоставима. 5-летняя ОВ и БРВ всех больных ОМЛ представлены на рис. 1. Не выявлено различий в 5-летней ОВ и БРВ в группах больных в зависимости от выявления лейкоцитоза. Исходное вовлечение ЦНС не оказало значимого влияния на 5-летнюю ОВ больных, однако были получены худшие показатели БРВ и ВРР больных с нейролейкемией (рис. 2).

Заключение. Хотя преимущество в прогнозировании исходов отдается молекулярно-генетическим находкам, исходные клини-

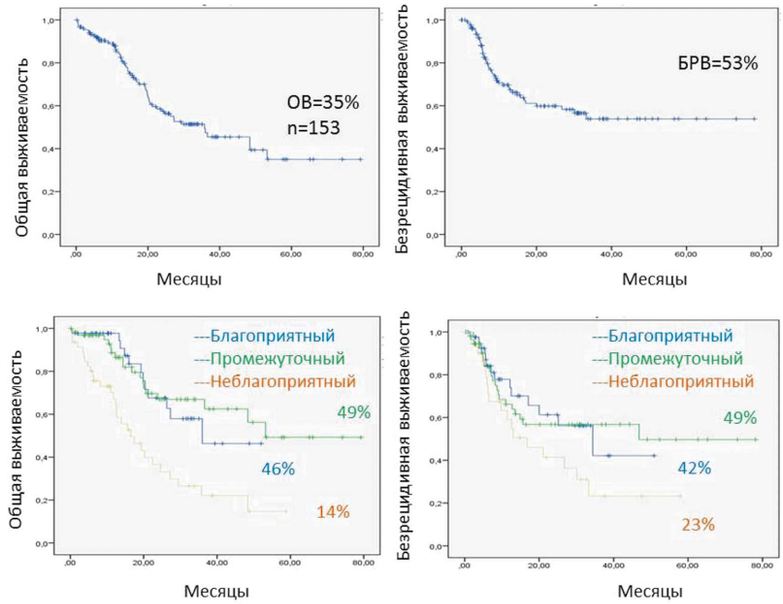


Рисунок 1. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость А) всех больных ОМЛ Б) по группам риска

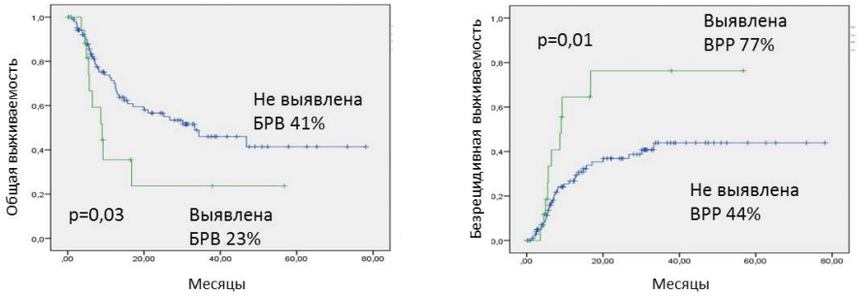


Рисунок 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость и вероятность развития рецидива в зависимости от выявления нейролейкемии в дебюте ОМЛ

ко-лабораторные параметры могут оказывать влияние на исходы заболевания и должны быть приняты во внимание при выборе тактики терапии каждого конкретного больного. Неудовлетворительные результаты лечения ОМЛ НП подтверждают необходимость модернизации индукционных подходов, а также включение в программу терапии новых таргетных препаратов.

Луцик Н. С., Яцык Г. А., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

ПРИМЕНЕНИЕ МРТ ВСЕГО ТЕЛА С ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫМИ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА И ОЦЕНКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. МРТ является высокоинформативным методом исследования для определения инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (ММ). Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) основываются на свободном движении молекул воды. В тканях с повышенной клеточностью диффузия воды будет ограничена. Количественный анализ ДВИ осуществляется с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Цель работы. Определить показатели измеряемого коэффициента диффузии в очагах поражения костного мозга у больных ММ до и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и оценить диагностическую эффективность МРТ всего тела с ДВИ для оценки противоопухолевого ответа.

Материалы и методы. С февраля 2017 г. по сентябрь 2019 г. 77 больным ММ (34 М, 43 Ж, возраст от 37 до 66 лет — медиана 56 лет) было выполнено МРТ всего тела с включением в протокол сканирования ДВИ перед сбором стволовых клеток крови (СКК). 30 из них было выполнено повторное МРТ всего тела с ДВИ на +100 день после выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Исследования проводились на МР-томографе Philips Ingenia 1,5 Тл с использованием задней встроенной катушки, передней и головной катушек. В протокол сканирования были включены импульсные последовательности T1TSE, STIR в коронарных проекциях, DWI (b=0, 500, 1000 с/мм²), T2TSE в аксиальных проекциях. Были определены показатели ИКД в 284 очагах поражения при МРТ всего тела перед сбором СКК и в 192 очагах в динамике после ауто-ТГСК. Обработка изображений проводилась на рабочей станции врача IntelliSpace Portal (Philips), с помощью инструмента ROI (Region of interest).

Результаты и обсуждение. Показатели ИКД в очагах поражения костного мозга у больных ММ перед сбором СКК варьировали от 0,9 до 2,72 × 10^{-3} мм²/с (среднее значение 1,7 × 10^{-3} мм²/с). После ауто-ТГСК показатели ИКД в очагах поражения стали составлять от 0,68 до 2,36 × 10^{-3} мм²/с (среднее значение 1,42 × 10^{-3} мм²/с). Определялась достоверная разница между показателями ИКД в данных группах (p=0,001). Выявленное понижение показателей ИКД в очагах поражения после ауто-ТГСК обусловлено патофизиологическими процессами, происходящими в костном мозге, а именно: восстановлением нормальной костной ткани в очагах поражения, замещением специфической опухолевой инфильтрации жировым костным мозгом, уменьшением целлюлярности. Наряду с этим после ауто-ТГСК определялось уменьшение общего количества очагов поражения костного мозга на 32%.

Заключение. После ауто-ТГСК по данным МРТ всего тела с ДВИ выявлено снижение показателей ИКД, а также уменьшение общего количества очагов поражения костного мозга, что может быть рассмотрено как дополнительный диагностический критерий хорошего противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК у больных ММ.

Лямкина А. С., Ковынев И. Б., Перепечаева М. Л., Гришанова А. Ю., Березина О. В., Поспелова Т. И., Логвиненко Н. И.

УРОВЕНЬ ГЕНА *miR203a* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ХМЛ)

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Микро-РНК играют важную роль в регуляции пролиферации, миграции опухолевых клеток и их чувствительности к химиотерапии. Исследование микро-РНК может предсказать развитие опухоли, однако прогностическая ценность этого маркера нуждается в изучении. Экспрессия miR203 в клеточных линиях солидных опухолей ингибирует пролиферацию и миграцию клеток, повышает чувствительность к апоптозу опухоли и ингибирует онкогенез *in vivo*. В научных работах показано, что низкая экспрессия miR203 наблюдается у пациентов с различными солидными опухолями.

Цель работы. Изучить экспрессию уровня гена *miR203a* в клиническом материале у пациентов с ХМЛ с различными результатами противоопухолевой терапии: с большим молекулярным ответом (БМО), полным цитогенетическим ответом (ПЦО) и в прогрессирующих фазах заболевания (в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации (ФА) у пациентов, резистентных к специфической терапии).

Материалы и методы. Исследована периферическая кровь, костный мозг и внеклеточные микровезикулы у 56 больных ХМЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы в рекомендуемых терапевтических дозах. Пациенты были разделены на 3 группы: а) 28 человек в группе ХФ, БМО (МО≥3,0, BCR/ABL<0,1%); б) 15 человек в группе ХФ, ПЦО (Ph+0%, МО<3,0, BCR/ABL>0,1%); в) 10 человек — резистентные к терапии в ХФ без ПЦО и в ФА. Эксперимент проводился на оборудовании Института молекулярной биологии и биофизики, центр «Протеомный анализ» (Новосибирск, Россия). Общая РНК, включая miRNA, была получена с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в соответствии с инструкциями производителя. РНК транслировали в комплементарную ДНК с помощью miRNA-специфических праймеров структуры шпильки и обратной транскриптазы M-MuLV — RH («Биолабмикс», Россия). Уровень экспрессии miR203a был изучен методом ПЦР в реальном времени с использованием принципа TaqMan на оборудовании iCycler CFX96. В качестве внутреннего стандарта применялась малая ядерная РНК U6. Все реакции проводились в триплете. Данные были проанализированы методом 2-ΔCt. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Уровень экспрессии гена *miR203a* был значительно выше (ρ<0,05) в микровезикулах у больных с БМО, чем у больных с прогрессией ХМЛ. При оценке результатов в группе с ПЦО были получены существенные различия между всеми изученными субстратами данной группы и группы с прогрессией ХМЛ. Не было никаких существенных различий между группой, которая достигла БМО, и больными, которые достигли ПЦО, что указывает на значительную роль в прогнозе достижения полного цитогенетического ответа. Также была получена обратная корреляция между уровнем экспрессии гена miR203a в миелоцитах, лимфоцитах и плазме костного мозга (ρ <0,05) и тяжестью фазы ХМЛ.

Заключение. Результаты демонстрируют, что экспрессия miR203 уменьшается в зависимости от прогрессирования тяжести ХМЛ, что может привести к снижению апоптоза опухолевых клеток, увеличению миграции и устойчивости к противоопухолевой терапии.

Майер Р. А., Бакиров Б. А.

ОЦЕНКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В г. УФЕ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Миелопролиферативные новообразования (МПН) — группа неопластических заболеваний (гемобластозов), при которых наблюдается избирательная или, чаще, множественная гиперплазия гемопоэтических клеток костного мозга. Согласно классификации ВОЗ (2008), МПН разделили на 2 группы: BCR-ABL+ (хронический миелолейкоз) и BCR-ABL- (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз, мастоцитоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз). Развитие тромбоцитоза характерно прежде всего для Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза) и реже встречается при хроническом миелолейкозе.

Цель работы. Проанализировать возникновение тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, изучить возрастно-гендерные особенности данных пациентов, наличие инвалидности, оценить среднюю продолжительность заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы данные 224 амбулаторных карт пациентов с миелопролиферативными новообразованиями в ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы за период 2007–2018 гг. пациентов с истинной полицитемией (ИП) — 122 (54,5%), с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) — 82 (36,6%), с миелофиброзом (МФ) — 20 (8,9%).

Результаты и обсуждение. Процент пациентов, получавших медикаментозное лечение такими препаратами, как: Гидреа (Гидроксикарбамид) — 80,6%, терапии интерферонами — 15,9%, Иматинибом — 3,5%. Из 224 пациентов у 26 (11,6%) наблюдались тромботические осложнения: инфаркт миокарда — 11 (4,8%), острое нарушение мозгового кровообращения — 13 (5,6%), тромбоз вен верхних конечностей — 1 (0,4%), тромбоз вен нижних конечностей — 1 (0,4%). 53 пациента (23,7%) имеют инвалидность: I группы инвалидности нет, II группа инвалидности у 20 (8,7%), III группа — 33 пациента (14,3%).

Заключение. При МПН возрастает риск развития тромбозов и кровотечений. Часто пациент направляется к гематологу кардиологом, неврологом, сосудистым хирургом или терапевтом в связи с повышенным числом тромбоцитов или гемоглобина при лечении по поводу уже состоявшегося инсульта, инфаркта, тромбоза вен нижних верхних конечностей. Тромбоз и кровотечение можно предотвратить, если принимать препараты для профилактики тромботических осложнений.

Майер Р. А., Бакиров Б. А.

РАК ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), — злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Характерен абсолютный лимфоцитоз в периферической крови и костном мозге. Пациенты могут предъявлять жалобы на повышенную слабость, потливость. Характерна генерализованная лимфаденопатия. На поздних стадиях заболевания присоединяется гепатомегалия и спленомегалия. За счет накопления опухолевых клеток в костном мозге и вытеснения нормального гемопоэза на поздних стадиях могут развиваться анемия, тромбоцитопения. Стандартом терапии являются химиотерапевтические режимы с включением нуклеотидных аналогов, алкилирующих препаратов и моноклональных антител. Один из наиболее эффективных режимов — FCR (англ. fludarabine, cyclophosphamide, rituximab).

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай пациента, где сочетались хронический лимфолейкоз с раком желудка, и ответить на вопрос — закономерность это или совпадение.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациента И.

Результаты и обсуждение. Представлен клинический случай мужчины 63 лет, который с 2016 г. болен хроническим лимфолейкозом. Получает курсы химиотерапии по схеме FCR (Флударабин 70 мг 2–4-й день ХТ, Эндоксан 500 мг 2–4-й день цикла, Ритуксимаб 700 мг 1-й день ХТ) с июня 2018 г. в Клинике БГМУ. В августе 2018 года при поступлении в Клинику БГМУ на очередной курс химиотерапии, была проведена ФГС, где в результате гистологического исследования диагностировали аденокарциному желудка. Консилиумом в составе хирургов, онкологов и гематологов было принято решение о проведении гастрэктомии с резекцией пищевода с формированием анастомоза по Ру.

Заключение. Таким образом, ХЛЛ и карцинома желудка могут существовать у одного пациента как совпадение. Следовательно, рекомендуется тщательный скрининг для выявления второго злокачественного образования у пациентов с ХЛЛ. Наличие аденокарциномы желудка у пациентов с хроническим лимфолейкозом значительно осложняет течение и исход основного заболевания. Решение относительно тактики ведения пациентов принимается каждый раз индивидуально с учетом тяжести онкологического заболевания и влияет на выбор схемы проводимой терапии.

Макаренко О. А., Кузьмич Е. В.

ОПЫТ РАБОТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ИМЕНИ ВАСИ ПЕРЕВОЩИКОВА

БФ «Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова»

Введение. Эффективность поиска оптимального неродственного донора для пациентов российских клиник зависит от количества и иммуногенетического разнообразия потенциальных доноров (пул HLA-гаплотипов) в российских регистрах. Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова (Национальный РДКМ) зарегистрирован в 2017 году. Цель создания регистра — увеличения шансов пациентов Российской Федерации на подбор оптимального неродственного донора.

Цель работы. Анализ результатов работы Национального регистра доноров костного мозга имени Васи Перевощикова.

Материалы и методы. По состоянию на 29 ноября 2019 года информационная система Национального РДКМ содержит информацию о HLA фенотипах 29 912 потенциальных доноров костного мозга. Определение HLA фенотипов большинства потенциальных доноров выполнено с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS) на уровне высокого и аллельного разрешения. Привлечение неродственных доноров в состав регистра осуществляется в различных регионах РФ.

Результаты и обсуждение. Первый поиск неродственного донора в информационной системе Национального РДКМ (ИС РДКМ) был осуществлен 16 октября 2018 г. В настоящее время поиск неродственных доноров в ИС РДКМ проводят специалисты шести медицинских учреждений, выполняющих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и двух медицинских учреждений, осуществляющих предварительный консультативный поиск неродственных доноров. За истекший период с помощью ИС РДКМ осуществлено 176 первичных поисков. Поступили запросы на выполнение подбора неродственного донора для 13 пациентов. Для 6 пациентов выполнена заготовка трансплантата (5 продуктов — стволовые клетки периферической крови, 1 продукт — костный мозг).

Для четырех пациентов подбор доноров выполнен, ожидается заготовка клеток. Три поиска неродственных доноров закрыты в связи с различными причинами (1 — смерть пациента, 1 — предпочтение другого вида ТГСК, 1 — отмена запроса на подбор). Распределение запросов на поиск и активацию доноров от медицинских учреждений представлено в таблице 1.

Заключение. Выполнен анализ результатов работы Национального РДКМ. Необходимым условием дальнейшего повышения эффективности работы регистра является подключение к использованию информационной системы Национального РДКМ всех российских медицинских учреждений, осуществляющих поиск неродственных доноров для выполнения аллогенной ТГСК.

Таблица 1. Распределение запросов на поиск и активацию доноров от медицинских учреждений

Медицинское учреждение	Запрос на подбор донора, N	Заготовка ГСК, N
НМИЦ имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург	6	3
Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва	5	2
НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва	1	1
Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург	1	0

Макунина Э. А., Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Сурин В. Л., Соловьев М. В., Сергеева А. М., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Крайзман А. А., Кондратьева Ю. А., Арутюнян Н. К.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *MAGE-C1* У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Раково-тестикулярные антигены (РТА), из группы опухоль-ассоциированных антигенов и ограниченно экспрессирующиеся нормальными клетками, характеризуются повышенной экспрессией опухолевыми клетками различных злокачественных новообразований, в том числе плазматическими клетками при множественной миеломе (ММ). По данным литературы, при ММ наиболее часто выявляется экспрессия антигена MAGE-C1 из группы РТА.

Цель работы. Оценить уровень экспрессии гена *MAGE-C1* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. С марта по октябрь 2019 года включено 22 больных с впервые диагностированной ММ. Медиана возраста 60 лет. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG (2014 г.). Стадия по Durie–Salmon у 8 расценивалась как I–II, у 14 как III. По R-ISS у 6 — I стадия, у 13 — II, у 3 — III. Высокий цитогенетический риск (t(4;14)(p16;q32), del17p) документирован у 9. У 12 больных иммунохимический вариант соответствовал G классу, у 6 –A, у 3 выявлена секреция только легких цепей иммуноглобулинов и один больной с клональным IgM. Мягкотканный компонент выявлен у 15 больных. У 6 диагностировано острое почечное повреждение, медиана СКФ (CKD-EPI) 10,5 мл/мин/1,73 м^2. У всех больных индукционный этап терапии включал бортезомиб-содержащие курсы. Предварительная оценка эффективности выполнялась после двух курсов на основании результатов иммунохимического исследования. В качестве контрольной группы в исследование включены 6 доноров. У пациентов и доноров производился забор костного мозга, из которого были выделены мононуклеары, подвергшиеся магнитной сепарации и обогащению CD138+ клетками. Уровень экспрессии гена *MAGE-C1* оценивался с использованием мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) по разнице (ΔCt) между интенсивностью сигнала флуоресценции от продукта гена домашнего хозяйства *GABDH* и продукта исследуемого гена. Для интерпретации результатов ПЦР-РВ в образцах значения ΔCt были переведены в разы (2ΔCt). Полученные цифры отражают уровень экспрессии гена *MAGE-C1* относительно уровня экспрессии гена *GABDH*.

Результаты и обсуждение. У доноров максимальный уровень экспрессии *MAGE-C1* составил 0,24. Это значение было принято за пороговое для оценки экспрессии *MAGE-C1* у больных. У 63,6% больных уровень экспрессии *MAGE-C1* превышал максимальное значение уровня экспрессии у доноров и находился в диапазоне от 0,25 до 6,14. Противоопухолевый ответ после двух курсов расценивался как достижение ЧР и ОХЧР, однако по мягкотканным компонентам сохранялась стабилизация. У трех больных с повышенным уровнем экспрессии *MAGE-C1* дальнейшее наблюдение позволило констатировать рефрактерность к бортезомибу, что потребовало перехода на вторую линию терапии. У больных с нормальными показателями экспрессии рефрактерность не зафиксирована ни в одном случае из восьми.

Заключение. Повышенная экспрессия *MAGE-C1* у больных ММ в дебюте может быть признаком неблагоприятного течения болезни, характеризующимся медленным ответом на терапию и быстрой потерей чувствительности к стандартным схемам лечения. Для формирования более глубоких выводов требуется длительное наблюдение и проведение дальнейших исследований.

Малышева Ю. В., Тихомирова И. А., Васильев А. А.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского»; ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»

Введение. Физиологически активные вещества в процессе реализации местных регуляторных влияний контактируют с клетками крови, что ставит вопрос о возможном эффекте этих соединений на микрореологические свойства и функциональную активность эритроцитов и тромбоцитов.

Цель работы. Анализ влияния эндогенных вазодилататоров на функциональные свойства клеток крови в условиях нормы и онкопатологии молочной железы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на венозной крови практически здоровых добровольцев (n = 30) и пациенток Областной онкологической больницы г. Ярославля с раком молочной железы (n = 22). Эритроциты инкубировали с аденозином (10–4М) и простациклином (10–7М). Для оценки деформируемости эритроцитов измеряли вязкость суспензии при постоянном гематокрите с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США) при скорости сдвига 300 с$^{-1}$. Степень агрегации эритроцитов в декстране-70 при стандартном показателе Hct=0,5% оценивали методом оптической микроскопии. Исследование функциональной активности тромбоцитов осуществляли на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 («Биола»).

Результаты и обсуждение. В контроле аденозин снизил средний радиус тромбоцитарных агрегатов на 13,1% ($p<0,05$), у пациенток с раком молочной железы не выявлено достоверных отличий в значениях аденозин-индуцированной и спонтанной агрегаций. В присутствии аденозина у здоровых лиц отмечен рост деформируемости эритроцитов на 5,5% ($p<0,001$), агрегируемость не изменилась. У пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы аденозин способствовал усилению агрегируемости красных клеток крови на 18% ($p<0,05$) и повышению деформируемости (на 4,4%, $p<0,05$). При действии простациклина отмечена тенденция к снижению размера тромбоцитарных агрегатов в контроле и у пациенток (на 6,7 и 8,5% соответственно, $p>0,05$). У пациенток простациклин снизил ригидность красных клеток крови на 4,6% ($p<0,05$), выявлена тенденция к росту степени агрегации эритроцитов под влиянием простациклина у здоровых лиц и у пациенток с раком молочной железы (на 13,9 и 13,8% соответственно, $p>0,05$). Аденозин и простациклин известны как вазодилататоры и вещества местного действия, подавляющие агрегацию тромбоцитов и оказывающие защитное действие при ишемии миокарда и гипоксии. Если антиагрегантный эффект простациклина остался сохранным при онкопатологии молочной железы, то влияние аденозина на агрегатные

свойства тромбоцитов у пациенток было незначительным, что может свидетельствовать либо о десенситизации пуринорецепторов тромбоцитов, либо о снижении их числа при онкопатологии.

Заключение. Оба эндогенных вазодилататора повысили деформируемость красных клеток крови, однако аденозин еще и повысил их агрегацию. Таким образом, эффект простациклина на клеточные свойства у пациенток с раком молочной железы практически не отличается от такового в норме, тогда как влияние аденозина на свойства тромбоцитов и эритроцитов в условиях данной патологии может рассматриваться скорее как негативный.

Мамаев А. Н., Пыхтеева М. В., Кудинов А. В., Трухина Д. А., Терехов С. С.

СРАВНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА, ОСНОВАННЫХ НА ИММУНОТУРБИДИМЕТРИИ

КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет;
Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»

Введение. В настоящее время сохраняется высокая смертность от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), развившейся на фоне венозных тромбозов, однако в ряде случаев распознавание этого осложнения затруднительно. D-димер является информативным показателем, способным обнаружить тромбообразование, в том числе и ТЭЛА, однако в ряде клинических ситуаций возможно определить завышение результатов его определения без тромбирования сосудов.

Цель работы. Сравнительный анализ результатов определения уровня D-димера новым отечественным реагентом на основе оригинальных моноклональных антител с результатами широко распространенных зарубежных диагностических аналогов

Материалы и методы. В исследование включены 80 пациентов обоего пола в возрасте 18–45 лет. У 22 пациентов (27,5%) по данным дуплексного сканирования были диагностированы тромбозы вен нижних конечностей (не более 2-х месяцев назад), у 28 пациентов (35,0%) каких-либо тромботических осложнений обнаружено не было (группа сравнения). Дополнительно в исследование были включены 30 беременных (37,5%) на разных сроках гестации. Сравнивали результаты определения следующих диагностических наборов реагентов для количественного определения D-димера: «Тех-D-димер-авто» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия; диагностический набор № 1), Auto Red D-Dimer (Helena Biosciences, Великобритания; диагностический набор № 2); Innovance D-dimer (Siemens, Германия; диагностический набор № 3). Измерение методами № 1 и 2 проводилось на коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex, Япония); для определения методом № 3 был использован коагулометр BCS-XP (Siemens, Германия) (результаты представлены с пересчетом единиц измерения).

Результаты и обсуждение. По полученным данным, сравниваемые тест-системы демонстрировали увеличение уровня D-димера у больных с венозными тромбозами. Однако выраженность увеличения уровня D-димера при исследовании набором реагентов № 2 была значимо ниже (рис. 1). В плазме крови у беременных сравниваемые тест-системы демонстрировали увеличение уровня D-димера, однако выраженность увеличения уровня D-димера при исследовании набором реагентов № 3 была значимо выше, чем при исследовании этого показателя другими наборами (рис. 2). Несмотря на различия при определении исследуемого показателя у беременных и у больных с венозными тромбозами, при определении D-димера разными наборами были выявлены прямые сильные корреляционные связи с высокой степенью достоверности (табл. 1).

Заключение. Несмотря на некоторые различия при определении уровня D-димера, современные количественные методы исследования уровня D-димера демонстрируют сопоставимость результатов исследования, что документируется высокими показателями корреляции. Новый отечественный диагностический набор «Тех-D-димер-авто» (ООО фирмы «Технология-Стандарт», Россия) показал хорошую сопоставимость с импортными аналогами и пригоден для выявления тромбозов.

Таблица 1. Показатели ранговой корреляционной зависимости (R) уровней D-димера при использовании различных тест-систем

Сравниваемые методы	Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R)	P
Набор реагентов№1 — Набор реагентов№2	0,89	p<0,001
Набор реагентов№1 — Набор реагентов№3	0,88	p<0,001
Набор реагентов№2 — Набор реагентов№3	0,96	p<0,001

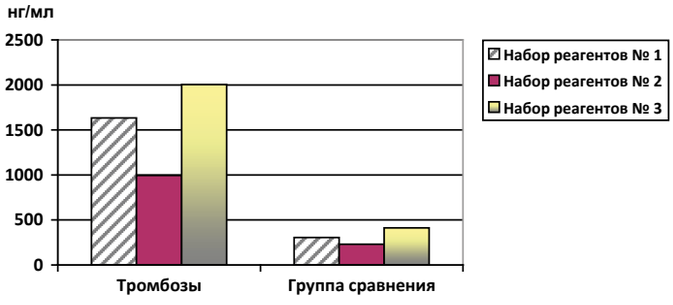


Рис. 1. *Результаты сравнительного исследования уровня D-димера в плазме крови разными диагностическими тест-системами у больных с тромбозами и в группе сравнения*

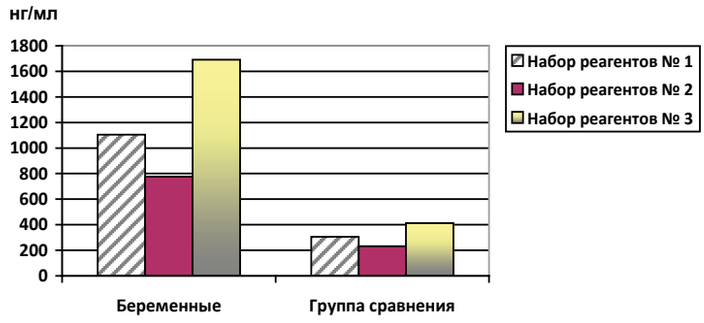


Рис. 2. *Результаты сравнительного исследования уровня D-димера в плазме крови разными диагностическими тест-системами у беременных*

Мамонов В. Е.

НЕОТЛОЖНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) — это ожидаемое осложнение основного заболевания и/или химиотерапевтического лечения, сопряженное с патологией плазменного или/и тромбоцитарного гемостаза у пациентов гематологического стационара. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК закономерно приводят к фатальному исходу.

Цель работы. Показать эффективность неотложной нейрохирургии при развитии ВЧК у пациентов гематологического стационара.

Материалы и методы. За период с 2006 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено 48 операций по поводу ВЧК. Женщины — 16 (33%), мужчины — 32 (67%). Возраст 19–86 лет (средний — 41 год). Показания: внутримозговая гематома (ВМГ) с КТ признаками внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и дислокационного синдрома (в т.ч. с прорывом в желудочки) — 25 (52%); острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ) — 15 (31%); декомпенсация хронической субду-

ральной гематомы (ХСДГ) — 8 (17%). Нозологии: гемофилия — 15 (31,2%), острый миелобластный лейкоз — 10 (21%), лимфома/лимфогранулематоз — 6 (12,6%), острый лимфобластный лейкоз — 4 (8,3%), острый промиелоцитарный лейкоз — 4 (8,3%), миелодиспластический синдром — 4 (8,3%), множественная миелома — 3 (6,2%), иммунная тромбоцитопения — 2 (4,1%). Причины ВЧК: черепно-мозговая травма — 14 (29%), нарушение венозного оттока (тромбоз синусов головного мозга) — 3 (6%), гипертонический криз — 2 (4%), артериовенозная мальформация — 2 (4%), неизвестна — 27 (57%). Тромбоцитопения менее 50×10^9/л — 27 (57%) больных, гипокоагуляция — 18 (37,5%), без патологии гемостаза — 2 (4%), сочетание тромбоцитопении с гипокоагуляцией — 12 (25%). Все пациенты получали химиотерапию либо заместительную гемостатическую терапию (пациенты с гемофилией). Декомпрессивную краниотомию (ДК) с удалением и дренированием гематомы выполняли при наличии выраженной ВЧГ — 20 (42%). ДК выполняли при ВМГ — 67%, реже — при массивных СДГ — 33%. Резекционную и костнопластическую трепанацию с удалением и дренированием гематомы выполняли при отсутствии выраженной ВЧГ у 17 больных (35%): чаще — при оболочечных гематомах (9 больных). У 7 больных (15%) выполняли закрытое наружное дренирование ХСДГ. 4 больным (8%) выполняли наружное дренирование боковых желудочков при множественных либо глубинно расположенных ВМГ с прорывом в желудочковую систему.

Результаты и обсуждение. Общая летальность в послеоперационном периоде от прогрессии неврологической симптоматики составила 39,6% (19 больных). После ДК летальность составила 55% от числа ДК (11 больных). После резекционной трепанации с удалением и дренированием гематомы — 23,5% (4 больных). После вентрикулостомии — 100% (4 больных). Сочетание гипокоагуляции с тромбоцитопенией наблюдали у 10 (52%) умерших, глубокую тромбоцитопению — у 5 (27%), гемофилию — у 4 (21%). Регресс неврологической симптоматики — у 20 (41,7%) больных, неврологический дефицит у 9 (18,7%) больных. Неврологический дефицит наблюдали только у пациентов после ДК.

Заключение. Неотложная нейрохирургия позволяет добиться 60% выживаемости при ВЧК у пациентов гематологического стационара.

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Бабаева Ф. Э., Кравченко С. К.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с [18]-фтор-2-дезокси-D-глюкозой (18-ФДГ) является «золотым стандартом» при стадировании и оценке эффективности лечения в группе пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ). Однако, согласно данным IELSC-26, на момент завершения лечения в 30% случаев констатируется ложноположительный результат ПЭТ/КТ и в мировой практике отсутствуют клинически достоверные критерии диагностики ложноположительной-ПЭТ.

Цель работы. Оценить клиническое и прогностическое значение результатов промежуточной ПЭТ/КТ при лечении пациентов ПМВКЛ.

Материалы и методы. С 2004 по 2019 г. диагноз ПМВКЛ согласно критерием ВОЗ был установлен 177 пациентам и в дальнейшем больные находились на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. ПЭТ/КТ после индукционных курсов выполнена 117 пациентам. В анализ были включены 24 пациента, которым проведена промежуточная ПЭТ/КТ после 2, 4, 6 курсов ПХТ: ПЭТ-2 — 5/24, ПЭТ-4 и ПЭТ-6 — 24/24. ПЭТ-исследования выполнялись в различных учреждениях и был проведен клинический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в соответствии с представленными заключениями специалистов. Негативными результатами ПЭТ/КТ считались заключения, в которых указывалось отсутствии метаболической активности 1–3 балла по шкале Deauville (D), позитивными 4 — 5 D.

Результаты и обсуждение. ПЭТ-2 выполнена 5 больным и негативный результат был получен у 3 (60%) пациентов, позитивный — у 2 (40%), в дальнейшем у них по данным ПЭТ-4 и ПЭТ-6 был получен негативный результат. ПЭТ-4 была выполнена 24 больным и негативный результат имели 16 (67%) пациентов, позитивный — 8 (23%). В группе ПЭТ-4-позитивная у 4 отмечалось достижение полной ремиссии (ПР) по данным ПЭТ-6. ПЭТ-6 выполнена 24 больным, негативный результат ПЭТ констатирован 20 (80%) пациентам, позитивный — 4 (20%). В дальнейшем в ПЭТ-позитивной группе пациентов была продолжена терапия и 3 пациента достигли ПР, у одной больной было констатировано первично-резистентное течение заболевания. В ПЭТ-6 позитивной группе оказались 2 пациента из ПЭТ-4 негативной когорты, у которых отмечалось увеличение интенсивности накопления 18-ФДГ и одновременное уменьшение размеров остаточного образования. Данные случаи были расценены как ложноположительные результаты ПЭТ, и лечение завершили после 6 циклов химиотерапии. Признаков прогрессирования заболевания через 6 и 24 месяцев не выявлено. Все пациенты с ПМВКЛ из ПЭТ-негативной группы находятся в ПР заболевания при медиане наблюдения 7 мес. Таким образом, ПР заболевания после индукционной терапии R-DA-EPOCH по данным ПЭТ-2 была констатирована в 60% случаев, ПЭТ-4 — 67%, ПЭТ-6 — 80%. В группе пациентов ПЭТ-6-позитивной была продолжена специфическая терапия. У 23/24 (96%) достигнута ПР заболевания.

Заключение. Проведение промежуточной ПЭТ/КТ позволяет исключить ложноположительный результат и установить время достижения ПР.

Мангасарова Я. К., Рисинская Н. В., Судариков А. Б., Никулина Е. Е., Сурин В. Л., Кузнецова С. А., Обухова Т. Н., Магомедова А. У., Кравченко С. К.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С EMAST-ВАРИАНТОМ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ОПУХОЛИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — клинически агрессивно протекающие лимфопролиферативное заболевание. При резистентном течении, раннем рецидиве высокодозная химиотерапия эффективна только в 15% случаев.

Цель работы. Показать успешную терапию резистентного течения ПМВКЛ с учетом биологических особенностей опухоли на примере клинического случая.

Материалы и методы. У больной 28 лет на сроке беременности 20 недель появились первые признаки заболевания: кашель и одышка. МРТ органов грудной клетки выявила опухоль средостения 82×100×70 мм. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с целью верификации диагноза 05.02.2019 выполнена биопсия опухоли из цервикального доступа над яремной вырезкой и согласно критериям ВОЗ установлен диагноз ПМВКЛ II X стадия по Ann Arbor. С 07.02.2019 по 07.05.2019 на фоне беременности проведена ПХТ по схеме DA-EPOCH. На сроке беременности 36 недель родился здоровый мальчик. После родоразрешения и завершения индукционного лечения по схеме DA-EPOCH была констатирована частичная метаболическая ремиссия заболевания и продолжено лечение по схеме R-DHAP №2. Однако после проведения 2-й линии терапии появилась отрицательная динамика в течении заболевания: увеличение метаболизма радиофармпрепарата, размера ранее определяемых очагов и появление нового очага с гиперметаболической активностью. С целью определения дальнейшей тактики

лечения было проведено молекулярное исследование, выделена ДНК из первичного биоптата опухоли и в 5`области 1 интрона гена *CIITA* (16p13.13) выявлена область гипермутации в гомозиготном состоянии. Согласно литературным данным, нарушение функции гена *CIITA* приводит к нарушению экспрессии белка MHCII и нарушению иммунного контроля над опухолью. Кроме того, при сравнении генетических профилей опухоли и здоровых клеток пациентки выявили изменение длины тетрануклеотидных STR-маркеров EMAST (Elevated Microsatellite Alteration at alterations at selected tetranucleotide repeats) в локусах 12p13.2, 13q31.30. Хромосомный микроматричный анализ высокого разрешения показал наличие трисомии X-хромосомы, однородительскую дисомию 6p, трисомию 12-й хромосомы, мозаицизм 80/20% (опухоль/здоровые клетки). ИГХ исследование выявило экспрессию опухолевыми клетками CD30.

Результаты и обсуждение. Учитывая агрессивное течение заболевания, наличие EMAST-варианта микросателлитной нестабильности, являющейся вероятным предиктором чувствительности к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, а также экспрессию опухолевыми клетками CD30, проведено лечение Niv-BV-Dexa-BEAM № 2 и констатирован полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ.

Заключение. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, в ДНК из биоптатов ПМВКЛ потеря гетерозиготности наблюдалась в 52% случаев, 48% исследуемых образцов имели изменения длины одного или нескольких STR-маркеров, EMAST. В данном клиническом случаи результаты молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования позволили обоснованно использовать ингибиторы контрольных точек и моноклональные антитела в лечении резистентного случая ПМВКЛ.

Манн С. Г., Райкина Е. В., Сметанина Н. С.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Введение. Гемоглобинопатии являются одними из самых частых моногенных наследственных заболеваний. В настоящее время описано более 2000 генетических вариантов в генах, ответственных за развитие количественной и качественной гемоглобинопатии. Более 90% из них — точковые мутации, остальные 10% — это делеции/инсерции или их сочетания, а также дупликации, фьюжн-мутации. Для детекции генетических вариантов используются разные современные методы ДНК-диагностики. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения.

Цель работы. Определение алгоритма поиска молекулярно-генетической причины заболевания с использованием современных методов ДНК-диагностики.

Материалы и методы. В лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для ДНК-диагностики гемоглобинопатий используются следующие методы: метод MLPA (мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб) для диагностики крупных делеций дупликаций/трипликаций, с применением коммерческих наборов SALSA MLPA P140 HBA probemix, SALSA MLPA P102 HBB probemix, (MRC-Holland, Netherlands); метод секвенирования по Сэнгеру для поиска SNV в единичных генах-кандидатах; метод NGS с применением кастомной панели «Гемолитические анемии» (Roshe, Швейцария). Данная панель включает в себя 78 генов, ответственных за развитие ферментопатий, мембранопатий и гемоглобинопатий, а также гены для дифференциальной диагностики гемолитических анемий с другими заболеваниями со схожим фенотипом.

Результаты и обсуждение. С января 2015 г. по октябрь 2019 г. в лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева обследовано 507 пациентов с подозрением на гемоглобинопатию. У 482 пациентов диагноз подтвержден генетически. В результате было найдено 440 каузативных генетических вариантов. Среди них есть как ранее описанные в научной литературе, так и впервые выявленные. С применением комплексного подхода и сочетания различных методов генетической диагностики выявляемость каузативных вариантов у пациентов с гемоглобинопатей в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева составляет 95%.

Заключение. Определенный алгоритм поиска каузативных вариантов в генах, ответственных за возникновение гемоглобинопатий, позволяет детектировать широкий спектр генетических аббераций и показывает высокую диагностическую эффективность.

Марченко Е. Н., Бордюгова Е. В., Дудчак А. П.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ РОЗАИ–ДОРФМАНА У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Введение. Болезнь Розаи–Дорфмана, или синусный гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией, — редкое доброкачественное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит пролиферация клеток, принадлежащих к системе фагоцитирующих мононуклеаров моноцитарно-макрофагальной системы и дендритических клеток. Клиническая картина характеризуется увеличением лимфатических узлов, преимущественно в области шеи. В патологический процесс могут вовлекаться кожа, кости, глаза, центральная нервная система. При доброкачественном стабильном течении процесс обычно подвергается спонтанному разрешению.

Цель работы. Ознакомить с редким случаем гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией у мальчика 7 лет.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ истории болезни пациента с болезнью Розаи–Дорфмана.

Результаты и обсуждение. Мальчик поступил с жалобами на наличие опухолевидного образования на шее, длительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Заболел остро. Амбулаторно гематологом исключен инфекционный мононуклеоз, острый лейкоз, выполнена рентгенография органов грудной клетки. Биопсия лимфатического узла: «Гистиоцитоз Х». Результат параллельной консультации в Донецком областном противоопухолевом диспансере: «Лимфогранулематоз, лимфоидное истощение». Для уточнения диагноза и лечения мальчик госпитализирован в отделение онкогематологии для детей. Состояние при поступлении средней тяжести. Лихорадил на субфебрильном уровне. Вялый, быстро уставал. Кожа умеренно бледная, чистая. Шея деформирована за счет увеличенных лимфатических узлов с обеих сторон. Размеры конгломератов 15×8 см, плотные, малоподвижные, безболезненные. Подмышечные и паховые лимфатические узлы не увеличены. Видимые слизистые чистые. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см ниже реберной дуги, селезенка — у края. В отделении обследован. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства: «Диффузные изменения печени». Иммуногистохимическое исследование: «Гистологические изменения наиболее характерны для синусового гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи–Дорфмана (Rosai–Dorfman)». Лимфогранулематоз и гистиоцитоз Х исключены. Патологогистологическое исследование: «Морфологическая картина соответствует синусному гистиоцитозу с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи–Дорфмана)». Диагноз подтвержден в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН: «В готовых препаратах и препаратах, изготовленных с блоков, в лимфатическом узле изменения соответствующие болезни Розаи–Дорфмана». Клинический анализ крови при поступлении: эритроциты — $3{,}45\times10^{12}$/л; гемоглобин — 109 г/л; ц.п — 0,9; лейкоциты — $15{,}1\times10^{9}$/л; палочкоядерные — 4%; сегментоядерные — 80%; лимфоциты — 9%; эозинофилы — 2%; моноциты — 5%; тромбоциты — 98×10^{9}/л; СОЭ — 36 мм/ч. Циркулирующие иммунные комплексы 54УЕ/мл (норма

10–50 УЕ/мл). Пациент получил курс преднизолона, интерферон, иммуномодуляторы. Выписан в удовлетворительном состоянии. Рецидива не было.

Заключение. Несмотря на редкую встречаемость болезни Розаи–Дорфмана, детские гематологи в своей практике должны помнить об этой патологии.

Марьина С. А., Соболева Н. П., Петрова Н. А., Ускова О. С., Ковалева П. А., Орданина К. А., Двирнык В. Н.

СРАВНЕНИЕ ТРЕХ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Количественное содержание в сыворотке свободных легких цепей (СЛЦ) является важной составляющей при обследовании пациентов с моноклональной гаммапатией. Определение концентрации СЛЦ особенно показано для диагностики и мониторирования заболеваний с низким уровнем моноклональной секреции как независимый прогностический признак, для оценки ответа на терапию и определения глубины ремиссии. В настоящее время для определения СЛЦ используются тест системы разных производителей.

Цель работы. Провести количественное определение СЛЦ тремя разными методами, сравнить полученные результаты и оценить взаимозаменяемость этих методов.

Материалы и методы. Определение уровня СЛЦ в сыворотке тремя методами было выполнено 40 пациентам (с парапротеинемическими гемобластозами — 37, с неходжкинскими лимфомами — 2, В-ХЛЛ — 1). Медиана возраста составила 56 (20–75) лет; м/ж — 1:1. СЛЦ определяли методами: Freelite (The Binding Site) и κλoneus (Trimero Diagnostics) на анализаторе Immage 800 (Beckman Coulter), Human Immunoglobulin FLC Kappa and Lambda ELISA (Biovendor) с помощью прибора Personal Lab (Adaltis). Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics v.24 (IBM Corporation), MedCalc (MedCalc Software).

Результаты и обсуждение. Диагностическое значение имеет соотношение κ/λ СЛЦ, поэтому этот параметр принимался как основной критерий оценки метода. Результаты, полученные при количественном определении СЛЦ разными методами, представлены в таблице 1. По всем трем методам получено нормальное соотношение κ/λ СЛЦ у 15 пациентов, дисбаланс κ/λ СЛЦ — у 25 пациентов при различном распределении уровня κ и λ СЛЦ. При сравнении соотношения κ/λ СЛЦ статистически значимых различий не выявлено (p=0,803). Однако в 15% случаев были получены несопоставимые абсолютные значения κ и λ СЛЦ, определенные разными методами. Наиболее значительные количественные различия наблюдались между тремя методами в сыворотках с высокими концентрациями СЛЦ (табл. 2).

Заключение. Все три метода (Freelite, κλoneus и Human Immunoglobulin FLC Kappa and Lambda ELISA) сопоставимо выявляют дисбаланс κ/λ СЛЦ, что позволяет их использовать в диагностических целях. Ввиду наличия у ряда пациентов различий в абсолютных значениях СЛЦ, определенных с помощью трех разных тест-систем, методы нельзя считать взаимозаменяемыми. Оценка динамики концентрации СЛЦ у каждого пациента должна проводиться одним и тем же методом.

Таблица 1. Распределение пациентов по результатам количественного определения СЛЦ разными методами (n=40)

Соотношение κ/л СЛЦ	Уровень СЛЦ	Методы		
		Freelite (n)	κλoneus (n)	Human Immunoglobulin FLC Kappa and Lambda ELISA (n)
Норма	Норма κ и λ	14	12	13
	Повышение κ и λ	1	3	2
Дисбаланс	При повышении κ или λ	23	19	20
	При повышении κ и λ	0	2	1
	При норме κ и λ	2	3	4
	При снижении λ	0	1	0

Таблица 2. Несопоставимые значения СЛЦ, полученные разными методами

Пациенты	СЛЦ	Концентрация СЛЦ (мг/л)		
		Freelite	κλoneus	Human Immunoglobulin FLC Kappa and Lambda ELISA
	Норма κ	3,3–19,4	3,3–19,4	0,78–12,5
	Норма λ	5,7–26,3	5,7–26,3	2,5–12,8
1.	κ	4,0	3,04	1,5
	λ	1580	1150	97,87
2.	κ	8,87	10,9	6,29
	λ	3750	1020	171,9
3.	κ	138	159	2064
	λ	5,54	16,8	2,9
4.	κ	1188	214	23,3
	λ	4,0	4,37	2,78
5.	κ	1240	203	47,1
	λ	11,2	<0,5	6,79
6.	κ	4050	393	375,2
	λ	13,9	31,6	4,68

Масликова У. В., Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Довыденко М. В., Конова З. В., Дмитрова А. А., Дубняк Д. С., Старикова О. С., Камельских Д. В., Гальцева И. В., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РЕКОНСТИТУЦИЯ CD8+ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Использование гаплоидентичного донора позволяет в кротчайшие сроки выполнить трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) пациентам с гемобластозами из группы высокого риска. Однако проведение такой трансплантации сопряжено с высокими рисками развития острой реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время профилактика при гапло-ТГСК включает в себя посттрансплантационный циклофосфамид и TCR αβ-деплецию. Однако нет данных о влиянии этих методов на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы пациентов после гапло-ТГСК.

Цель работы. Сравнить восстановление CD8+ Т-клеток памяти у пациентов после гапло-ТГСК с посттрансплантационным циклофосфамидом и TCR αβ-деплецией.

Материалы и методы. В исследование было включено 27 пациентов с гемобластозами после гапло-ТГСК. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» с посттрансплантационным циклофосфамидом применяли у 9 пациентов (м/ж 5/4). 18 больным была выполнена процедура TCR αβ-деплеции (м/ж 7/11). Из них 5 пациентам проводилась реинфузия донорских CD45RA- клеток в 0, +30, +60, +90 дни. Медиана возраста в группах составила 30 (25–38) и 23,5 (17–57) лет соответственно. Методом проточной цитометрии (проточный цитометр BD FACS Canto II, Becton Dickinson, США) в образцах периферической крови больных мы исследовали субпопуляционный состав CD8+ Т-клеток на +30, +90 дни: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) –CD45R0-CCR7+CD28+; Т-клетки центральной памяти (Tcm) — CD45R0+CCR7+CD28+; Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) — CD45R0+CCR7-CD28+; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) — CD45R0+CCR7-CD28-; Т-терминальные эффекторы (Tte) — CD45R0-CCR7-CD28-. При оценке различий использовали критерий U Манна–Уитни. Статистически значимым мы считали значение p<0,05.

Результаты и обсуждение. Распределение субпопуляционного состава CD8+ Т-клеток памяти на +30 и +90 дни представлено в таблице 1.

Заключение. На +30 день у пациентов, у которых в режиме профилактики острой РТПХ использовали циклофосфамид на +3, +4 дни, количество всех субпопуляций CD8+ Т-клеток памяти было значимо больше, чем у пациентов после TCR αβ-деплеции, вне зависимости от инфузий CD45RA- клеток. Полученные данные говорят о более мощной иммуноаблации при использовании Т-клеточной деплеции *ex vivo* в сравнении с посттрансплантационным циклофосфамидом. На +90 день количество CD8+ Tnv+Tscm остается значительно выше у пациентов после посттрансплантационного циклофосфамида в сравнении с TCR αβ-деплецией, что также подтверждает более «агрессивное» воздействие TCR αβ-деплеции на Т-клеточное звено иммунной системы по сравнению с циклофосфамидом, что, в свою очередь, может пролонгировать период глубокого Т-клеточного иммунодефицита у этих больных.

Контрольная точка	Популяция	Циклофосфамид +3, +4 дни Медиана (процентиль 25— процентиль 75)	TCRαβ-деплеция с инфузией CD45RA- Медиана (процентиль 25 — процентиль 75)	TCRαβ-деплеция без инфузии CD45RA- Медиана (процентиль 25 — процентиль 75)	Значение p
+30 день	Tnv+Tscm	0,52 (0,12–2,73)	0,01 (0,00–0,13)	0,05 (0,00–0,14)	0,003
	Tem	6,03 (4,52–14,10)	0,29 (0,02–0,36)	0,54 (0,29–2,64)	0,006
	Tcm	0,30 (0,22–1,02)	0,03 (0,01–0,29)	0,02 (0,00–0,18)	0,006
	Tte	5,50 (2,36–22,90)	0,22 (0,06–0,60)	0,64 (0,15–0,83)	0,011
	Ttm	7,82 (5,73–16,95)	1,03 (0,15–2,74)	0,72 (0,15–1,99)	0,003
	$CD8^+$	31,48 (16,96–46,77)	1,98 (1,07–3,18)	2,53 (0,83–6,17)	0,002
+ 90 день	Tnv+Tscm	1,98 (1,74–3,30)	0,31 (0,22–1,36)	0,22 (0,04–0,47)	0,003
	Tem	39,71 (4,18–133,98)	13,39 (5,54–35,38)	13,49 (5,36–65,04)	0,626
	Tcm	0,41 (0,34–1,94)	1,04 (0,09–5,67)	0,09 (0,02–0,25)	0,040
	Tte	11,39 (7,46–22,64)	1,53 (0,36–4,48)	6,19 (2,04–25,23)	0,251
	Ttm	25,52 (6,88–31,18)	30,50 (7,76–69,13)	4,21 (2,53–8,78)	0,027
	$CD8^+$	89,42 (24,81–262,96)	20,52 (16,99–151,20)	28,78 (16,99–104,10)	0,199

Матохина К. А., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Дроков М. Ю., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Двирнык В. Н.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА С *PML-RARA*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с *PML-RARA* составляет 5–8% от всех случаев острых миелоидных лейкозов. Выделяют 2 варианта ОПЛ — гипергранулярный (классический) и микрогранулярный (вариантный). Иммунофенотипическое (ИФТ) исследование является дополнительным методом в диагностике ОПЛ. В большинстве случаев аномальные промиелоциты экспрессируют маркер предшественников CD117. Экспрессия раннего маркера CD34 чаще отсутствует, однако может наблюдаться при вариантной форме ОПЛ. Бластные клетки экспрессируют линейно-специфический миелоидный маркер миелопероксидазу (MPO) и миелоид-ассоциированные маркеры (CD13, CD33). Другие антигены, ассоциированные с гранулоцитарной дифференцировкой (CD15, CD11b, CD11c), чаще отрицательны или отмечается их слабая экспрессия. По литературным данным, экспрессия NK-клеточного антигена CD56 встречается в 10% случаев ОПЛ, коррелирует с короткой продолжительностью ремиссии и развитием экстрамедуллярных рецидивов. Экспрессия других лимфоид-ассоциированных антигенов (CD7, CD19) встречается редко.

Цель работы. Представить ИФТ особенности и аберрации аномальных промиелоцитов при ОПЛ с *PML-RARA*.

Материалы и методы. Исследуемый материал — костный мозг (КМ). ИФТ диагностика проводилась на 8-цветном проточном цитометре FACS Canto II.

Результаты и обсуждение. В период с 2015 по 2019 г. в ЦКДЛ было проведено ИФТ исследование КМ 50 пациентам с ОПЛ. Классический вариант был диагностирован у 39/50 (78%) пациентов (Me количества лейкоцитов периферической крови (ПК) — 1,6), вариантный — у 11/50 (22%) (Me количества лейкоцитов ПК — 40,5). Экспрессия CD117 на аномальных промиелоцитах отмечалась в 100% образцов, ранний маркер CD34 экспрессировался при классическом варианте в 3/39 (7,7%) случаях, при вариантном — в 4/11 (36,4%) (p = 0,82). MPO, CD33 и CD13 экспрессировались в 100% случаев, при этом экспрессия MPO и CD33 была яркой, а CD13 — гетерогенной. Экспрессия антигенов гранулоцитарной дифференцировки CD15, CD11b, CD11c выявлялась в 24/35 (68,6%), 13/39 (33,3%) и 16/39 (41%) соответственно в группе с гипергранулярным вариантом; в 7/10 (70%), 3/11 (27,3%), 3/11 (27,3%) — с микрогранулярным вариантом и была гетерогенной в обеих популяциях. Аберрантная экспрессия лимфоидных антигенов CD7 и CD19 наблюдалась только в группе с классическим вариантом ОПЛ у 1/39 (2,6%) и 2/39 (5,1%) соответственно. Экспрессия CD56 выявлялась у 2/39 (5,1%) пациентов с гипергранулярным вариантом и у 1/11 (9%) с микрогранулярным. При этом у 1 пациента с аберрантной экспрессией CD56 был диагностирован поздний цитогенетический и молекулярный рецидив заболевания, другие 2 пациента в настоящее время находятся в ремиссии заболевания, однако время наблюдения в среднем составило 8 месяцев.

Заключение. ИФТ исследование позволяет в короткие сроки предположить диагноз ОПЛ. Количество лейкоцитов в группах пациентов с классическим и вариантным ОПЛ достоверно различалось ($p<0,0001$), однако значимых различий в экспрессии антигенов выявлено не было ($p<0,05$). Аберрации иммунофенотипа аномальных промиелоцитов требуют дальнейшего изучения для определения их прогностического значения.

Меликян А. Л., Егорова Е. К., Пустовая Е. И., Володичева Е. М., Чабаева Ю. А., Куликов С. М.

ОЦЕНКА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия

Введение. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированным снижением количества тромбоцитов <$100,0\times10^9$/л. Основным клиническим проявлением, влияющим на качество жизни, развитие осложнений и необходимость терапии, является геморрагический синдром. Согласно литературным данным, общая выживаемость больных с ИТП не отличается от таковой в популяции. Однако в случаях с тяжелым течением возможно развитие смертельных исходов, связанных с некупируемым геморрагическим синдромом. С 2014 года в Российской Федерации (РФ) проводится многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование «Эпидемиологические и клинические характеристики ИТП у взрослых в России», призванное оценить заболеваемость, распространенность и общую выживаемость в регионах РФ среди взрослого населения с ИТП. В ходе экспертной оценки активности, полноты заполнения и покрытия популяции региона для оценки общей выживаемости больных с ИТП была выбрана Тульская область

Цель работы. Определить общую выживаемость пациентов старшей возрастной группы в Тульской области по данным Национального регистра.

Материалы и методы. Клинические и лабораторные данные электронной индивидуальной карты больного ИТП, проживающего в Тульской области, включенного в исследование с 2014 по 2018 г. Обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики, событийного анализа. Расчеты проводились с помощью процедур статистического пакета SAS V9.4.

Результаты и обсуждение. За период с 2014 по 2018 г. в Тульской области зарегистрировано 255 новых случаев ИТП, среди них 77 (30%) мужчин и 178 (70%) женщин. Соотношение М:Ж составило 1:2,3. Заболеваемость взрослого населения ИТП в данном регионе составила 4,2 на 100 тыс. населения в год. Больные были разделены на три возрастные группы: ≤29 лет — 38 пациентов (14,9%), 30–59 лет — 129 (50,6%) больных и >60 лет — 88 случаев (35,5%). Общая выживаемость (ОВ) всей группы больных не отличалась от общепопуляционной. ОВ пациентов старшей возрастной группы к 3-му месяцу после установки диагноза составила 80% (рис. 1). Причинами смерти в 6 случаях стала сопутствующая патология и в 1 — травма. Случаев смерти от ИТП не зафиксировано. Вероятнее всего, это связано со своевременным динамическим наблюдение и терапией больных с ИТП

Заключение. На примере Тульской области было показано, что общая выживаемость взрослых больных ИТП в старшей возрастной группе уменьшается в сравнении с общей группой. При этом основной причиной смерти является сопутствующая патология, а не основное заболевание. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что своевременная диагностика, терапия и динамическое наблюдение за больными ИТП старшей возрастной группы способствуют поддержанию общей выживаемости на уровне популяции.

Менделеева Л. П.[1], Соловьев М. В[1]., Обухова Т. Н.[1], Абрамова Т. В.[1], Богова В. С.[2], Володичева Е. М.[3], Воронова Е. В.[4], Гайнуллина Г. Р.[5], Грибанова Е. О.[1], Зотина Е. Н.[6], Капланов К. Д.[7], Киселева М. Я.[8], Козьмина М. Н.[9], Ксензова Т. И.[10], Кузнецова Е. Е.[5], Накастоев И. М.[1], Кучма Г. Б.[5], Лагунова О. Р.[6], Машнина Н. Н.[11], Меньшакова С. Н.[12], Морозов Д. Н.[13], Осюнихина С. М.[11], Попова Н. Б.[14], Поспелова Т. И.[15], Рехтина И. Г.[1], Самойлова О. С.[13], Скворцова Н. В.[15], Сычева Т. М.[16], Тарасенко Е . В.[17], Фролова М. В.[18], Шакиров И. И.[10], Шелехова Т. В.[2], Широкова М. Н.[6]

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ММ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.; [2]ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»; [3]ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»; [4]ГБУЗ «Тамбовская областная больница им. В.Д. Бабенко».; [5]ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; [6]ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России; [7]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1»; [8]ГБУЗРК «КРОКД имени В.М. Ефетова»; [9]БУЗ Орловской области «Поликлиника №2»; [10]ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»; [11]ГБУЗ РМ «РКБ №4»; [12]ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Тверь; [13]ГБУЗ НО «Нижегородская ОКБ им. Н.А. Семашко»; [14]БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; [15]Городской гематологический центр, г. Новосибирск; [16]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская ОКБ»; [17]ГБУЗС «Городская больница №1 им. Пирогова», г. Севастополь; [18]БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница»

Введение. Цитогенетические нарушения у больных ММ являются важным прогностическим фактором, позволяющим интенсифицировать лечение на ранних этапах.

Цель работы. Определить частоту выполнения цитогенетического исследования у больных ММ в России, оценить спектр цитогенетических нарушений и показатели ОВ.

Материалы и методы. Проведен анализ базы данных регистра больных ММ, включающий период с 1 января 2015 г. по 1 октября 2018 г. В исследование включено 3230 больных из 44 гематологических клиник России в возрасте от 24 до 90 лет (медиана 63 года) с впервые установленным диагнозом. Определена частота выполнения цитогенетического исследования, выявлен спектр цитогенетических нарушений. Проведен анализ параметров выживаемости по методу Каплана–Мейера — для расчетов использовался статистический пакет Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Среди 3230 больных цитогенетическое исследование выполнялось в 274 (9%) случаях. Отсутствие цитогенетических нарушений документировано у 117 (43%) больных и в 157 (57%) случаях методом FISH выявлялись цитогенетические аномалии. Спектр цитогенетических нарушений, выявленных у больных ММ представлен в таблице 1. Цитогенетические аномалии, относящиеся к группе стандартного риска по классификации международной рабочей группы по изучению ММ 2016, детектированы у 96 (78%) больных. В 61 (22%) случае выявлены цитогенетические нарушения из группы высокого риска, среди которых del (17/17p) определялась в 34 случаях, t (4;14) — у 18 больных, t (14;16) — в 6 случаях, t (14;20) — у 1 больного и amp (1q) — 2 случая. На момент анализа живы 204 больных, смерть документирована в 70 случаях через 1–39 месяцев после установки диагноза. 4-летняя ОВ больных с выполненным цитогенетическим исследованием составила 65%. При анализе показателей ОВ в зависимости от группы цитогенетического риска получены достоверные (p<0,01) различия (рис. 1). 4-летняя ОВ больных из группы стандартного риска была значимо выше и составила 71% против 40% в группе больных с детекцией цитогенетических аномалий высокого риска.

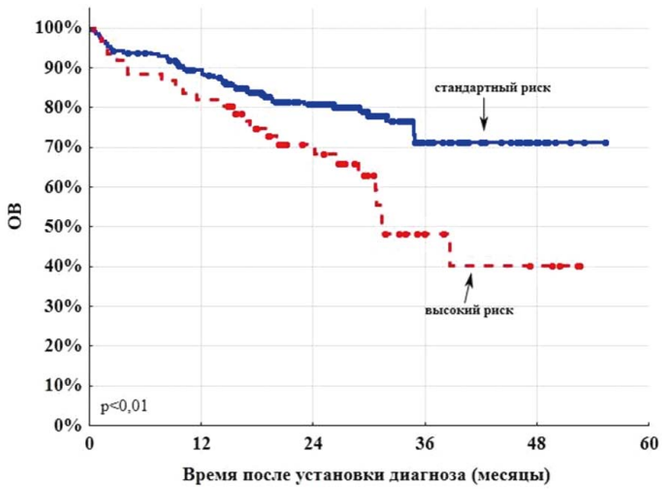


Рисунок 1. ОВ больных ММ в зависимости от группы цитогенетического риска

Заключение. Цитогенетические исследования в дебюте заболевания выполняются 9% больных ММ в России. Высокий цитогенетический риск определен в 22% случаев. Учитывая выявленные достоверные различия показателей ОВ в зависимости от группы цитогенетического риска, при обнаружении del (17/17p), t (14;16), t (4;14), t (14;20) и amp (1q) целесообразно на ранних этапах рассматривать включение новых противоопухолевых препаратов в программу терапии больных ММ.

Таблица 1. Цитогенетические изменения, выявленные у больных ММ в дебюте заболевания

Цитогенетические нарушения		Число больных	Всего
Группа высокого риска	del (17/17p)	34	61 (22%)
	t (4;14)	18	
	t (14;16)	6	
	t (14;20)	1	
	amp (1q)	2	
Группа стандартного риска	t (11;14)	21	96 (78%)
	t (6;14)	2	
	t(14q32) с неустановленным хромосомным партнером	21	
	del 13q	16	
	другие	36	

Менделеева Л. П.[1], Савченко В. Г.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Афанасьев Б. В.[2], Грицаев С. В[3]., Зейналова П. А.[4], Зинина Е. Е.[5], Зубаровская Л. С.[6], Капорская Т. С.[7], Константинова Т. С.[8], Крючкова И. В.[9], Ксензова Т. И.[10], Масчан М. А.[11], Медведева Н. В.[12], Мельниченко В. Я.[13], Минаева Н. В.[14], Моторин Д. В.[15], Мясников А. А.[16], Поп В. П.[17], Попова Н. Б.[18], Россиев В. А.[19], Рукавицин О. А.[17], Сергеевичева В. В.[9], Скаморина О. П.[20], Скоробогатова Е. В.[21], Шаманский С. В.[22]

АНАЛИЗ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ В РФ ЗА 2018 г. (ОТЧЕТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ; НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ; ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ; БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ; ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»; ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» ; ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; СПБ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России; ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; ГБУЗ ОКБ им. В.Д. Середавина»; ФГКУ ЦКВГ; ФГБУ РДКБ Минздрава России, г. Москва; ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» управления делами президента РФ

Введение. Российский регистр ТГСК создан в 2000 г. как инструмент для изучения тенденций в развитии ТГСК, выявления изменений в технологии трансплантационных методик, обзора трансплантационной активности и анализа показаний к трансплантации, источников гемопоэтических клеток, вида кондиционирования, выбора донора.

Цель работы. Определить трансплантационную активность гематологических центров в РФ в 2018 г.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 20 трансплантационных центров РФ, которые ежегодно представляли данные о количестве ТГСК, источнике гемопоэтических клеток и показаниях к трансплантации.

Результаты и обсуждение. В 2018 г. в 20 гематологических клиниках РФ зарегистрирована 1641 трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, из них 1035 аутологичных и 606 аллогенных. Большинство трансплантаций аутологичных стволовых клеток крови выполнено при множественной миеломе — 402, аутоиммунных заболеваниях — 268 и неходжкинской лимфоме — 173. Основными нозологическими формами, при которых выполнялась трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, были острые лейкозы: миелобластный — 215 и лимфобластный — 132 (таблица 1). При аллогенной трансплантации использовались HLA-идентичные родственные гемопоэтические стволовые клетки в 148 (24%) случаях, гаплоидентичные родственные — в 247 (41%) случаях и неродственные — в 211 (35%). На рисунке 1 представлено ежегодно выполняемое количество ТГСК с 2003 по 2018 г. За последние 15 лет количество ауто-ТГСК возросло в 10 раз, алло-ТГСК — в 6 раз.

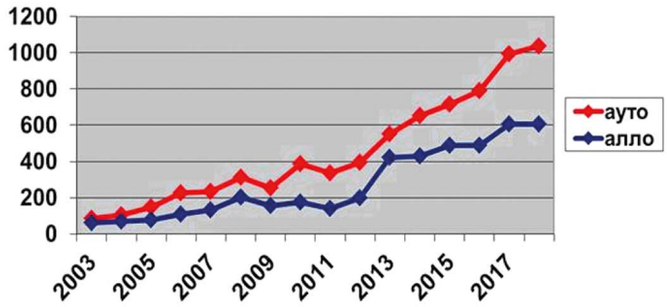


Рисунок 1. Количество трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток, выполненных в 20 трансплантационных центрах РФ с 2003 по 2018 гг.

Заключение. Несмотря на увеличение количества трансплантаций стволовых клеток крови и костного мозга, необходимо повышать трансплантационную активность за счет как интенсификации работы имеющихся центров, так и подготовки новых трансплантационных отделений. Целесообразно объединять результаты работы трансплантационных центров для проведения качественной и количественной оценки ТГСК и разработки совместных научно-исследовательских протоколов.

Таблица 1. Количество и вид ТГСК, выполненных в 20 гематологических клиниках РФ в 2018 г., в зависимости от нозологической формы

	Количество трансплантаций гемопоэтических клеток		
Нозологическая форма	аллогенные	аутологичные	всего
ОМЛ	215	3	218
ОЛЛ	132	14	146
ХМЛ	31	-	31
МДС	35	-	35
ММ	12	402	414
Лимфома Ходжкина	30	116	146
Неходжкинская лимфома	29	173	202
ТАА	34	-	34
МПЗ	15	-	15
Аутоиммуннные заболевания	-	268	268
Другие	73	59	132
Всего	606	1035	1641

Минаев М. С., Дьяконов Д. А., Перфилова Е. А.

АНАЛИЗ CD68-ПОЗИТИВНЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ НОДУЛЯРНОМ СКЛЕРОЗЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — клональная гематологическая злокачественная В-клеточная опухоль, имеющая определенные клинические, патоморфологические, иммунфенотипические и молекулярно-биологические особенности. Наиболее частым подтипом этой нозологии является вариант нодулярного склероза, характеризующийся развитием в лимфатических узлах коллагеновых фиброзных тяжей, формирующих нодули. Внутри последних локализуются немногочисленные опухолевые клетки Березовского–Рид–Штернберга и клетки Ходжкина, расположенные дискретно среди значительного содержания элементов реактивного микроокружения. В последнее время в литературных источниках большое внимание уделяется изучению взаимодействия между субстратом опухоли и его микроокружением, играющим важную роль в развитии и поддержании жизнедеятельности опухолевых клеток. Особый интерес проявляется к так называемым «тумор-ассоциированным» макрофагальным элементам, способствующим росту опухоли и ее резистентности к химиотерапии, что определяет общий прогноз заболевания. Исследование макрофагов в гистологических срезах на современном уровне возможно с помощью иммуногистохимических методов. Актуальным является изучение CD68-позитивных макрофагов в качестве предикторов течения лимфомы Ходжкина.

Цель работы. Оценить характеристику расположения и количество CD68-позитивных макрофагов у больных нодулярным склерозом кЛХ.

Материалы и методы. Изучены гистологические срезы с парафиновых блоков лимфатических узлов 18 пациентов с вариантом нодулярного склероза кЛХ. Все больные разделены на 2 группы: группу 1 (n = 10) составили обследуемые, достигшие полной ремиссии при проведении стандартной полихимиотерапии первой линии по схеме BEACOPP; во 2-ю группу (n = 8) включены пациенты с минимальным ответом на терапию первой линии. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли с моноклональным антителом к CD68.

Результаты и обсуждение. Определены различия в характере локализации и относительном количестве CD68-положительных клеток. Так, у больных 1-й группы макрофаги располагались толь-

ко в центральных областях нодулей, локализованных небольшими скоплениями или разрозненно. У пациентов с минимальным ответом на терапию CD68-позитивные элементы в небольшом количестве локализовались в центральной области нодуля и в значительном количестве находились по его периферии. При морфометрическом исследовании выявлено достоверное различие в относительном содержании CD68-экспрессирующих макрофагов в сравниваемых группах. Так, у пациентов, достигших полной ремиссии, относительное число макрофагов было значительно выше, чем во второй группе: 15,1% (12,7–15,8) и 9,8% (7,6–11,2) соответственно, $p < 0,001$.

Заключение. Таким образом, ответ на терапию первой линии у больных нодулярным склерозом кЛХ может быть напрямую зависим от установленных различий в расположении и относительном количестве CD68-позитивных макрофагов. Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительного морфологического критерия прогноза течения заболевания.

Минеева Н. В., Кробинец И. И., Богданова И. О., Чечеткин А. В., Шилова Е. Р.

ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ СИСТЕМ HNA И HPA У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Введение. Аутоиммунная нейтропения и аутоиммунная тромбоцитопения могут быть как самостоятельными заболеваниями, так и осложнениями основного заболевания у больных гемобластозами и другими заболеваниями. Течение ряда лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), особенно хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), нередко сопровождается иммунными расстройствами. Для таких пациентов характерны снижение иммунных реакций с клиническими проявлениями иммунодефицита и патологическая активация иммунитета с нарушением аутотолерантности и развитием аутоиммунных нарушений. Среди последних наиболее известна гемолитическая анемия. Крайне мало работ, посвященных тромбоцитопении, связанной с риском развития геморрагического синдрома, и нейтропении, ассоциированной с повышенным риском развития инфекционных осложнений и препятствующей проведению программной химиотерапии с соблюдением дозировки и регулярности введения химиопрепаратов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости аутоантител к антигенам систем Human Neutrophil Antigens (HNA) и Human Platelet Antigens (HPA) у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. Были исследованы образцы крови 316 пациентов с ЛПЗ (ХЛЛ, волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские В-клеточная лимфома (В-НХЛ) и Т-клеточная лимфома (Т-НХЛ), множественная миелома (ММ)), получавших химиотерапию. Выявление аутоантител к антигенам систем HNA и HPA проводили методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител CD16-PE, CD45-PC7, CD19-APC, Goat F(ab')2 Anti-Human IgG-FITC, CD41-PE. Для предотвращения неспецифического связывания использовали Fc-блокатор Human BD Fc Block™.

Результаты и обсуждение. Аутоантитела к антигенам систем HPA были выявлены у 20 пациентов, что составило 6,3%. Так, у больных ММ аутоантитела встречались в 2,5% случаев, ХЛЛ — в 17,6%, ВКЛ — в 16,7%, ЛХ — в 14,3%, В-НХЛ — в 14% и Т-НХЛ — в 4,5%. Аутоантитела к антигенам систем HNA были выявлены у 17 пациентов, страдающих ЛПЗ, что составило 5,4%. Так, у больных ММ аутоантитела встречались в 4,4% случаев, ХЛЛ — в 5,9%, ВКЛ — в 33,3%, ЛХ — в 28,6%, В-НХЛ — в 2,3% и Т-НХЛ — в 4,5%. Нарушение аутотолерантности и выработка аутоантител у больных ЛПЗ могут быть связаны с нарушением функций Т-лимфоцитов, патологической презентацией аутоантигенов и секрецией цитокинов опухолевыми В-клетками, которые изменяют иммунную толерантность, усиливая возможность выживания аутореактивных клонов. Монотерапия алкилирующими противоопухолевыми препаратами и аналогами пуриновых оснований также повышает риск развития аутоиммунных цитопений.

Заключение. У больных ВКЛ и ЛХ наблюдался наибольший процент выявления аутоантител к антигенам систем HNA и HPA. У пациентов ХЛЛ аутоантитела к антигенам систем HNA наблюдались в небольшом проценте, в то время как аутоантитела к антигенам систем HPA — в максимальном проценте. Наименьший процент выявления антител к HNA наблюдался при В-НХЛ и Т-НХЛ, а к HPA — при ММ и Т-НХЛ. Исследование наличия аутоантител к HNA и HPA у больных ЛПЗ в динамике целесообразно для коррекции нейтропении и тромбоцитопении и улучшения результатов лечения.

Мисюрин В. А., Мисюрина А. Е., Лыжко Н. А., Финашутина Ю. П., Марьин Д. С., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Пластинина Л. В., Пенская Е. А., Барышникова М. А., Кравченко С. К., Мисюрин А. В.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *PRAME* У БОЛЬНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ООО «ГеноТехнология»

Введение. Активность гена *PRAME* в опухолевых клетках связана с ухудшением параметров выживаемости при множестве онкологических и онкогематологических заболеваний. При злокачественных лимфомах активность *PRAME* ранее наблюдалась в единичных исследованных случаях, но ее значение остается неизвестным.

Цель работы. Определить прогностическую значимость экспрессии гена *PRAME* в образцах опухоли больных В-клеточными лимфомами на примере фолликулярной лимфомы (ФЛ) и у больных Т-клеточными лимфомами (Т-кЛ).

Материалы и методы. Исследовали образцы опухоли 34 больных ФЛ и 35 больных Т-кЛ, в которых оценивали уровень экспрессии гена *PRAME*. Исследовалась связь уровня экспрессии *PRAME* с параметрами выживаемости данных больных. Проводилось сопоставление уровня экспрессии гена *PRAME* и клинико-лабораторных признаков, используемых для расчетов прогностических индексов FLIPI-1 и FLIPI-2 у больных ФЛ, а также с эффективностью выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у больных Т-кЛ.

Результаты и обсуждение. Высокий уровень экспрессии гена *PRAME* коррелирует с большей активностью Ki-67 ($p=0,043$), более высокой степенью распространенности опухоли ($p=0,04$) и значимым ухудшением параметров бессобытийной выживаемости больных ФЛ ($p=0,04$). Установлено, что больных ФЛ высокий уровень экспрессии гена *PRAME* в опухолевых клетках имеет отрицательное прогностическое значение, но только при наличии параметров, определяющих высокий риск по FLIPI-1 и FLIPI-2. При Т-кЛ гиперэкспрессия *PRAME* связана с более распространенными стадиями заболевания ($p=0,07$), поражением костного мозга ($p=0,03$), опухолевым лейкоцитозом ($p=0,02$) и высоким уровнем экспрессии Ki-67 ($p=0,0155$). Общая выживаемость больных Т-кЛ после проведения ТГСК в случае экспрессии *PRAME* ухудшалась.

Заключение. Активность гена *PRAME* ухудшает прогноз у больных ФЛ и Т-кЛ, в том числе ухудшает результаты проведения ТГСК при Т-кЛ. Сопоставление уровня экспрессии *PRAME* и индексов FLIPI-1/2 позволяет точнее рассчитать риск ранней летальности у больных ФЛ, что может быть полезно в клинической практике. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI60418X0204).

Михайлов А. М., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю., Раскин Г. А., Коновалов Д. М., Абрамов Д. С., Щербина А. Ю., Козлова А. Л., Хмельницкая Н. М.

ПЛОТНОСТЬ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ СЕТИ В ТКАНИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА У ДЕТЕЙ ПРИ ГИАЛИНОВО-ВАСКУЛЯРНОМ ТИПЕ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

Северо-Западный госмедуниверситет им. И.И. Мечникова; Российский НИИ Гематологии и трансфузиологии ФМБА России; Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова; Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

Введение. Болезнь Кастлемана — редкое, недостаточно изученное заболевание, характеризующееся обильным развитием сосудов (неоангиогенез) под влиянием избыточной продукции эндотелиального фактора роста сосудов. Чаще встречается в виде гиалиново-васкулярного варианта, характеризующегося гиалинозом стенки вновь образованных сосудов. Современная цифровая гистоморфометрия позволяет количественно оценить площадь сосудистого русла в гистологическом препарате.

Цель работы. Исследовать количественно в % площадь сосудистого русла в ткани лимфатического узла методом цифровой гистоморфометрии при гиалиново-васкулярном типе болезни Кастлемана у детей.

Материалы и методы. Исследовались биопсированные лимфатические узлы у детей с лимфоаденопатией. Всего было 8 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет, 5 мальчиков и 3 девочки. Диагноз болезни Кастлемана устанавливался на основании сохранности структуры узла, обилия сосудов с гиалинозом стенок с врастанием гиалинизированных сосудов в фолликулы, строения мантии в виде «луковой шелухи». Сосуды окрашивались антителами к CD34 с последующим сканированием на сканнере Panoramic Zeis с обработкой полученного результата по программе Panoramic. Результаты обработаны статистически. Контрольную группу составили 3 лимфатических узла взрослых.

Результаты и обсуждение. У 6 детей (75%) плотность сосудистого русла в лимфатическом узле была увеличена (18,6±8,6%) по сравнению с контрольной группой (8,6±1,0%) различия достоверны (р менее 0,05). У двух мальчиков (25%) обследованных увеличения площади сосудистого русла не наблюдалось: 7,2 и 8,4%. Такое же соотношение увеличенного развития сосудистого русла и его нормальной площади было ранее отмечено при исследовании лимфатических узлов у взрослых больных с гиалиново-васкулярным типом болезни Кастлемана.

Заключение. У детей гиалиново-васкулярный тип болезни Кастлемана характеризуется тем же самым процентным соотношением увеличенного сосудистого русла и неизмененного сосудистого русла в ткани лимфатического узла, как и у взрослых больных. При гиалиново-васкулярном типе заболевания у детей в 25% площадь сосудов не была увеличена.

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

АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С Ph-НЕГАТИВНЫМ В-ОЛЛ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ, ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

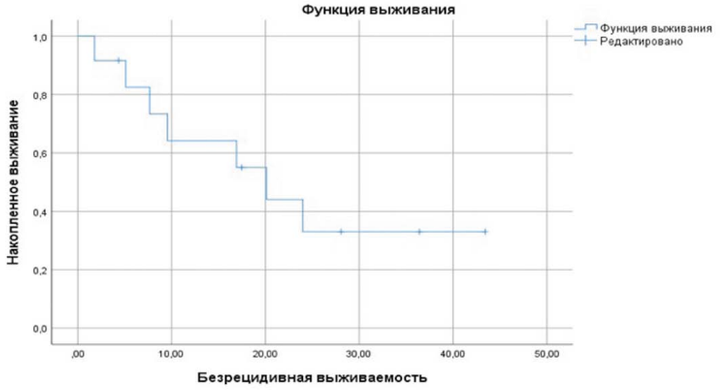
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

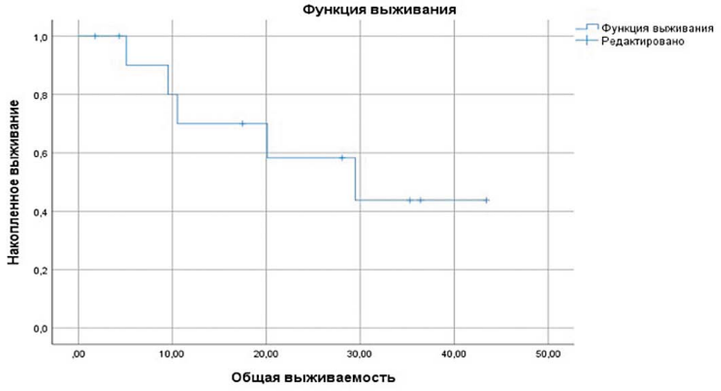
Введение. Пациенты с рецидивом или рефрактерной формой острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) имеют крайне неблагоприятный прогноз. Для этих пациентов существует ограниченное число терапевтических опций, и в большинстве случаев они являются кандидатами для проведения алло-ТГСК. Однако для проведения успешной алло-ТГСК и получения удовлетворительных результатов необходимо достичь ремиссии ОЛЛ перед алло-ТГСК. С этой целью достаточно широко используется блинатумомаб (биспецифичное анти-CD19/CD3 антитело) У пациентов кандидатов на алло-ТГСК терапия блинатумомабом используется в качестве «бридж-терапии» перед выполнением алло-ТГСК. В нашей работе мы проанализировали результаты трансплантации у пациентов с В-ОЛЛ, которым алло-ТГСК выполнялась после терапии блинатумомабом.

Материалы и методы. Мы проанализировали данные 12 пациентов с диагнозом В-ОЛЛ которые в качестве «бридж-терапии» перед трансплантацией был использован блинатумомаб. В анализ включено 9 женщин и 3 мужчин. У всех пациентов на момент алло-ТГСК была достигнута ремиссия заболевания, 4 пациента находились в первой ремиссии, 8 пациентов — во второй ремиссии В-ОЛЛ. 3 пациента получили алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора, 5 пациентов — от неродственного совместимого, 3 пациентам была выполнена гаплоидентичная трансплантация и 1 трансплантация была выполнена от родственного совместимого донора. 5 пациентов получили кондиционирование в миелоаблативном режиме, 7 — в режиме пониженной интенсивности.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость у больных после алло-ТГСК, которые получили терапию блинатумомабом до трансплантации, составила 43,6%, медиана наблюдения 29,4 месяца (1,8–43,4). Безрецидивная выживаемость составила 33%. Развитие острой РТПХ было отмечено у 2 пациентов.

Заключение. Блинатумомаб позволяет достигать ремиссии в группе больных с рецидивом или с резистентным В-ОЛЛ до проведения трансплантации и может являться препаратом выбора у пациентов, которым надо достичь ремиссию перед алло-ТГСК. Все это позволяет улучшить результаты алло-ТГСК в группе больных с рецидивом или с резистентной формой В-ОЛЛ.





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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ И ПЕРВИЧНО-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ BEACOPP-14

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Введение. Тактика индукционной терапии, тактика лечения рецидивов и резистентных форм, место таргетных препаратов и ингибиторов контрольных иммунных точек в терапии больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) в настоящее время являются самыми обсуждаемыми и значимыми для данной патологии.

Цель работы. Оценить эффективность терапии больных кЛХ с рецидивирующим и первично-резистентным течением после индукционной программы BEACOPP-14.

Материалы и методы. С 2007 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдались 720 пациентов с кЛХ, которым проведена терапия по программе BEACOPP-14, с IV ст. заболевания — 488/720 (68%) больных, медиана возраста 32 (16–66) г.

Результаты и обсуждение. После завершения химиотерапии по программе BEACOPP-14 и ДЛТ полная ремиссия (ПР) достигнута у 684 (95%) пациентов, с ранними рецидивами и резистентным течением (РР) — 29 (4%) пациентов, с поздними рецидивами — 7 (1%) больных. В группе больных с РР после терапии 2-й линии (DHAP, BeGEV, IGEV) удалось достичь ПР у 11/29 (38%) пациентов, частичной ремиссии (ЧР) — у 4/29 (14%), прогрессирование заболевания отмечено у — 13/29 (45%). ПР после терапии 3-й линии (DexaBEAM), которая была проведена 14/29 (48%) больным, достигнута у 7/14 (50%) пациентов, прогрессирование — у 6/14 (43%). После терапии брентуксимаба-ведотином и ингибиторами контрольных иммунных точек, которые применялись у 12/29 (41%) больных, ПР достигнута у 7/12 (58%), ЧР — у 2/12 (17%), стабилизация — у 1/12 (8%), прогрессирование — у 2/12 (17%) пациентов. Консолидация трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК) (кондиционирование в режиме BEAM, CEAM, BeEAM) в полной ремиссии заболевания выполнена 24/29 (83%) больным, РР после аутоТСКК — 5/23 (22%), в дальнейшем повторной ПР удалось достичь у 3/5 пациентов. Летальные исходы отмечены у 7/29 (24%) больных: 3/7 — от осложнений химиотерапии, 4/7 — от прогрессирования заболевания. Таким образом, живы 22/29 (76%) пациентов с ранними рецидивами и резистентными формами, 20/22 — в полной ремиссии, 2/22 — в частичной ремиссии заболевания. Срок наблюдения — от 2 до 10 лет от момента диагностики рецидива, у одного пациента — 8 мес.

Заключение. Индукционная терапии по программе BEACOPP-14 у больных с кЛХ демонстрирует высокую эффективность и низкое число рецидивов заболевания — 5%. Проведение консолидации ауто-ТСКК в полной ремиссии заболевания у больных с ранними рецидивами и резистентными формами позволяет достичь длительных ремиссий у 76% пациентов.

Момот А. П., Николаева М. Г., Ясафова Н. Н.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИИ, ЛЕЙДЕН-АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОМОРБИДНОСТЬЮ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Цель работы. Определить роль коморбидности и резистентности фактора Va к активированному протеину С (АПС-Р) у носительниц мутации F5L(1691)GA для клинической реализации наклонности к венозным тромбоэмболическим осложнениям (ВТЭО).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 500 женщин репродуктивного возраста носительниц генотипа F5L(1691)GA. Выделено 2 группы: основная — 70 женщин (средний возраст 31,3±3,9 года) с тромботическими событиями в личном анамнезе и группа сравнения — 430 пациенток (средний возраст 30,2±4,7 года) без личной истории тромбозов. Группы сопоставимы по возрасту (p>0,05) и этнической принадлежности (p>0,05). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalcVersion 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения с 2009 по 2018 год в основной группе (n=70) зарегистрировано 98 эпизодов ВТЭО: у 45 женщин (64,3%) — однократный эпизод; у 22 (31,4%) — один случай ретромбоза; в 3 (4,3%) наблюдениях — по два случая ретромбоза. Основными факторами, инициирующим развитие тромбоза определены: использование комбинированных гормональных контрацептивов — 41 наблюдение RR 9,2; 95% CI 3,9–21,9; p < 0,0001 и беременность — 33 случая RR 4,7; 95% CI 1,5–14,7; p = 0,0069, во время гестации у 2/3 (21 из 33) это были эпизоды ретромбозов. В 12,9% случаев острые тромбозы обусловлены хирургическим вмешательством, в 10% наблюдений причину ВТЭО установить не удалось. При реализации тромбоза носительницы мутации F5L(1691)GA значимо чаще страдают избыточной массой тела (ИМТ≥25) (52,9% против 31,4%) RR1,7; 95% CI: 1,3–2,2; p<0,0001; гипертензивными нарушениями (41,4% против 17,7%) RR2,3; 95% CI: 1,6–3,3; p<0,0001 и варикозной болезнью нижних конечностей (52,9% против 36,5%) RR1,4; 95% CI: 1,1–1,9; p=0,0043. Коморбидные состояния определены у 95,7% пациенток с тромбозами в личном анамнезе и у 24,4% при отсутствии таковых RR 4,5; 95% CI: 3,7–5,4; p < 0,0001. Вне беременности медиана АПС-Р по нормализованному отношению (НО) на момент тромботического события составила 0,44 95% CI: 0,41–0,47 и была статистически значимо выраженнее (p=0,0001), чем в группе женщин без эпизода ВТЭО, — 0,56 95% CI: 0,53–0,57. Медиана показателя НО, отражающего степень АПС-Р, предшествующая эпизоду флеботромбоза в первом триместре беременности, составила 0,49 95% CI: 0,43–0,49; в третьем триместре — 0,48 95% CI: 0,46–0,49; на 2–3 сутки после родов — 0,44 95% CI: 0,43–0,48 и была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: 0,56 95% CI: 0,53–0,58; 0,51 95% CI: 0,50–0,53 и 0,51 95% CI: 0,49–0,53 соответственно. При АПС-Р по НО ≥0,5 эпизода ВТЭО не определено.

Заключение. ВТЭО при носительстве мутации F5L(1961)GA у женщин репродуктивного возраста как вне беременности, так и во время гестации ассоциированы с коморбидностью и выраженностью АПС-резистентности.

Момот А. П., Макогон С. И., Григорьева Е. В.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ ПУТЕМ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО УСИЛЕНИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Цель работы. Изучение влияния дозированной пневматической вазокомпрессии (ДПВК) на функциональные показатели органа зрения у пациентов первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в составе комплексной терапии данной формы патологии.

Материалы и методы. Обследовано 39 пациентов с ПОУГ II стадии, которые были рандомизированы на две группы: основную (20 человек) и контрольную (19 человек). Все больные получали консервативную комплексную медикаментозную терапию. Пациентам основной группы дополнительно в течение всего курса лечения проведено 4 процедуры ДПКВ (кратность 2 раза в неделю). После получения различного фибринолитического ответа на ДПКВ пациенты основной группы разделены на две подгруппы по 10 человек:

первая — с высоким ответом на однократное внешнее механическое воздействие, документированное приростом (Δ) отношения t-PA/PAI 1 ≥1,00 (Me 1,5, 95% ДИ 1,12–3,83) и вторая — с низким ответом с Δ t-PA/PAI 1 <1,00 (Me 0,30, 95% ДИ 0,20–0,37). В подгруппах проведен сравнительный анализ показателей системы фибринолиза и функциональных показателей органа зрения: гидродинамики и светочувствительности сетчатки.

Результаты и обсуждение. В основной группе больных через 1 час после окончания компрессии обнаружено увеличение по медиане от исходного уровня t-PA в 1,4 раза при одновременном снижении содержания PAI-1 в 2,7 раза; улучшение показателей гидродинамики (улучшение коэффициента легкости оттока, на 19,04% в OD и 20,0% в OS, снижение КБ на 24,7% на OD и на 22,3% на OS от исходного уровня) и светочувствительности сетчатки (уменьшение количества скотом 1-го типа на обоих глазах: в 1,70 раза на OD и в 2,14 раза на OS, уменьшение скотом 2-го типа в 2,70 (OD) и 2,30 раза (OS). Также отмечено увеличение участков нормальной светочувствительности сетчатки в 1,14 раза на OD и 1,19 раза на OS в отличие от пациентов контрольной группы, где значимых изменений обнаружено не было. Выявлено, что у больных с высоким ответом после ДПВК имеется увеличение уровня t-PA по медиане: через 1 час в 1,88 раза, через 24 часа в 2,08 раза от исходного уровня. У пациентов с низким ответом имелась лишь тенденция к увеличению уровня t-PA через 1 час в 1,43 раза и возвращение к исходному уровню через 24 часа (p>0,05). У пациентов с высоким фибринолитическим ответом на ДПКВ после окончания курса комплексной терапии отмечена лучшая положительная динамика изменений показателей гидродинамики и светочувствительности сетчатки.

Заключение. Полученные предварительные результаты исследования свидетельствуют о перспективности включения дозированной пневматической вазокомпрессии в состав комплексной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы на стационарном этапе, в тех случаях, когда Δ показателя соотношения t-PA/PAI-1 равно или более 1,0.

Момот А. П., Лебедева Е. И., Яворская С. Д., Николаева М. Г.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Цель работы. Определить клиническую эффективность немедикаментозной коррекции фибринолитических реакций у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе на этапе комплексной индивидуальной прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, включающее 204 пациентки с повторными репродуктивными потерями в анамнезе. Перед включением в исследование все женщины прошли коррекцию выявленных нарушений: терапию хронического эндометрита, лечение экстрагенитальной патологии, санацию хронических очагов инфекции. На этапе прегравидарной подготовки все пациентки получали препараты фолиевой кислоты в дозе 400 мкг в сутки, а также поддержку лютеиновой фазы цикла и были рандомизированы на две группы. В основную группу включены 114 пациенток, которым дополнительно проводилась стимуляция фибринолитических реакций посредством использования курса перемежающейся пневматической компрессии (ППК) верхних конечностей. Группу сравнения составили 90 пациенток, получавшие прегравидарную подготовку по стандартным методам согласно действующим приказам и протоколам. Конечными точками, определяющими эффективность прегравидарной подготовки с коррекцией фибринолитических реакций, определены число случаев репродуктивных потерь, умеренной/тяжелой преэклампсии (ПЭ), задержки развития плода (ЗРП), преждевременных родов (ПР), а также перинатальных поражений ЦНС новорожденных.

Результаты и обсуждение. Группы сравнения были репрезентативны по возрасту, социальным характеристикам, наследственности, соматической и гинекологической патологии. Исследование показало, что в группе пациенток, получавших ППК на прегравидарном этапе, репродуктивные потери до 12 недель составили 9,6% (11 из 114), тогда как в группе сравнения — 23,3% (21 из 90) (RR: 0,4, 95% CI (0,2–0,8); p = 0,008; NTT: 7,3, 95% CI (2,9–9,6)). Плаценто-опосредованные осложнения статистически значимо реже зафиксированы в основной группе: умеренная/тяжелая ПЭ в основной группе выявлена в 5 случаях (4,4% от 114) против 14 в группе сравнения (15,5% от 90) (RR: 0,28, 95% CI (0,1–0,7); p = 0,014; NTT:8,9, 95% CI (2,6–12,3)). При выявлении случаев ЗРП и преждевременных родов в группах сравнения статистически значимых различий не установлено. Частота перинатальных поражений ЦНС в группе, где применялась коррекция фибринолитических реакций, составила 14,9% (17 из 114) против 31,1% (28 из 90) в группе сравнения (RR: 0,5, 95% CI 0,3–0,8); p=0,006; NTT: 6,2, 95% CI 1,9–8,7)).

Заключение. Полученные результаты иллюстрируют высокую клиническую эффективность использования ППК в комплексной прегравидарной подготовке пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе по сравнению со стандартными рекомендуемыми подходами.

Момот А. П., Лебедева Е. И., Яворская С. Д., Николаева М. Г.

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ НА ФИБРИНОЛИЗ И ПЕРФУЗИЮ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет

Цель работы. Изучение влияния немедикаментозной коррекции фибринолитических реакций на показатели системы фибринолиза и перфузию эндометрия.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное проспективное интервенционное исследование, включающее 30 пациенток с повторными репродуктивными потерями в анамнезе и установленным фактом гипофибринолиза (время XIIa-зависимого лизиса сгустка фибрина более 12 с). Все пациентки на этапе прегравидарной подготовки, наряду с получением препаратов фолиевой кислоты и прогестерона, прошли курс стимуляции фибринолитических реакций посредством проведения перемежающейся пневматической компрессии (ППК) курсом из 8 сеансов 2 раза в неделю. Для оценки терапевтических эффектов ППК до и после ее применения на 21–23-й дни менструальных циклов проводились динамическое исследование параметров системы фибринолиза, ультразвуковая оценка состояния эндометрия в режиме VOCAL с определением индексов перфузии (VI, FI, VFI).

Результаты и обсуждение. У пациенток через 1 час после окончания курса пневмокомпрессии обнаружено снижение концентрации PAI-1 в 3,2 раза (по медиане с 13,0 до 4,0 IU/ml; p<0,0001) при одновременном неизменном уровне t-PA Ag (с 1,2 до 1,3 ng/ml; p=0,909), увеличение показателя t-PA/PAI-1 в 2,2 раза (с 0,12 до 0,27; p=0,002), укорочение времени XIIa-зависимого лизиса сгустка фибрина в 1,4 раза (с 13,6 до 10,6 с; p=0,001). При сравнении эхоскопических характеристик эндометрия в динамике было выявлено усиление перистальтики (более трех волн в минуту) у 33,4% пациенток (23,3, 56,7%; p=0,263), а также всех индексов перфузии, причем максимальную значимость показал васкуляризационно-потоковый индекс (VFI) (с 3,2 до 6,2%, p<0,001). Корреляционный анализ выявил сильную отрицательную связь между усилением фибринолитических реакций (по увеличению показателя t-PA/PAI-1) в системном кровотоке и усилением VFI на локальном уровне (эндометрий) (r=-0,707, 95% CI (-0,9; -0,4); p=0,0005).

Заключение. Применение перемежающейся пневматической компрессии на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с гипофибринолизом и ранними репродуктивными потерями в анамнезе приводит к активации фибринолитических реакций в системном кровотоке и усилению перфузии эндометрия, что может свидетельствовать о возможном улучшении его морфофункциональных свойств, направленных на предупреждение дефектов имплантации плодного яйца.

Моор Ю. В., Просвирина Н. В.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Нередко патология системы крови, а также онкологический процесс сопровождаются коагуляционными расстройствами в виде развития хронического тромбогемморагического синдрома. Повышение уровня гемоглобина и эритроцитов вследствие проведения гемотрансфузии, может способствовать активации свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза, развитию выраженных коагуляционных расстройств и развитию острого ДВС-синдрома. Следовательно, перед проведением гемотрансфузии необходимо иметь представление о состоянии коагуляции и наличии феномена спонтанного образования сгустков.

Цель работы. Оценить возможность применения теста тромбодинамики, как одного из вариантов оценки коагуляционного звена гемостаза у пациентов дневного стационара НКЦК перед проведением заместительной гемокомпонентной терапии.

Материалы и методы. Система диагностическая лабораторная «Регистратор Тромбодинамики Т-2» («ГемаКор», Россия), пробирки вакуумные 4,5мл 3,2% Na-цитрат, центрифуга лабораторная для пробирок «Ева 21» (Andreas Hettic, Германия), высокоскоростная мини-центрифуга Mikrospin 12 («Биосан», Латвия). Анализу подвергнуты 480 результатов теста тромбодинамики.

Результаты и обсуждение. Медицинская помощь в условиях дневного стационара НКЦК оказывается при наличии показаний к заместительной гемокомпонентной терапии, пациентам с заболеваниями гематологического и онкологического профилей, в рамках ОМС. За период 2017–2019 гг. помощь по профилю трансфузиология оказана 231 пациенту с миелодиспластическим синдромом, 249 пациентам с онкологическими заболеваниями, проведено 1626 трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, общий объем перелитых компонентов составил 536,3 л. Всем пациентам проводилась предварительная оценка состояния системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики. По результатам проведенного теста из 480 обследованных пациентов нарушения системы гемостаза в виде выраженной гиперкоагуляции с появлением очагов спонтанных сгустков выявлены у 11 человек (7 пациентов с анемией на фоне злокачественных новообразований, 4 пациента с миелодиспластическим синдромом). Критериями диагностики нарушений послужили следующие параметры: увеличение скорости роста сгустка до 56,71±6,24 мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), увеличение начальной скорости роста сгустка — 64,13±3,15 мкм/мин (норма 38–56 мкм/мин), время появления спонтанных сгустков составило 13,2±1,58 мин (в норме отсутствуют). Пациенты,с выявленными нарушениями гемостаза были переведены на стационарный (в условиях многопрофильной клиники) этапы лечения, где были подтверждены нарушения в системе гемостаза и проведена медикаментозная коррекция выявленных нарушений.

Заключение. Оценка состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями гематологического и онкологического профилей посредством теста тромбодинамики является возможным в качестве скринингового или предварительного исследования общих нарушений системы гемостаза. Вовремя выявленные нарушения гиперкоагуляционного характера, позволили своевременно провести коррекцию и предотвратить развитие осложнений, связанных с трансфузией эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у пациентов с коагуляционными расстройствами.

Мустяцэ В. Г., Пынзарь С. Г., Спорыш Н. С., Мустяцэ Л. З., Робу М. В.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ И ЛЕЙКОЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИКА

Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану, Институт онкологии, Кишинев, Молдова

Введение. Злокачественные лимфомы и лейкозы в совокупности представляют собой относительно частые в структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли гемопоэтической системы, являясь актуальной проблемой общественного здравоохранения и клинической онкогематологии на глобальном и региональном уровнях.

Цель работы. Целью работы было исследование эпидемиологических и диагностических особенностей лейкозов и злокачественных лимфом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты в возрасте от 15 до 82 лет, находящиеся на учете и лечении в Институте онкологии Молдовы. В качестве методов исследования применялись гистопатологические, иммуногистохимические, цитологические, цитогенетические, молекулярно-генетические, эпидемиологические, клинико-аналитический, описательная статистика. Тип опухоли был идентифицирован в соответствии с критериями Международной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, пересмотр ВОЗ от 2016 года.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость злокачественными опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в Республике Молдова составила в 2016, 2017 и 2018 годах соответственно 17,6, 19,5 и 14,6 случая на 100 000 населения. В 2016, 2017 и 2018 годах заболеваемость лимфомой Ходжкина исчислялась 1,3, 2,2 и 1,5 случая, неходжкинскими лимфомами — 5,9, 6,7 и 5,1, множественной миеломой и другими плазмоцитарными опухолями — 1,2, 2,2 и 1,4, лимфоидными лейкозами — 3,2, 3,5 и 2,2, миелоидными лейкозами — 2,5, 2,6 и 2,2, другими лейкозами — 3,5, 2,4 и 2,4 случая на 100 000 населения. Преобладала возрастная категория больных (68,4%) от 50 лет и старше. Среди первично выявленных в начале 2019 года пациентов со злокачественными опухолями кроветворной и лимфоидной тканей диагноз был определен в 39,2% случаев несвоевременно, в распространенных стадиях, поздних фазах. Из совокупности несвоевременно диагностированных онкологических заболеваний гемопоэтической системы III–IV стадии неходжкинских лимфом составили 68,6%, III–IV стадии лимфомы Ходжкина — 7,8%, острый лейкоз — 13,2%, III стадия множественной миеломы — 5,2%, IIБ стадия эритремии — 2,6% и хронический миелолейкоз, поздняя хроническая фаза — 2,6%. Временной период от начала заболевания до подтверждения диагноза колебался от 1 до 24 месяцев, исчисляясь в среднем 5,76 месяца. Длительность болезни до момента подтверждения диагноза была больше при неходжкинских лимфомах (до 24 месяцев) и меньше при острых лейкозах (до 1 месяца). Частой причиной несвоевременной диагностики было запоздалое обращение пациентов (86,8%) в центры семейных докторов ввиду малосимптомного начала и течения болезни и недостаточного уровня образования в области здоровья.

Заключение. Злокачественные лимфомы и лейкозы поражают чаще работоспособное население мужского пола, мало отличаясь по уровню заболеваемости от восточноевропейских стран. Малосимптомное начало и течение болезни, недостаточный уровень образования в области здоровья служат факторами позднего обращения пациентов в центры семейных докторов и несвоевременной диагностики злокачественных опухолей гемопоэтической системы.

Мустяцэ Л. З., Спорыш Н. С., Мустяцэ В. Г., Пынзарь С. Г., Стратан В. Г.

ДИАГНОСТИКА, НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРИТРЕМИИ

Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану, дисциплина гематологии; Институт онкологии, Кишинев, Молдова

Введение. Эритремия (истинная полицитемия) относится к опухолевым заболеваниям кроветворной ткани с первичным вовлечением в патологический процесс стволовой клетки. Заболевание характеризуется неограниченной пролиферацией опухолевой клетки, которая сохраняет способность к дальнейшей дифференцировке и созреванию до зрелых клеточных форм. В то же время в опухолевый процесс вовлекаются преимущественно клеточные элементы эритрокариоцитарного ростка гемопоэза. На каком-то этапе болезни наряду с патологической пролиферацией клеток костного мозга присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке. Для подтверждения диагноза используется молекулярно-генетический маркер JAK2 V617F или мутация экзона 12 *JAK2*. Рост заболеваемости истинной полицитемией в последние десятилетия, частые рецидивы заболевания послужили мотивом для дальнейшего изучения данной патологии.

Цель работы. Изучение диагностических аспектов, непосредственных и отдаленных результатов лечения эритремии.

Материалы и методы. Изучены особенности клинического течения, осложнения, непосредственные и отдаленные результаты цитостатического лечения гидроксикарбамидом и бусульфаном у 114 больных истинной полицитемией в возрасте от 28 до 78 лет. Диагноз во всех случаях был подтвержден при помощи трепанобиопсии подвздошной кости с гистологическим исследованием костного мозга. В сложных для диагностики случаях проводили исследование на наличие молекулярно-генетического маркера JAK2 V617F. Заболевание чаще диагностировали у мужчин.

Результаты и обсуждение. Изучение длительности болезни с момента дебюта клинических признаков до подтверждения диагноза показало, что у большинства пациентов она варьировала от 4 до 9 месяцев. Длительное течение болезни до подтверждения диагноза привело у 28,1% пациентов к тромбоэмболическим осложнениям. Клинико-гематологическая ремиссия на фоне цитостатического лечения получена во всех случаях. Показатели выживаемости в группе больных, леченных гидроксикарбамидом, через 5 лет составили 100%, через 10 лет — 85,2%, через 15 лет и более — 47,9%. Медиана выживаемости равнялась 18,7 года. Изучение отдаленных результатов лечения в группе больных, получавших бусульфан, выявило, что через 5, 10, 15 и более лет были живы соответственно 97,4, 86,9 и 46,8% ($p > 0,05$) пациентов. Медиана выживаемости была равна 17,1 года.

Заключение. Химиотерапевтическое лечение истинной полицитемии уменьшает вероятность возникновения сосудистых осложнений, улучшает качество жизни больных и позволяет довести среднюю продолжительность их жизни до популяционной.

Назарова Е. Л., Исаева Н. В., Дубровина А. А., Фокина Е. С., Минаева Н. В.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ CD20 НА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

Введение. В настоящее время установлены основные механизмы патогенеза хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Во многом характер течения заболевания и эффективность использования полихимиотерапии определяются особенностями мутаций, затрагивающих структуру генома злокачественно трансформированных клеток. Целостное представление о ХЛЛ с точки зрения геномики до сих пор остается в значительной мере невыясненным, а именно особенности экспрессии CD20, используемого в качестве диагностического и прогностического маркера заболевания.

Цель работы. Выявить взаимосвязь между мутационным статусом генов иммунного ответа и экспрессией CD20 на опухолевых клетках больных ХЛЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись лейкоциты и геномная ДНК, выделенная из ядросодержащих клеток периферической крови 56 больных в дебюте ХЛЛ. Иммунофенотипирование клеток периферической крови осуществлялось по стандартной процедуре на лазерном проточном цитофлуориметре FACS Canto™ II (BD Biosciences, США). Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами.

Результаты и обсуждение. Найдена корреляция между экспрессией CD20 на опухолевых клетках периферической крови больных ХЛЛ и мутационным статусом генов *TGF-β* (G195C) и *FCGR2A* (A519C). При наличии в обоих генах мутантного аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии число злокачественно трансформированных лимфоцитов, экспрессирующих CD20, снижалось практически в 2 раза (таблица 1). Влияние пола и возраста обследованных лиц на полученные результаты не отмечено. Изучение поверхностной экспрессии антигена CD20 лимфоцитами при ХЛЛ представляет собой практический интерес, т.к. в лечении заболевания широко используются таргетные анти-CD20 лекарственные препараты, несмотря на то что опухолевые клетки обычно слабо экспрессируют CD20, в отличие от неизмененных В-лимфоцитов. Эти лекарственные средства вызывают быструю и продолжительную деплецию нормальных и злокачественных В-клеток путем реализации механизмов прямой индукции апоптоза, комплемент-зависимой и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Ранее описано, что полиморфизмы в различных генах, участвующих в фармакодинамике ритуксимаба, коррелируют с частотой наступления ремиссий при использовании ритуксимаб-содержащих режимов в лечении больных ХЛЛ, могут обусловливать гетерогенность результатов терапии и выступать в качестве прогностических маркеров ее эффективности. Таким образом, присутствие в генотипах больных ХЛЛ гомозигот «дикого» типа генов *TGF-β* и *FCGR2A* коррелирует с наличием бóльшего числа трансформированных В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20 антигены.

Заключение. Несмотря на проведенные к настоящему времени исследования, окончательные взаимоотношения между морфологией, иммунофенотипом, клиническим течением и генетическими аномалиями при ХЛЛ до конца не определены. Обнаружена взаимосвязь полиморфизма генов *TGF-β* и *FCGR2A* с поверхностной экспрессией CD20 на злокачественных клетках при ХЛЛ.

Таблица 1. Взаимосвязь мутаций генов *TGF-β* и *FCGR2A* с экспрессией CD20 опухолевыми клетками больных ХЛЛ (n=56)

Ген, генотип	Частота встречаемости генотипа	Число CD20+-клеток, %	Коэффициент корреляции Спирмена, r	p
TGF-β (G195C)				
GG	0,500	44,1 (27,4–63,9)	-0,323	0,048
GC	0,482	23,4 (15,5–43,1)		
CC	0,018	22,6		
FCGR2A (A519C)				
GG	0,500	38,2 (23,0–52,8)	-0,229	0,025
GA	0,446	16,8 (1,6–41,75)		
AA	0,054	14,7 (9,7–14,7)		

Примечание. Частота встречаемости генотипов представлена в долях единицы, степень экспрессии CD20 — в виде медиан и квартилей (Q_1–Q_3).

Накастоев И. М., Новикова А. А., Грачев А. Е., Бальжанова Я. Б., Данилина А. М., Абрамова Т. В., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ VRD-PACE РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Включение в стандарт лечения ингибиторов протеасомы и иммуномодулирующих препаратов значительно улучшило результаты терапии больных множественной миеломой (ММ). Проведение высокодозной терапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками (ауто-ТСКК) сохраняет свою актуальность даже при использовании новых классов препаратов. Для получения оптимального эффекта от ауто-ТСКК необходимо достичь удовлетворительного ответа на индукционную терапию. С целью углубления противоопухолевого ответа и выполнения последующего сбора СКК используются режимы интенсивной химиотерапии (ХТ), такие как VRD-PACE.

Цель работы. Проанализировать безопасность и эффективность VRD-PACE режимов ХТ.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ 7 случаев ММ с недостаточным ответом на индукционную терапию или с признаками агрессивного течения, у которых применялся VRD-PACE или подобный ему режим ХТ. Использовались стандартные дозы препаратов. В 3 случаях был проведен курс VRD-PACE, в 1 случае — KRD-PACE и 3 пациентам — RD-PACE. Стимуляция гранулоцитопоэза проводилась филграстимом в дозе 10 мкг/кг в сут.

Результаты и обсуждение. В анализ было включено 7 пациентов (3 мужчины, 4 женщины) в возрасте от 40 до 56 лет. Это молодые пациенты, которым планировалось проведение ауто-ТСКК, однако достаточного ответа на терапии, основанной на бортезомибе, получено не было. Медиана курсов ХТ у одного больного — 4 (разброс 4–10), линий терапии — 3 (2–3). Лишь 1 пациент достиг очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) на момент проведения курса VRD-PACE, у 3 был получен частичный ответ (ЧО), у 3 наблюдалось прогрессирование заболевания. Пациенту, достигшему ОХЧО на индукционной терапии, было решено проводить курс VRD-PACE в связи с наличием неблагоприятных нарушений кариотипа. У всех пациентов было отмечено снижение парапротеина после проведения VRD-PACE режима ХТ, 2 пациента достигли ОХЧО. Всем пациентам после курса VRD-PACE проводилась стимуляция гранулоцитопоэза с последующим сбором стволовых кроветворных клеток (СКК). В 5 случаях было собрано достаточное количество CD34+ клеток для проведения тандемной трансплантации ((6–12,4)×10^6/кг). 2 пациентам сбор СКК не проводился в связи с недостаточным количеством CD34+ клеток в крови. Тяжелых осложнений после курса у больных не было. У одной пациентки развился пристеночный тромбоз общей бедренной вены, у 1 пациента — *Herpes labialis*. Потребность в заместительных трансфузиях возникла лишь у одной пациентки (1 трансфузия эритроцитной взвеси и 2 трансфузии концентрата тромбоцитов).

Заключение. VRD-PACE режимы ХТ эффективны для лечения рефрактерной/рецидивирующей ММ. Кроме того, VRD-PACE режим ХТ может быть использован в качестве схемы мобилизации СКК у пациентов с недостаточным противоопухолевым ответом на индукционную терапию.

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6	Пациент 7
Возраст/пол	51/ж	55/ж	50/ж	56/м	52/ж	40/м	41/м
Стадия (ISS/Durie Salmon)	III/IIIB	I/IIIA	III/IIIB	III/IIIA	III/IIIA	II/IIIA	III/IIIA
Цитогенетика	Monosomy 14, del13q/-13, monosomy 17, monosomy 8	Hyperdiploidy, t(8q24)/cMYC, amp1q21	del13q/-13, amp1q21 del1p32, dup(8q24)/cMYC, del16q23/-16	Hyperdiploidy	Deletion in region 14q32, Hyperdiploidy	t(11;14), del13q/-13	Hyperdiploidy
Предыдущие курсы химиотерапии	PADx1, VCDx2, RCDx1	VCDx5, PADx1, VRDx4	VCDx5, PADx1, RCDx3	VCDx1, VRDx3	VCDx2, RVCDx1, RADx1	VCDx2, VRDx1, KRdx1	VCDx2, VRDx2, RVCDx3
Статус заболевания перед VRD-PACE	Прогрессия	Прогрессия	ОХЧО	ЧО	ЧО	ЧО	Прогрессия
Ответ на VRD-PACE	ОХЧО	ЧО	ОХЧО	ЧО	ЧО	ОХЧО	ЧО

Наумова К. В., Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Кривова С. П., Степанова Т. Ю., Попельнюк Н. С., Мордвинова Е. В.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ I И II ПОКОЛЕНИЙ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Согласно литературным данным в экспериментах *in vitro* отмечено влияние ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), особенно II поколения, на сосудистый эндотелий. Длительный прием ИТК пациентами с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), а также спектр сердечно-сосудистых осложнений в ходе терапии обуславливают необходимость поиска ранних диагностических маркеров развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений. В патофизиологической основе развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит нарушение функции эндотелия: изменяется проницаемость сосудистой стенки для липопротеинов, происходит активация молекул адгезии лейкоцитов и перемещение лейкоцитов в артериальную стенку.

Цель работы. Выявить наиболее значимые лабораторно-инструментальные показатели, характеризующие нарушение функции эндотелия у больных ХМЛ при приеме ИТК I и II поколений.

Материалы и методы. В исследование вошли 137 пациентов с ХМЛ в хронической фазе от 30 до 50 лет. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, принимающих иматиниб в дозе 400 мг/сут, во 2-ю группу — 27 пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг/сут, в 3-ю группу — 26 пациентов, принимающих нилотиниб 800 мг/сут; группа сравнения — 30 пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в средней дозе 600 мг/сут, группа контроля — 25 пациентов с впервые выявленным ХМЛ. Всем пациентам проводились исследования, соответствующие нозологии, и оценка функции эндотелия с помощью биохимических показателей (С-реактивный белок, фибриноген, гомоцистеин, эндотелин-1 (ЭТ-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)). С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) оценивали микроциркуляторные нарушения на анализаторе лазерной микроциркуляции (МЦ) крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Москва, 2010).

Результаты и обсуждение. У больных ХМЛ в хронической фазе выявлены особенности, свидетельствующие о наличии эндотелиальной дисфункции при лечении ИТК I и II поколений: достоверное увеличение уровня гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF (14,83±0,26 мкмоль/л, 0,91±0,06 фмоль/мл и 166,37±12,43 пг/мл соответственно) в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группой (9,56±0,33 и 10,81±0,34 мкмоль/л, 0,17±0,05 и 0,33±0,03 фмоль/мл, 54,72±7,49 и 108,93±12,86 пг/мл соответственно), группой сравнения (10,11±0,34 мкмоль/л, 0,21±0,06 фмоль/мл, 76,83±7,19 пг/мл) и группой контроля (9,32±0,28 мкмоль/л, 0,06±0,02 фмоль/мл, 35,47±6,61 пг/мл). Отмечены патологический спастический тип МЦ, уменьшение активности всех регуляторных механизмов, наиболее выраженные при приеме нилотиниба. В 3-й группе отмечено снижение величины перфузии на 12%, снижение индекса дыхательной пробы на 31% по сравнению с группой сравнения ($p<0,01$).

Заключение. При приеме ИТК I и II поколения происходит нарушение функции сосудистого эндотелия, наиболее выраженное при приеме нилотиниба. Определение уровня гомоцистеина,

эндотелина-1, VEGF и параметров, определяемых с помощью метода ЛДФ, у больных ХМЛ следует рассматривать в качестве дополнительных лабораторно-инструментальных критериев раннего развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Немченко И. С., Цыба Н. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Туркина А. Г.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ С PDGFRA-ПОЗИТИВНЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия новообразований, протекающих с эозинофилией, в эпоху ингибиторов тирозинкиназ позволяет получать полный гематологический ответ (ПГО) и молекулярный ответ (МО). Многолетняя продолжительность ремиссий при применении иматиниба делает актуальной апробацию его применения в поддерживающем режиме. Имеющиеся в литературе сведения по деэскалации дозы иматиниба у больных с PDGFRA-позитивным новообразованием касаются небольшого числа наблюдений (Helbig G., et al., 2011; Legrand F., et al., 2013), и единый подход, учитывающий сроки перевода на поддерживающий режим терапии, не разработан.

Цель работы. В данной работе представлен собственный опыт по модификации режима приема иматиниба у больных с PDGFRA-позитивным новообразованием.

Материалы и методы. С ноября 2003 по сентябрь 2019 года терапия иматинибом проведена 49 больным с PDGFRA-позитивным новообразованием (мужчины:женщины=47:2; медиана возраста 39 лет). Начальная доза иматиниба — 100 мг в сутки. ПГО констатировали при нормализации показателей крови, исчезновении симптомов, обусловленных заболеванием. МО оценивался методом качественной RT-PCR. Достижение МО отмечали при отсутствии экспрессии транскрипта FIP1L1-PDGFRA в клетках костного мозга/крови. При поддерживающей терапии кратность приема иматиниба была уменьшена: 100 мг через день или 100 мг 2 раза в неделю. Клинико-лабораторный контроль проводился не менее 1 раза в год. Потеря любого вида ответа являлась показанием к возврату к исходной дозе иматиниба.

Результаты и обсуждение. ПГО был получен в 96% (47/49) случаев; МО — в 89% (39/44) случаев. 19 пациентов (49%) со стабильно сохраняющимися ПГО и МО были переведены на поддерживающий режим терапии. У 15 пациентов (79%) сохраняется ПГО. В 11 из этих случаев выполнялся молекулярный контроль, подтвердивший сохранение МО. Медиана наблюдения до перевода на поддерживающий режим составила 30,5 мес (12–65 мес). Медиана продолжительности поддерживающего режима составляет 41 мес (4–113 мес). У 4 (21%) больных ответ на лечение в поддерживающем режиме (100 мг 2 раза в неделю, n=3; 100 мг через день, n=1) был утрачен: в 2 случаях наблюдалась потеря ПГО и МО; в оставшихся 2 — только потеря МО. У этих больных не было отмечено принципиальных отличий в клинико-лабораторных данных и сроках достижения ПГО и МО на индукционном режиме от аналогичных показателей в группе без потери ответа. Однако продолжительность терапии иматинибом в дозе 100 мг/сут в целом была меньше: 8, 13, 21 и 26 мес. При возврате к исходной дозе иматиниба у всех больных в течение последующих 6 месяцев были вновь получены ПГО и МО.

Заключение. Для достижения стабильного ПГО и МО при PDGFRA-позитивном новообразовании необходим непрерывный прием иматиниба в дозе не ниже 100 мг в сутки продолжительностью не менее 3 лет. При сохранении стабильного ПГО и МО возможен переход на поддерживающий режим приема иматиниба. В случае потери ответа на фоне поддерживающего режима вероятность повторного его получения при возврате к исходной дозе иматиниба высока: в нашем исследовании у всех четырех больных были вновь достигнуты ПГО и МО.

Нестерова Е. С.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА (МРТ ВСЕГО ТЕЛА С ДВИ) В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОБЪЕМА ОПУХОЛИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ДЕТЕКЦИИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА (К.М.) У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ (ФЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ФЛ характеризуется в большинстве случаев «индолентным» клиническим течением и генерализованным поражением. У 80% пациентов наблюдается поражение к.м. Визуализация очагов ФЛ необходима для стадирования ФЛ и оценки эффективности проводимой терапии. С целью мониторинга динамики ФЛ рассчитывается сумма площадей 6 наиболее крупных измеряемых очагов. Более точную информацию представляет «суммарный объем опухоли», однако в рутинной клинической практике его использование затруднено [Терапевтический архив. 2019; 91 (8):75–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000388]. МРТ с ДВИ позволяет без введения контрастных препаратов выявлять нодальные и экстранодальные очаги поражения.

Цель работы. Оценить возможности метода МРТ с ДВИ в определении распространенности и объема опухоли, а также детекции поражения к.м. у больных с ФЛ; сопоставить МРТ с ДВИ с результатами ПЭТ/КТ.

Материалы и методы. Исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ гематологии» охватило 13 пациентов (4 мужчин и 9 женщин, со средним возрастом 53 года). Все пациенты имели IV стадию по Ann Arbor. У 11/13 пациентов определялись экстранодальные очаги различной локализации, у 7/13 — наличие bulky. В 10/13 случаев диагностирован 1–2 цитологический тип ФЛ, в 3/13 — 3-й тип. Всем пациентам, ранее не получавшим ПХТ, была выполнена МРТ с ДВИ, ПЭТ/КТ, двусторонняя трепанобиопсия к.м. с гистологическим исследованием и определение В-клеточной клональности в пунктате. МРТ с ДВИ определены: распространенность ФЛ, ее суммарный объем ($см^3$), выполнена детекция поражения к.м., подсчитан объем костномозгового поражения ($см^3$). Определен коэффициент диффузии (ИКД) для очагов поражения разной локализации (и сопоставлен со значениями SUV).

Результаты и обсуждение. Оценки распространенности поражения лимфатических узлов и экстранодальных очагов методами МРТ с ДВИ и ПЭТ/КТ совпадали. Проведенный анализ размеров bulky выявил существенные различия между результатами оценки площади и объема опухоли. Методом МРТ с ДВИ поражение к.м. диагностировано в 12/13 случаях; один случай отнесен к ложноотрицательному результату. Методом ПЭТ/КТ поражение к.м. диагностировано у 9/13 больных; 4 случая отнесены к ложноотрицательным результатам. Оказалось, что 3-й цитологический тип ФЛ ассоциирован с высоким SUV (17,8–23,3) и низким ИКД (равным $0,5 \times 10^{-3}$ $мм^2/с$ и менее). ИКД к.м. в случае поражения имеет более низкие значения, чем ИКД bulky, периферических лимфатических узлов и экстранодальных очагов.

Заключение. МРТ с ДВИ выявляет поражение к.м не хуже ПЭТ/КТ. По возможностям оценки распространенности ФЛ МРТ с ДВИ и ПЭТ/КТ сопоставимы. Для оценки эффективности терапии наиболее информативен суммарный объем опухоли. Случаи 3-го цитологического типа ФЛ характеризуются высоким SUV и низким ИКД. Костномозговые очаги поражения ФЛ имеют сравнительно более низкие значения ИКД (Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии).

Никифорова Н. М., Дроков М. Ю., Королева О. М., Попова Н. Н., Васильева В. А., Довыденко М. В., Дубняк Д. С., Михальцова Е. Д., Дмитрова А. А., Конова З. В., Старикова О. С., Масликова У. В., Ахмедов М. И., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

МОНИТОРИНГ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

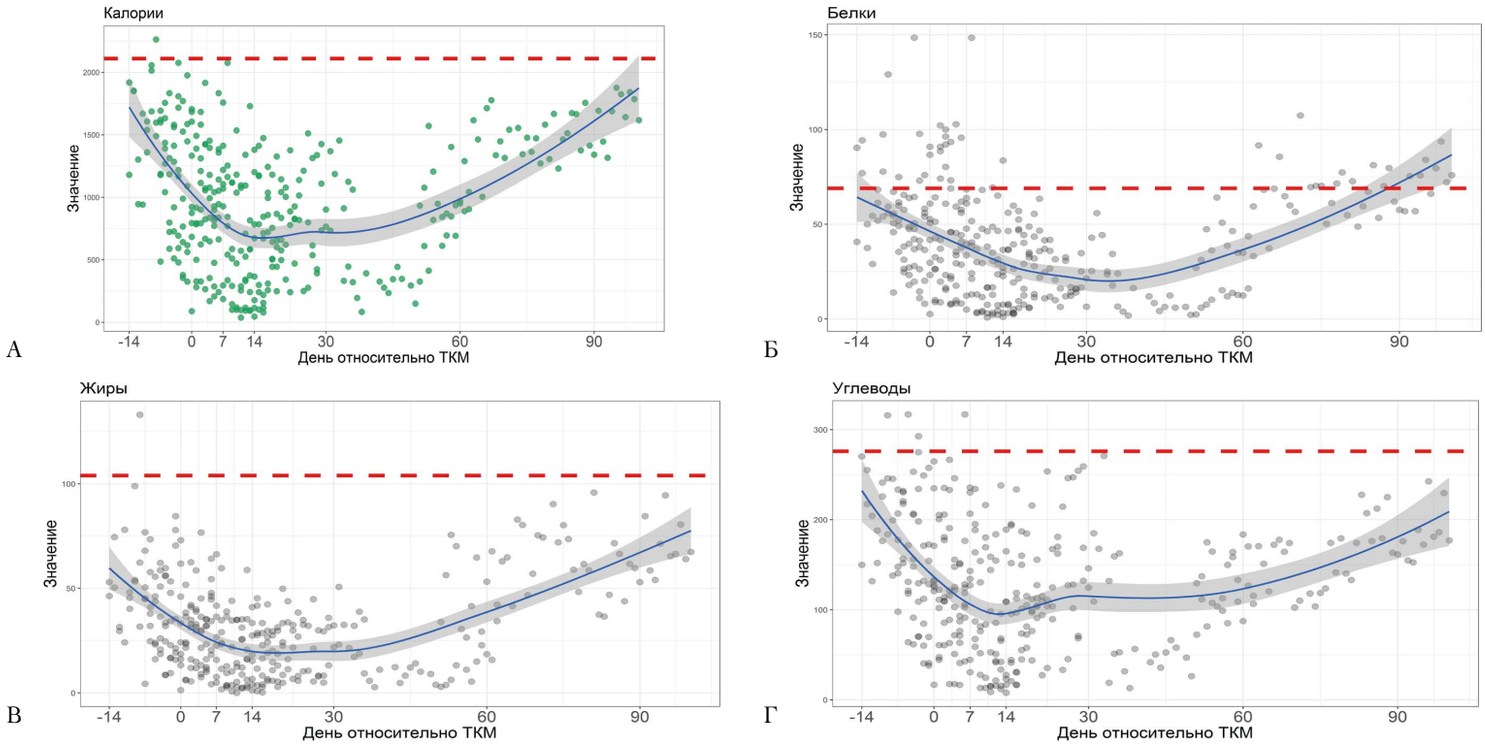
Введение. Известно, что пациенты, которым проводится трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в той или иной степени имеют проблемы с питанием. Тошнота и рвота, мукозиты, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, тяжелые инфекции — факторы, которые приводят к недостаточности питания, что, в свою очередь, является причиной многих неблагоприятных последствий — повышает риск инфекционных эпизодов и иммунологических осложнений, снижает общую выживаемость больных, увеличивает длительность госпитализаций. Однако в литературе нет данных, показывающих реальную глубину ежедневного дефицита калорий, белков, жиров и углеводов у больных при алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить обеспеченность эссенциальными нутриентами с помощью электронного мониторинга у больных при алло-ТГСК.

Материалы и методы. 12 пациентов с заболеваниями системы крови, которым выполнялась алло-ТГСК в условиях отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, были включены в исследование. Мониторинг питания больных проводился с помощью электронного приложения, в котором пациенты вносили данные об употребленных за день продуктах питания. Количество калорий в сутки для каждого больного, необходимое для сохранения текущего веса, было рассчитано по формуле Миффлина–Сан Жеора: для мужчин: (10 × вес (кг) + 6.25 × рост (см) — 5 × возраст (г) + 5) × А; для женщин: (10 × вес (кг) + 6.25 × рост (см) — 5 × возраст (г) — 161) × А, где А — коэффициент, равный 1,2, отражающий минимальную физическую активность в течение дня. Ежедневная потребность в макронутриентах определялась из расчета: белки — 1,0 г/кг/сутки, жиры — 1.5 г/кг/сутки, углеводы — 4,0 г/кг/сутки. Никто из больных не получал парентеральное питание, за исключением раствора 5% глюкозы, что не учитывалось при подсчете. Данные представлены в виде диаграммы рассеяния.

Результаты и обсуждение. Медиана ежедневной потребности в калориях, позволяющей сохранить вес, который больной имел до алло-ТГСК, в условиях минимальной физической активности, составила 2110 ккал/сутки. Как можно видеть на рисунке 1А, все больные имеют выраженный дефицит калорий в разные сроки алло-ТГСК. Значения потребляемых больными белков (рис. 1Б), жиров (рис. 1В) и углеводов (рис. 1Г) также оказались ниже медиан рассчитанных норм ежедневного потребления (белки — 69 г/сутки, жиры 103,5 г/сутки, углеводы 276 г/сутки).

Заключение. Таким образом, использование электронного мониторинга позволяет получить объективные сведения для оценки нарушения питания больных при алло-ТГСК. Наши данные показывают, что пациенты на разных сроках алло-ТГСК находятся в состоянии выраженного дефицита калорий и макронутриентов (белков, жиров и углеводов). Проблема требует дальнейшего изучения, что в будущем может способствовать разработке и улучшению текущих протоколов сопроводительной терапия при алло-ТГСК.



Николаева М. Г., Момот А. П., Ясафова Н. Н., Тараненко И. А.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ ПРОТРОМБИНА ПРИ МУТАЦИИ F2(21210)GA С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Цель работы. Определить связь активности протромбина (фактора II) при носительстве мутации гена протромбина, генотип F2(20210) GA, с клинической реализацией в виде тромботических осложнений.

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое когортное исследование 290 женщин репродуктивного возраста. Выделено 2 когорты: основная группа — 140 пациенток с генотипом F2(20210)GA и группа контроля — 150 женщин с генотипом F2(20210) GG. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalcVersion 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения с 2012 по 2017 год тромботические события зарегистрированы у 2 пациенток контрольной группы (1,3%) и 32 женщин — носительниц мутации F2(20210)GA (22,8%) (RR=17,1; p<0,0001). В основной группе было

39 эпизодов тромботических событий: у 26 (81,3%) — однократный эпизод тромбоза; у 5 (15,6%) — один случай ретромбоза; в одном наблюдении (3,1%) — два случая ретромбоза. В 66,7% наблюдений тромбозы имели венозную локализацию. Артериальные тромбозы в виде острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта диагностированы в 33,3% случаев. На фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) возникли 13 эпизодов острого тромбоза [RR13,9; 95% CI: 1,8–105,1; p<0,0106], на фоне беременности и послеродового периода зарегистрировано 10 тромботических событий (25,6% от 39 эпизодов тромбоза). В 13 наблюдениях (33,3% от 39 эпизодов тромбоза) причину тромбоза установить не удалось. У 4 пациенток с идиопатическим острым тромбозом в течение первого года случился эпизод ретромбоза на фоне приема КГК (n=2) и во время беременности (n=2). У нормозиготных пациенток медиана активности протромбина определена как 108,0% [95% CI: 103,0–111,2], что в 1,4 раза меньше, чем у носительниц мутации F2 (20210) GA, — 148,5% [95% Cl: 145,3–156,9%] без эпизода тромбоза в личном анамнезе. При развитии ВТЭО (n=26) медиана активности протромбина составила 178,2% [95% Cl: 151,5–190,3%], а при реализации артериальных тромбозов (n=13) — 180,1% [95% Cl: 172,4–201,3%]. Медиана активности протромбина сопоставима при тромбозах в венозном и артериальном сосудистых бассейнах (p=0,1469), и ее показатели значимо отличаются от аналогичных у носительниц мутации гена протромбина F2(20210)GA без эпизода тромботического события (p < 0,0001). С помощью ROC-анализа определен порог критической активности протромбина (178,2%), позволяющий на доказательной основе прогнозировать риск развития тромботических событий с точностью 90,4%, AUC = 0,904 (95% CI: 0,825–0,955), p<0,0001.

Заключение. Клиническая реализация генотипа F2(20210)GA в виде тромботических событий у женщин репродуктивного возраста происходит при выраженном повышении активности протромбина в сочетании с временно действующими факторами риска.

Николаева М. Г., Момот А. П., Терехина В. Ю., Щеклеина К. В., Корчагина А. В.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Цель работы. Определить особенности активации свертывания крови при развитии преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование с участием 109 беременных. Основную группу составили 59 пациенток, беременность которых осложнилась развитием умеренной или тяжелой преэклампсии (ПЭ), контрольную — 50 женщин с благоприятным течением беременности. Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет; информированное согласие на проведение дополнительных методов исследования. Критерии исключения: многоплодная беременность; аномалии развития внутренних половых органов; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; антифосфолипидный синдром; наличие хромосомных аберраций у супругов. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalcVersion 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты и обсуждение. Клинико-анамнестический анализ показал, что пациентки основной группы значимо чаще страдали хронической гипертензией [OR2,3; p=0,0043], избыточной массой тела [OR1,7; p=0,001] и хроническими заболеваниями почек [OR2,2; p=0,0054], что сопоставимо с данными метаанализов, проведенных ранее. Исследование отдельных параметров системы гемостаза, свидетельствующих о повышении активации свертывания крови, показало, что за 2–3 дня до развития клинической картины ПЭ отмечается достоверно значимое повышение уровня D-димеров: в основной группе медиана показателя определена как 570 95% Cl: 400–655 нг/мл против 365 95% Cl: 309–410 нг/мл в контрольной группе (p=0,0035). При исследовании уровня тканевого фактора (TF) и его ингибитора (TFIP) определено, что в эти же сроки уровень TF увеличивается в 8 раз: 54,4 95%Cl:51,1–60,7 пмоль/мл против 7,5 95% Cl: 4,5–8,5 пмоль/мл в группе контроля (p<0,0001). Отношение уровня тканевого фактора к его ингибитору (TF/TFIP), возрастало в 13 раз: 41,0 95% Cl: 35,5–46,7 против 3,2 95% Cl: 2,8–4,6 соответственно (p<0,0001). Также в группе женщин, течение беременности которых осложнилось развитием ПЭ, характерно снижение активности физиологического антикоагулятнта AT III. Медиана активности AT IIIсоставила 96,5% 95% Cl: 79,48–113,15 в случае развития ПЭ и 107% 95% Cl: 88,6–124,0 при физиологическом течении беременности (p=0,0015). По данным интегрального теста тромбографии установлено, что развитие ПЭ сопровождается усилением тромбинообразования с 18 недель гестации. За 2–3 дня до развития клинической картины ПЭ медианы показателя Peak thrombin достигали достоверных отличий: 2530 95% Cl: 2324–2678 нмоль/мл в основной группе против 1735 95% Cl: 1619–1960 нмоль/мл (p<0,0001) в группе контроля.

Заключение. Проанализированные в работе лабораторные параметры являются объективными предикторами развития ПЭ, что позволяет рассматривать активацию свертывания крови в качестве обоснованной предпосылки для проведения гепаринопрофилактики.

Никулина Е. Е., Сидорова Ю. В., Глинщикова О. А., Рисинская Н. В., Смирнова С. Ю., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б.

ПРИМЕНЕНИЕ ДОП-ПЦР ПРИ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ДНК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В диагностике ряда гематологических патологий, в том числе лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), большое значение имеют молекулярные исследования, для которых критичны качество и количество выделенной ДНК. Известно, что свободно циркулирующая ДНК в биологических жидкостях (плазма крови, ликвор, содержимое серозных полостей) находится в низкой концентрации и фрагментированном состоянии. Помимо этого, при необходимости исследования некоторых типов образцов, в частности кожи, ногтей, волос, биоптата кости, стекловидного тела, срезов парафиновых блоков и др., имеются проблемы с экстракцией генетического материала. Количество и качество ДНК, выделенной из этих тканей, зачастую оказываются недостаточными. Для работы с низкими концентрациями ДНК разработан метод ДОП-ПЦР (ПЦР с дегенеративным олигонуклеотидным праймером). Это двухэтапная реакция с особым температурным режимом и праймером, содержащим гексамерную последовательность со случайным нуклеотидным составом, обеспечивающая неспецифическую амплификацию фрагментов ДНК. Полученные фрагменты затем используются для проведения молекулярно-генетических исследований. Однако вопрос о том, насколько данный метод искажает конечный результат теста, нуждается в дополнительном изучении.

Цель работы. Определить целесообразность использования ДНК, амплифицированной при помощи ДОП ПЦР, для диагностики ЛПЗ.

Материалы и методы. В работе использовали геномную ДНК, полученную от здорового донора и от пациента с выявленной точечной мутацией гена *MYD88* L265P и В-клеточной моноклональностью. Серийные разведения ДНК (1,25; 0,6; 0,3; 0,15 и 0,075 нг) с ДОП-ПЦР и без ДОП-ПЦР были исследованы различными молекулярно-генетическими методами: аллель-специфичная ПЦР (АС-ПЦР) в реальном времени для определения мутации MYD88, анализ STR профилей с использованием набора COrDIS PLUS (Россия) и метод фрагментного анализа реаранжировок генов IgH по протоколу BIOMED 2.

Результаты и обсуждение. При концентрации ДНК 0,15 и 0,075 нг после ДОП-ПЦР в STR-профиле пациента выявлялись стохастические изменения, которые выражались в потере локусов и пиковом дисбалансе. При всех разведениях (1,25; 0,6; 0,3; 0,15 и 0,075 нг) после

ДОП-ПЦР изменялся профиль определения В-клеточной клональности, что проявлялось потерей гауссовского распределения и появлением ложных олиго- или моноклональных пиков. После применения ДОП-ПЦР эффективность амплификации с праймерами на мутацию MYD88 возрастала в 3 4 раза, а результаты АС-ПЦР не изменялись как в случае наличия, так и при отсутствии мутации при любых первичных концентрациях ДНК, включая самые низкие — 150 пг (0,15 нг) и 75 пг (0,075 нг), что соответствовало 20 и 10 геномам.

Заключение. Применение ДОП-ПЦР при первичных концентрациях ДНК ниже 0,3 нг приводит к неравномерной амплификации фрагментов ДНК, что значительно искажает результат STR-анализа и профиль реаражировок генов IgH, но не влияет на конечный результат определения точечных мутаций методом АС-ПЦР. Для более точной оценки места ДОП-ПЦР в молекулярной диагностике клинических образцов с фрагментированной ДНК целесообразны дальнейшие исследования.

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Савченко В. Г.

ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ РЕГИСТРАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Современные программы терапии позволили повысить общую выживаемость больных множественной миеломой (ММ), тем не менее у большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения.

Цель работы. Изучить частоту инфекционных осложнений в зависимости от сроков регистрации противоопухолевого ответа на лечение у больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включали больных *де novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по июль 2018 г. в НМИЦ гематологии. Всем больным проводили противоопухолевую терапию и оценивали противоопухолевый ответ на лечение согласно Национальным клиническим рекомендациям. Частота инфекционных осложнений была оценена после 4-х курсов противоопухолевой терапии у больных, достигших и не достигших очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и частичного ответа (ЧО).

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 160 больных *де novo* ММ (76 мужчин, 84 женщины) в возрасте от 23 до 82 лет (медиана возраста 61 год). Среди 160 больных ММ у 121 (75,6%) ОХЧО и ЧО были достигнуты после 4-х курсов терапии. Частота инфекционных осложнений в зависимости от противоопухолевого ответа представлена в таблице. Частота инфекций была статистически значимо выше у больных, не достигших ОХЧО и ЧО, чем у больных с ОХЧО и ЧО после 4-х курсов терапии (79,5% против 59,5%, p=0,05). У больных, не достигших ОХЧО и ЧО после 4-х курсов терапии, статистически значимо чаще возникали бактериемия (p=0,03), инфекция мочевыводящих путей (p=0,047) и другие тяжелые инфекции (p=0,002), включавшие инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, пневмоцистную пневмонию, диарею, ассоциированную с *Clostridioides difficile*, мукозит III–IV степени. Статистически значимо чаще у больных с ОХЧО и ЧО после 4-х курсов противоопухолевой терапии в сравнении с больными, не достигшими ОХЧО и ЧО, была зарегистрирована герпесвирусная инфекция (30,6% против 18%, p=0,05).

Заключение. Частота инфекционных осложнений была значимо выше у больных ММ, не достигших ОХЧО и ЧО после 4-х курсов противоопухолевой терапии, в сравнении с больными, имевшими этот ответ. В то же время среди больных с ОХЧО и ЧО после 4-х курсов терапии было констатировано значимое преобладание герпесвирусных инфекций.

Таблица. Частота инфекционных осложнений у больных ММ в зависимости от противоопухолевого ответа после 4-х курсов терапии

Показатель	ОХЧО и ЧО после 4 курсов терапии		p
	Достигнут Всего больных 121 n (%)	Не достигнут Всего больных 39 n (%)	
Число больных с инфекцией	75 (59,5)	31 (79,5)	0,05
Пневмония	39 (32,2)	17 (43,6)	0,2
Герпесвирусная инфекция	37 (30,6)	7 (18)	0,05
Инфекция мочевыводящих путей	11 (9,1)	9 (23,1)	0,047
Синусит	11 (9,1)	6 (15,4)	0,37
Бактериемия	2 (1,7)	4 (10,3)	0,03
Инфекция промежности	3 (2,4)	2 (5,1)	0,59
Лихорадка неясной этиологии	3 (2,4)	4 (10,3)	0,06
Инфекция мягких тканей	2 (1,7)	3 (7,7)	0,09
Другие	3 (2,4)	7 (18)	0,002

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Зубарева Ю. А., Рыжко В. В., Савченко В.Г.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛОНИЗАЦИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В последние годы в этиологии инфекционных осложнений у больных опухолями системы крови отмечается увеличение доли полирезистентных бактерий. Неопределено значение колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями (ГОБ) слизистой оболочки кишечника у больных множественной миеломой (ММ) в возникновении инфекции.

Цель работы. Исследовать колонизацию полирезистентными ГОБ слизистой оболочки кишечника больных ММ до и в процессе противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включали больных *де novo* ММ, которым проводилось лечение с ноября 2016 по июль 2018 г. в НМИЦ гематологии. Мазки со слизистой оболочки прямой кишки для выявления ГОБ исследовали у больных ММ перед каждым курсом противоопухолевой терапии, при назначении антибиотиков и при модификации противомикробной терапии.

Результаты обсуждения. В исследование было включено 68 больных *де novo* ММ (30 мужчин, 38 женщин) в возрасте от 32 до 82 лет (медиана 61,5 лет). Мониторинг колонизации ГОБ слизистой оболочки кишечника был проведен в период 473 курсов терапии (медиана 6 мес.). Лейкопения (лейкоцитов <1,0x10^9/л) была определена у 9 больных на 16 (3,4%) курсах терапии, медиана длительности — 4 дня (2–17 дней). Колонизация слизистой оболочки кишечника ГОБ была выявлена у 25 (36,8%) из 68 больных при поступлении в НМИЦ гематологии. У 24 (96%) из 25 больных были выделены *Enterobacterales* с продукцией БЛРС (*Escherichia coli* n=22, *Klebsiella pneumoniae* n=4), у 1-го больного было сочетание *E. coli* с продукцией БЛРС и *Pseudomonas aeruginosa*. В процессе противоопухолевой терапии колонизация

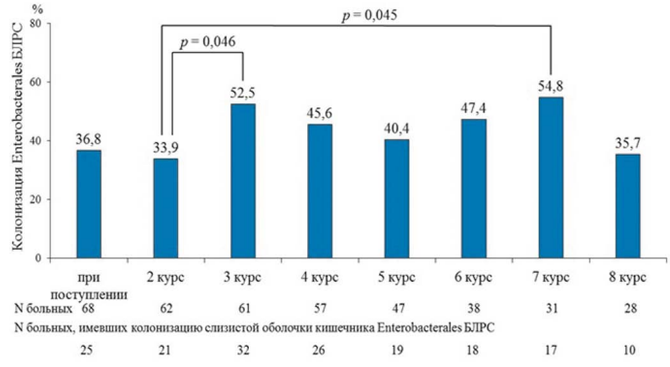


Рисунок. Динамика детекции Enterobacterales с продукцией БЛРС при курсах противоопухолевой терапии

слизистой оболочки кишечника ГОБ появилась дополнительно у 23 (37,1%) из 62 больных и было выделено 26 бактерий (*Enterobacterales* с продукцией БЛРС, n=23, *P. aeruginosa*, n=2, *Acinetobacter baumannii*, n=1). Вероятность детекции *Enterobacterales* с продукцией БЛРС со слизистой оболочки кишечника в процессе противоопухолевой терапии составила 84%, вероятность сохранения колонизации — 49%. В период противоопухолевой терапии было отмечено увеличение доли больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника ГОБ к 3-му (52,5%) и 7-му курсам (54,8%) в сравнении с исследованием перед 2-м курсом (33,9%, p<0,05) (рис.). У больных вне лейкопении с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника ГОБ не было выявлено отличий в частоте и характере инфекционных осложнений, назначении карбапенемов, общей длительности применения антибиотиков.

Заключение. Вероятность колонизации слизистой оболочки кишечника ГОБ у больных ММ при лечении составила 84%. Отмечено увеличение колонизации ГОБ к 3-му и 7-му курсам противоопухолевой терапии. Не выявлено отличий в частоте и характере инфекционных осложнений у больных ММ с колонизацией и без колонизации ГОБ вне лейкопении. Можно полагать, что исследование колонизации ГОБ у больных ММ вне лейкопении не относится к обязательным исследованиям в период противоопухолевой терапии.

Новикова Д. В., Пластинина Л. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Марголин О. В., Мангасарова Я. К., Шитарева И. В., Дорохина Е. И., Пискунова И. С., Охота В. К., Киреева А. А., Яцык Г. А., Кравченко С. К., Васильев С. А.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Прогноз больных лимфомой Ходжкина при современных подходах к терапии является благоприятным, однако в ряде случаев лечение осложняется развитием тромбозов. Тромбозы крупных венозных сосудов чреваты развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), характеризующейся высоким процентом летальных исходов.

Цель работы. Охарактеризовать частоту и структуру тромботических осложнений у больных лимфомой Ходжкина до и в период проведения полихимиотерапии (ПХТ) по программе BEACOPP-14.

Материалы и методы. С 2006 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» ПХТ по программе BEACOPP-14 получили 793 пациента лимфомой Ходжкина. Тромботические осложнения диагностированы у 56 пациентов с медианой возраста 31 (17–64) год, Ж:М=2,7:1. Диагноз тромбоза устанавливали по данным физикального обследования и подтверждали УЗ-исследованием пораженной области с дуплексным сканированием, МР-ангиографией (при локализации тромбоза в головном мозге), КТ-ангиографией (при ТЭЛА).

Результаты и обсуждение. Частота развития тромбозов за 12-летний период у пациентов с лимфомой Ходжкина составила 7% (56 из 793 пациентов). До начала ПХТ тромбоз диагностирован у 6 (0,7%). У всех 6 пациентов тромбоз локализовался в венах брахиоцефальной области на фоне компрессии сосудов конгломератами лимфатических узлов, из них у 3 пациентов эпизод тромбоза (другой локализации) повторился в период проведения ПХТ: в подключичной вене у 2 больных, в глубоких венах нижней конечности у 1 пациента, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. В период ПХТ тромбоз зарегистрирован у 53 (6,6%) пациентов (включая трех пациентов упомянутых выше с тромбозами как до, так и в период ПХТ). Из них развитие жизнеугрожающих тромбозов (высокого риска) имело место у 32 (60,4%) больных (рис. 1), куда были отнесены 21 (65,6%) пациент с тромбозами сосудов бассейна верхней или нижней полых вен, 8 (25%) пациентов с тромбозами синусов головного мозга и 3 (9.4%) пациента с артериальными тромбозами. Тромбы сосудов бассейна верхней полой вены (n=8) локализовались преимущественно в венах брахиоцефальных областей (n=7). Тромбы сосудов бассейна нижней полой вены (n=13) локализовались в глубоких венах нижних конечностей, что в одном случае привело к развитию тромбоэмболии легочной артерии. Артериальные тромбозы (n=3) были представлены тромбами артерий верхней конечности (плечевой, лучевой и локтевой артерий), внутренней сонной артерии с развитием ОНМК по ишемическому типу, ветвей брюшного отдела аорты. Таким образом, частота развития жизнеугрожающих тромбозов в период ПХТ составила 4,0% (32 из 793 пациентов). Тромбозы поверхностных вен (низкого риска) диагностированы у 21 (39,6%) пациента, из них у 8 пациентов имел место постинъекционный тромбофлебит вен верхней конечности.

Заключение. Опухолевый процесс и полихимиотерапия предрасполагают к повышенному тромбообразованию, которое может возникать в сосудах любой локализации. Риск развития жизнеугрожающих тромбозов диктует необходимость обследования пациентов на наличие генетических маркеров тромбофилии, контроля коагулограммы и своевременного проведения антитромботической терапии.

Структура тромботических осложнений (в зависимости от локализации) у больных лимфомой Ходжкина в период проведения химиотерапии по программе BEACOPP-14

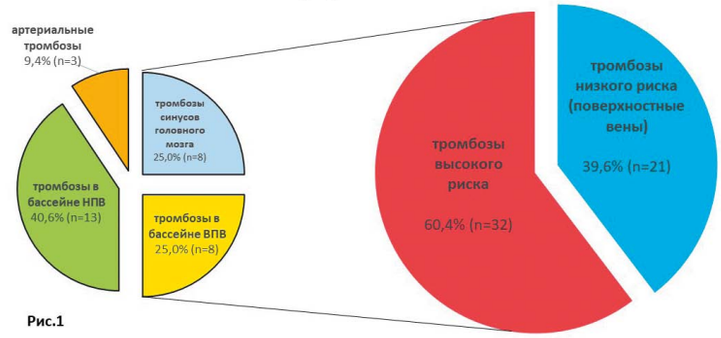


Рис.1

Обухова Т. Н., Кислова М. И., Никитин Е. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Дроков М. Ю., Птушкин В. В.

СТРУКТУРА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕЛЕЦИИ 13Q14 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ГБУ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы

Введение. Делеция (del) 13q14 является самым частым хромосомным нарушением при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и как единственная аберрация определяет наиболее благоприятный прогноз заболевания. Молекулярно-генетическими методами исследования по размеру утраченного хромосомного материала определено два типа del13q14: короткая (тип I) с вовлечением сегмента D13S319, содержащего MIR15A/MIR16-1 и DLEU1 и длинная (тип II) — захватывающая центромерный участок 13q14 с вовлечением RB1. В литературе описано негативное влияние делеции II типа на течение ХЛЛ.

Цель работы. Оценить прогностическое значение разных вариантов del13q14 при ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 256 больных ХЛЛ, 153 мужчины и 103 женщины, в возрасте от 33 до 83 лет (медиана 61 год), с 2008 по 2019 г. наблюдавшихся в НМИЦ гематологии и ГКБ им. С.П. Боткина (медиана срока наблюдения — 50,9 мес) и получавших иммунохимиотерапевтические режимы с включением антитела к CD20, флударабина и алкилирующего препарата, которым до начала лечения выполнено FISH-исследование с ДНК-зондами на наличие del 13q14/D13S319, 11q23/ATM, 17p13/TP53 и трисомии 12 (Abbott). Распределение больных по стадиям: A — 24 (9,6%), B — 177 (71%), C — 48 (19%), у 7 больных стадия не была известна. Вариант без мутаций IgHV выявлен у 130 (68%) из 189 больных, у которых имелись данные. Уровень в2м >3,5 мг/л определен у 160 (71%) из 224 больных. 101 больному с выявленной del D13S319 выполнено FISH-исследование с ДНК-зондом к RB1 для определения ее размера (тип I или тип II). Оценка общей и беспрогрессивной выживаемо-

сти (ОВ и БПВ) проводилась методом Каплана–Мейера в группах с del13q14 I и II типа.

Результаты и обсуждение. Хромосомные нарушения выявлены у 193 больных (75%): del13q — 134/256 больных (52%), del11q — 49 (19%), +12 — 32 (13%), del17p — 16 (6%). В 93 случаях del13q14 была единственной аберрацией — 36% всех больных и 48% случаев с del; в 29/256 случаев (11%) сочеталась с del11q, в 3 (1%) — с +12, в 7 (3%) — с del17p. Del13q14 I типа обнаружена у 57 из 101 больных (56%), II типа — у 44 больных (44%). Выявлена корреляция del13q14 II типа с наличием del11q (p=0,05); +12 обнаружена исключительно у пациентов с del13q I типа, но число наблюдений не велико (n=3). Del13q14 I типа зарегистрирована у 57 из 101 больного (56%), II типа — у 44 (44%); изолированная del I и II типа выявлена в 39 (61%) и 25 случаях (39%) соответственно. Достоверных различий в группах с изолированной del13q I и II типа по стадиям ХЛЛ, статусу IgHV, уровню β2-м/г и БПВ не выявлено (табл. 1). Получены статистически значимые различия ОВ в группах больных с изолированной del13q14 I и II типа: 10-летняя ОВ составила 91,5 и 47,5% соответственно, p=0,05 (рис. 1).

Заключение. Делеция13q14 в целом является цитогенетическим фактором благоприятного прогноза ХЛЛ, но ее структура неоднородна. Потеря супрессора опухоли RB1 (делеция II типа) негативно влияет на ОВ больных на терапии FCR-подобными курсами.

График 1. 10-летняя ОВ у больных с изолированной делецией 13q14 I и II типа.

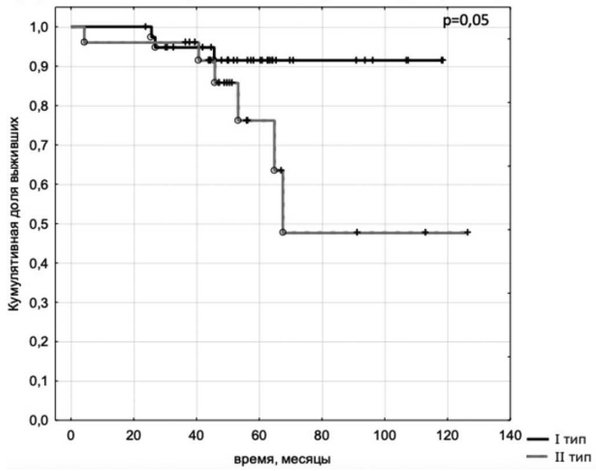


Таблица 1. Характеристика больных ХЛЛ с делецией 13q14

Параметр	Делеция 13q14 I тип *(n=57)*	Делеция 13q14 II тип *(n=44)*	p
Пол мужчины женщины	39 (68%) 18 (32%)	23 (52%) 21 (48%)	0,15
Возраст ≤ 65 лет > 65 лет	42 (74%) 15 (26%)	30 (68%) 14 (32%)	0,7
Стадия по Binet A B/C	4 (7%) 53 (93%)	6 (14%) 38 (86%)	0,44
del11q	8 (14%)	14 (31,8%)	0,05
del17p	1 (1,7%)	4 (9%)	0,16
Трисомия 12	3 (5%)	0	0,25
Бета-2-микроглобулин >3,5 мг/л	33/52 (63%)	30/39 (77%)	0,25
Вариант без мутаций генов IgHV	25/39 (64%)	23/31 (74%)	0,44
Изолированная del13q14			
Параметр	Делеция 13q14 I тип *(n=39)*	Делеция 13q14 II тип *(n=25)*	p
Пол Мужчины женщины	24 (62%) 15 (38%)	11 (44%) 14 (56%)	0,26
Возраст ≤ 65 лет > 65 лет	24 (62%) 15 (38%)	11 14	0,96
Стадия по Binet A B/C	4 (7%) 53 (93%)	6 (14%) 38 (86%)	0,6
Бета-2-микроглобулин >3,5 мг/л	23/38 (60%)	19/24 (79%)	0,21
Вариант без мутаций генов IgHV	17/36 (64%)	10/17 (74%)	0,55
5-летняя ОВ	91,38%	75,94%	0,25
5-летняя БПВ	45,75%	25,7%	0,17
10-летняя ОВ	91,48%	47,47%	0,05

Овсепян В. А., Трегубова Е. В., Лучинин А. С., Минаева Н. В.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА *TNFA, NFKB1* И *CASP8* КАК ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

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

Введение. В последнее время в качестве возможного фактора, влияющего на возникновение и прогрессирование злокачественных новообразований, включая хронический миелолейкоз (ХМЛ), все большее внимание привлекают конституциональные особенности генома, в частности функционально значимый полиморфизм вовлеченных в регуляцию апоптоза генов *TNFA, NFKB1* и *CASP8*.

Цель работы. Изучить патогенетическое и прогностическое значение полиморфизмов генов регуляции апоптоза *TNFA, NFKB1* и *CASP8* при ХМЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования полиморфизмов послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови 150 больных ХМЛ и 315 практически здоровых лиц. Генотипирование полиморфных локусов rs1800629 (–308G>A), rs28362491 (–94ins4>del4) и rs3834129 (–652ins6>del6) генов соответственно *TNFA, NFKB1* и *CASP8* выполняли методом аллель-специфичной ПЦР. Для проведения сравнительного анализа распределения генотипов изучаемых генов 64 больных с промежуточным и высоким риском по Sokal были объединены в одну группу. Группа низкого риска состояла из 32 больных. Ассоциацию полиморфных локусов изучаемых генов с риском развития ХМЛ или прогнозом общей выживаемости согласно прогностической стратификации Sokal оценивали по отношению шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при уровне доверия 95%.

Результаты и обсуждение. Впервые установлено, что носительство аллеля –308A гена *TNFA* ассоциируется с риском развития ХМЛ (OR=1,79, 95% CI=1,03–3,11, p=0,037), в то время как полиморфные маркеры –94ins4>del4 и –652ins6>del6 генов *NFKB1* и *CASP8*, по-видимому, не влияют на риск заболевания. Возможная патогенетическая роль рискового аллеля –308A гена *TNFA* обусловлена, скорее всего, повышением уровня его экспрессии, что является результатом изменения консенсусного сайта связывания транскрипционного фактора AP-2 вследствие однонуклеотидной замены –308G>A. Повышенная продукция TNF-α ведет к увеличению уровня антиапоптотических регуляторов и провоспалительных эффекторов, опосредованных через сигнальный путь универсального фактора транскрипции NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Исследование распределения генотипов изучаемых генов регуляции апоптоза в разных группах риска по классификации Sokal выявило ассоциацию полиморфного локуса –652ins6>del6 гена *CASP8* с прогностической стратификацией. Установлено, что носительство хотя бы одного аллеля –652ins6 ассоциируется с промежуточным или высоким риском по Sokal (OR=2,83, 95% CI=1,05–7,64; p=0,036). Не выявлено статистически значимых различий между частотами отдельных вариантов генов *NFKB1* и *TNFA* в разных группах риска.

Заключение. Таким образом, носительство аллеля –308A гена *TNFA* является возможным фактором риска развития ХМЛ, а носительство –652ins6-генотипов гена *CASP8* — фактором высокого или промежуточного риска по прогностической стратификации Sokal, характеризующей общую выживаемость больных.

Овсянникова Г. С., Лившиц А. М., Балашов Д. Н., Шелихова Л. Н., Сметанина Н. С.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ДЕТЕЙ С НЕАДЕКВАТНО ЛЕЧЕННОЙ БОЛЬШОЙ ФОРМОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Введение. Неэффективный эритропоэз (НЭ) — характерная патологическая чертой бета-талассемии (БТ). Алло-ТГСК является радикальным методом терапии тяжелых гемоглобинопатий. Предполагается, что НЭ препятствуют нормальному приживлению донорских ГСК, а в части случаев приводит к восстановлению собственного гемопоэза после алло-ТГСК. Руксолитиниб (РУКС), ингибитор янус-тирозинкиназы (JAK2), снижает пролиферацию эритроидных предшественников, что способствует большей эффективности эритропоэза при большой форме ББТ. Имеются результаты зарубежных исследований (NCT0249450) по использованию РУКС у пациентов (Пцт) с трансфузионно зависимой ББТ с целью снижения трансфузионной потребности, а также опыт применения РУКС при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях, что позволяет предположить хорошую переносимость и безопасность использования препарата.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности применения РУКС в качестве предтрансплантационной подготовки у детей с неадекватно леченной ББТ для снижения явлений НЭ как одной из причин неприживления ГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 10 Пцт с ББТ возрасте от 5 до 14 лет (5 мальчиков и 5 девочек). Диагноз установлен на основании клинико-лабораторной картины и молекулярно-генетического обследования. Критерии включения: спленомегалия, потребность в ежемесячных трансфузиях донорских эритроцитов (не <1 года). Доза РУКС рассчитывалась в зависимости от возраста: 5–11 лет: 40–100 мг/м^2/сут; >12 лет: 20–30 мг/м^2/сут. Длительность приема РУКС — минимум 6 месяцев. Главный критерий эффективности (КЭ): сокращение объема селезенки (ОС) по сравнению с исходным. Дополнительные КЭ: сокращение ОТЭр и удлинение интервала между трансфузиями. Безопасность оценивалась на основании выявления и документирования нежелательных явлений.

Результаты и обсуждение. Макс. эффект наблюдался в первые 3 месяца приема РУКС: ОС сократился у 9 из 10 Пцт на 9 — 67% (М — 31,75%). Далее процесс замедлился (от 3 до 6 мес): у 7 Пцт: ОС сократился на 2,5 — 45% (М — 17,6%). У 2 Пцт ОС вырос на 44 и 18% в связи со снижением дозы на фоне инфекции. 1 Пцт прекратил прием на 5 мес — ОС увеличился за 1 мес на 91% по сравнению с 3 мес и практически вернулся к исходному. ОТЭр снизился во всех случаях: от 0–3 мес — на 17 — 55% (М-37,4%); от 3 до 6 мес — на 8 — 36% (М — 15,6%). Предварительные результаты алло-ТГСК: проведена 8 Пцт, сроки наблюдения от 1 до 24 мес. У 7 Пцт зафиксировано приживление после 1 ТГСК; у 1 Пцт проведено 3 алло-ТГСК (1 — неприживление, 2 — отторжение, 3 — приживление). НЯ терапии РУКС преимущественно 2–3-й степени тяжести: 5 инфекционных случаев — стоматит, лабиальный герпес, инфекции верхних дыхательных путей; 1 — тромбоцитопения (мин 75 х 10^9/л); 1 — головные боли. Доза РУКС редуцирована на 30–50%, НЯ разрешились.

Заключение. РУКС при краткосрочном применении позволяет устранить НЭ как один из важнейших факторов угрозы отторжения и неприживления трансплантата и является перспективным препаратом для подготовки пациентов с трансфузионно зависимой большой формой бета-талассемии к проведению алло-ТГСК.

Олейников С. В., Кадушева Н. С., Прасолов Н. В.

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ СРЕДОСТЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день в литературе представлены исследования, указывающие на влияние методов анестезии (ингаляционная и тотальная внутривенная) на степень оксигенации при однолегочной вентиляции в торакальной хирургии. Однако полученные данные противоречивы. Исследований у пациентов с повышенным анестезиологическим риском, к которым относятся больные с лимфатическими опухолями средостения, не проводилось.

Цель работы. Оценить изменение оксигенации артериальной крови при проведении ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии у пациентов с лимфатическими опухолями средостения.

Материалы и методы. В исследование включено 19 пациентов (7 м/12 ж), которым проведены диагностические торакоскопические вмешательства в условиях общей анестезии с однолегочной вентиляцией. В зависимости от вида анестезиологического пособия пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (9 пациентов: 3 м/6 ж) — комбинированная общая анестезия с применением ингаляционного агента севорана (севофлуран), группа 2 (10 пациентов: 4 м/6 ж) — тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола. Всем пациентам до начала оперативного вмешательства была катетеризирована артерия (лучевая или бедренная). Исследование газового состава артериальной крови проводилось на следующих этапах: этап I — до начала анестезии, этап II — ИВЛ после интубации трахеи, этап III — однолегочная вентиляция, этап IV — однолегочная вентиляция в условиях хирургического пневмоторакса, этап V — ИВЛ после окончания вмешательства. Исследовались параметры: PaO_2, P/F-коэффициент

Результаты и обсуждение. В группе 1 наблюдалось отчетливое снижение оксигенации во время однолегочной вентиляции с восстановлением нормоксии после возобновления двулегочной ИВЛ. За 100% уровень оксигенации принят II этап. Получено снижение PaO_2 на 27,2; 46,6 и 15,5% на III, IV, V этапах соответственно. Индекс P/F снижался на 28,5, 49,4 и 19,6% на тех же этапах. В группе 2 также наблюдалось снижение оксигенации во время однолегочной вентиляции в виде плато, но менее выраженное, с восстановлением показателей при возобновлении двулегочной вентиляции: PaO_2 на 31, 38 и 0,3%; индекс P/F на 20,2; 33,8 и 10,4%; на этапах III, IV, V соответственно.

Заключение. Предварительные результаты продемонстрировали: ингаляционная анестезия севораном снижает оксигенацию в большей степени, чем тотальная внутривенная пропофолом. Такая разница обусловлена угнетением гипоксической легочной вазоконстрикции севораном.

Ольховский И. А., Горбенко А. С., Столяр М. А., Комина А. В., Комаровский Ю. Ю., Сендерова О. М., Виноградова Е. Ю., Терехова Л. Д., Соловьева И. Е., Парфенова С. Н., Овсиенко Н. Г., Вершинина Г. Р., Сафронова Н. В., Сарым-олл А. Н., Монгуш А. Х., Дуу-Дарый К. И., Гущин Д. С., Плечко Е. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАПЛОТИПА 46/1 JAK2 И ДРАЙВЕРНЫХ МУТАЦИЙ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ: МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБРАЗЦОВ СУХИХ ПЯТЕН КРОВИ

Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФИЦ КНЦ СО РАН; ГБУЗ «Иркутская областная больница»; ООО «Клиника Байкал-медикл»; ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1»; ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской»; ГБУЗ Республики Тыва «Республиканская больница № 1»; КГБУЗ «Норильская межрайонная больница № 1»; ФГБОУ «Сибирский федеральный университет»

Введение. Соматические мутации в генах *JAK2, CALR* и *MPL* вовлечены в патогенез Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Известно также, что относительно устойчивая комбинация последовательности нуклеотидов в гене *JAK2* — «гапло-

тип 46/1» ассоциирован с повышенным риском прогрессии заболевания. Исследований региональных особенностей распространенности драйверных мутаций МПН и предикторной роли носительства гаплотипа JAK2 46/1 в России ранее не проводилось.

Цель работы. Исследование частоты выявления драйверных мутаций МПН и их ассоциации с гаплотипом 46/1 JAK2 среди пациентов сибирских регионов с использованием модифицированного метода анализа в сухих пятнах крови.

Материалы и методы. В работе использованы образцы «сухих пятен» крови пациентов с подозрением на МПН направленных из Республика Саха (Якутия) — 64, Республики Хакасия — 75, Республика Тыва — 32, а также 106 проб пациентов из Иркутской области и Республики Бурятия. Определение гаплотипа 46/1 JAK2 и соматических мутаций: JAK2V617F, CALR 1-го и 2-го типов, а также MPL (w515k, w515l) проводили модифицированным методом ПЦР-РВ с использованием набора ООО «Формула гена».

Результаты и обсуждение. Частота выявления мутации V617F составила 39% от всех образцов из Якутии до 58% из Иркутска и Бурятии. Мутации в гене *CALR* — от 1% образцов из Тывы до 8% из Хакасии. Мутации в гене *MPL* были выявлены только в одном образце из Хакасии и в 3 образцах из Иркутска. Одновременно две сочетанные мутации обнаруживались в единичных образцах из Хакасии и Иркутска. Полученные значения выявляемости драйверных мутаций у пациентов с подозрением на МПН соответсвует статистическим ожиданиям. Распределение аллеля G rs12340895 — основного маркера исследуемого гаплотипа 46/1 у пациентов, не имеющих мутации V617F, не зависит от места постоянного проживания обследованных пациентов и не отличается от его распространенности среди европейской и российской популяции. Однако статистически значимая ассоциация аллеля G гаплотипа 46/1 с наличием мутации V617F наблюдалась только у пациентов из Якутии и Тывы (ОШ = 2,0–2,7; p<0,05), что сравнимо с данными по Красноярскому краю (ОШ= 2,2; p<0,01).

Заключение. Использование образцов «сухих пятен крови» позволяет повысить доступность молекулярно-генетического обследования пациентов с подозрением на МПН из отдаленных населенных пунктов. Прогностическая значимость повышенного риска клональной прогрессии JAK2 V617F(+) МПН, очевидно, зависит от этнических особенностей пациентов и требует дополнительного исследования.

Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Довыденко М. В., Кузьмина Л. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Конова З. В., Дмитрова А. А., Никифорова Н. М., Ахмедов М. И.

АКТУАЛЬНОСТЬ EBMT-SCORE ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ СМЕРТИ, СВЯЗАННОЙ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ, ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» С 2009 ПО 2019 Г.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на широкое распространение в практике шкал оценки рисков перед трансплантацией (The EBMT risk score, HCT-CI, FACT-BMT), все эти шкалы рассчитаны на основании данных, которые были получены в предыдущие годы, чаще всего это десятилетия назад. За те годы, которые проходят с момента их публикации, происходят массивные изменения: изменения в области профилактики РТПХ, сопроводительной терапии, структуре самих трансплантаций. В связи с этим многие факторы, изначально включенные в оценочные шкалы, могут менять (приобретать и терять) свою значимость. В нашей работе мы постарались оценить влияние факторов, включенных Gratwohl в EBMT score и оцененных на популяции пациентов, трансплантированных в 1980–2005 гг., на популяцию пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии», которым трансплантация была выполнена в период 2009–2019 гг.

Материалы и методы. В исследование было включено 273 пациента с острым лейкозом трансплантация которым была выполнена в период 2009–2019 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Учитывая, что EBMT score не расчитывается для трансплантаций от гаплоидентичного донора, данные пациенты в анализ не включались. Для оценки влияния независимых претрансплантационных факторов, идентифицированных ранее Gratwohl (возраст, статус заболевания, вид трансплантации, пол пары донор-реципиент) на вероятность смерти, связанной с трансплантацией, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа представлены в таблице 1. Звездочкой отмечены значимые факторы.

Заключение. Полученные нами данные отображают изменение структуры трансплантации, которая произошла за последние годы во всем мире и в России в частности. Так, за последние десятилетия группа пациентов, которые по Gratwohl относятся к «Развернутой фазе», стала представлять собой не пациентов из группы третьей и более ремиссии, а пациентов вне ремиссии. То же самое касается и фактора «Неродственный донор»: в настоящее время 30–40% проводятся от неродственного частично совместимого донора, что также значимо влияет на прогноз. Таким образом, клиническая оценка рисков с использованием шкал должна проводиться с осторожностью и с оглядкой на опыт каждого конкретного трансплантационного центра.

Факторы риска	Характеристика факторов риска	HR	
		Gratwohl, 2012 (1980-2005, n= 56,505)	ФГБУ «НМИЦ гематологии» 2009-2019, (n=273)
Возраст	<20 лет	1	1
	20-40 лет	1.34	0.98
	>40 лет	1.67	0.97
Статус заболевания	Ранний	1	1
	Промежуточный	1.52	**2.48***
	Развернутый	2.52	**5.39***
Время от постановки диагноза до ТКМ	<12 месяцев	1	1
	≥12 месяцев	1.12	0.57
Донор	HLA-идентичный сиблинг	1	1
	Неродственный донор	1.35	**2.73***
Пол донора-реципиента	Донор-женщина, реципиент-мужчина	1.10	1.21
	Другие сочетания	1	1

Осипова А. А., Быкова Т. А., Овечкина В. Н., Боровкова А. С., Паина О. В., Кожокарь П. В., Фролова А. С., Екушов К. А., Галимов А. Н., Алянский А. Л., Морозова Е. В., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГКС) является единственным методом терапии у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом (МДС) / ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), дающим возможность полного излечения. Тем не менее результаты алло-ТГСК во многом зависят от ряда факторов, неблагоприятно влияющих на исход данного метода лечения, совокупность которых требуют изучения.

Цель работы. Оценить влияние факторов, на результаты алло-ТГСК у детей и подростков с МДС/ЮММЛ.

Материалы и методы. В клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова проведено ретроспективное исследование 78 пациентов с МДС — рефрактерная цитопения детского возраста (РЦ) (n = 15, 19%), МДС с избытком бластов и ОМЛ, связанный с миелодисплазией (n = 41, 53%), а также ЮММЛ (n = 22, 28%), которым в период 1992–2019 гг. выполнена алло-ТГСК. Медиана возраста — 7 лет. В зависимости от характера цитогенетических изменений пациенты подразделялись на 2 группы: высокая группа риска (комплексные поломки, моносомия 7 и моносомный кариотип) — 31 пациент (40%); низкого риска (нормальный кариотип, другие цитогенетические аберрации) — 47 (60%) пациентов. Перед алло-ТГСК оценивался уровень ферритина, количество бластов в костном мозге (КМ) <6,6% — 33 пациентов (42%); >6,6% у 45 (58%). Время от постановки диагноза до алло-ТГСК составляло 1–139 месяцев (медиана — 13 мес). В зависимости от вида алло-ТГСК: 11 (14%) пациентов от родственного совместимого донора, 53 (68%) детям от неродственного совместимого донора; 14 (18%) пациентам от гаплоидентичного донора. Режимы подготовки: миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) у 44 (56%) пациентов; режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) — 34 (44%). Источником ГСК являлись периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 15 пац (19%), костный мозг (КМ) у 59 пац (75%), комбинации КМ и ПСКК — 4 пац (6%).

Результаты и обсуждение. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила 49%, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 43%, медиана наблюдения 21 месяц (интервал 2–308). Приживление трансплантата достигнуто на 11–43-й день (медиана 11) у 59 пациентов (76%). Летальность, связанная с трансплантацией — 26%. Частота рецидивов — 38%. При проведении однофакторного анализа показали свое влияние на ОВ: цитогенетические изменения (p=0,043), количество бластов (p=0,006) и уровень ферритина перед алло-ТГСК (p=0,013), источник (p=0,031) и клеточность трансплантата (p=0,002), возраст донора (p=0,035), РТПХ (p=0,004). По данным многофакторного анализа выявлено влияние следующих факторов: цитогенетические изменения (в группе низкого риска vs высокого риска (p=0,044)); уровень ферритина >548 мкл/л на момент алло-ТГСК (p=0,013), клеточность трансплантата (p=0,05), возраст донора до 30 лет (p=0,018), развитие РТПХ (p=0,004).

Заключение. Алло-ТГСК до настоящего времени остается единственной приемлемой терапевтической опцией для лечения МДС у детей и подростков с низким риском. У пациентов с высокой группой риска требуется поиск новых подходов и технологий трансплантации.

Паина О. В., Рахманова Ж. З., Цветкова Л. А., Кожокарь П. В., Фролова А. С., Екушов К. А., Маркова И. В., Бондаренко С. Н., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Бархатов И. М., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С., Афаеасьев Б. В.

ВЛИЯНИЕ ДОЗ БУСУЛЬФАНА В РЕЖИМАХ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ИСХОД АЛЛО-ТГСК У ДЕТЕЙ С ОМЛ

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

Введение. Сравнение режимов кондиционирования (МАКvsРИК) у детей с ОМЛ, получивших алло-ТГСК, в нескольких исследованиях продемонстрировало противоречивые результаты по частоте рецидивов и токсичности. В связи с этим актуально исследование различных доз бусульфана (Бу) на результаты алло-ТГСК.

Цель работы. Определить влияние различных доз Бу на исход алло-ТГСК. Оценить общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ), частоту токсичности 3–4 ст. и острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) 3–4 ст., раннюю трансплантационную летальность (ТЛ) и частоту первичного неприживления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ.

Материалы и методы. В 2002–2018 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 110 детей с ОМЛ, медиана возраста 9 лет (1–19), получили алло-ТГСК, на основе Бу. Выделены 3 группы: Бу1 — получили Бу в дозе 8–10 мг/кг, n=34 (31%), в Бу2 — 12 мг/кг, n=5 (32%), в Бу3 — >12 мг/кг, n=41 (37%). Бу1 комбинация Бу + Флу-31 пациент (91%) и циклофосфаном (ЦФ) — 3 реципиента (9%); в Бу2 — Флу у 12 детей (34%), ЦФ — у 7 (20%) и другие агенты — 16 (46%); в Бу3 — ЦФ у 32 детей (78%), с Флу — 7 (17%) и другими агентами у 2 детей (5%) (p<0,001). В группе Бу2 чаще использовали в профилактике оРТПХ посттрансплантационный ЦФ (69% vs 44% в Бу1, vs 29% в Бу3, p = 0,003) и больше гаплоидентичных трансплантаций (51% vs 29% в Бу1, vs 15% в Бу3, p=0,003). Ремиссия (ПКГР) на момент ТГСК у 79% в Бу1, 49% Бу2, 61% Бу3, p=0,02.

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата достигнуто у 95 (86%) пациентов. ПНТ зафиксировано у 5 пациентов в Бу1 (15%), у 6 пациентов из Бу2 (17%) и у 4 из Бу3 (10%), p=0,7. ОВ была аналогичной (Bu1=59% vs Bu2 = 60% vs Bu3=51%), p=0,7. ОВ пациентов в ПКГР составляла 70% в Бу1, 82% в Бу2, 60% в Бу3, p=0,3 и 14, 39, 38% с прогрессией заболевания (ПЗ) на момент алло-ТГСК соответственно, p=0,5. БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% в Бу2, 64% в Бу3 у пациентов в ПКГР, p=0,4; 43, 39 и 38% у пациентов с ПЗ соответственно, p=0,9. Токсичность, связанная с режимом кондиционирования, 3–4 ст. отмечена у 35% в Бу1, 29% в Бу2, у 54% в Бу3, p=0,04. Синдром синусоидальной обструкции выявлен у 8 пациентов из всех групп: 4 в Бу2 (11%), 3 в Бу3 (7%) и 1 в Бу1 (3%), который ранее получали гемтузумаб озогамицин, p=0,4. Не было различий в кумулятивной частоте оРТПХ 2-й степени (15% vs 14% vs 10%, p=0,8). оРТПХ 3–4 ст. наблюдалась чаще в Бу3 (34%), чем в Бу1 (18%) и Бу2 (17%), p=0,09. ТЛ до дня +100 была выше в Бу3 (15%), чем в Бу2 (6%) и Бу1 (0%), p=0,05.

Заключение. ОВ и БРВ после алло-ТГСК у детей с ОМЛ, получивших алло-ТГСК в одинаковом статусе болезни, не зависели от доз бусульфана. Более высокая доза Бу может способствовать увеличению частоты токсичности 3–4 ст. (p=0,04), оРТПХ 3–4 ст. (p = 0,09) и повысить раннюю ТЛ (p = 0,05).

Панасенко М. Н., Карпова И. В., Ефимкина Я. А., Двирнык В. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — внутриклеточный гликолитический фермент, который участвует в обратимом превращении пирувата в лактат, используя НАД в качестве кофермента. Повышение активности ЛДГ является индикатором метаболической активности опухоли, уровня клеточной пролиферации, инвазивного потенциала и резистентности к химиотерапии. ЛДГ как фактор риска входит в Международный Прогностический Индекс и его модификации и является малым критерием первичного миелофиброза. В современных клинико-диагностических лабораториях применимы два метода определения активности ЛДГ с использованием либо прямой реакции пируват→лактат (ЛДГп), либо обратной реакции лактат→пируват (ЛДГл). Поскольку в различных КДЛ используется тот или иной метод определения ЛДГ, то возникла необходимость соотнести полученные разными лабораториями результаты для их сравнения и правильной интерпретации.

Цель работы. Сравнить два метода определения активности ЛДГ в сыворотке крови пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. В ЦКДЛ было проведено исследование ЛДГ 40 первичным пациентам с гемобластозами и 10 здоровым донорам на биохимическом анализаторе Beckman Coulter Olympus AU680. В каждом случае активность ЛДГ определялась с использованием двух реактивов Beckman Coulter: ЛДГп (референсные значения

208–378 Е/л) и ЛДГл (<248 Е/л). В исследование не были включены гемолизированные и хилезные образцы, а также сыворотка с концентрацией общего билирубина более 300 мкмоль/л.

Результаты и обсуждение. В группе здоровых доноров среднее значение активности ЛДГл составило 153,1 Е/л (диапазон вариации от 90 до 190 Е/л), а среднее значение ЛДГп — 284,6 Е/л (146–356 Е/л). В группе пациентов среднее значение активности ЛДГл возросло до 1057,98 Е/л (диапазон вариации от 129 до 11409 Е/л), а среднее значение ЛДГп — до 2173,65 Е/л (229–23537 Е/л). Для группы здоровых доноров и группы пациентов определялись коэффициенты корреляции между значениями активности ЛДГ, определенными двумя методами. Для группы здоровых доноров коэффициент корреляции равен 0,958, а для группы пациентов — 0,999. Такой высокий уровень статистически значимой корреляции говорит о том, что в координатах экспериментальные точки тесно группируются вокруг прямой линии регрессии. Среднее отклонение ординат экспериментальных точек от ординат точек на линии регрессии равно 3,6%. Таким образом, установлена хорошая корреляция между двумя методами и доказано, что они оба являются равнозначными в рутинной лабораторной практике.

Заключение. ЛДГ является ценным прогностическим биомаркером метаболической активности опухолей разного генеза. Динамика показателей ЛДГ позволяет оценить состояние различных органов до и во время лечения в комплексе с другими биохимическими показателями. Существующие два основных метода определения активности ЛДГ с использованием прямой и обратной реакции являются эквивалентными, однако для оценки параметра в динамике целесообразно определять ЛДГ одним методом.

Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Соколов А. Н., Кохно А. В., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Савченко В. Г.

НУЖНА ЛИ ИНТЕНСИВНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ИНДУКЦИОННОГО КУРСА У БОЛЬНЫХ ОМЛ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Последнее Российское многоцентровое исследование по лечению ОМЛ (ОМЛ-10) у больных в возрасте <60 лет было завершено в 2013 году. С этих пор в НМИЦ гематологии было инициировано и выполнено несколько пилотных одноцентровых проектов, посвященных разработке оптимальных с точки зрения ХТ и дифференцированного воздействия программ лечения. В эти пилотные исследования с 2016 года интегрирован регулярный мониторинг МОБ методом проточной цитометрии.

Цель работы. Сравнить клиренс опухолевого клона после 2-го стандартного (7+3/60) или высокодозного (FLARIDA) курса ХТ у больных ОМЛ в возрасте <60 лет, у кого была получена первая морфологическая полная ремиссия (ПР) после курса 7+3/60.

Материалы и методы. С 01.2016 по 05.2018 в исследование по мониторингу МОБ были включены 85 больных ОМЛ, всем им были выполнены СЦИ и молекулярное (NPM1, CEBPa, FLT3 ITD) исследования. Больные были стратифицированы на группы риска согласно критерием ELN 2017. Исследование было проспективным последовательным: с 2016 по 05.2017 — у всех больных вторым курсом индукции был 7+3; с 05.2017 — всем больным (за исключением пациентов с неблагоприятным кариотипом, которым проводили программу Aza-Ida-Ara-c в соответствии с протоколом ОМЛ-17) проводили курс FLARIDA (флударабин 30 мг/м^2 1–5 д, цитарабин 1 г/м^2 1–5 дни, идарубицин 8 мг/м^2 1–3 д). У всех 85 больных первым курсом был 7+3 (даунорубицин 60 мг/м^2 1–3 д, цитарабин 200 мг/м^2 в день — постоянная инфузия 1–7 д). МОБ оценивали на проточном цитометре с помощью определения доли клеток с исходно выявленным аберрантным (лейкемическим) ИФТ; чувствительность метода составила 10^{-4}. МОБ-негативность — полное отсутствие клеток с аберрантным ИФТ.

Результаты и обсуждение. Первая ПР достигнута у 75 больных (88%), при этом после 1-го курса — у 64 (75%). Ранняя летальность — 5% (n=4), рефрактерность — 7% (n=5). Частота достижения ПР после 1-го индукционного курса значимо отличалась у больных из разных групп риска по ELN 2016: 93% — в благоприятной (26/28), 74% — в промежуточной (25/34), 56% — в неблагоприятной (13/23). Вторым курсом у 30 больных был 7+3, у 34 — FLARIDA. Больные в 2-х группах были сопоставимы по возрасту, распределению по группам риска, доле больных в МОБ-негативной ПР после 1-го курса, доле выполненных алло-ТГСК (табл. 1). МОБ-негативный статус после завершения 2-го курса ХТ был одинаковым в 2-х группах: после 7+3 — у 25 из 30 больных (89%), после FLARIDA — у 22 из 34 (69%) (p>0,05). При этом значимо отличалась длительность нейтропении (14,8+1,6 д после 7+3 vs 23,2+2,9 д после FLARIDA) и продолжительность межкурсового перерыва (31 день vs 38 дней соотв.). ОВ и БРВ больных в зависимости от курса консолидации не отличались (рис. 1).

Заключение. Увеличение интенсивности 2-го индукционного курса не привело к увеличению числа больных с МОБ-негативным статусом, при этом значимо сказалось на длительности периода нейтропении и межкурсовых интервалах. Несмотря на нерандомизированный тип исследования, можно предположить, что интенсификация 2-го индукционного курса не приводит к более глубокому клиренсу МОБ и существенно не влияет на показатели 2-летней ОВ и БРВ.

Таблица 1. Характеристика больных ОМЛ, которым проведены разные курсы консолидации

Характеристики больных	2-й курс индукции	
	«7+3»	«Flarida»
Число больных, переживших 1-й индукционный курс 7+3	30	34
Возраст (года, разброс)	37 (18–59)	35 (17–58)
Риск ELN Благоприятный Промежуточный Неблагоприятный	9 (30%) 12 (40%) 9 (30%)	11 (32%) 16 (47%) 7 (21%)
В ПР после 1-го курса	25 (83%)	29 (85%)
МРБ-негативность после 1-го курса	17 (55%)	16 (46%)
ПР после двух курсов	28	32
МОБ-негативность после 2-го курса	25 (89%)	22 (69%)
Алло- ТГСК в 1 ПР	15/28 (54%)	11/32 (34%)

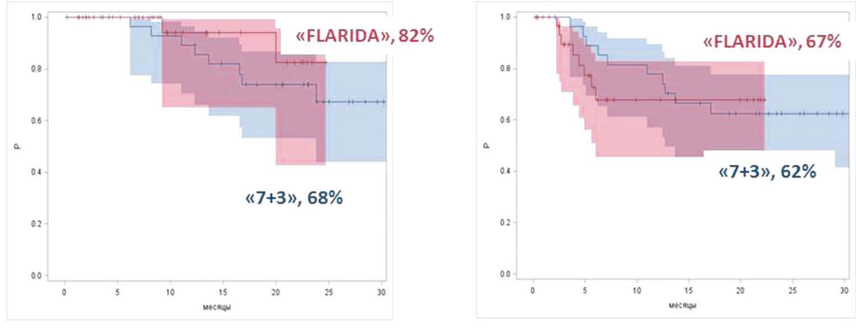


Рис.1 Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта второго курса индукции

Петренко А. А., Демидова Е. Ю., Сурин В. Л., Стуклов Н. И., Пивник А. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Х-СЦЕПЛЕННОЙ СИДЕРОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ С НОВОЙ МИССЕНС-МУТАЦИЕЙ CD518 TTG-TTT (LEU518PHE) В ГЕНЕ *ALAS2*

[1]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России;
[3]Российский университет дружбы народов, Москва

Введение. Сидеробластные анемии (СА) представляют собой редкую группу расстройств, возникающих в результате дефектного включения железа во время синтеза гема и характеризующихся гипохромной микроцитарной анемией и наличием кольцевых сидеробластов в костном мозге. Наиболее распространенной формой является Х-сцепленное расстройство, вызванное мутациями в гене *ALAS2*. Несмотря на значительные размеры и сложную организацию гена, в настоящее время описано всего около 80 миссенс-мутаций, приводящих к СА.

Цель работы. Описание новой миссенс-мутации в гене *ALAS2* и особенностей ее клинического проявления.

Материалы и методы. Пациент 43 лет, русский. С детства уровень гемоглобина редко выше 100 г/л, без гемотрансфузий. В 2017 году снижение гемоглобина до 40 г/л, гепатоспленомегалия. Ошибочно установлен диагноз B_{12} и фолиеводефицитной анемии, длительно получал соответствующие препараты. В 2018 году вновь ухудшение состояния: нарастание анемического синдрома, гемоглобин 41 г/л. В миелограмме расширение красного роста до 60%. В трепанобиоптате — морфологическая картина анемического синдрома. С диагнозом «анемия неуточненная» направлен в МКНЦ им. А.С. Логинова, где на основании микроцитарной гипохромной анемии, гиперплазии красного ростка кроветворения, высокого уровня сывороточного железа и ферритина заподозрена сидеробластная анемия. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проведена молекулярно-генетическая диагностика при помощи секвенирования всех функционально важных областей гена *ALAS2* по методу Сэнгера. Анализ выявленной мутации на патогенность проводили с использованием программ MutationTaster2, FATHMM, PROVEAN, SIFT, PolyPhen-2, HumVar.

Результаты и обсуждение. ДНК-диагностика показала наличие у пациента миссенс-мутации CD531 TTG>TTT (Leu531Phe). Данное генетическое нарушение в мировой литературе не описано, но все использованные программы анализа миссенс-вариаций указали на его патогенность, что позволило верифицировать диагноз СА. Найденная мутация интересна также тем, что она локализована в 3'-области гена, дефекты в которой могут приводить не только к с СА, но и к Х-сцепленной протопорфирии. Терапия витамином B_6 и дефразироксом позволила уже через 2 недели поднять уровень гемоглобина до 101 г/л с нормализацией эритроцитарных индексов, уровня ферритина и сывороточного железа и в последующем достичь полной ремиссии анемии.

Заключение. Наследственная сидеробластная анемия является редким гематологическим заболеванием, вызывающим трудности при диагностике. Пациенты зачастую наблюдаются с ошибочными диагнозами: миелодиспластический синдром, фолиево-дефицитная анемия и др. и получают неадекватную терапию. При подозрении на СА первичный диагноз надежно верифицируется молекулярно-генетическим исследованием и заболевание успешно излечивается витамином B_6 и хелаторами железа.

Петрова Л. М., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Киселев И. В., Ребриков А. Н., Романова Е. В., Кустанович М. А.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫБОР ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ДИНАМИЧНОГО РАЗВИТИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. Хронический лимфолейкоз — одно из наиболее встречающихся заболеваний среди гемобластозов. Средний возраст на момент установления диагноза в европейских странах составляет 69 лет (в России медиана возраста на момент установления диагноза меньше, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян). Тем не менее в редких случаях заболевание дебютирует в молодом возрасте.

Цель работы. Проанализировать редкий клинический случай дебюта хронического лимфолейкоза у пациентки в возрасте 30 лет, опыт ее лечения в период с 2000 по 2019 г. на фоне внедрения в онкогематологию новых препаратов с разным механизмом действия и профилем безопасности.

Материалы и методы. Женщине, 30 лет, в октябре 2000 года установлен диагноз хронического лимфолейкоза на основании клинической картины (В-симптомы, лимфаденопатия), данных полного гематологического (лейкоцитоз 150×10^9/л с абсолютным лимфоцитозом 96%), миелограммы (лимфоциты 87,4%), трепанобиопсии (выраженная пролиферация малых лимфоцитов). В дебюте заболевания имела место беременность (I триместр), которая была прервана по медицинским показаниям. Не определялся мутационный статус и не проводилось цитогенетическое исследование по техническим причинам.

Результаты и обсуждение. На первом этапе лечения пациентка получала терапию лейкераном в монорежиме (суммарная доза 200 мг), затем проведено пять пятидневных курсов флюдарабином в монорежиме. Достигнутая частичная ремиссия сохранялась 24 месяца. В декабре 2003 года констатирована прогрессия заболевания (В-симптомы, прогрессирующая лимфаденопатия) — проведено 6 курсов FCR, достигнута частичная ремиссия, продлившаяся 62 месяца. В апреле 2008 года — прогрессия заболевания (массивная лимфаденопатия, прогрессирующий лейкоцитоз, В-симптомы), проведена терапии алентузумабом в течение 8 недель (схема прервана из-за стойкой глубокой миелодепрессии, рецидивирующих тяжелых инфекционных осложнений) с достижением полной ремиссии заболевания длительностью 64 месяца. В феврале 2014 года констатирована прогрессия заболевания (выраженные В-симптомы, нарастающая лимфаденопатия), проведено 6 курсов RB, с кратковременной стабилизацией состояния (на фоне терапии — непрерывнорецидивирующие инфекционные осложнения, стойкая выраженная панцитопения). С августа 2015 года начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки, который пациентка принимает по настоящее время. Состояние пациентки удовлетворительное, она работает, ведет полноценный образ жизни.

Заключение. Данный клинический случай отражает эволюцию лечения в онкогематологии, в частности хронического лимфолейкоза. Путь от отчаяния к надежде выглядит многообещающим, в эру расшифровки человеческого генома и молекулярных основ онкогематологических заболеваний прогресс обеспечивает длительные сроки выживаемости и адекватное качество жизни пациентов.

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

ИНГИБИРОВАНИЕ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ АРТРОПЛАСТИКАХ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на возможности современной профилактики кровотечений у больных гемофилией (БГ) на догоспитальном и госпитальном этапах лечения, актуальность гемостатической терапии данной группы пациентов остается насущной проблемой и сейчас. При гемофилической артропатии (ГА) у пациентов наиболее страдают крупные суставы. При тяжелом течении и прогрессировании ГА

пациенты нуждаются в проведении хирургического лечения для повышения общего и социального уровня жизни. В ходе оперативного лечения и на ранних сроках после у БГ высокие риски кровотечений при операционных вмешательствах и в раннем послеоперационном течении, несмотря на постоянную профилактику дефицита фактора VIII. Профилактировать кровопотери можно через дополнительные механизмы гемостаза, понижая фибринолиз в первые несколько суток после проведенного оперативного лечения.

Цель работы. Снижение рисков кровотечений при оперативных вмешательствах у больных гемофилией А.

Материалы и методы. Было проведено 29 эндопротезирований коленных суставов у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, из них у 14 пациентов применялась терапия с коррекцией дефицита фактора VIII в комбинации с транексамовой кислотой-(ТК) и у 15 пациентов с изолированной терапией фактором VIII. Возраст пациентов варьировался от 28 до 56 лет. Средний возраст 46 лет. Гемостаз фактором VIII осуществлялся по стандартной схеме, из расчета чтобы уровень фактора в крови пациента на момент оперативного лечения был не ниже 100%. ТК применялась из расчета, 10–15 мг/кг внутривенным введением с интервалом каждые 8 часов в течение первых 4 суток, всего 12 введений. У всех пациентов, перенесших артропластику, ГА была в терминальной стадии, у 2 пациентов, находящихся в группе с ТК, отмечался хронический виллезный синовит и у 2 пациентов — фиброзный анкилоз, у всех пациентов — ярко выраженный болевой синдром.

Результаты и обсуждение. В ходе всех оперативных лечений были достигнуты хорошие результаты со сроком наблюдения не менее 1–3 лет. В ходе выполнения артропластик группе пациентов (14) в качестве дополнительной гемостатической терапии применялась транексамовая кислота интраоперационно, было достигнуто снижение кровопотерь в среднем до 27% в сравнении с пациентами, прооперированными по стандартной схеме гемостатической терапии только препаратами фактора VIII. В первые сутки послеоперационного периода по дренажам отмечалось снижение кровопотерь до 25%. В первые 4 суток послеоперационного периода клинически и лабораторно отмечалось снижение потребления фактора VIII и уменьшение расчетных дозировок стандартной терапии в среднем до 30%. В периоде с 14 до 28 суток послеоперационного наблюдения и реабилитации у пациентов из группы с ТК отмечались менее выраженные отеки и гематомы, ввиду чего начальная реабилитация и разработка конечности была более эффективной. Не отмечено ни одного случая клинически проявившихся тромботических осложнений.

Заключение. Артропластика является эффективным методом лечения ГА. Применение ТК в комбинации с фактором VIII уменьшает риски кровотечений при оперативных вмешательствах, снижает потребление фактора VIII и увеличивает эффективность реабилитации у БГ А.

Пивоварова В. И., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Попова М. О., Сюськин О. С., Голощапов О. В., Анна А. С., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

РОЛЬ СМЕНЫ ЦВК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Инфекционные осложнения — актуальная проблема у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Роль центрального венозного катетера (ЦВК) в развитии фебрильной нейтропении (ФН) и сепсиса является предметом дискуссий в клинической практике.

Цель работы. Определить частоту и этиологию сепсиса, оценить роль замены ЦВК для диагностики и лечения ФН и микробиологически подтвержденных инфекций кровотока.

Материалы и методы. В исследование включено 200 пациентов, которым была проведена первая алло-ТГСК в 2015 г. (n=100) — группа 1 и 2018 г. (n=100) — группа 2 в клинике НИИДОГиТ. Пациенты сопоставимы по характеристикам, за исключением: в группе 2 чаще алло-ТГСК проводилась от частично совместимого неродственного и гаплоидентичного донора, с миелоаблативным РК и в ремиссии заболевания ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. Частота развития ФН составила 76 и 75% в группе 1 и 2 соответственно. Частота сепсиса у пациентов с ФН составила 19,7% (n=15) и 16% (n=12) соответственно ($p=0,6$). Медиана дня развития в обеих группах составила 3 дня (2015: 0–13), (2018: 0–37). Этиология сепсиса 2015 году: *Klebsiella pneumoniae* — 40%, *Escherichia coli* — 27%, *Staphylococcus epidermidis* — 20%, *Micrococcus luteus* — 6%, неизвестно в 7% случаев; в 2018 году: *Klebsiella pneumoniae* — 42%, *Escherichia coli* — 25%, *Staphylococcus epidermidis* — 25%, неизвестно в 8% случаев. Общая 30-дневная выживаемость после диагностики сепсиса составила 73,3% в 2015 году и 91,7% в 2018 году ($p=0,2$). ЦВК был заменен у 26,3 и 20% пациентов с ФН в группах соответственно. С диагностической целью в группе 1 у 50% (n=10): клинический эффект достигнут у 50%, диагностический эффект — 100%. С лечебной замена ЦВК проведена у 50% (n=10): клинический эффект достигнут у 60%, микробиологическое подтверждение получено у 66,7%. В группе 2 с диагностической целью замена ЦВК проводилась у 46,6% (n=7): клинический эффект достигнут у 57,1%, диагностический эффект — 85,7%. С лечебной целью замена проведена у 53,4% (n=8): клинический эффект достигнут у 62,5%, микробиологическое подтверждение получено у 25%.

Заключение. Частота сепсиса у пациентов с ФН после алло-ТГСК составила до 19,7%. Основным возбудителем инфекций кровотока была *Klebsiella pneumonia*. При замене ЦВК с целью диагностики клиническая эффективность наблюдалась более чем у 50% пациентов и позволяла установить диагноз более чем у 85% пациентов. При замене ЦВК с лечебной целью (сепсис) клиническая эффективность наблюдалась более чем у 60% пациентов.

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Охота В. К., Васильев С. А., Дорохина Е. И., Савченко В. Г., Монахов А. Р., Зубенко С. И.

РЕДКИЕ СЛУЧАИ СИНДРОМА КАЗАБАХА–МЕРРИТ У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Введение. Синдром Казабаха–Мерритт — редкое заболевание, для которого характерно сочетание гемангиом кожи и/или внутренних органов и изменений в лабораторных анализах — тромбоцитопении и коагулопатии потребления (при исключении иммунного механизма тромбоцитопении). В 80% случаев диагностируется у детей в течение первого года жизни и характеризуется высокой смертностью (от 10 до 37%). Этиология заболевания не установлена. До настоящего времени не выявлено каких-либо предрасполагающих факторов. Патогенез обусловлен активацией и потреблением тромбоцитов, факторов свертывания в гемангиомах, что приводит к коагулопатии и кровотечению. Редкость заболевания и клинические особенности синдрома у взрослых являются причиной отсутствия единой терапевтической стратегии.

Цель работы. Описание 2 случаев синдрома Казабаха–Меррит у взрослых.

Материалы и методы. В 2019 году в «НМИЦ гематологии» наблюдались двое пациентов, которые обратились в клинику в связи с глубокой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом. Пациентам было проведено полное лабораторное и инструментальное обследование, включая цитологическое и гистологическое исследование костного мозга. Были исключены заболевания системы крови, аутоиммунные нарушения, вирусные инфекции. Диагноз синдрома Казабаха–Меррит

установлен согласно основным диагностическим критериям — наличию единичных или множественных гемангиом различных локализаций, тромбоцитопении и коагулопатии потребления.

Результаты и обсуждение. Случай 1. У мужчины 51 года при обследовании были выявлены множественные гемангиомы, занимающие весь объем паренхимы печени, размерами до 20–30 см. Тяжесть состояния была обусловлена глубокой тромбоцитопенией менее 20×10^9/л, активным кожно-слизистым геморрагическим синдромом. Учитывая размеры и количество гемангиом, субтотальное замещение ими паренхимы печени, было принято решение о проведении трансплантации печени. В мае 2019 года была выполнена ортотопическая трансплантация печени (рис. 1). Операция прошла без осложнений, однако в послеоперационном периоде ожидаемого прироста количества тромбоцитов и восстановления коагуляционных факторов свертывания не наблюдалось. Ежедневно пациенту требовались заместительные трансфузии компонентов крови. Через два месяца после трансплантации пациент умер от инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении.

Случай 2. Женщине 64 лет с множественными кожными и висцеральными гемангиомами, глубокой тромбоцитопенией до 20×10^9/л и геморрагическим синдромом была начата терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут, винкристином 2 мг/нед. В результате проводимой терапии наблюдалось быстрое увеличение числа тромбоцитов до нормальных значений, нормализация коагуляционного гемостаза, уменьшение размеров гемангиом (рис. 2)

Заключение. Синдром Казабаха–Меррит у взрослых встречается крайне редко, в литературе описаны единичные клинические случаи. Единой терапевтической стратегии лечения не существует. Анализ эффективности терапии в приведенных клинических примерах показал, что хирургическое лечение сопряжено с высоким риском и не приводит к улучшению лабораторных параметров крови, а применение ГКС в комбинации с винкристином более безопасно и эффективно.

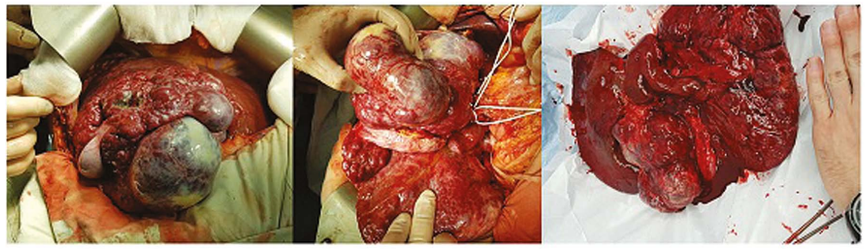


Рис.1. Интраоперационные фотографии печени с множественными гемангиомами



Рис 2. Фотографии пациентки до лечения. Визуализируются множественные подкожные гемангиомы, геморрагический кожный синдром в виде петехиальной сыпи.

Пластинина Л. В., Марголин О. В., Полеводова О. А., Шитарева И. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Новикова Д. В., Смирнова С. Ю., Яцык Г. А., Васильев С. А., Васильев А. Э., Галстян Г. М., Кравченко С. К.

ТРОМБОЗЫ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбозы сосудов головного мозга (ГМ), в том числе синусов твердой мозговой оболочки, у больных лимфомами встречаются крайне редко (<0,3%), в связи с чем тактика профилактики и лечения изучена недостаточно.

Цель работы. Охарактеризовать клинико-лабораторные данные, лечение и результаты терапии больных с тромбозами сосудов ГМ в процессе терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) по программе BEACOPP-14 (ПХТ).

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2006 по 2018 год 793 пациента ЛХ получали терапию 1-й линии по программе BEACOPP-14. Лечение у 9 (1,1%) пациентов осложнилось развитием тромбоза сосудов ГМ: тромбоз синусов твердой мозговой оболочки (n=8) и внутренней сонной артерии (n=1). Тромбозы сочетались с наличием ишемических очагов ГМ (n=3), развитием геморрагического очага ГМ (n=1). Все пациенты были женского пола, с классическим вариантом ЛХ. Медиана возраста — 30 лет (17–40 лет). Тромбозы развивались на 6–9 дни 2–6 курса ПХТ. Неврологическая симптоматика характеризовалась появлением головной боли (n=9) в сочетании с потерей сознания (n=4), из них в 3 случаях с развитием судорожного синдрома. Очаговая неврологическая симптоматика наблюдалась при наличии ишемических очагов в ГМ (n=3). В период ПХТ проводилась овариопротекция (n=8), профилактика тромбозов низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (n=6). Из дополнительных факторов риска развития тромбоза: гипергомоцистеинемия (n=3), наличие мутаций тромбофилии (n=5), среди которых мутации «высокого» риска только у 1 пациентки — гетерозиготная мутация в гене V фактора. Данных за антифосфолипидный синдром не получено ни у одной пациентки.

Церебральная ангиография (пациентка М.)

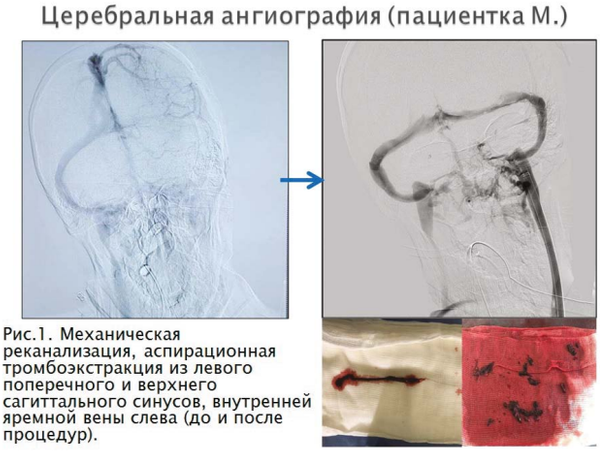


Рис.1. Механическая реканализация, аспирационная тромбоэкстракция из левого поперечного и верхнего сагиттального синусов, внутренней яремной вены слева (до и после процедур).

МРТ головного мозга (пациентка Л.)

Динамика тромбоза мозгового синуса в результате антикоагулянтной терапии

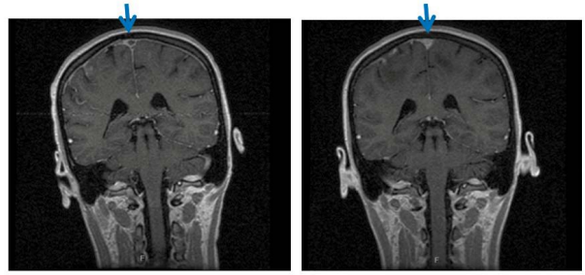


Рис.2. Тромбоз верхнего сагиттального синуса («дефект контрастирования»)

Рис.3. Реканализация верхнего сагиттального синуса (МР-сигнал по кровотоку от синуса не изменен)

Результаты и обсуждение. Антикоагулянтная терапия проводилась у всех пациенток: круглосуточное в/в введение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ (n=5), терапия НМГ (n=4), из которых 3 пациенткам в/в круглосуточно, 1 пациентке п/к под контролем анти-Ха активности. Хирургическое лечение проводилось у 3 пациенток: декомпрессионная трепанация черепа (n=2), из них в одном случае в сочетании с церебральной ангиографией, механической реканализацией синусов ГМ и аспирационной тромбоэкстракцией (рис. 1); церебральная ангиография, механическая реканализация, локальный тромболизис (n=1). При использовании эндоваскулярных методов лечения достигнут быстрый эффект в виде восстановления проходимости синусов, регрессии неврологической симптоматики. У всех пациенток достигнута полная реканализация синусов ГМ (рис. 2, 3).Неврологическая симптоматика сохраняется у 1 пациентки. Антикоагулянтную терапию больные не получают. Повторных эпизодов тромбозов не было.

Заключение. Назначение овариопротективной терапии женщинам в сочетании с ПХТ требует взвешенного подхода с тщательным клинико-лабораторным обследованием с целью выявления факторов риска развития тромбозов. При проведении ПХТ, особенно в сочетании с овариопротекцией, необходимо профилактическое назначение антикоагулянтов с достижением гипокоагуляции периферической крови. Своевременное назначение антикоагулянтной терапии в лечебных дозах позволяет полностью купировать тромботические осложнения. Эндоваскулярная реканализация тромбированных синусов может быть использована в качестве терапевтической опции, приводящей к быстрому регрессу неврологических нарушений.

Поверин А. В., Лазарева О. В., Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и инновационных технологий» одним из приоритетных научно-практических направлений деятельности является организация процессов лекарственного обеспечения оказания медицинской помощи по профилю «гематология».

Цель работы. Проведение анализа лекарственного обеспечения медицинской помощи взрослому населению РФ по профилю «гематология».

Материалы и методы. Данные, предоставленные органами исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов Российской Федерации, профильными прикрепленными медицинскими организациями 3-го уровня, главными внештатными территориальными специалистами гематологами в соответствии с утвержденным и согласованным с Минздравом России Планом организационно-методических мероприятий НМИЦ гематологии на 2019 год. Статистические и социологические методы анализа, методы рационального фармацевтического менеджмента.

Результаты и обсуждение. Вопросы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями системы крови по определенным причинам, а также ввиду высокой стоимости современных высокоэффективных лекарственных препаратов чрезвычайно актуальны для федеральных и региональных органов государственной власти, медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология» и пациентов. Доступность лекарственных препаратов обеспечивается финансированием из разных уровней распределения бюджетных средств. При этом сохраняется проблема длительности сроков обеспечения лекарственными препаратами: период от момента выявления и верификации окончательного диагноза заболевания системы крови у пациента до начала его адекватной терапии может необоснованно удлиняться, способствуя развитию заболевания. В то же время своевременность назначения и проведения эффективной лекарственной терапии существенно влияет на достижение длительной безрецидивной выживаемости пациентов. Крайне важны и недостаточно изучены фармакоэкономические эффекты, влияющие на сокращение стоимости лекарственных затрат для терапии как основного заболевания, так и сопутствующих нозологических форм, различного рода осложнений, возникающих в процессе длительного/пожизненного лечения. В рамках осуществления предварительных работ по подготовке выборочных оценок по лекарственному обеспечению профильных больных в 2019 году проведен сбор данных о потребности лекарственных препаратов в субъектах РФ в 2019 и 2020 гг. по определенным спискам, а также сравнение применяемого перечня лекарственных средств с перечнями тех препаратов, которые включены в клинические рекомендации и стандарты оказания профильной медицинской помощи.

Заключение. Планируется проведение анализа зарубежных практик на предмет выявления лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ, и применения препаратов off-label в субъектах РФ для подготовки предложений по включению в клинические рекомендации. Также с целью осуществления оперативного мониторинга «движения» лекарственных препаратов в РФ необходимы автоматизация ряда работ и соответствующие информационные системы федерального значения.

Полеводова О. А., Галстян Г. М.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ *DE NOVO* ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изучены частота развития, виды геморрагического синдрома, причины их развития у больных *de novo* острыми лейкозами (ОЛ). Установлены параметры гемостаза, отличающие острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) от остальных вариантов ОЛ в дебюте заболевания. С помощью интегральных тестов показана роль гиперфибринолиза в патогенезе геморрагических осложнений при ОПЛ.

Цель работы. Изучить нарушения гемостаза с помощью клоттинговых и интегральных методов, выявить частоту геморрагического синдрома у больных *de novo* ОЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 107 пациентов с *de novo* ОЛ в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Диагноз ОЛЛ был установлен 37 больным, ОМЛ — 46, ОПЛ — 24. Последняя группа больных ОПЛ в связи с особенностями заболевания, которые ассоциируются с тяжелым геморрагическим синдромом, выделена в отдельную группу. Анализировали структуру нарушений системы гемостаза: определяли количество тромбоцитов в крови, определяли АЧТВ, протромбин по Квику, концентрацию фибриногена по Клауссу. ТЭГ выполняли на TEG-5000 (Haemoscope Corporation, США). Использовали нативные тесты, тесты на функциональный фибриноген. РОТЭМ выполняли на 4-канальном анализаторе ROTEM delta (Pentapharm GmbH, Германия). Были использованы 4 основных теста: EXTEM (внешний путь свертывания), INTEM (внутренний путь свертывания), FIBTEM (контроль полимеризации фибрина), APTEM (контроль фибринолиза). Статистическую обработку проводили с помощью программ BioStat, статистического пакета SAS 9.4.

Результаты и обсуждение. В дебюте ОЛ геморрагический синдром был выявлен у 34 (32%) из 107 пациентов. ОН проявлялся петехиями (16), подкожными гематомами (12), десневыми (10) и носовыми (6) кровотечениями. Реже встречались маточные кровотечения (2), гематурия (2), желудочно-кишечное кровотечение (1). У 6 из 107 пациентов были гематомы ЦНС, у 1 пациента — гематома параорбитальной области. Гипокоагуляционные изменения методами ТЭГ и РОТЭМ чаще выявлялись у больных *de novo* ОПЛ. Гиперфибринолиз методом

РОТЭМ был выявлен у 54% больных ОПЛ, у 8% — ОЛЛ, у 4% — ОМЛ. Скрытый фибринолиз, выявляемый с помощью теста АРТЕМ, был обнаружен у 33% больных ОПЛ. Между исследуемыми вариантами ОЛ значимо различалась концентрация фибриногена у больных ОЛЛ и ОМЛ концентрация фибриногена крови была выше, чем у больных ОПЛ, что, в свою очередь, отразилось на результатах ТЭГ и РОТЭМ. Точками отсечения, отличающими ОПЛ от других видов ОЛ, явились: концентрация фибриногена <1,75 г/л (чувствительность 83,3%, специфичность 83,13%), концентрация D-димера >2686 мкг/л (чувствительность 72,73%, специфичность 64,79%), MCF FIBTEM <12,5 мм (чувствительность 80%, специфичность 80%), MA FF <9,7 мм (чувствительность 86,96%, специфичность 90,12%)

Заключение. Таким образом, параметрами, отличающими ОПЛ от других видов ОЛ, явились: концентрация фибриногена <1,75 г/л, концентрация D-димера >2686 мкг/л, MCF FIBTEM <12,5 мм, MA FF <9,7 мм. Гиперфибринолиз встречается у половины больных ОПЛ (в 54% случаев), однако он может встречаться у больных другими вариантами ОМЛ (в 4% случаев) и ОЛЛ (в 8% случаев).

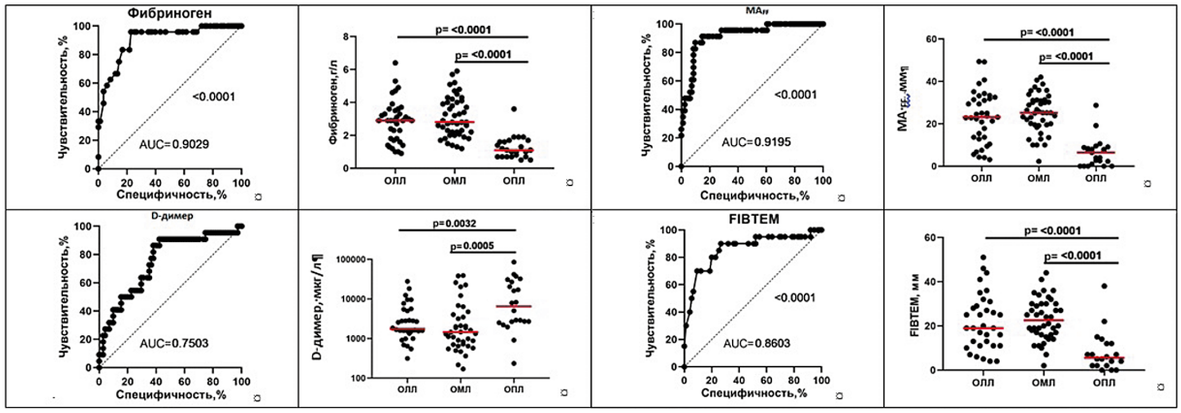


Рисунок 1 . ROC-анализ для пациентов с впервые диагностированным ОПЛ: отличие по параметрам гемостаза от остальных вариантов ОЛ.

Полушин А. Ю., Моисеев И. С., Владовская М. Д., Голощапов О. В., Хуторная Т. А., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. Несмотря на успехи здравоохранения, ишемический инсульт остается значимой причиной смертности среди населения. В группе пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями ожидание неблагоприятного исхода на фоне инсульта потенциально выше.

Цель работы. Оценить встречаемость, влияние на выживаемость и проанализировать факторы риска ОНМК у детей и взрослых со злокачественными заболеваниями при трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга.

Материалы и методы. Проанализировано 883 трансплантации при онкологических и гематологических заболеваниях в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой за 2016–2018 гг. В группе до 19 лет выполнено 315 трансплантаций, в группе пациентов старше 18 лет — 568 трансплантаций.

Результаты и обсуждение. Выявлено 15 случаев ОНМК по ишемическому типу на трансплантационном этапе и в период приживления трансплантата (Д0–Д+316), что составляет 1,7% от всех трансплантированных пациентов. В группе до 19 лет инсульт выявлен в 2,9% (n=9; миело- — 6, немиелоаблативный режим — 3), в группе старше 18 лет — 1,2% (n=7; миело- — 5, немиелоаблативный — 1), однако результаты статистически незначимы (p=0,063). При использовании миелоаблативных режимов ОНМК выявлено в 1,6% случаев, в группе немиелоаблативных — в 1,9% (p=0,8). В группе злокачественных заболеваний ОНМК выявлялось в 1,23% (10 из 809), незлокачественных — 6,84% (5 из 73) при p=0,005. Наиболее часто развитие инсульта наблюдали на фоне других тромбозов (6,06% против 1,35% без тромбозов (p=0,02)) и ТМА (3% к 0,9% без ТМА (p=0,02)). При этом наличие сепсиса не влияло достоверно (4% к 1,5% (ОНМК без сепсиса), p=0,157). При salvage-трансплантации ОНМК возникали в 3,47% (n=4), что недостоверно больше (p=0,23), чем в группе с другими типами ТГСК (1,64%, n=9). Большое значение имел источник трансплантата (ОНМК/КМ 3% (11 из 363), ОНМК/ПСКК 0,8% (4 из 499), при p=0,03). Встречаемость ОНМК при различных видах трансплантации (p=0,05): гапло-ТГСК 4,28% (6 из 140), неродственная 1,28% (4 из 311); родственная 2,7% (3 из 111), аутологичная 0,6% (2 из 320). Вид-ТГСК-ассоциированная смертность на фоне ОНМК (p=0,001): гапло- 100% (6 из 6)), неродственная 75% (3 из 4)), родственная 33,3% (1 из 3), аутологичная 0. Выживаемость пациентов с ОНМК составила 33,3% в сравнении с выживаемостью без ОНМК (79,7%). В педиатрической группе смертность на фоне ОНМК отмечена в 50% случаев в пределах 1,5 года от Д0, во взрослой — 77,8%. Летальность в группе ОНМК/КМ составила 50%, а в группе ОНМК/ПСКК 100% (5 из 5) при p=0,02. Статистически значимого влияния на выживаемость при наличии ОНМК от степени злокачественности, наличия сопутствующих тромбозов, сроков ТГСК не выявлено.

Заключение. Ишемический инсульт возникает у 2% пациентов трансплантационной группы, является фактором риска неблагоприятного исхода, в особенности при гаплоидентичной ТГСК, а также в случае трансплантата ПСКК. Факторами риска могут выступать незлокачественные заболевания, миелоаблативные режимы кондиционирования, фоновые тромбозы и ТМА.

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., Судариков А. Б., Зоренко В. Ю.

СВЯЗЬ ПЕРЕЛОМОВ И НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОМПОНЕНТОВ ЭНДОПРОТЕЗОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ОСТЕОПОРОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эндопротезирование крупных суставов является эффективным и часто единственным способом восстановления утраченной функции конечности при гемофилической артропатии. Остеопороз часто является сопутствующей патологией у больных гемофилией (БГ), усугубляющей течение гемофилической артропатии, и влияет на развитие переломов и асептической нестабильности компонентов эндопротеза.

Цель работы. Оценить корреляцию между наличием генетических маркеров остеопороза, а именно: полиморфных аллелей в гене

рецептора витамина Д (*VDR*) Taq1, Apa1, Fok1 и мутации G2046T в гене α-цепи коллагена 1-го типа *Col1A1*, и развитием переломов и асептической нестабильности компонентов эндопротезов у БГ.

Материалы и методы. В исследование вошли 181 пациент с гемофилией (БГ), средний возраст которых составил 40 лет (min 15, max 68), из них: гемофилия А была у 147 пациентов, гемофилия В — у 23 пациента и у 11-ти — ингибиторная форма гемофилии. Все пациенты находились на стационарном лечении по поводу поражения опорно-двигательного аппарата в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У 6 (3,3%) из исследуемых была асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, у 13 (7,2%) были переломы, в том числе и перипротезные. Образцы ДНК крови пациентов были протестированы на наличие следующих генетических маркеров остеопороза: Taq1 (T/C), Apa1 (T/G), Fok1 (C/T) в VDR и мутации в гене Col1A1 G2046T методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (АС-ПЦР). Мультиплексная АС-ПЦР для выявления указанных полиморфизмов в гене *VDR* и в гене *Col1A1* была разработана авторами.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с нестабильностью компонентов эндопротеза в 33,3% случаев выявлен полиморфизм Apa1 G/G гена *VDR*, а в группе со стабильными эндопротезами этот полиморфизм встречался в 2 раза реже (17%). В группе пациентов с переломами полиморфизм Apa1 G/G выявлен 30,8% случаев, в то время как в группе пациентов без переломов — только в 16,7%. Кроме того, у пациентов с переломами в 15,4% случаев была выявлена гомозиготная мутация в гене *Col1A1* G2046T, а у пациентов из группы без переломов только в 6,6% случаев. В целом же гетеро- и гомозиготная мутация G2046T в гене *Col1Al* была выявлена в 53,9%, а в группе без переломов — в 32,5%. Следует отметить, что встречаемость аллеля Т в европейской популяции составляет только 20%.

Заключение. В группе БГ, получивших переломы при эндопротезировании, гомозиготная мутация G2046T в гене *Col1A1* встречается в 2 раза чаще. У пациентов с полиморфизмом Apal G/G в гене *VDR* нестабильность компонентов эндопротезов встречается в 2 раза чаще. Результаты показывают, что наличие исследованных генетических маркеров остеопороза влияет на развитие переломов и асептической нестабильности компонентов эндопротеза.

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., Судариков А. Б., Зоренко В. Ю.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПОСТОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ: ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МАРКЕРАМИ ТРОМБОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Благодаря современным возможностям гемостатической терапии продолжительность жизни больных гемофилией практически не отличается от таковой в общей популяции. У больных гемофилией появились такие сопутствующие заболевания, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, сахарный диабет и другие, которые сами по себе могут вызвать тромботические осложнения, а при наличии факторов тромбофилии риски тромбозов значительно возрастают, особенно при ортопедических операциях.

Цель работы. Исследование ассоциации риска развития тромботических осложнений при оперативных вмешательствах у больных гемофилией с генетическими маркерами тромбофилии.

Материалы и методы. В исследование вошел 181 пациент в возрасте от 15 до 68 лет (средний возраст 40 лет), из них: гемофилия А — 147 пациентов, гемофилия В — 23 пациента и 11 с ингибиторной формой гемофилии. Всем пациентам требовались ортопедические операции, по поводу чего они находились на стационарном лечении в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Образцы ДНК крови пациентов были протестированы на наличие следующих генетических маркеров тромбофилии: полиморфизмы G1691A в гене F5 (мутация Лейдена), G20210A и T165M в гене *F2*, а также C677T и A1298C в гене *MTHFR* и (-675)4G/5G в гене *PAI-1* с помощью разработанного нами метода на основе мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. У 12 (6,6%) пациентов выявлена мутация Лейдена в гетерозиготном состоянии, у 4-х (2,2%) — гетерозиготная мутация G20210A в гене протромбина *FII*, у 14 (7,7%) и 16 (8,8%) — соответственно гомозиготные мутации C677T и A1298C в гене *MTHFR* — всего у 30 (16,57%) пациентов. У 55 (30,4%) пациентов выявлена гомозиготная мутация *PAI-1*. Интересно отметить, что в 7 случаях из 12 мутация Лейдена сочеталась с гомозиготной мутацией в гене *PAI-1*, у 2-х пациентов мутация Лейдена обнаружена в сочетании с гомозиготными мутациями в *MTHFR* и гомозиготной мутацией в *PAI-1*, что значительно повышает риск тромботических осложнений. Мутация T165M в гене *F2* значительно чаще встречалась у больных с гемофилией В, чем с гемофилией А (21,7% против 6,12%), притом что мутация G20210A в гене *F2* встречалась только у больных с гемофилией А. У 3-х пациентов были зарегистрированы тромботические осложнения: у одного — инфаркт миокарда, у другого — выраженный атеросклероз с критическим стенозом общей подвздошной артерии и у третьего — тромбоз поверхностных вен конечностей в послеоперационном периоде. Все пациенты имели по нескольку маркеров тромбофилии.

Заключение. Наличие маркеров тромбофилии у больных с гемофилией может привести к тромботическим осложнениям. Хирургические вмешательства и сопутствующие заболевания повышают риск развития тромботичесих осложнений, что следует учитывать в постоперационный период ведения больных.

Пономарев Р. В., Лукина К. А., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Орел Е. Б., Лукина Е. А.

МОНИТОРИНГ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В ПРОЦЕССЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Гоше — наследственная ферментопатия, характеризующаяся накоплением нерасщепленного субстрата (глюкоцереброзида) в цитоплазме макрофагов, что приводит к сложному нарушению функций макрофагальной системы, в том числе гиперпродукции цитокинов (Il-6 и Il-10), стимулирующих гуморальный иммунный ответ. Данный механизм предполагается в основе иммунных нарушений, характерных для болезни Гоше: поликлональной гипергаммаглобулинемии, моноклональной гаммапатии, продукции аутоантител. Волчаночный антикоагулянт (ВА) — собирательное название для популяции циркулирующих антифосфолипидных антител, наличие которых в крови больных ассоциируется, с одной стороны, с повышенным риском развития гиперкоагуляционного синдрома и тромбозов, с другой — высокой частотой жизнеугрожающих геморрагических осложнений в случае оперативных вмешательств. В предыдущем исследовании (2014 г.) нами была обнаружена высокая частота циркулирующего ВА у пациентов с БГ до начала заместительной ферментной терапии (ЗФТ).

Цель работы. Изучить динамику циркулирующего ВА у пациентов с болезнью Гоше I типа в процессе ЗФТ.

Материалы и методы. По данным Российского регистра болезни Гоше, в период с 2006 по 2019 г. у 157 пациентов с болезнью Гоше I типа проведено определение ВА, которое включало скрининговый тест

(определение АЧТВ с добавленными фосфолипидами — тест «смешивания») и подтверждающие тесты (время свертывания с кварцевым активатором; время свертывания с разбавленным ядом гадюки Рассела). В случае выявления ВА проводился мониторинг данного показателя на фоне ЗФТ, длительность которой составляет от 1 до 10 лет. Медиана возраста больных составила 37 лет, преобладали женщины — 60%.

Результаты и обсуждение. Циркулирующий ВА выявлен у 43 (27%) из 157 исследованных пациентов с болезнью Гоше I типа. У большинства пациентов ВА был выявлен до начала (n= 20 ,47%) или в течение первых 3-х лет (n =15, 35%) ЗФТ; у 18% (n = 8) пациентов — более чем через 3 года от начала ЗФТ. На фоне ЗФТ у всех больных достигнут выраженный положительный эффект в виде регресса клинически значимой органомегалии, цитопении и специфической инфильтрации костного мозга (по данным МРТ). У 97% пациентов, получавших ЗФТ >5 лет, наблюдалась элиминация ВА. Лишь у одного пациента ВА продолжал определяться через 9 лет ЗФТ, клинические проявления антифосфолипидного синдрома у пациента отсутствовали.

Заключение. В проведенном нами ретроспективном исследовании показана возможность элиминации ВА у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне длительной ЗФТ. Подобный эффект лечения, вероятно, подтверждает тот факт, что продукция аутоантител отражает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов вследствие хронической активации макрофагальной системы при болезни Гоше. ЗФТ приводит к элиминации накопленных метаболитов, снижению активности макрофагальной системы и, как следствие, прекращению цитокиновой стимуляции гуморального звена иммунного ответа.

Попонина Е. А., Бутина Е. В., Йовдий А. В., Зайцева Г. А., Шерстнев Ф. С.

ДВУХЛЕТНИЙ ОПЫТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕГИСТРА ДОНОРОВ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ, ТИПИРОВАННЫХ ПО ШИРОКОМУ СПЕКТРУ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Трансфузии пациентам гематологической клиники часто связаны со сложностями подбора доноров вследствие наличия у реципиентов антиэритроцитарных специфических либо полиспецифических антител, а также приема препаратов на основе моноклональных антител, реагирующих с рецепторами кластеров дифференцировки на поверхности эритроцитов. С сентября 2017 г. для создания регистра в целях повышения иммунологической безопасности трансфузионной терапии в Кировском НИИ гематологии и переливания крови проводится типирование доноров крови и ее компонентов по 8 антигенным системам эритроцитов (ABO, Резус, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lewis и Lutheran).

Цель работы. Оценить эффективность деятельности регистра доноров компонентов крови, типированных по широкому спектру антигенов эритроцитов.

Материалы и методы. Антигены эритроцитов систем ABO, Резус, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lewis и Lutheran исследовали гелевым методом с использованием реактивов BioRad (США).

Результаты и обсуждение. В настоящее время в регистре состоят 177 активных доноров компонентов крови, в том числе с наиболее востребованной O(I) группой крови — 104 человека (58,8%), с A(II) — 31 (17,5%), с B(III) — 36 (20,3%), с AB(IV) — 6 (3,4%). Из них 82 (46,3%) имеют фенотип ccdee, 47(26,6%) — CCDee, 34 (19,2%) — CcDee, 12(6,8%) — ccDEE соответственно. Частота встречаемости минорных трансфузионно значимых антигенов у доноров регистра КНИИГиПК представлена в таблице. За 2 года функционирования регистра потребность в привлечении доноров из него возникала 15 раз: для 4 больных с анти-M антителами, для 1 — с анти-Jka антителами, для 4 — с полиспецифическими антителами, а также для 6 больных, получавших препараты на основе моноклональных антител к CD38. Для реципиентов с идентифицированными антителами в регистре найдено от 9 до 32 доноров (медиана 18). В случаях обнаружения у реципиентов полиспецифических антител либо приема препаратов подбирались доноры, совместимые по широкому спектру антигенов. Таким больным найдено от 3 до 28 доноров (медиана 15). Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов от подобранных в регистре доноров были эффективны и не сопровождались посттрансфузионными реакциями и осложнениями.

Заключение. Регистр доноров, типированных по широкому спектру антигенов эритроцитов, дает возможность подобрать доноров в сложных случаях и является важным звеном, обеспечивающим иммунологическую безопасность трансфузионной терапии в гематологической клинике. Полученный опыт свидетельствует о необходимости поддержания регистра в актуальном состоянии и его дальнейшего увеличения.

Таблица. Распределение фенотипов минорных антигенов у доноров регистра

Система	Фенотип	Число доноров (%)
Kidd	Jk(a+b-)	24,9
	Jk(a-b+)	24,3
	Jk(a+b+)	50,8
Duffy	Fy(a+b-)	21,5
	Fy(a-b+)	26,6
	Fy(a+b+)	52,0
MNS	M+N-S+s-	9,6
	M+N-S+s+	14,7
	M+N-S-s+	9,0
	M+N+S+s-	6,8
	M+N+S+s+	22,0
	M+N+S-s+	22,0
	M-N+S+s-	1,1
	M-N+S+s+	3,4
	M-N+S-s+	11,3
Lewis	Le(a+b-)	7,7
	Le(a-b+)	87,9
	Le(a+b+)	0
	Le(a-b-)	4,4
Lutheran	Lu(a+b-)	0
	Lu(a-b+)	90,2
	Lu(a+b+)	9,8

Порунова В. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В СОЧЕТАНИИ С КОСТНЫМИ И/ИЛИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день множественная миелома остается неизлечимым заболеванием. У части больных в дебюте выявляются костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы

Цель работы. Оценить влияние наличия костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом на результаты терапии.

Материалы и методы. Проанализирован 221 случай множественной миеломы с проведенной аутологичной трансплантацией костного мозга (ауто-ТКМ). У 71 пациента (32%) в возрасте от 24 до 68 лет заболевание протекало с костными и/или экстрамедуллярными плазмоцитомами. У 23% пациентов диагноз был подтвержден гистологически, в остальных случаях — визуализирующими методами (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ). У 86% пациентов плазмоцитомы выявлялись в дебюте заболевания, у 14% — в рецидиве. Локализация костных плазмоцитом: 57% — позвонки, 33% — ребра, 6% — кости таза, 4% — другая локализация, у 4% пациентов выявлялось сочетание костных и экстрамедуллярных плазмоцитом. У 46% пациентов выявлялось

более одной плазмоцитомы. В рецидиве чаще встречалось экстрамедуллярное поражение: мягкие ткани — 80%, головной мозг — 20%.

Результаты и обсуждение. 37% пациентам с плазмоцитомами было проведено комбинированное лечение: 23% — хирургическое лечение (удаление, резекция), 14% — лучевая терапия на область плазмоцитом (СОД — 30 Гр). Остальные пациенты получили только индукционную химиотерапию и ауто-ТКМ. Ответ оценен у 75% пациентов методами лучевой диагностики (КТ, ПЭТ-КТ). Полное отсутствие плазмоцитом после лечения отмечалось у 27%, частичный ответ — 1%, у 46% — редукция размеров плазмоцитомы составила менее 50%. У 11% отмечался рецидив плазмоцитом прежней или новой локализации. При оценке выживаемости не было получено достоверных различий по 5-летней общей выживаемости у пациентов с различными плазмоцитомами и без (87,3% против 80,3%, p=0,05 для пациентов без плазмоцитом и пациентов с плазмоцитомами соответственно). Были получены достоверные различия в выживаемости без прогрессирования: 64% для группы без плазмоцитом, 55,7% для группы с плазмоцитомами, p=0,026. При анализе группы пациентов с плазмоцитомами, ОВ и ВБП у пациентов с костными плазмоцитомами была выше, чем у пациентов с экстрамедуллярными плазмоцитомами: 86,4% против 50%, p=0,002 и 61% против 27,3%, p=0,004, для ОВ и ВБП соответственно.

Заключение. Множественная миелома с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами протекает более агрессивно, имеет худшую общую и бессобытийную выживаемость по сравнению с пациентами без плазмоцитом. С учетом плохого ответа плазмоцитом на стандартные схемы терапии, включая ауто-ТКМ, необходимо улучшать подходы к лечению пациентов с множественной миеломой в сочетании с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами.

Потапенко В. Г., Баллюзек М. Ф.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук (СПб больница РАН);
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

Введение. Амбулаторная диагностика синдрома хронической усталости (СХУ) осложнена стертостью клинической картины, отсутствием лабораторно-инструментальной объективизации, субъективностью жалоб, ограниченностью времени приема. Использование критериальной диагностики, совместное ведение с психотерапевтом позволяет избежать необоснованных обследований и излишней терапии.

Цель работы. Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с СХУ в структуре амбулаторного приема врача-гематолога. Оценка связи степени астении с уровнем гемоглобина у пациентов с сочетанием СХУ и железодефицитной анемией (ЖДА) по сравнению с астенией у пациентов с изолированной ЖДА.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ группы пациентов, обратившихся на консультативный прием к врачу-гематологу КБ РАН в период 1.2016–12.2018.

Результаты и обсуждение. За первичной консультацией обратились 560 пациентов: 162 мужчин и 398 женщин, медиана возраста 52,5 (18–94) года. Из них немотивированная слабость наблюдалась у 27 человек (4,8%), из них 1 мужчина и 26 женщин, медиана возраста 41 (24–66) год. Диагноз СХУ критериально установлен 17 больным (63%), 10 пациентам (47%) с симптомами, частично удовлетворяющими критериям, диагностирован синдром идиопатической слабости (СИС). Половина пациентов отметили хронологическую связь жалоб со стрессорным фактором (разлад в семейных отношениях и др.). Ведущими жалобами (>30%) явились длительная астения, забывчивость и снижение способности концентрировать внимание, полиартралгия, неосвежающий сон. Наиболее частым поводом для консультации гематолога была астения на фоне субклинических, транзиторных изменений в анализе крови. У пяти пациенток с СХУ и двух с СИС ранее был установлен диагноз «Железодефицитная анемия» (медиана гемоглобина 107 (84–117) г/л), при этом отмечалась выраженная астеническая симптоматика. В группе сравнения пациентов (n=64) с ЖДА у 38 человек (медиана гемоглобина 93,5 (55–119) г/л), астенические жалобы отсутствовали. У 26 человек (медиана гемоглобина 81,5 (59–117) г/л) жалобы на слабость были. Различия по уровню гемоглобина между тремя группами статистически значимы (p<0,05, ANOVA). При сравнении степени ограничения повседневной активности обнаружено, что уровень гемоглобина не коррелирует со степенью слабости при СХУ и СИС. Выявлена прямая связь между астенией и перцептивным компонентом у пациентов с СХУ и СИС независимо от наличия анемии. При повторном опросе (n=23) при медиане наблюдения 28 (6–40) месяцев четверо пациентов (17%) отметили спонтанное улучшение самочувствия. Жалобы остальных остались на прежнем уровне.

Заключение. Слабость и множественные неспецифические жалобы, зависящие от эмоционального фона, оказались основным клиническим проявлением СХУ. Включение СХУ в дифференциальный диагноз астении, использование критериальной диагностики является определяющим в диагностике СХУ.

Потапенко В. Г., Капланов К. Д., Боброва А. А., Лучинин А. С., Климович А. В., Рябчикова В. В., Скороход И. А., Чагинская Д. А., Порунова В. В., Дорофеева Н. В., Ващенков Р. В., Котова Н. А., Козыро В. В., Самородова И. А., Медведева Н. В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОМАЛИДОМИДА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ И БОРТЕЗОМИБОМ

ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

Введение. Возможности терапии пациентов с множественной миеломой (ММ), рефрактерной к бортезомибу и леналидомиду, ограничены. Помалидомид — иммуномодулятор, зарегистрированный в качестве препарата для лечения пациентов с двойной рефрактерностью.

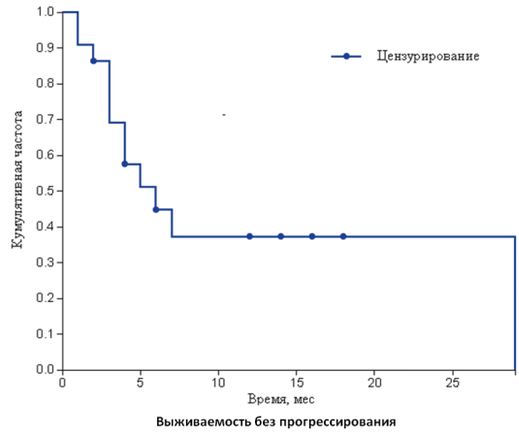
Цель работы. Оценить эффективность и переносимость помалидомида в повседневной клинической практике у пациентов с ММ после нескольких линий терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 35 пациентов с ММ. Медиана возраста — 59,5 (35–78) лет, 15 мужчин. У 28 (80%) — III стадия заболевания, у 6 (17%) — стадия II, у 1 (3%) — стадия I по Durie и Salmon. Нефропатия в дебюте была у 8 (24%) из 33 пациентов, нет данных (n=2). Предшествующая терапия включала: леналидомид (n=35); бортезомиб (n=35); циклофосфан (n=29); мелфалан (n=14); карфилзомиб (n=6); элотумумаб (n=3); иксазомиб (n=3); талидомид (n=4); бендамустин (n=4); даратумумаб (n=1) и изатуксимаб (n=2); а также режим с препаратами платины, доксорубицина, этопозида (n=10). Медиана количества линий до помалидомида — 3 (от 2 до 8). У 11 больных (31%) в первой ремиссии проведена ауто-ТКМ. Препарат применялся в комбинации с декасметазоном PomDex (n=20) и ранее использованными бортезомибом (n=5), циклофосфаном (n=3), карфилзомибом (n=1) или элотузумабом (n=1), а также с включением ранее не использованных препаратов: карфилзомиб (n=2), иксазомиб (n=1), даратумумаб (n=1).

Результаты и обсуждение. Медиана времени от начала первой линии терапии до назначения помалидомида — 38,5 (6–141) месяцев. Медиана кол-ва курсов с помалидомидом — 4 (1–16). Нежелательные явления (НЯ) отметили 15 (42,8%) больных. Наиболее частыми НЯ были нейтропения III–IV степени у 10 (28,5%) больных (у троих с инфекционными осложнениями), а также астенический синдром с ограничением повседневной активности — у 6 (17,1%) пациентов.

Развитие НЯ потребовало уменьшения дозы, но не прекращения терапии. У одного пациента (3%) в период первого курса появилась васкулитоподобная зудящая сыпь по всему телу со спонтанным регрессом до начала следующего курса. Частота объективного ответа — 62,8% (n=22): стабилизация или минимальный ответ 54,5% (n=12) и частичный ответ 45,4% (n=10). Статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования в зависимости от варианта курса с помалидомидом (PomDex vs PomDex + 3-й препарат) не выявлено (p>0,05, статистический критерий лог-ранк). Медиана наблюдения 12 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,1 месяца (см. график), медиана общей выживаемости не достигнута.

Заключение. Терапия с включением помалидомида в исследованной группе оказала противоопухолевый эффект у части пациентов. Лечение характеризуется приемлемой токсичностью. Коррекция доз препарата позволила провести терапию всем больным.



Выживаемость без прогрессирования

Потапенко В. Г., Барабанщикова М. В., Украинченко Е. А., Низамутдинова А. С., Морозова Е. В., Климович А. В., Медведева Н. В.

АГРЕССИВНЫЙ СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П.Павлова; Александровская больница, Санкт-Петербург

Введение. Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) — это клональное заболевание тучных клеток в результате мутации гена *c-KIT*. Течение может быть как стремительное, так и вялотекущее. С целью циторедукции используют интерферон, кладрибин. У пациентов без мутации гена *c-KIT* D816V описан положительный эффект от иматиниба.

Цель работы. Анализ результатов наблюдения и лечения группы пациентов с АСМ.

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа использованы медицинские документы пациентов с кожным и индолентным системным мастоцитозом (n=33), проходивших лечение в стационаре и находившихся под наблюдение амбулаторной службы в период 2008–2019 гг. Показанием к началу химиотерапии служили цитопении (n=3), активный симптоматический остеолитический процесс (n=2), отечно-асцитический синдром с портальной гипертензией (n=3). Всем пациентам для определения лечебной тактики выполнен ПЦР тест на наличие мутации гена *c-KIT* D816V.

Результаты и обсуждение. Проведено лечение группы пациентов (n=8) с АСМ, из них трое с тучноклеточным лейкозом (ТКЛ). Медиана возраста 50 (36–72) лет, пять мужчин и три женщины. У части больных (n=4) АСМ диагностирован в течение нескольких месяцев от появления жалоб, медиана 12,5 (1–24) месяца. У остальных (n=4) мастоцитоз длительно протекал индолентно — медиана 13,5 (8–17) года — и химиотерапия потребовалась только после перехода в агрессивную форму. Медиана уровня триптазы крови составила 245 (37,4–1690) нг/мл перед началом химиотерапии. У трех больных без мутации *c-KIT* проведена терапия иматинибом с положительным эффектом в виде разрешения жалоб, уменьшения тучноклеточной инфильтрации костного мозга и снижения уровня триптазы крови. Из них один пациент с ТКЛ погиб от прогрессирования ассоциированного гиперэозинофильного синдрома через семь месяцев от начала терапии. Период наблюдения остальных больных 127 и 8 месяцев. У пяти больных выявлена мутация гена *c-KIT* D816V. Из них один пациент с ТКЛ получил терапию иматинибом. Второму пациенту с АСМ ассоциированным с хроническим миеломоноцитарным лейкозом проведена терапия децитабином. У обоих больных эффект отсутствовал. Двоим пациентам проведено по шесть курсов химиотерапии кладрибином, достигнут стабильный ответ, период наблюдения 30 и 75 месяцев. Одна пациентка 44-х лет с ТКЛ два года получала терапию последовательно преднизолоном, интерфероном-2а, дазатинибом, кладрибином, этопозидом, цитозаром с даунорубицином («7+3») без эффекта; в связи с экспрессией тучными клетками CD38 введен элотузумаб с положительным результатом; для консолидации ответа была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с достижением ремиссии, период наблюдения 9 месяцев.

Заключение. Проведение циторедуктивной химиотерапии АСМ позволяет достичь многолетних ремиссий у части пациентов. Необходимо продолжение наблюдений с включением большего количества пациентов.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Рябчикова В. В., Скороход И. А., Чагинская Д. А., Котова Н. А., Козыро В. В., Самородова И. А., Медведева Н. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ «РЕРС» У ПАЦИЕНТОВ С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ЛИМФОМАМИ

Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

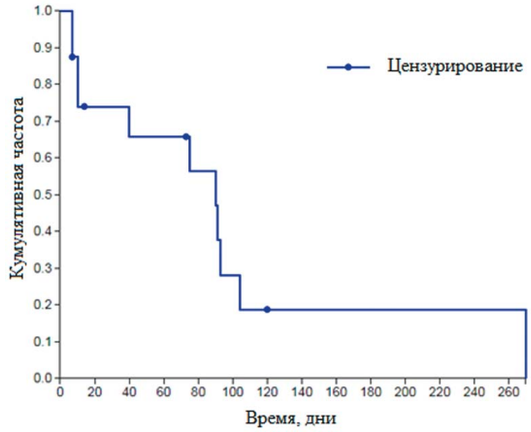
Введение. Лечение пациента с химиорезистентной лимфомой, особенно в случае низкого общесоматического статуса, как правило, малоэффективно и сопряжено с тяжелыми осложнениями, существенно ухудшающими качество жизни. Необходимо использование терапевтической программы, позволяющей осуществить максимальный контроль над болезнью с минимальным негативным влиянием на качество жизни.

Цель работы. Анализ эффективности и переносимости курса РЕРС у пациентов с химиорезистентным течением лимфом.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено в городском онкогематологическом центре на базе Городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга. В группу включено 28 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДККЛ, n=13), лимфомой Ходжкина (ЛХ, n=8), фолликулярной лимфомой (n=1), ВИЧ-ассоциированной ДККЛ (n=1), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ, n=3, из них один с синдромом Рихтера). Медиана возраста 65 (21–85) лет, 6 женщин и 22 мужчины. Медиана наблюдения 330 дней. Медиана количества предшествующих линий химиотерапии 3 (1–11). Курс РЕРС проводился амбулаторно в стандартном режиме (этопозид 50 мг/сут, преднизолон 20 мг/сут, прокарбазин 50 мг/сут, циклофосфан 50 мг/сут перорально) с еженедельным контролем клинического и биохимического (креатинин) анализов крови. В качестве сопроводительного лечения все пациенты получали ондансетрон, омепразол и бисептол. Часть пациентов (n=16) получали химиопрепараты ежедневно до развития лейкопении. В дальнейшем кратность приема уменьшалась в зависимости от срока развития повторной цитопении. Часть пациентов (n=12) получала химиотерапию в течение семи дней ежедневно, далее три раза в неделю, с коррекцией кратности в зависимости от уровня лейкоцитов. Пороговый уровень лейкоцитов для временной остановки был 3 тыс/мкл. Ответ оценивался после 7–14 дней терапии по результатам компьютерной томографии (n=8) или клинически (n=8).

Результаты и обсуждение. Медиана общей выживаемости составила 61 (3–365) день, у пациентов с химиочувствительной лимфомой 170 (7–365) дней. Общий ответ составил 57,1% (n=16), длительность ответа более 30 дней у 32% (n=9). Достигнуты полный (n=4), частичный ответ (n=3), стабилизация (n=1), клиническое улучшение (n=8). Медиана длительности терапии до прогрессирования составила 85 (7–270) дней (см. рисунок). Нежелательные явления отмечены у семи (25%) пациентов: инвазивный аспергиллез (n=1), холестатический гепатит, ассоциированный с прокарбазином (n=1), острый коронарный синдром (n=1), сепсис (n=2), пневмония (n=1), этопозид-ассоциированная энтеропатия (n=1), активация герпетической инфекции 3-го типа (n=1). Летальность у пациентов с противоопухолевым ответом составила 9% (n=3).

Заключение. Режим РЕРС является эффективным курсом у части пациентов с предлеченностью, однако необходима дальнейшая разработка более щадящих схем паллиативной химиотерапии.



Потапенко В. Г., Лапин С. В., Первакова М. Ю., Суркова Е. А., Павлюченко Е. С., Потихонова Н. А., Климович А. В., Медведева Н. В.

ОТНОШЕНИЕ УРОВНЕЙ ФЕРРИТИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ СЕПСИСА И ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления, клинически схожая с септическим процессом. При ВГФС часть пациентов нуждается в иммуносупрессии. В связи с отсутствием специфичных критериев дифференциальный диагноз затруднен.

Цель работы. Анализ значимости отношения ферритин / С-реактивный белок (Ф/СРБ) в дифференциальном диагнозе сепсиса и ВГФС.

Материалы и методы. Проанализированы данные 183 пациентов: 93 пациентов с ВГФС, медиана возраста 58 лет (2–90) лет и 90 пациентов с сепсисом, медиана возраста 63 года (5–89 лет). В группу ВГФС включены пациенты с рефрактерной к противоинфекционным мероприятиям лихорадкой, затяжной цитопенией и/или необъяснимыми поражениями легких и центральной нервной системы. Диагноз ВГФС был установлен на основании критериев HLH-2004 и H-Score. В группу «сепсис» включены пациенты с очагом инфекции, системной воспалительной реакцией и признаками тяжелой полиорганной недостаточности. Медиана SOFA 10 баллов (Q1–5, Q3–15).

Результаты и обсуждение. В группе ВГФС уровень С-РБ был ниже, а ферритина выше, чем у больных с сепсисом. Приведены медиана, первый и третий квартили. В группе ВГФС и сепсис уровни ферритина (нг/мл) составили 10120 (3881–17550) и 1339 (762–3873), С-реактивного белка (мг/л) 132,7 (0,9–415) и 222 (31,7–425) соответственно ($p<0,001$, критерий Манна–Уитни). Отношения Ф/СРБ при ВГФС -100,8 (34,4–368,9) и 9,33 (3,6–23,5). По данным ROC-анализа, площадь под кривой для Ф/СРБ и ферритина составила 0,89 и 0,87 соответственно. При пороговом значении уровня ферритина более 5000 нг/мл и Ф/СРБ более 20 отношение шансов оказалось 9,7 (95% ДИ 4,9–19) и 10,6 (95% ДИ 5–22,7). Чувствительность и специфичность ферритина составили 0,72 и 0,77, Ф/СРБ 0,88 и 0,57 соответственно.

Заключение. Значимость соотношения Ф/СРБ представляется выше, чем уровня общего ферритина, однако необходимы более специфичные маркеры.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Федуняк И. П., Каченя Г. В., Догужиева Е. В., Первакова М. Ю., Лапин С. В., Егорова Е. Г., Козлов С. С., Медведева Н. В.

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ОСТРОГО ЛЕЙШМАНИОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П.Павлова, Санкт-Петербург; Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; Военно-медицинская академия им С.М.Кирова, Санкт-Петербург; Клиническая инфекционная больница им С.П.Боткина, Санкт-Петербург; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург.

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — это реакция гипервоспаления в ответ на различные триггеры, которая сопровождается лихорадкой, цитопенией, быстрым развитием полиорганной недостаточности. Лечение взрослых пациентов не разработано. Основным детским протоколом для лечения первичного ГФС является «HLH-1994», где главным препаратом является этопозид. Лейшманиоз — протозойная инфекция, которая может осложняться ВГФС.

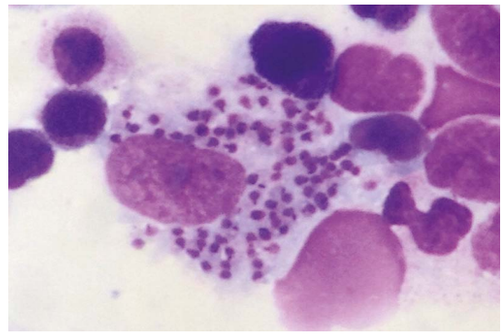
Цель работы. Описание пациентки с висцеральным лейшманиозом, который дебютировал с ВГФС

Материалы и методы. У ранее здоровой женщины 30 лет через месяц после возращения из Аликанте (Испания) в мае 2014 года появилась гектическая ежедневная лихорадка до 40 °С. Выявлено: панцитопения (гемоглобин 86 г/л, лейкоциты $1,75\times10^9$/л, тромбоциты 94 тыс/мкл), цитолиз: АсАТ до 109 МЕ/л, АлАТ до 119 МЕ/л, ЛДГ до 1140 МЕ/л, спленомегалия (вертикальный размер 21 см), гепатомегалия (косой вертикальный размер правой доли 19,4 см). В миелограмме — поликлональный плазмоцитоз костного мозга до 22,4%. Проведена эмпирическая антибактериальная терапия, достигнута апирексия, уменьшение цитопении и цитолиза. Через четыре недели — рецидив лихорадки, нарастание цитолиза, цитопении, органомегалии, повышение уровней триглицеридов до 2,85 ммоль/л, ферритина до 4280 нг/мл со снижением гликозилированного ферритина до 12%. При обследовании (в том числе анализе костного мозга с прицельным поиском протозойной инфекции) признаков гемобластоза, коллагеноза, инфекционного процесса не выявлено. Проведена антибактериальная, противовирусная, противогрибковая, иммуносупрессивная (дексаметазон 16 мг/сут) терапия — без эффекта. С учетом выявления антител к капсидному антигену и положительного ПЦР-теста с праймером вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) нельзя было исключить ВГФС, ассоциированный с ВЭБ. С 10.10.14 начата терапия этопозидом и дексаметазоном по программе «HLH-1994». В течение суток достигнуты апирексия, уменьшение цитолиза, спленомегалии. Спустя 20 дней вновь ухудшение в виде лихорадки, быстрого увеличения селезенки до 26 см. Лабораторных признаков активации ВГФС не выявлено. Выполнена лапароскопическая спленэктомия.

При цитологическом анализе мазков-отпечатков селезенки выявлена *Leishmaina infantum* (см. фото), подтвержденная методом ПЦР крови.

Результаты и обсуждение. Диагностика причины ВГФС сложна, и при дестабилизации состояния может потребоваться иммуносупрессивная терапии до выявления провоцирующего фактора. Проведение иммуносупрессивной терапии этопозидом вопреки активному инфекционному процессу привело к временному разрешению синдрома острой воспалительной реакции.

Заключение. Проведение цитостатической иммуносупрессивной терапии у данной пациентки привело к разрешению ВГФС, стабилизации состояния на период, достаточный для верификации точного диагноза.



Прасолов Н. В., Водолазская Т. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В.

ВЛИЯНИЕ ТРАНЕКСАМА НА ОБЪЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава приводит к общей кровопотере (интраоперационная и поступление по дренажу) от 500 до 1000 мл. Системное применение транексама приводит к блокированию местного фибринолиза в зоне операционной раны и может способствовать снижению объема кровопотери.

Цель работы. Оценить гемостатический эффект транексама при оперативных вмешательствах по протезированию крупных суставов.

Материалы и методы. В исследование включено две группы больных. Первая группа — 28 пациентов(16 м/12 ж), которым вводили транексам за 30 минут до начала оперативного вмешательства в дозе 10–15 мг/кг; вторая группа — 26 пациентов(15 м/13 ж) — транексам не вводили. Не было существенных различий между группами исследования по возрасту и соотношению оперативных вмешательств на суставах. В предоперационном периоде у всех пациентов исследовали параметры гемостаза: АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген. Показатели периферической крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты и эритроциты. Основными контрольными показателями были объем интраоперационной и дренажной кровопотери в течение первых суток, показатели гемоглобина, потребность в трансфузионных средах (СЗП и ЭРМ).

Результаты и обсуждение. В первой группе общая кровопотеря в течение первых суток составила в среднем 587 ± 290 мл, во второй группе — 890±233 мл (p<0,001). Трансфузия СЗП в объеме 600 мл потребовалась 4 пациентам и одному больному перелита 1 доза эритроцитарной взвеси в первой группе. Во второй группе трансфузия СЗП в объеме от 600 до 1000 мл выполнена 8 пациентам, 2 больным перелита 1 доза эритроцитарной взвеси и двум другим больным — 2 дозы эритроцитарной взвеси. Показаниями для трансфузии эритроцитарной взвеси было снижение уровня гемоглобина ≤80 г/л у пожилых больных с сопутствующей кардиальной патологией. Решение о трансфузии СЗП принималось анестезиологом самостоятельно, преимущественно в постоперационном периоде в случае быстрого поступления крови по дренажу в объеме ≥500 мл в первые часы после окончания операции.

Заключение. Упреждающее введение ингибитора фибринолиза — транексама при оперативных вмешательствах в ортопедии крупных суставов способствовало значимому сокращению кровопотери в первые сутки и снижению трансфузионной нагрузки.

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Орел Е. Б.

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГИПОПРОТРОМБИНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная гипопротромбинемия относится к разряду редкой патологии в системе гемостаза. Основной причиной развития дефицита протромбина является выработка антител к фактору свертывания. Формирование комплекса антиген (протромбин) — антитело способствует быстрому его выведению из кровотока.

Цель работы. Описание случаев приобретенной гипопротромбинемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. Пациентке 47 лет с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки планировалось выполнение лечебно-диагностической спленэктомии. При обследовании выявлено наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) и дефицит факторов протромбинового комплекса: активность фактора II — 21% (79–131), фактора IX — 23% (65–150). В плане предоперационной подготовке выполнено три сеанса плазмафереза и назначен преднизолон в дозе 60 мг в сутки. Получено увеличение активности факторов II и IX до 35 и 32% соответственно. Для обеспечения интраоперационного гемостаза вводили концентрат протромбинового комплекса (КПК) — Уман-комплекс в дозе 1500 МЕ. Второй пациент 63 лет с В-клеточной лимфомой, спленомегалией планировалось выполнение спленэктомии. Данных за АФС синдром не получено. В литературе описаны случаи выработки антител к факторам протромбинового комплекса непосредственно опухолью. Активность фактора II составила 45%, фактора IX — 36%. Перед оперативным вмешательством введено 1000 МЕ КПК — Уман-комплекс

Результаты и обсуждение. Введение КПК позволило увеличить активность факторов II и IX в первом случае до 49 и 47% соответственно. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. У второго пациента активность факторов после введения КПК составила II — 61% и IX — 58%. Интраоперационная кровопотеря составила 500 мл. Эффективность терапии оценивалась в первую очередь по клиническим данным — отсутствие геморрагического синдрома и лабораторным (коагулограмма и тромбоэластограмма) до и после введения КПК.

Заключение. Введение КПК в сочетание с адекватным мониторингом гемостаза позволило предупредить как геморрагические, так и тромбоэмболические осложнения в периоперационном периоде у пациентов с приобретенной гипопротромбинемией.

Прасолов Н. В., Водолазская Т. В., Щекина А. Е., Овчинников Н. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРНАПАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНО-ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов с повышенным тромбогенным риском стало неотъемлемой составляющей в комплексной терапии постоперационного периода. Оценка эффективности нового препарата из группы НМГ пар-

напорина (флюксум) в доступной литературе отражена недостаточно, что побудило к проведению настоящего исследования.

Цель работы. Оценить эффективность терапии парнапарином в профилактике венозно-тромбоэмболических осложнений в постоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента (16 м/18 ж), которым в постоперационном периоде вводили парнапарин в профилактической дозе от 3200 до 6400 МЕ. Пациентам выполнялись абдоминальные или ортопедические вмешательства. Первое введение пранапарина обычно выполняли через 6–8 часов от окончания операции, повторное введение, в случае необходимости, через 12 часов от момента первого введения. У всех пациентов определялась степень риска развития ВТЭО, выполняли контроль коагулограммы (АЧТВ, ПВ, фибриноген, антитромбин III) исходно и в течение первых трех суток терапии. Контроль эффективности и оценка в потребности увеличения дозы НМГ осуществлялась с помощью тромбэластограммы (ТЭГ) нативной пробы и пробы с гепариназой на аппарате TEG 5000. Исследование ТЭГ выполняли через три часа от момента инъекции препарата.

Результаты и обсуждение. Эффект от проводимой терапии парнапарином по данным ТЭГ (значимое увеличение интервалов r, k, уменьшение угла альфа) зафиксировано у 19 (56%) пациентов после введения 3200 МЕ в сутки, у 10 (29%) пациентов после введения 6400 МЕ (в два приема). Увеличение дозы парнапарина до лечебной — 9600 МЕ потребовалось 3 пациентам (9%) в связи с сохраняющейся гиперкоагуляцией вследствие гиперфибриногенемии (уровень фибриногена ≥6 г/л). Развитие гепаринорезистентности зафиксировано у двух пациентов (6%). Тромбоцитоз более 800×10^9/л в сочетании с высокой активностью фактора VIII (>150%) у одного пациента и гиперфибриногенемия (>6 г/л) у другого пациента потребовали коррекции антикоагулянтной терапии. В первом случае назначены дезагреганты, во втором случае в связи с дефицитом антитромбина III (62%) введен его концентрат в дозе 1000 МЕ. Предпринятые меры позволили устранить состояние гиперкоагуляции и продолжить терапию НМГ в дозе 6400 МЕ.

Заключение. Эффект от введения профилактической дозы парнапарина у пациентов с умеренным и высоким риском развития ВТЭО зафиксирован у 29 (85%) пациентов. Назначение лечебной дозы НМГ потребовалось 3 (9%) пациентов. Преодоление гепаинорезистентности у 2 (6%) пациентов достигнуто после коррекции антикоагулянтной терапии. Контроль эффективности терапии с помощью ТЭГ позволил определить оптимальную дозу парнапарина и предупредить как геморрагические, так и тромбоэмболические осложнения.

Рахмани А. Ф., Михайлова Е. А., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Дубинкин И. В., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Гапонова Т. В.

ТРОМБОЦИТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

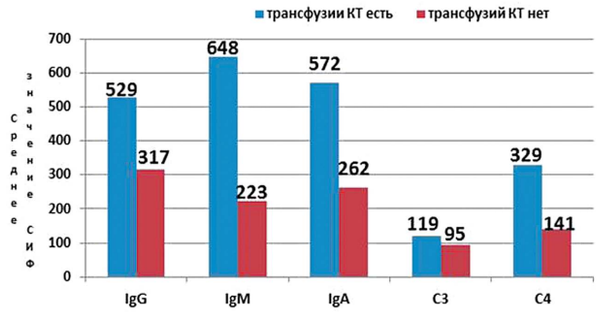
Введение. Развитие иммунологической рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, как правило, сопровождается выработкой антитромбоцитарных (анти-HLA и анти-HPA) аллоантител. У больных с множественными трансфузиями концентратов тромбоцитов (КТ) также могут быть выявлены тромбоцитассоциированные иммуноглобулины (PAIgG,M,A) и тромбоцитассоциированные компоненты системы комплемента (PAC3,C4). Это может способствовать повышенному разрушению тромбоцитов при трансфузиях КТ.

Цель работы. Изучить PAIgG,M,A и PAC3,C4 у больных апластической анемией и гемобластозами с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов.

Материалы и методы. С ноября 2016 г. по апрель 2018 г. в клиниках центра наблюдались 77 больных в возрасте от 19 до 71 года (Me=36 лет), среди них мужчин — 33, женщин — 44. Распределение больных: АА=47 (61%); МДС=10 (13%); ОМЛ=20 (26%). Сравнительный анализ плотности фиксации PAIgG,M,A и PAC3,C4 на мембране тромбоцитов определяли по средней интенсивности иммунофлуоресценции (СИФ) с помощью двойного окрашивания (CD41a-PE; IgA,M,G-FITC; C3,C4-FITC) методом прямой поверхностной иммунофлуоресценции с помощью проточной цитометрии. Характеристика PAIgG,M,A и PAC3,C4 подробно изучалась в группе больных АА на разных этапах терапии и при развитии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов. В качестве отрицательного контроля плотности фиксации PAIgG,M,A и PAC3,C4 проанализировано 28 здоровых доноров. Статистический анализ данных проводили с использованием метода описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что СИФ PAIgG,M,A и PAC3,C4 была выше во всех группах больных (АА, МДС, ОМЛ) по сравнению с донорами. В группах больных АА, ОМЛ, МДС выявлялась высокая плотность фиксации PAIgM и PAIgA, а также сочетание PAIgM/A, PAIgM/C3/C4 и PAIgA/C3/C4. При сравнении параметров было установлено, что больные АА с постоянной трансфузионной нагрузкой КТ имели высокую СИФ PAIgG,M,A и PAC3/C4 в отличие от больных, которым не проводились трансфузии КТ в течение месяца и более (рис. 1); причем плотность фиксации PAIgM у трансфузионнозависимых больных была выше по сравнению с другими PAIg. Среди больных АА на фоне постоянной трансфузионной нагрузки и с развитием рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также при множественных инфекционных осложнениях обнаруживалась высокая плотность фиксации PAIgA и PAIgM, а при рецидиве АА наблюдалось повышение СИФ PAC3.

Заключение. Тромбоцитассоциированные иммуноглобулины (G, M, A) и компоненты системы комплемента (C3, C4) у трансфузионнозависимых больных могут способствовать развитию рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов. Поэтому, помимо применения определенного алгоритма трансфузионной терапии, необходимо выполнять детекцию PAIgG,M,A и PAC3,C4 в динамике.



Средняя интенсивность флуоресценции тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента в группах больных АА с трансфузиями КТ и без трансфузий КТ.

Рехтина И. Г., Хышова В. А., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Менделеева Л. П.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Системный AL-амилоидоз, или первичный амилоидоз, относится к плазмоклеточным опухолям костного мозга. Несмотря на идентичность морфологического субстрата при AL-амилоидозе и множественной миеломе, цитогенетические изменения в плазматических клетках (ПК), по имеющимся данным, имеют различное прогностическое значение. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, которое затруднено в ряде случаев из-за низкого числа ПК в костном мозге.

Цель работы. Определение цитогенетических аберраций ПК у пациентов с впервые выявленным AL-амилоидозом

и сопоставление полученных данных с результатами индукционной терапии 1-й линии.

Материалы и методы. В исследование включено 12 больных первичным системным амилоидозом. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 57 лет (49–71 год). ПК выделяли с использованием позитивной иммуномагнитной селекции по CD138 из костного мозга для проведения флуоресцентной гибридизации *in situ*. Определяли наличие хромосомных аберраций, таких как транслокация с вовлечением локуса гена IGH/14q32; полисомия 5, 9, 15; t(11;14)(q13;q32); t(4;14)(p16;q32); t(14;16)(q32;q23); t(14;20)(q32;q12); делеция 13q-/моносомия 13; амплификация 1q21; транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC/8q24* и делеция 17p13/TP53. Всем пациентам проводилась индукционная терапия по программе бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон. Гематологический ответ на терапию оценивался на основании установленных критериев.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто, у 8 (67%) больных, была зарегистрирована t(11;14)(q13;q32), из них в 2-х случаях она сочеталась с делецией 13q-/моносомией 13. Всего делеция 13q-/моносомия 13 обнаружена у трех (25%) пациентов. Амплификация 1q21 наблюдалась в 2-х (17%) случаях. Из них у одного пациента, с двумя дополнительными сигналами 1q21, имелось сочетание с делецией 13q-/моносомией 13, у второго — с t(14;16)(q32;q23). Делеция 14q32 и полисомия 5, 9,15 наблюдались изолированно у 2-х разных пациентов. При t(11;14)(q13;q32) частота глубоких ответов составила 50%, двое (25%) пациентов были переведены на вторую линию терапии, еще двое (25%) продолжают лечение. Полная ремиссия была достигнута у всех пациентов при наличии делеции13q-/моносомии13 вне зависимости сочетания данной поломки с другими аберрациями. Больная с t(14;16)(q32;q23) и амплификацией 1q21 достигла глубокого гематологического ответа. Один пациент с делецией 14q32 и один больной с полисомией 5, 9, 15 были переведены на вторую линию терапии ввиду недостаточного гематологического ответа.

Заключение. В плазматических клетках пациентов с AL-амилоидозом были выявлены такие цитогенетические аберрации как t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23), делеция 13q-/моносомия 13, делеция 14q32, полисомия 5, 9, 15, амплификация 1q21. Наиболее частым цитогенетическим нарушением была t(11;14)(q13;q32), которая была обнаружена у 67% пациентов. При t(11;14)(q13;q32) глубокий гематологический ответ на терапию первой линии был достигнут у 50% больных. Прогностическое значение цитогенетических изменений при AL-амилоидозе требует дальнейших исследований.

Робу М. В., Томачинский В. В., Мустяцэ Л. З., Буруянэ С. И., Попеску М. Г.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану, Кишинев, Молдова

Введение. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой одну из наиболее частых форм лимфопролиферативных заболеваний. В последние десятилетия показатели заболеваемости данным гемобластозом неуклонно растут. Общеизвестно, что клиническое течение НХЛ определяется не только морфологическими, иммуногистохимическими особенностями опухолевого субстрата, но также зависит от локализаций первоисточника опухоли. Согласно литературным данным, НХЛ с первичным поражением периферических лимфоузлов встречается у 52–70% пациентов, что послужило основанием для данного исследования.

Цель работы. Изучение клинических особенностей неходжкинских лимфом с первичным поражением периферических лимфатических узлов.

Материалы и методы. Изучены клинические проявления и характер метастазирования неходжкинских лимфом у 141 больного с первичным поражением периферических лимфатических узлов в возрасте от 2 до 80 лет. Детей было 13, больных в возрасте от 19 до 39 лет — 26, от 40 до 59 — 36 и старше 66 лет — 66.

Результаты и обсуждение. Во всех возрастных группах преобладало первичное поражение шейных лимфатических узлов (49,7%). Дебют НХЛ в подмышечных и паховых лимфатических узлах встречался приблизительно одинаково часто (16,3 и 17,0% соответственно). Редко первично в опухолевый процесс были вовлечены другие группы периферических лимфатических узлов. У детей наблюдали только агрессивные варианты НХЛ, которые преобладали и у взрослых. Процент индолентных НХЛ был выше у пациентов в возрасте старше 40 лет. В большинстве случаев НХЛ на первичном этапе распространялись на соседние группы лимфатических узлов (79,8%). Экстранодальные метастазы чаще были выявлены в костном мозге (53,5%), в печени (42,3%) и в селезенке (28,2%). Другие органы и ткани были вовлечены в опухолевый процесс редко. Метастазы в костный мозг преобладали при индолентных вариантах НХЛ и у пациентов в возрасте 40–59 лет (65,2%). Поражение центральной нервной системы наблюдали только у детей.

Заключение. Выявленные клинические особенности НХЛ с первичным поражением лимфатических узлов могут служить основанием для разработки дифференциального подхода в их лечении и диспансеризации.

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Волкова А. Г., Маркова И. В., Швецов А. Н., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Паина О. В., Быкова Т. А., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н., Афанасьев Б. В.

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *ASPERGILLUS* НЕ-*FUMIGATUS*, У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТГСК) И ХИМИОТЕРАПИИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Инвазивный аспергиллез (ИА) является самым частым инвазивным микозом у гематологических пациентов, а *Aspergillus fumigatus* — основной возбудитель. Аспергиллез, обусловленный *Aspergillus* не-*fumigatus*, изучен недостаточно.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование представляет анализ эпидемиологии ИА, обусловленного *A.* не-*fumigatus* в качестве единственного этиологического агента у пациентов после ТГСК и химиотерапии с 2013 по 2018 г. в НИИ ДОГиТ. В течение пятилетнего наблюдения в группу исследования было включено 30 пациентов с диагнозом ИА, обусловленный *A.* не-*fumigatus*. Согласно критериям EORTC/MSG 2008 были диагностированы 1 доказанный и 29 возможных случаев ИА у детей и взрослых после алло-ТГСК (n=27) и после химиотерапии (n=3). Медиана возраста — 26 лет (3–60), мужчины — 53%. Медиана наблюдения составила 11 (1–58) месяцев.

Результаты и обсуждение. ИА *A.* не-*fumigatus*. чаще диагностировали у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (37%) и острым миелобластным лейкозом (30%). ИА, обусловленный *A.* не-*fumigatus*, чаще был диагностирован после алло-ТГСК (90%), чем после химиотерапии (10%). Большинство пациентов в момент диагностики ИА получали противогрибковую профилактику: флуконазол (83%) или эхинокандины (6,7%); несмотря на эффективную профилактику против плесневых грибов (вориконазол — 2, позаконазол — 1), «прорывной» ИА развился в 10% случаев. Этиология была представлена *Aspergillus niger* — 60%, *A. flavus* — 34%, *A. glaucus* — 3% и *A. terreus* — 3%. Основные органы поражения: легкие (80%), придаточные пазухи носа (ППН) (10%), или комбинация легких и ППН (10%). Диагноз был установлен на основании исследования 26 образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), 6 образцов аспирата ППН и 1 — плевральной жидкости; получено 30 культур, и в 57%

случаев гифы грибов были обнаружены при микроскопии. ИА развился в комбинации с другими возбудителями в 20% случаев (n=6): *Klebsiella pneumonia* — 33,3%, *Pseudomonas aeruginosa* — 33,3%, *Kocuria kristinae* — 16,7%, *Trichoderma viride* — 16,7%. Медиана времени развития ИА после алло-ТГСК 155 дней (19–922). Противогрибковая терапия: вориконазол — 73,3%, липосомальный амфотерицин В — 6,7%, позаконазол — 6,7%, комбинированная — 13,3%. ИА *A. nefumigatus* в 25% случаев развился на фоне протекающей острой РТПХ 2–3-й степени с использованием ГКС в качестве терапии, на фоне реактивации ЦМВ-инфекции в 19% случаев. ОВ 12 недель от постановки диагноза ИА составила 83,3%; лишь в одном случае зарегистрирована смерть, которую можно отнести к атрибутивной летальности.

Заключение. ИА *Aspergillus* не-*fumigatus* чаще развился у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (67%) и после алло-ТГСК (90%). *Aspergillus niger* — основной возбудитель. В 20% случаев ИА развился в комбинации с другими инфекциями. ОВ12 недель от диагноза ИА составила 83,3%.

Рогачева Ю. А., Вероника И. П., Александр А. С., Попова М. О., Сюськин О. С., Голощапов О. В., Спиридонова А. А., Дарская Е. И., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА ГР(-) БАКТЕРИЯМИ, РЕЗИСТЕНТНЫМИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ, И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Рост резистентности к антибактериальным препаратам (АБ) Гр(-) бактерий является актуальной проблемой у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Роль колонизации Гр(-) бактерий резистентными к АБ до алло-ТГСК изучена недостаточно.

Цель работы. Изучить эпидемиологию колонизации кишечника Гр(-) бактериями, резистентными к АБ, и изучить их связь с развитием инфекций кровотока.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в 2018 году (n=100) в НИИДОГиТ. Медиана возраста — 34 (19–69). Алло-ТГСК от неродственных полностью совместимых доноров проведена у 36 пациентов, от полностью совместимых родственных доноров — у 20, от неродственных частично совместимых доноров — у 20, гаплоидентичных — 24 пациентов, с миелоаблативным РК — 53%. У 9% пациентов алло-ТГСК выполнена в рецидиве заболевания. Анализ проведен у группы пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН) n=75, которым выполнен посев содержимого кишечника до алло-ТГСК (n=46).

Результаты и обсуждение. Частота колонизации Гр(-) резистентными бактериями до алло-ТГСК у пациентов с ФН составила 32%. Основными Гр(-) бактериями-колонизаторами, резистентными к АБ, являлись: *K. pneumoniae* — 60%, *E. coli* — 27%, *Proteus mirabilis* — 13%. Среди колонизирующих Гр(-) бактерий выделяли следующие механизмы резистентности: *K. pneumoniae* — ESBL 11%, CPE 89%; *E. coli* — ESBL 100%; *Proteus mirabilis* — ESBL 100%, CPE 100%. У пациентов с колонизацией до алло-ТГСК частота сепсиса составила 11,9% (n=5). Этиологией инфекций кровотока являлись *K. pneumoniae* — 60% (n=3) *Staphylococcus haemolyticus* — 20% (n=1) и *Staphylococcus epidermidis* — 20% (n=1). У пациентов с отсутствием колонизации до алло-ТГСК частота сепсиса составила 21,2% (n=7) и достоверно не отличалась от группы пациентов с колонизацией (p=0,1). Возбудителями являлись: *K. pneumoniae* — 43% (n=3), *Staphylococcus epidermidis* — 14% (n=1), *E. coli* — 43% (n=3). 30-дневная летальность от начала ФН у пациентов без колонизации резистентными микроорганизмами составила 4,5%, с колонизацией — 6,7% (p=0,9). 100-дневная трансплантационная летальность без колонизации резистентными микроорганизмами — 12,9%, с колонизацией — 6,7% (p=0,5).

Заключение. Частота колонизации кишечника Гр(-) бактериями, резистентными к АБ, до алло-ТГСК составила 32%, чаще *Klebsiella pneumonia* (60%), резистентная к карбапенемам (89%). Колонизация кишечника Гр(-) бактериями, резистентными к АБ, до алло-ТГСК не влияла на частоту развития сепсиса и летальность после алло-ТГСК.

Романенко Н. А., Шилова Е. Р., Алборов А. Э., Безверхий А. А., Чеботкевич В. Н., Волошин С. В.

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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

Введение. Операция постановки центрального венозного катетера или катетеризация центральных вен (ЦВК) — метод обеспечения сосудистого доступа в реаниматологии и онкогематологии, необходимый при проведении инфузионной терапии. Однако вследствие инвазивности процедуры возможны осложнения, обусловленные как самой техникой, так и течением основного заболевания.

Цель работы. Провести анализ частоты осложнений, ассоциированных с постановкой ЦВК у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Проанализирована катетеризация центральных вен у больных с различными заболеваниями системы крови (n=2506) в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» за период с 2003 по 2018 г. Пациентам проводились катетеризации правой (82%) или левой подключичной вены (18%). Наблюдение за больными и оценка результатов проводили в стационарных условиях. Бактериологические исследования проводились при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию: исследовали кровь и/или проксимальный участок катетера с посевом на специальные среды на стерильность, среду Сабуро с последующей идентификацией возбудителя и определением чувствительности к антибактериальным средствам.

Результаты и обсуждение. Установлено, что из 2506 постановок ЦВК инфекции кровотока в виде сепсиса, бактериемии документированы у 1,4% пациентов (n=35), флебит, тромбофлебит, инфильтрат в области ЦВК — у 2,6% (n=66), лимфоррея — у 1,3% (n=33), кровотечение из катетерного хода — у 2,1% (n=51), отсроченное кровотечение (через >2 часов) — у 0,9% (n=23), гематома — у 4,3% (n=109), пункция артерии (*a. Subclavia dextra or sinistra*) — у 4,3% (n=76), боль, онемение, парестезии верхней конечности — у 1,6% (n=41), слабость, обморок, коллапс — у 1,1% (n=27), пневмоторакс, кровохарканье — у 0,2% (n=4), неудача при постановке ЦВК (узкий просвет *v. Subclavia*, потребовался доступ через *v. Jugularis*) — у 0,4% (n=10). Среди идентифицированных инфекционных агентов превалировали грамположительные коагулазо-негативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*), составляя 56,3% (n=40) и *Staphylococcus aureus* — 5,6% (n=4). Грамотрицательные микроорганизмы выявлялись у 30,1% (n=22) больных, из которых *Escherichia coli* выделена у 14,1% (n=10) пациентов, *Enterobacter spp.* — 5,6% (n=4), *Micrococcus spp.* — 1,4% (n=1), *Enterobacter aerogenes* — 1,4% (n=1), *Enterococcus spp.* — 1,4% (n=1), *Acinetobacter spp.* — 1,4% (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* — 1,4% (n=1), *Neisseria spp.* — 2,8% (n=2). Ввявлены и грибковые агенты — *Candida spp.* (*Candida albicans* (n=4), *Candida crusea* (n=1)) — у 7% больных (n=5), *Rhodotorula spp.* — 1,4% (n=1).

Заключение. Установлено, у пациентов онкогематологического профиля среди осложнений более частыми являются геморрагического характера (гематома) и пункция артерии; из катетер-ассоциированных инфекций значительно превалирует коагулазо-негативная стафилококковая инфекция (*Staphylococcus epidermidis*), которая наиболее вероятно обусловлена контактным путем. Качественный уход за ЦВК и своевременная смена повязок является действенной мерой по снижению данного осложнения.

Романенко Н. А., Алборов А. Э., Гришина Г. В., Безверхий А. А., Шилова Е. Р., Чечеткин А. В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЖНОСТИ САТУРАЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ТРАНСФУЗИЙ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ

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

Введение. Анемия — частое проявление многих онкогематологических заболеваний, а также может выступать осложнением химиотерапии при опухолевых заболеваниях, ухудшая общую выживаемость и качество жизни. Для ее коррекции нередко назначают трансфузии эритроцитов (ТЭ). Эффективность коррекции анемии оценивают по клиническим проявлениям и на основании изменений показателей гемограммы, транспорта газов крови.

Цель работы. Оценить и сравнить эффективность ТЭ у больных с анемией онкогематологического и хирургического профиля.

Материалы и методы. Исследовано две группы пациентов. 1-я группа (n=28) — пациенты с хронической анемией (больные онкогематологического профиля): с острым миелоидным лейкозом (n=7), первичным миелофиброзом (n=2), хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (n=4), миелодиспластическим синдромом (n=4), множественной миеломой в II и III стадиях (n=7), неходжкинскими лимфомами в III–IV ст. (n=4); Me возраста составила 65 лет. 2-я (n=12) — группа сравнения — пациенты с острой анемией после кровотечения с травматического генеза; Me возраста составила 36 лет. ТЭ проводились при уровне гемоглобина <80 г/л, гематокрит — <25%. Целевым значением гемоглобина был уровень >80 г/л и уменьшение или полное исчезновение симптомов анемии. Оценку эффективности ТЭ проводили по клинической симптоматике анемии и повышению гемоглобина, гематокрита, а также увеличению сатурации крови, полученной из периферической вены — S_vO_2. За норму принимали S_vO_2 ≥60%.

Результаты и обсуждение. После ТЭ (Me=2 дозы) в обеих группах констатировано аналогичное повышение содержания гемоглобина и гематокрита: в 1-й группе уровень Hb с 64,1±2,7 повысился до 90,2±1,7 г/л, Ht — с 20,1±0,8 до 28,9±0,7%, во второй группе уровень Hb с 65,9±3,0 повысился до 88,3±3,2 г/л, Ht — с 19,6±0,9 до 26,7±1,4%. Также отмечено и повышение сатурации венозной крови, однако в первой группе S_vO_2 с 42,0±3,3 повысилась до 57,6±4,1%, во второй — с 51,3±1,9 до 69,0±1,3%. При сопоставлении достижения сатурации венозной крови ≥60% в 1-й группе после переливаний эритроцитов констатировано у 67,9% больных, во второй — у всех (100%) пациентов. Полученные данные свидетельствуют, что у 32,1% больных онкогематологического профиля все же сохраняется гипоксия на уровне микроциркуляции после ТЭ, несмотря на достижение уровня Hb >80 г/л, Ht >25%. Поэтому таким пациентам с низкими значениями S_vO_2 (<60%) необходимо продолжать трансфузии эритроцитов до повышения концентрации Hb 100 г/л, уровня Ht 33%.

Заключение. Таким образом, показана важность оценки сатурации венозной крови у онкогематологических больных, которым проводятся переливания эритроцитов для коррекции анемии. У пациентов с анемией и низкой S_vO_2 <60% сохраняется гипоксия периферических тканей, следовательно, таким больным показано расширение порога целевого уровня гемоглобина до 100 г/л и гематокрита до 33% при трансфузиях донорских эритроцитов.

Рыбкина Е. Б., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Захарько Е. И., Дрокова Д. Г., Матохина К. А., Борисова А. Ю.

ИММУНОФЕНОТИП БЛАСТНЫХ КЛЕТОК ПРИ BIV ВАРИАНТЕ ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПО КЛАССИФИКАЦИИ EGIL

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В диагностике острых лейкозов большую роль играет иммунофенотипирование, которое позволяет разделить В-линейные лейкозы на подгруппы, условно соответствующие стадиям созревания предшественников В-клеток. В 1995 г. опубликованы рекомендации европейской группы авторов EGIL, где выделено 4 варианта В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), среди которых при BIII отмечается цитоплазматическая (cy) экспрессия тяжелой цепи иммуноглобулина М (IgM), а при BIV («зрелый В-ОЛ») — цитоплазматическая или поверхностная (sf) экспрессия легкой цепи, также варианту BIV соответствует лимфома Беркитта. Позднее были описаны различные сочетания экспрессии тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина (например, случаи, когда опухолевые клетки экспрессируют sfIgM без легких цепей и очень редко выявляется только экспрессия легких цепей без тяжелых цепей). В 2017 году появилась обновленная классификация ВОЗ, в которой выделяют про-В, common В и пре-В ОЛЛ, что соответствует BI, BII и BIII по EGIL. Также описан transitional (переходный) пре-В вариант с sfIgM без легкой цепи. «Зрелый В-ОЛ» в классификации ВОЗ не выделяется, однако отмечено, что экспрессия легких цепей на мембране опухолевых клеток не исключает В-ОЛЛ. Таким образом, упомянутый в ВОЗ переходный пре-В вариант острого лейкоза относится к зрелому В-ОЛ по EGIL.

Цель работы. Проанализировать группу пациентов с острым В-лимфобластным лейкозом, у которых была выявлена экспрессия тяжелых и легких цепей иммуноглобулина на мембране опухолевых клеток.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы костного мозга пациентов с впервые выявленным острым лейкозом. Использованы моноклональные антитела к С региону тяжелой цепи IgM, *kappa* и *lambda* легким цепям иммуноглобулина, CD45, CD34, CD79a, CD10, CD19, CD20, CD22, CD38, TdT; реагенты для пермеабилизации и лизирования эритроцитов, анализ проводился на проточном цитометре FACS Canto II (BD Biosciences).

Результаты и обсуждение. С 2015 по 2019 год в НМИЦ гематологии выявлено 10 пациентов с BIV вариантом ОЛЛ по классификации EGIL. 3 пациента из этой группы можно отнести к переходному пре-В-ОЛЛ по классификации ВОЗ. У 2 из 3 пациентов с переходным В-ОЛЛ не выявлено транслокаций с вовлечением гена *cMYC*/8q24, по 1 пациенту нет данных. Из 7 пациентов с BIV у 6 отмечены транслокации, характерные для лимфомы Беркитта. Среди пациентов с переходным В-ОЛЛ одному проведено 6 курсов полихимиотерапии с ритуксимабом (R-EPOCH/R-HMA), в настоящее время сохраняется ремиссия заболевания; по 2 пациентам данных нет.

Заключение. Внутри группы «зрелый В-ОЛЛ» по классификации EGIL существуют несколько вариантов экспрессии тяжелой и легких цепей иммуноглобулина. Во избежание гипердиагностики лейкоза Беркитта, возможно, целесообразно выделять «переходный пре-В» вариант согласно классификации ВОЗ 2016. В таких случаях необходимо цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование для верификации диагноза и определения тактики лечения. Необходимо отметить, что «зрелый В» вариант по EGIL не всегда соответствует лимфоме Беркитта.

Рябчикова Н. Р., Сафуанова Г. Ш., Минниахметов И. Р., Сафуанова Д. Р.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *HOCT1* НА ТЕРАПИЮ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Уфа; [2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа; [3]Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», г. Уфа; [4]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский медико-генетический центр», Уфа; [5]ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра терапии

Введение. В настоящее время уделяется большое внимание исследованию молекулярно-биологических основ патогенеза и отработки механизмов диагностики и мониторирования терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Особое место занимает дальнейшее изучение и поиск прогностических маркеров полиморфных вариантов различных генов, в том числе участвующих в метаболизме ингибиторов тирозинкиназ, для оценки персонифицированного ответа на лечение и выживаемости больных.

Цель работы. Оценить влияние полиморфных вариантов гена *hOCT1* на терапию и продолжительность жизни больных ХМЛ.

Материалы и методы. Исследования проводились в Республике Башкортостан у 114 пациентов с ХМЛ в хронической стадии: мужчин — 55, женщин — 59, медиана возраста — 43 года. Контрольная группа, больные с оптимальным ответом на лечение ИТК1 и резистентные к терапии были сопоставимы по полу и возрасту. Анализ полиморфных ДНК-локусов гена *hOCT1* в лейкоцитах периферической крови осуществляли методом ПЦР и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в 7–8% полиакриламидном геле. Для оценки продолжительности жизни в зависимости от генотипа полиморфных локусов гена *hOCT1* был проведен анализ выживаемости методом Каплана—Мейера.

Результаты и обсуждение. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs683369 в гене *hOCT1* показало, что генотип *C*C достоверно чаще выявлялся у пациентов с эффективным ответом на лечение — в 75,00% случаев по сравнению с больными, резистентными к лечению, — 53,57% (χ^2=3,94, p=0,04, OR=0,38). Частота встречаемости генотипа *C*G была почти в два раза выше у больных ХМЛ, резистентных к терапии, — 42,86%, по сравнению с группой больных с эффективным ответом на лечение ИТК — 21,88% (χ^2=3,92, p=0,04, OR=2,67). Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от генотипа полиморфного локуса гена *hOCT1* показал, что наиболее значимым и благоприятным для прогноза являлся генотип CC полиморфного локуса rs683369 гена *hOCT1*, что является важным прогностическим критерием оценки исходов ХМЛ.

Заключение. Анализ полиморфных вариантов гена *hOCT1* у больных ХМЛ свидетельствует об их влиянии на эффективность проводимой терапии и продолжительность жизни пациентов. Наиболее значимым и благоприятным прогностическим вариантом при ХМЛ оказался генотип CC полиморфного локуса rs683369 гена *hOCT1*.

Самарина С. В., Лучинин А. С., Минаева Н. В., Семенова Н. Ю., Грицаев С. В., Назарова Е. Л.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА АНГИОГЕНЕЗА CD34 У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «КНИИГ и ПК» ФМБА России

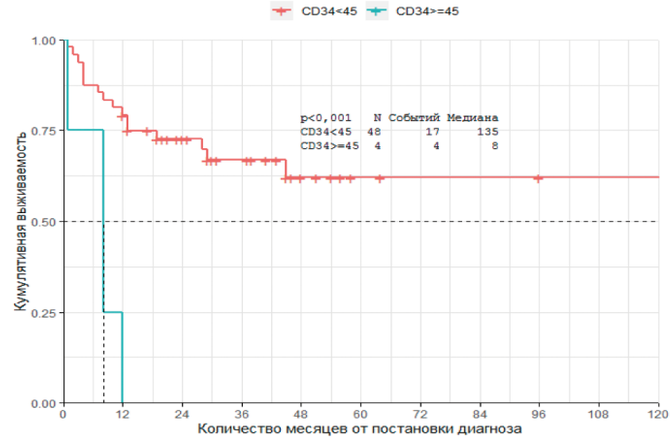
Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — агрессивная форма неходжкинских лимфом, характеризуется значительной вариабельностью клинического течения, от особенности которого зависит выбор терапии и исход заболевания. Расширение спектра лабораторных показателей как новых потенциальных предикторов на терапию является актуальной задачей. Среди компонентов опухолевого микроокружения сосуды микроциркуляторного русла играют значимую роль в развитии опухоли. Развитие неонгиогенеза морфологически определяется методом иммуногистохимии с антителами к эндотелиальным маркерам. Таким образом, определение эндотелиального маркера CD34 class.II в опухолевом микроокружении ДВККЛ является перспективным как предиктор течения заболевания и ответа на терапию, так и доступным для оценки методом с точки зрения рутинной диагностики.

Цель работы. Изучить прогностическую роль маркера ангиогенеза CD34 у больных ДВККЛ.

Материалы и методы. Проанализированы данные иммуногистохимического исследования гистологических образцов опухолевого субстрата 52 больных ДВККЛ в возрасте от 30 до 82 лет (медиана 59 лет). Период наблюдения — от 1 до 150 мес (медиана 24 мес). Обработку данных проводили с применением метода машинного обучения «деревья классификации и регрессии» (Classification and Regression Tree, CART). Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали путем построения кривых Каплана–Мейера. Для сравнения кривых ОВ использовали критерий Hazard Ratio (HR).

Результаты и обсуждение. Методом машинного обучения 52 пациента распределены на 2 группы, различающиеся по степени экспрессии маркера CD34. Пограничное значение экспрессии CD34 class. II — 45%. Больных с экспрессией CD34 class.II 45% и более — 4 человека, менее 45% — 48 человек. Медиана ОВ сосотавила 8 и 133 мес соответственно; HR=7,4 (95% CI 2,24–24,38) (p<0,001). Пациенты обеих групп не различались по возрасту (Fisher test, p=1,0). Высокий риск IPI присутствовал у 50% больных с экспрессией CD34 class.II более 45%, у 22,9% — менее 45% (Fisher test, p=0,257). Во всех случаях высокой экспрессии CD34 class.II выявлен non-GCB подтип, 66,7% пациентов имели non-GCB подтип при экспрессии CD34 class.II менее 45% (Fisher test, p=0,299). Общий ответ (ОО) достигнут у 42 (87,5%) пациентов при экспрессии CD34 class.II <45%; у 6 (12,5%) диагностировано прогрессирование заболевания или отсутствие ответа в отличие от группы с высоким значением экспрессии CD34 class.II >45%, где только 25% пациентов достигли ОО, у 75% больных после проведенного лечения по схеме RCHOP ОО не достигнут (Fisher test, p=0,014).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что повышенная экспрессия CD34 class.II в опухолевом субстрате — неблагоприятный предиктор, ассоциированный с низкой вероятностью ответа на стандартную индукционную терапию и низкой ОВ больных ДВККЛ. Предварительные данные свидетельствуют о необходимости продолжения исследований и определения значимого уровня экспрессии CD34 class.II.



Самородова И. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Котова Н. А., Климович А. В., Медведева Н. В., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Афанасьев Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ЦИТАРАБИНА В КОНСОЛИДАЦИИ РЕМИССИИ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»

Введение. В лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) цитарабин играет ключевую роль. Для пациентов, которым не может быть выполнена ТГСК, основными методами сохранения ремиссии являются консолидация и поддерживающая терапия. Необходимые дозы цитарабина и количество циклов терапии, позволяющие достичь большую продолжительность ремиссии и общую выживаемость, до настоящего времени окончательно не установлены.

Цель работы. Сравнить 5-летнюю общую (5-ОВ) и безрецидивную (5-БРВ) выживаемость у пациентов с ОМЛ, получивших в качестве консолидации 1-й ремиссии химиотерапию (ХТ) со стандартными, средними и высокими дозами цитарабина (ДЦ) с или без поддерживающей терапией без последующей ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов (56 мужчин, 79 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет (медиана — 41 год). Из них 32 пациента получали в качестве консолидации 1-й ремиссии ХТ стандартной интенсивности — ДЦ от 200 до 500 мг/м^2/сут; 25 пациентов — средние ДЦ — 500 до 2000 мг/м^2/сут и 24 пациента — высокие ДЦ — более 2000 мг/м^2/сут. Поддерживающую ХТ получали 44% больных (n=44). В 25% случаев поддерживающая ХТ проводилась у пациентов, получивших консолидацию высокими ДЦ, 36% — средние ДЦ; в 39% случаев — у пациентов, получивших терапию стандартными ДЦ. Группы сравнения сопоставимы по количеству пациентов, возрасту, исходному уровню лейкоцитов, цитогенетическим группам риска, частоте достижения ремиссии после 1-го курса индукции ремиссии. В исследуемой группе наблюдались следующие неблагоприятные факторы прогноза: возраст старше 40 лет (51%, n=69 пациентов), высокий уровень лейкоцитов в дебюте заболевания более 50,0×10^9/л (22%, n=30 пациентов), группа высокого цитогенетического и молекулярно-биологического риска (20%, n=27 пациентов).

Результаты и обсуждение. Проведение консолидации высокими ДЦ обеспечивает лучшую 5-ОВ (59,1% vs 44,8% vs 30,6%; p < 0,01) в сравнении как со средними, так и стандартными ДЦ. При анализе 5-БРВ достоверных различий между консолидацией стандартными и средними ДЦ не получено, наилучшая 5-БРВ наблюдалась при проведении высоких ДЦ (45,1% vs 39,4%; p < 0,01). В каждой группе интенсивности консолидации проведение поддерживающей ХТ улучшает ОВ и БРВ: в группе высоких ДЦ при проведении поддерживающей ХТ медиана как 5-ОВ, так и 5-БРВ не достигнута (p = 0,01); при консолидации средними ДЦ с последующей поддерживающей ХТ медиана 5-ОВ не достигнута, медиана 5-БРВ составила 17 месяцев, без поддерживающей ХТ медиана 5-БРВ равнялась 10 месяцам, а медиана 5-ОВ — 16 месяцев; в группе консолидации стандартными ДЦ проведение поддерживающей ХТ сопровождается лучшей 5-ОВ, равной 47,5% vs 7,9% (p < 0,01) и 5-БРВ — 50,5%, vs 15,7% (p < 0,01).

Заключение. В лечении пациентов в первой ремиссии ОМЛ целесообразна интенсификация терапии консолидации путем увеличения ДЦ выше 2000 мг/м^2/сут. Проведение поддерживающей терапии значимо улучшает 5-летнюю ОВ и БРВ при любой интенсивности доз ХТ консолидации.

Сафуанова Г. Ш., Гайсарова Г. А., Рябчикова Н. Р., Гильманшина В. И., Сафуанова Н. Р.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Уфа; [2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им Г.Г. Куватова», Уфа; [3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа; [4]ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое (орфанное) приобретенное клональное заболевание крови, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии. Развитие жизнеугрожающих осложнений, низкое качество жизни и высокая летальность определяют актуальность данной проблемы.

Цель работы. Оценить динамику клинико-лабораторных данных пациентов Республики Башкортостан с ПНГ на фоне проводимой терапии экулизумабом.

Материалы и методы. На базе гематологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова наблюдались 6 пациентов с диагнозом ПНГ, установленным высокочувствительным методом проточной цитометрии с определением в периферической крови клеток с ПНГ фенотипом. Гемолиз оценивали по уровню билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в биохимическом анализе крови. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1, медиана возраста 45,5 года, средняя продолжительность лечения экулизумабом 50,4 месяца.

Результаты и обсуждение. При скрининге медиана суммарной величины эритроцитарного клона ПНГ составила 63% CD-235+CD-59-FLAER, 89% CD24-FLAER гранулоцитов и 49% CD 14-FLAER моноцитов. Учитывая тяжелое клиническое течение, трансфузионную зависимость, развитие осложнений и соответствующие лабораторные показатели, данная группа пациентов получала таргетную терапию препаратом Экулизумаб по стандартной схеме, с удовлетворительной переносимостью. Все пациенты были вакцинированы от менингококковой инфекции. На фоне лечения достигнута положительная динамика: значимо снизилась слабость, повысился средний уровень эритроцитов с 2,035 до 3,025 × 10^{12}/л и гемоглобина с 55,17 до 108,67 г/л, полностью купирована зависимость от гемотрансфузий, эпизодов гемолиза не наблюдалось. Отмечается снижение среднего уровня ЛДГ с 2653,83 до 325 ммоль/л. Некоторые пациенты имели перерывы в лечении от недели до года, в результате чего у всех пациентов отмечалось ухудшение состояния с развитием гемолитических кризов. Уровень клона за период наблюдения существенно не изменился.

Заключение. Учитывая высокую эффективность адекватно проводимой таргетной терапии экулизумабом (повышение качества жизни, улучшение лабораторных показателей, отсутствие осложнений и трансфузионной зависимости), а также тяжелые рецидивы гемолиза при вынужденных перерывах в лечении, продолжение непрерывной терапии экулизумабом является необходимой опцией ведения пациентов с классической формой ПНГ.

Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Жарков П. А., Миндукшев И. В., Гамбарян С. П., Пантелеев М. А.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Введение. Разработанный недавно метод, основанный на измерении малоуглового светорассеяния в суспензии тромбоцитов, позволяет одновременно регистрировать образование агрегатов и изменение формы тромбоцитов при стимуляции агонистом. Данный метод обладает рядом преимуществ по сравнению с классической агрегометрией по Борну: меньший объем образца для анализа, возможность анализа при тромбоцитопении.

Цель работы. Апробация метода малоуглового светорассеяния для измерения агрегации тромбоцитов у здоровых взрослых и детей, а также пациентов с кровоточивостью.

Материалы и методы. В исследование включены здоровые взрослые добровольцы (n=32, 21–40 лет) и здоровые дети (n=20, 1–18 лет), педиатрические пациенты с тромбастенией Гланцмана (ТГ, n=2), гиподисфибриногенемией (n=1), а также пациенты с подозрением на нарушение функции тромбоцитов (n=19). Тромбоциты стимулировали 800 нМ АДФ, оценивали начальную скорость и амплитуду агрегации.

Результаты и обсуждение. Для групп здоровых взрослых и здоровых детей достоверных отличий в параметрах, характеризующих агрегацию и изменение формы тромбоцитов, не было. Для пациентов с ТГ и пациента с гиподисфибриногенемией в ответ на стимуляцию АДФ наблюдали отсутствие агрегации, однако изменение формы происходило. Показано, что прием жирной пищи или физическая нагрузка перед забором крови, а также соотношение кровь:цитрат не влияют на результаты исследования. Результаты анализа воспроизводятся в течение 3,5 часа после забора крови. Получена умеренная корреляция результатов, полученных методом малоуглового светорассеяния и методом агрегации по Борну (коэффициент корелляции Спирмена 0,4, p<0,05).

Заключение. Наши результаты показывают, что метод малоуглового светорассеяния можно применять для характеризации агрегации тромбоцитов: разработан протокол анализа, оценено влияние преаналитических переменных и произведена апробация метода на здоровых добровольцах и пациентах с кровоточивостью.

Свитина С. П., Жернякова А. А., Сидорова Ж. Ю., Дрижун Ю. С., Чубукина Ж. В., Грицаев С. В., Капустин С. И.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ММ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АУТО-ТГСК

ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России

Введение. Множественная миелома (ММ) — форма гемобластозов, которая характеризуется неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток, продуцирующих патологический иммуноглобулин. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартным методом лечения молодых (≤65 лет) пациентов без серьезной сопутствующей патологии. К настоящему времени установлена важная роль определенных цитокинов в регуляции гемопоэза и иммунного ответа при ММ. Представляется интересным изучить влияние вариаций некоторых генов цитокинов у больных ММ при проведении ауто-ТГСК.

Цель работы. Оценить роль аллельного полиморфизма генов ряда цитокинов (IL-6, TNF-A, IL-1B, IL-10) у больных ММ при выполнении ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Обследовано 36 больных ММ (20 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 38 до 66 лет, всем пациентам была проведена ауто-ТГСК. Частичный (ЧО), очень хороший частичный (ОХЧО) и полный ответы (ПО) после проведения первой ауто-ТГСК были констатированы у 16, 14 и 3 больных соответственно. Также оценивалось различие между группами с разным количеством заготовленных CD34+ клеток в день первого сеанса лейкоцитафереза. У 23 больных (группа 1) этот показатель был выше $2,5\times10^6$ клеток/кг веса тела (субоптимальное количество для проведения успешной трасплантации), тогда как у 13 пациентов (группа 2) количество CD34+ клеток было ниже $2,5\times10^6$ клеток/кг веса тела. Контрольную группу (КГ) составили 236 здоровых лиц. Полиморфизм генов *IL-6* (G-174C), *IL-1B* (T-31C), *IL-10* (C-592A) и *TNF-α* (G-308A) определяли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения аллелей и генотипов TNF-A, IL-6, IL-1B и IL-10 в группах больных ММ и КГ не выявил статистически значимых различий. Тем не менее в группе больных частота встречаемости генотипа IL-1B -31CC в 2 раза превышала таковую в КГ (22,2% против 11,1% соответственно; OR=2,3; 95% CI: 0,9–5,6; p=0,09). Доля гомозигот по аллелю -592C гена IL-10 среди больных ММ практически не отличалась от таковой в КГ (50,0 и 54,0% соответственно). Однако при делении пациентов на группы с разным количеством заготовленных CD34+ клеток оказалось, что в группе 2 генотип IL-10 -592CC обнаруживался в 2 раза реже, чем в группе 1 (30,8 против 60,9% соответственно; OR=3,5; 95% CI: 0,7–12; p=0,16), а генотип -308AA гена *TNF-α*, при отсутствии существенных различий между группой больных ММ и КГ, встречался только в группе 2. При анализе в подгруппах больных, выделенных в зависимости от ответа на терапию, статистически значимых различий не наблюдалось.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли аллельного полиморфизма гена *IL-1B* в патогенезе ММ, а также о возможном влиянии полиморфизма гена *IL-10* на эффективность процедуры заготовки CD34+ клеток. Представляется целесообразным изучение дополнительных генетических маркеров, способных оказывать влияние на эффективность заготовки аутотрансплантата при различных режимах мобилизации.

Сердюк О. Д., Филиппова О. Е., Персиянова Н. В., Латыпова С. Г., Кравцова И. В., Величко С. В., Макаова Е. В., Яскульский Д. А., Напсо Л. И., Оберемченко К. С.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ПРЕПАРАТОМ ОБИНУТУЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1»

Введение. Фолликулярная лимфома наиболее часто встречаемый вариант индолентных неходжкинских лимфом. Встречается в 20–30% от НХЛ. Медиана возраста 60 лет. В 80% случаев стадия III–IV на момент диагностики (поражение л/у и костного мозга). Полные ремиссии достижимы до 80% в первой линии терапии. Общая выживаемость 6–10 лет. Иммунохимиотерапия в индукции с последующей поддержкой в течение 2-х лет является стандартом терапии нелеченых пациентов с распространенными стадиями ФЛ, которым показана терапия. Несмотря на успехи терапии первой линии, рецидивы при ФЛ неизбежны и каждая последующая ремиссия короче предыдущей.

Цель работы. Описание опыта терапии рецидивов фолликулярной лимфомы препаратом обинутузумаб в комбинации с бендамустином.

Материалы и методы. Пациентам проводилось лечение с марта 2016 по июнь 2018 г. по схеме обинутузумаб + бендамустин (1–6-й циклы терапии). Обинутузумаб 1000 мг в/в. Дни 1, 8 и 15 цикл 1. День 1 цикл 2–6 (цикл 28 дней). Бендамустин 90 мг/м^2 в/в день 1–2 циклов 1–6 (цикл 28 дней). Учитывая возможность аллергических реакций, первое введение препарата проводилось в условиях АРО.

Результаты и обсуждение. Пролечено 8 пациентов с рецидивом ФЛ. 3 пациента старше 60 лет (62–65 лет), 4 пациента в возрасте от 50–60 лет, один пациент 31 года. У 5 пациентов ФЛ 3А цитологический тип, у 3-х — цитологический тип 2. У 3-х пациентов поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы (III ст.), у 3-х пациентов IV стадия (поражение легких, мягких тканей, поражение костного мозга). Все пациенты получили в анамнезе от одной до 3-х линий терапии: 3 человека (37,5%) в первом рецидиве после одной линии терапии, 3 человека (37,5%) во втором рецидиве и двух линии терапии, 2 человека (25%) в третьем рецидиве. Терапия в первой линии и рецидивах проводилась курсами R-COP, R-CHOP, MACOP-B. Трое больных ранее получили ДГТ на область остаточной опухолевой лимфаденопатии. На момент начала терапии обинутузумаб + бендамустин у 2-х пациентов (25%) констатирован ранний рецидив заболевания, из них у 1-го с экстранодальными очагами (поражение легких), у остальных пациентов (6 человек, 75%) — поздний рецидив, из которых также у одного экстранодальное поражение (мягкие ткани поясничной области). У 3-х пациентов имелись серьезные сопутствующие

заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь 3 ст., с-г предстательной железы на гормонотерапии). У всех пациентов получен ответ на терапию. У 2-х пациентов после 6ти циклов терапии отмечалась положительная динамика в виде ПР (у пациента с ранним рецидивом без экстранодального поражения и пациента с поздним рецидивом). У 1 пациентки — ЧР (с ранним рецидивом с наличием экстранодальных очагов). У одной пациентки отмечалась стабилизация опухолевого процесса после 2-х циклов терапии, у 2-й после 4-х циклов. Эффект сохраняется. У 2-х пациентов после 4-х и 6 циклов стабилизация с последующей прогрессией. Это группа пациентов с третьим рецидивом один из пациентов имел сопутствующую онкопатологию. Один пациент — в процессе терапии. У всех пациентов в процессе лечения отмечена хорошая переносимость. Имевшие место случаи лейкопении поддавались коррекции введением колониестимулирующих факторов. Нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии или модификации дозы, не отмечено.

Заключение. Препарат обинутузумаб в комбинации с бендамустином является препаратом выбора при рефрактерных, рецидивирующих формах фолликулярной лимфомы. Обладает хорошей переносимостью и эффективностью.

Сердюк О. Д., Новоспасская Н. В., Яскульский Д. А., Смаглюк А. П., Кучерявых Л. В.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С POEMS-СИНДРОМОМ

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1»

Введение. POEMS-синдром является редкой, сложной для диагностики нозологической формой, так как специфических методов диагностики POEMS-синдрома не разработано. Он включает несколько групп диагностических критериев. Ведущим в клинике обычно является неврологическая симптоматика в виде прогрессирующей сенсомоторной полинейропатии. Однако большое количество симптомокомплексов и системность проявлений существенно усложняет правильную диагностику и своевременную постановку диагноза.

Цель работы. Описание успешного опыта терапии POEMS-синдрома.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации и результатов проводимого в течение 2,5 года обследования в условиях крупных краевых и федеральных клиник до установления диагноза пациентки Р., 1964 г.р.

Результаты и обсуждение. С мая 2015 г. боли в ногах, покраснение кожи лица и голеней. С осени онемение и слабость стоп и кистей, пастозность, уплотнение кожи голеней. Установлен диагноз полинейропатии. Лечение без эффекта. В мае 2016 г. обследовалась в ревматологическом отделении для исключения системной склеродермии. Выявлены множественные остеолитические очаги в костях скелета, гепатоспленомегалия, забрюшинная лимфаденопатия, отечный синдром. По данным УЗИ щитовидной железы узловой зоб. В ОАК отмечалось повышение тромбоцитов до 556×10^9/л. Диагноз при выписке: Основное заболевание: Метастатический с-г из невыявленного первичного очага TxNxM1 (oss), IV стадия, IV клиническая группа. Сопутствующий: Множественные остеопластические очаги костей скелета. Реактивный тромбоцитоз. Обьемное образование в лобной доле слева. Узловой зоб 1 ст. по ВОЗ. Гипотиреоз по анамнезу. Гепатоспленомегалия. Лимфаденопатия забрюшинного пространства. Дистальная симметричная полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма. Вторичный синдром Рейно верхних и нижних конечностей. Очаговые образования обоих легких. Малый гидроперикар, гидроперитонеум. Таким образом, уже в мае 2016 г. у больной имели место: один большой обязательный критерий (полинейропатия) и 5 малых (органомегалия, отечный синдром, эндокринопатия, изменения кожи — гиперпигментация, приливы и белые ногти). Для уточнения генеза очагов в костях проведено комплексное обследование. Миелограмма: плазматических клеток 6,4%. Парапротеины не обнаружены, общий белок в норме. Июнь 2016 г. — резекция заднего отрезка 6-го ребра. Данных за специфическое поражение костного мозга не обнаружено. Одновременно выявлено снижение ФВД по рестриктивному типу (другие симптомы при POEMS-синдроме). Диагноз прежний. Ноябрь 2016 г. — больная консультирована заочно в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», рекомендована трепанобиопсия. Декабрь 2016 г. — трепанобиопсия: убедительных данных за системное заболевание крови не выявлено. Заключение: расширение мегакариоцитарного ряда с минимально выраженными признаками, подозрительными в отношении миелопролиферации. В январе 2017 г. выполнена биопсия грудного позвонка — асептический некроз. Диагноз прежний. В августе 2017 г. перенесла ОНМК (ишемический инсульт от 16.08.2017) в бассейне левой СМА с формированием очага ишемии в лобной доле слева. Октябрь 2017 г. — обследование для исключения миелопролиферативного заболевания. Выявлена мутация *JAK2* — 10%. Мутации 9-го экзона гена *CALR* не обнаружены. Клетки с мутациями W515L/K гена *MPL* не обнаружены. Диагноз: susp. миелопролиферативное заболевание. Повторно миелограмма — плазматических клеток нет. Нарастает отечный синдром, асцит. Апрель 2017 г.: биопсия абдоминальных лимфоузлов — ангиофолликулярная гиперплазия. Октябрь 2017 г.: повторно анализы на *JAK2* — отрицательно. Мутации 9-го экзона гена *CALR*, мутации W515L/K гена *MPL* — не обнаружены. *Bcr-abl* не обнаружены. В ОАК нарастает лейкоцитоз до 20×10^9/л, тромбоцитоз 522×10^9/л. Диагноз: ХМПЗ? За 2017 г. похудела на 20 кг. Январь 2018 г.: повторная трепанбиопсия — в исследованном материале расширение мегакариоцитарного ряда с минимально выраженными признаками, подозрительными в отношении миелопролиферации. Лимфоплазмоцитарный ряд раздражен без достоверной монотипии. Повторно стернальная пункция — 9,6% плазматических клеток. 26.01.18 — впервые выявлен М-градиент 22,2%, Ig Gk. Второй обязательный большой критерий: Моноклональное плазмоклеточное пролиферативное заболевание!!! Выставлен диагноз: POEMS-синдром (множественные остеобластические очаги в костях, демиелинизирующая миелопатия, полисерозит, гепатоспленомегалия, секреция IgGk, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга 9%, тромбоцитоз). Апрель 2018 г. — выявлено повышение уровня VEGF до 10 900 мг/л. С июня 2018 г. проводятся курсы ПХТ по схеме RD. Динамика положительная: уменьшение болевого синдрома и явлений полинейропатии, отечного синдрома. Октябрь 2018 г. — снижение лейкоцитов до 11×10^9/л, тромбоциты 481×10^9/л. М-градиент 14,9%. Май 2019 г. — М-градиент 8,1%.

Заключение. При общем неблагоприятном прогнозе при POEMS-синдроме из-за поздней диагностики проведение адекватной терапии сразу после установления диагноза позволяет достичь положительных клинико-лабораторных результатов.

Серегина О. Б., Бабаева Т. Н., Нечунаева И. Н., Поспелова Т. И.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ЭД) И ХРОНИЧЕСКАЯ СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ (СВР) У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ ВАРИАНТАМИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ (НХЗЛ), НАХОДЯЩИХСЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ (КГР)

ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск; ГБУЗ НСО «ГКБ №2», Новосибирск

Введение. Одной из клинически значимых форм повреждения эндотелия при развитии СВР является гемостатическая форма ЭД, при которой происходит потеря антикоагулянтных свойств эндотелия, что способствует развитию тромботических осложнений и дистрофических изменений у больных агрессивными вариантами НХЗЛ, находящихся в отдаленном периоде КГР.

Цель работы. Исследовать уровень маркеров гемостатической формы ЭД, СВР и антивоспалительной резистентности в сыворотке крови больных агрессивными вариантами НХЗЛ в отдаленном периоде КГР.

Материалы и методы. На базе Новосибирского городского гематологического центра были обследованы 20 больных агрессивными вариантами НХЗЛ, находящихся в отдаленном периоде КГР.

В сыворотке крови больных определяли уровень таких маркеров гемостатической формы ЭД, как тромбомодулин, D-димеры, РФМК и активность фактора фон Виллебранда, уровень провоспалительных цитокинов — TNF-α, IL-1β, IL-6 и острофазовых белков — С-реактивного белка, фибриногена, а также уровень маркера антивоспалительной резистентности — противовоспалительного цитокина IL-4. Группу контроля составляли 20 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Были выявлены признаки гемостатической формы ЭД, такие как повышение уровня тромбомодулина ($p<0,001$), и активности фактора Виллебранда ($p<0,001$), по сравнению с группой контроля. При этом маркеры тромбинемии — уровень D-димеров и РФМК — не отличались от значений контрольной группы ($p>0,05$), что свидетельствует о компенсации ЭД. Выявлялись признаки СВР, проявляющиеся повышением уровня IL-6 и IL-1β по сравнению со значениями контрольной группы (для обоих значений $p<0,001$), и ослаблением антивоспалительной резистентности в виде снижения уровня IL-4 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ($p<0,01$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии в данной группы больных гемостатической формы ЭД, минимально выраженной хронической СВР, а также значительном снижении антивоспалительной резистентности, что в целом поддерживает воспалительную трансформацию эндотелиоцитов, приводящую к микроциркуляторным нарушениям и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Сидорова Ю. В., Глинщикова О. А., Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Лукьянова И. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ МУТАЦИИ ГЕНА *NPM1* ДЛЯ ОЦЕНКИ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ОМЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

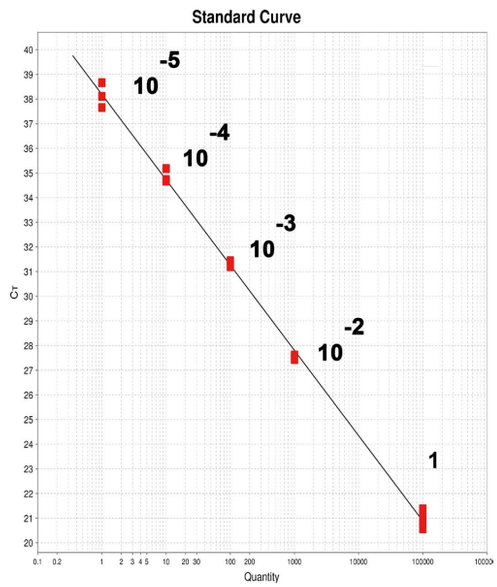
Введение. *NPM1* (нуклеофозмин 1) — онкоген, состоящий из 12 экзонов, расположен в локусе 5q35. Мутация гена *NPM1* — самое частое генетическое нарушение при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ). Выявляется в 25–30% ОМЛ. Представляет собой 4-х нуклеотидную вставку в положении 956–959. До 75–80% мутаций имеют вставку «типа А» — TCTG и еще 10–14% приходится на вставку «типа D и B» — CCTG и CATG. К основным методам диагностики мутаций *NPM1* относится секвенирование, фрагментный анализ (ФА) и аллель-специфичная ПЦР (АС-ПЦР). Однако только метод АС-ПЦР в реальном времени способен обеспечить чувствительность определения 10^{-5}, необходимую для мониторинга минимальной резидуальной болезни (МРБ).

Цель работы. Разработка высокочувствительного метода детекции мутации *NPM1* для количественной оценки МРБ.

Материалы и методы. Для определения мутации гена *NPM1* исследовали ДНК пациентов с ОМЛ, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии Минздрава России с 2017 года. Использовали методы фрагментного анализа, секвенирования по Сэнгеру, количественной TaqMan АС-ПЦР. Для АС-ПЦР были подобраны LNA-модифицированные праймеры к наиболее частым типам мутации "A, D, B". Чувствительность метода протестировали на основе серийных разведений опухолевой ДНК в ДНК здорового донора.

Результаты и обсуждение. Методом АС-ПЦР была выявлена мутация *NPM1* у 38 из 43 (88%) пациентов, у которых ранее наличие мутации было показано при помощи ФА. У 33 (77%) пациентов была выявлена мутация типа А, у 5 пациентов (11%) — мутация типов B или D. У 3 из 5 пациентов с отрицательным результатом АС-ПЦР была выявлена методом секвенирования по Сэнгеру нестандартная вставка, которая отличалась от вставки типов A, D и B по нуклеотидному составу или расположению. Методом стандартных разведений была показана чувствительность АС-ПЦР 10-5, что было достаточно для диагностики МРБ, и также продемонстрирована возможность количественного анализа частоты мутантного аллеля (рис. 1). Персистенция клеток с мутацией *NPM1* сохранялась после завершения первого курса индукционной химиотерапии у 11 из 12 (92%) обследованных пациентов с ОМЛ и после завершения второго курса индукционной терапии у 4 из 11 (36%) пациентов.

Заключение. Количественная оценка мутации *NPM1* является высокочувствительным методом детекции МРБ, что может быть использовано в стандартных протоколах ведения пациентов с ОМЛ для оценки эффективности противоопухолевой терапии.



Сидорова Ю. В., Дорохина Е. И., Никулина Е. Е., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Судариков А. Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ В-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ ПРИ НОДУЛЯРНОЙ С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина (НЛПЛХ) является редкой (5–10%) нозологической формой лимфомы Ходжкина (ЛХ), опухолевый субстрат которой характеризуется преобладанием крупных клеток с морфологией LP-клеток. Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявить клональность по реаранжировкам генов *IGH* и/или *IGK* в биопсийном материале при классической ЛХ в 24–49% случаев. Ранее мы продемонстрировали наличие клональности по генам *IGH* у 34,6% пациентов с классической лимфомой Ходжкина. При этом считается, что выявление моноклональности обусловлено клональной природой клеток Ходжкина и Березовского–Штернберга. В литературе отсутствуют данные по исследованию В-клеточной клональности в группе пациентов с НЛПЛХ.

Цель работы. Определить частоту выявления В-клеточной клональности при НЛПЛХ в биоптатах лимфатических узлов и костном мозге.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты лимфатических узлов и пунктаты костного мозга у 16 пациентов с установленным диагнозом НЛПЛХ. Оценку В-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов *IGH* (FR1, FR2, FR3). Для этого использовали метод ПЦР по протоколу Biomed-2 и последующий фрагментный анализ на секвенаторе ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение. В-клеточная моноклональность была обнаружена у 6 из 16 (37,5%) пациентов: только в лимфатическом узле — у 3-х пациентов, у одного пациента — только в костном мозге. У 2-х пациентов В-клеточная клональность одновременно выявлялась в лимфатическом узле и в костном мозге, при этом клональные продукты, выявленные в костном мозге, совпадали с таковыми из лимфатического узла. У одного из этих пациентов был установлен диагноз композитной лимфомы (НЛПЛХ плюс лимфома маргинальной зоны), у другого пациента была верифицирована

опухолевая трансформация НЛПЛХ в диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Заключение. Таким образом, частота выявления В-клеточной клональности при НЛПЛХ составила 37,5%, что практически не отличается от частоты выявления В-клеточной клональности при классической лимфоме Ходжкина. Появление идентичных клональных продуктов в лимфатическом узле и костном мозге свидетельствует о распространенной стадии и прогрессии заболевания или о необходимости исключения композитной В-клеточной лимфомы.

Силин А. П., Ребриков А. Н., Капорская Т. С., Киселев И. В., Сараева Н. О., Петрова Л. М., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А., Лыскова В. А., Грекина М. А., Малюшкина Е. С., Кузема Е. С., Хороших О. В., Киселева Н. В., Мишарина Н. П., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я.

АНАЛИЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ ЛЕЙКОЗАМИ ИРКУТСКОГО РЕГИОНА

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала неотъемлемой частью в лечении гематологических заболеваний. Применение ТГСК позволяет использовать высокодозные режимы полихимиотерапии у больных острыми лейкозами (ОЛ) и множественной миеломой (ММ), благодаря чему достигается лучший и более длительный ответ на лечение, а в некоторых случаях может применяться как терапия «спасения».

Цель работы. Провести анализ данных пациентов гематологического отделения ГБУЗ «ИОКБ», получивших ТГСК.

Материалы и методы. Нами ретроспективно проанализирована медицинская документация пациентов гематологического отделения ГБУЗ «ИОКБ» и представлены результаты применения алло-ТГСК при ОЛ и ХМЛ, ауто-ТГСК при ММ. За период 2013–2019 гг. алло-ТГСК выполнена 21 пациенту с ОЛ (11 муж. и 10 жен.) в возрасте от 19 до 67 лет (медиана — 40 лет). Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) был верифицирован у 12 больных; острый лимфобластный вариант (ОЛЛ) — у 7 больных; смешанный фенотип был выявлен у 2 пациентов. Алло-ТГСК проведена в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» 19 пациентам, в клинике Израиля — 1, в клинике Кореи — 1 (родственных проведено 7, неродственных — 14). Алло-ТГСК при ОЛ была выполнена в стадии ремиссии у 20 чел., в раннем рецидиве — у 1 пациента. Алло-ТГСК была применена двум больным ХМЛ: мужчине 43 лет (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», СПб, в 2018 г.) и женщине 38 лет (ГНЦ РАМН, г. Москва, в 1998 г.). В обоих случаях на лечение ХМЛ в хронической фазе не было получено ответа; обе ТГСК — родственные. Ауто-ТГСК за период 2006–2019 гг. выполнена 60 больным ММ (27 муж. и 33 жен.) в возрасте от 36 до 67 лет (медиана — 54 года) в четырех учреждениях РФ, в том числе в гематологическом отделении ГБУЗ «ИОКБ» (Иркутск) у 41 пациента. У абсолютного большинства больных ММ на момент постановки диагноза определена II стадия заболевания. В качестве индукционной терапии преимущественно проводился режим «VCD»; у абсолютного большинства пациентов была достигнута ОХЧР. В качестве режима кондиционирования у всех пациентов использовались высокие дозы мелфалана (от 100 до 200/м^2).

Результаты и обсуждение. На текущий момент после проведенной алло-ТГСК при ОЛ живы 15 чел. (период наблюдения 6–56 мес), прогрессия заболевания отмечена у 4-х больных. Пациенты с ХМЛ живы и находятся в ремиссии. При ММ живы 58 чел., прогрессия заболевания отмечена у 16. Один больной ММ умер от пневмонии, развившейся в период миелодепрессии после этапа кондиционирования. На фоне прогрессии заболевания умерли 7 пациентов ММ.

Заключение. Таким образом, ТГСК становится более доступным методом лечения для жителей Иркутской области. У большинства пациентов ОЛ, ХМЛ и ММ отмечена безопасность и эффективность ТГСК, позволившая увеличить продолжительность и качество жизни этих больных.

Силин А. П., Смирнова В. В., Лужнова Н. Н., Романова Е. В.

ГЕМОФИЛИЯ И БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА: ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ В НАЧАЛЕ XXI ВЕКА

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Внедрение профилактического лечения как при гемофилии (Гф), так и при болезни Виллебранда (БВ) на амбулаторном этапе имеет очевидные успехи, в частности выражающиеся в значимом снижении госпитализаций пациентов. Современный стационарный этап лечения представляется малоизученным.

Цель работы. Сравнительное изучение госпитализаций больных Гф и БВ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 140 историй болезни 75 больных, находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии ГБУЗ Иркутской ОКБ в период 2007–2017 гг.; из них Гф А — 54 чел. (72%), Гф В — 11 (14,7%), БВ — 10 (13,3%). Соотношение по полу (м:ж) при Гф и БВ составило соответственно 65:0 и 6:4. Возраст больных Гф составил 15–61 год (медиана 31,7), больных БВ — от 18 до 71 (37,1). Госпитализации при Гф были экстренными в 92 случаях, плановыми — в 28. Показаниями явились: гематомы — у 23, гемартрозы — у 23, артропатия — у 6, стоматологическое вмешательство — у 13 больных, луночное кровотечение — у 4, травмы — у 12, почечное кровотечение — у 10, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) — у 7, другие кровотечения — у 13 чел. Госпитализации при БВ были экстренными в 17 случаях, плановыми — в 3. Показаниями явились: ЖКК — у 6 чел., стоматологическое вмешательство — 3, луночное кровотечение — 1, почечное кровотечение — 1, другие кровотечения — 9 (из них носовые — 5, маточные — 3, кровохарканье — 1). Заместительная терапия (ЗТ) у пациентов с Гф использовалась в 107 случаях, из них вводились ФС в 89, КПП/СЗП — в 18. ЗТ у пациентов с БВ использовалась в 17 случаях; ФС вводился в 14, СЗП — в 3. Наибольшее количество ФС на одну госпитализацию потребовалось в 2012 г. (23 833,3 МЕ).

Результаты и обсуждение. Сравнение показаний для госпитализации при Гф и при БВ выявило отличия по гемартрозам ($p<0,01$), гематомам ($p<0,05$), ЖКК ($p<0,05$) — чаще встречаются при Гф, носовым кровотечениям ($p<0,01$) — чаще встречаются при БВ. Отличий не выявлено по поводу стоматологического вмешательства и луночного кровотечения, травм, почечного кровотечения (все $p>0,05$). АПТВ оказалось удлинено при тяжелой Гф А в отличие от тяжелой БВ: 56,8±5,89 с против 39,4±3,40 с ($p<0,05$). Осложнение в виде постгеморрагической анемии развилось примерно у половины больных. Исходами госпитализации при Гф явились: улучшение — 119, смерть — 1 (от желудочного кровотечения); при БВ: улучшение — 20 (100%).

Заключение. Таким образом, в структуре госпитализаций как при Гф, так и при БВ преобладали экстренные. При сравнительной оценке госпитализаций при тяжелой Гф А и БВ достоверно выявлено: преобладание гемартрозов, гематом и ЖКК у пациентов с Гф; носовые кровотечения преобладали при БВ. Затраты на ЗТ больным Гф и БВ остаются высокими для лечебного учреждения, но необходимыми.

Скверчинская Е. А., Добрылко И. А., Якимов Е. Н., Баллюзек М. Ф., Миндукшев И. В., Кривченко А. И.

ДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ

[1]ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им.И.М. Сеченова» РАН;
[2]ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН

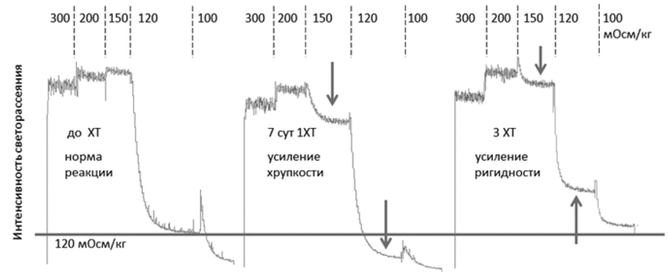
Введение. Окислительный стресс при химиотерапии (ХТ) является ключевым воздействием на клетки организма, в том числе на эритроциты. Стресс-индуцированная реорганизация плазматической мембраны эритроцитов приводит к нарушению деформационных характеристик (Mindukshev, doi.org/10.1016/C2014-0-01870-9), снижает кислородное обеспечение здоровых тканей и создает благоприятный фон для прогрессирования опухоли (Oncogene. 2010;29(5):625), способствует повреждению интимы сосудов, сайт-специфичности атерогенеза и окклюзии микрососудов (PubMed PMID: 17605652). Нагрузочный гипоосмотический тест является интегративной оценкой клеточных мембран.

Цель работы. Характеристика осмотической стойкости эритроцитов в ранние сроки ХТ.

Материалы и методы. Функциональный статус эритроцитов больных раком молочной железы, РМЖ и раком легкого, РЛ, при ХТ в режиме АС (доксорубицин + циклофосфамид) и режиме ТС (доцетаксел + цисплатин) оценивали после 1-го и 3-го курса ХТ в гипоосмотическом тесте при регистрации лизиса клеток методом лазерной дифракции на лазерном анализаторе «Ласка-ТМ» («БиоМедСистем», СПб) и сопоставляли с лабораторными и клиническими данными.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ХТ приводит к усилению ригидности эритроцитов, что выражается в снижении параметра H50 (осмоляльность среды, при которой лизирует 50% клеток, мОсм/л) после 1ХТ ($p \le 0,04$) и более выражено после 3 курсов ($p \le 0,001$), выявлено снижение способности эритроцитов к набуханию (характеристика жесткости мембран), ТС на 22%; АС на 12%. Анализ показал, что режим ТС в большей степени усиливал ригидность эритроцитов, чем режим АС ($F=16,92$, $p \le 0,000$, $df=1$, однородность по Levene $p \le 0,11$). Снижалась суспензионная стабильность плазмы крови (альбумин/ фибриноген 6,9±2,7 vs до ХТ 9,8±1,8, $p \le 0,003$, парный t-test), что также характеризует усиление нарушений реологии крови при ХТ. После 3 курсов ХТ регистрировали повышение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW%. Данный показатель является независимым фактором прогноза при различных онкологических заболеваниях (Oncotarget. 2016;8:16027). Важно отметить выявленную взаимосвязь между нарушением деформируемости эритроцитов и RDW% — чем ниже был уровень H50 (ригиднее эритроциты), тем выше был уровень RDW% ($rs= -0,649$, $p \le 0,003$), до ХТ корреляция отсутствовала. Выявленная закономерность актуализирует физиологический смысл RDW% — обогащение циркулирующего пула клетками с измененным функциональным статусом, что будет негативно сказываться на состоянии больных.

Заключение. Действие 3 курсов ХТ приводит к усилению осмотической устойчивости эритроцитов, что отражает снижение их деформируемости. Дальнейший углубленный анализ нарушений деформируемости эритроцитов при ХТ может способствовать созданию моделей прогнозирования риска у пациентов, начинающих химиотерапию (корректировка дозы, профилактическая терапия кардиотоксичности). Работа выполнена по ГЗ № АААА-А18-118012290371-3.



Больная В., 49 лет, РМЖ, T2N1M0,
адъювантная ХТ доксорубицин + циклофосфамид

Характерный скан интенсивности светорассеяния эритроцитов (запись при 1°), полученный при проведении теста гипоосмотической нагрузки, in vitro (метод лазерной дифракции, анализатор Ласка-ТМ). Анализ выполнялся на суспензии эритроцитов $0,5*10^6$ кл/мл, в физиологическом HEPES-буфере. Обозначения: 7 сут 1ХТ – анализ на 7 сутки после 1-го введения химиопрепаратов; 3ХТ – анализ после завершения 3-х курсов химиотерапии; H_{50} – значение осмоляльности среды, при котором лизирует 50% эритроцитов, мОсм/кг; W – разность осмоляльности буфера, при которой лизирует 90% и 10%, характеризует гетерогенность популяции клеток по ширине распределения кривой осмотической резистентности; MCV_{120}, фЛ – объем эритроцитов при осмоляльности буфера 120 мОсм/кг, показатель способности клеток набуханию в гипоосмотической среде, характеризует жесткость мембран.

Склянная Е. В., Грибов В. В., Эль-Хатиб М. А.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ ПО ДАННЫМ «ГЛОБАЛЬНОГО» ТЕСТА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) является универсальным методом исследования системы регулирования агрегатного состояния крови (РАСК), который оценивает суммарную функциональную активность системы гемостаза. Однако исследований по изучению показателей НПТЭГ при тромбоцитопениях до настоящего времени не проводилось.

Цель работы. Изучить особенности пьезотромбоэластографической кривой у пациентов с тромбоцитопенией.

Материалы и методы. Обследовано 14 пациентов с тромбоцитопенией (8 мужчин, 6 женщин, средний возраст 44,4±7,6 года, средний уровень тромбоцитов 64,3±28,4 × 10^9/л), находившихся на стационарном лечении в онкогематологическом отделении для взрослых Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака в период с августа по сентябрь 2019 г. (основная группа). Группу контроля составили 15 условно здоровых лиц (8 мужчин, 7 женщин, средний возраст 42±5,2 года, средний уровень тромбоцитов (274,3±52,6) × 10^9/л). Для исследования кривой НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (РФ, Томск) производился забор 1 мл венозной крови. Далее с помощью программы «ИКС Гемо-3» анализировались показатели: интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК), константа тромбиновой активности (КТА), время свертывания крови (t3), интенсивность полимеризации сгустка (ИПС), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД), время формирования фибринтромбоцитарной структуры сгустка (t5), максимальная плотность сгустка (МА), интенсивность тотального свертывания крови (ИТС), интенсивность лизиса и ретракции сгустка (ИРЛС). Для статистической обработки данных использовалась программа MedStat.

Результаты и обсуждение. На фоне тромбоцитопении были выявлены нарушения во всех фазах образования сгустка. Так, у пациентов основной группы было зарегистрировано достоверное снижение ИКК (3(-1;5) о.е.), МА (106 (73;162) о.е.), ИТС (2,34 (1,4;2,7) о.е.) и ИКД (3,65 (1,13;4,75) о.е.) по сравнению с контрольной группой (22 (18;30), 510 (470;611), 15,8 (14,2; 18,7) и 37,6 (32,5;43,5) о.е. соответственно), $p<0,05$, и увеличение t3 (26,0 (24,9;63,9) мин) и t5 (43,8(25,7;69,2) мин) по сравнению с данными показателями здоровых добровольцев (6,2 (5,9;7,9) и 34,2 (27,1;38,3) мин соответственно), $p<0,05$. Помимо показателей, характеризующих агрегационную способность тромбоцитов и их взаимодействие с факторами свертывания, у обследованных было выявлено нарушение показателей активности коагуляционного звена совместно с фибринолитической системой в виде статистически значимого уменьшения КТА (4,15 (1,6; 4,61) о.е.) и ИПС (0,4 (0,3;1,9) о.е.) по сравнению со здоровыми (31,3 (28,8;41,4) и 17,9 (16,0; 21,7) о.е. соответственно), $p<0,05$, а также увеличение ИРЛС в основной группе (7,55 (2,08;13,51) о.е.) по сравнению с контрольной (1,1 (0,3; 2,1) о.е.), $p<0,05$.

Заключение. У пациентов с тромбоцитопенией отмечается значимое снижение ИКК, КТА ИПС, ИКД, МА, ИТС и увеличение t3, t5 и ИРЛС, что соответствует структурной и хронометрической гипокоагуляции. На графике это отображается как сдвиг кривой НПТЭГ вниз и вправо.

Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Федоров А. Б., Махиня С. А., Ковригина А. М.

ПОРАЖЕНИЕ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Клиническая больница №1 МЕДСИ

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухолевое заболевание, которое характеризуется преимущественным поражением лимфатических узлов (ЛУ). Первичное экстранодальное поражение встречается крайне редко. В доступной на сегодняшний день мировой литературе найдены лишь единичные случаи (n=3) классической ЛХ с вовлечением яичников, описанные в 1974, 1986 и 2011 гг.

Цель работы. Описание клинического случая классической ЛХ с поражением яичников.

Материалы и методы. Пациентка Р., 28 лет, с 04/2017 — периодическая боль в правой поясничной области с иррадиацией в правую ногу, обследовалась у гинеколога — без патологии. С 02/2018 боль приняла постоянных характер. С 03/2018 увеличился паховый ЛУ справа до 10 мм, появился зуд кожи. С 04/2018 — увеличение всех групп периферических и висцеральных ЛУ (макс. до 21 мм). По данным УЗИ органов малого таза — солидно-кистозное новообразование 70×50×115 мм с выраженным кровотоком в солидном компоненте.

Результаты и обсуждение. В нашем центре на основании гистологического и ИГХ исследований препаратов ткани аксиллярного ЛУ верифицирован диагноз классической ЛХ, NS II типа, EBV-, CD20 — с выраженной эозинофильной инфильтрацией. По данным ПЭТ/КТ от 05/2018 — картина умеренной гиперметаболической периферической и висцеральной лимфаденопатии (размеры ЛУ до 21 мм, SUV до 7,76), гиперметаболическим поражением селезенки, костей таза (вовлечение костного мозга доказано гистологическим исследованием), оба яичника гетерогенной кистозно-солидной структуры размерами 60×63 мм — правый яичник; 48×28 мм — левый яичник с гиперметаболической активностью (SUV до 5,52). Для проведения дифференциальной диагностики новообразований яичников выполнена биопсия ткани обоих яичников — гистологическое поражение яичников ЛХ: крупные опухолевые клетки экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция), PAX5 (слабая ядерная экспрессия по сравнению с В-клетками). С 07/2018 по 08/2018 проведено 3 курса BEACOPPesc. По данным ПЭТ/КТ от 09/2019 отмечался полный регресс всех имевшихся в дебюте лимфоидных и экстранодальных очагов поражения, кроме кистозного метаболически активного новообразования яичников. Межкурсовой период осложнился развитием абсцедирующей пневмонии. Учитывая инфекционные осложнения, хороший ответ по данным ПЭТ/КТ, в качестве консолидации полученного эффекта, с 10/2018 по 12/2018 проведено 3 курса по программе ABVD. По данным ПЭТ/КТ от 01/2019 и 06/2019 — отмечалась последовательная положительная динамика в виде уменьшения размеров и метаболической активности новообразований яичников (новообразование преимущественно кистозного строения). При МРТ контроле от 10/2019 отмечается дальнейшее уменьшение размеров обоих яичников

Заключение. Поражение яичников у пациенток с классической ЛХ — крайне редкое явление. Ткань пораженного яичника может представлять собой первичную лимфоидную опухоль, быть вовлеченной в опухолевый процесс путем диссеминирования лимфомного процесса или представлять собой «вторую» опухоль, что имеет большое значение при стадировании заболевания и определении тактики лечения. В любом случае требуется гистологическое подтверждение диагноза.

Смыкова О. Г., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Маркова И. В., Залялов Ю. Р., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ТАРГЕТНАЯ И ИММУННАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМИ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ В-КЛЕТОЧНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой;
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Введение. Результаты терапии пациентов с рефрактерными или рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р НХЛ) до настоящего времени остаются неудовлетворительными, и терапевтические возможности для этих пациентов ограничены.

Цель работы. Оценить роль таргетной и иммунной терапии р/р НХЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов с р/р НХЛ, среди них — 27 пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, 14 пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, 5 пациентов с фолликулярной лимфомой и 2 пациента с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности. Медиана возраста составила 39 (18–65) лет. Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (2–7) линии. Среди всех пациентов 25 получили ниволумаб в комбинации с бендамустином, гемцитабином и ритуксимабом по протоколу BeGeRN (NCT03259529), 14 пациентов — инотузумаб озогамицин (ИО) и у 9 пациентов была терапия блинатумомабом.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения всех пациентов составила 22 (5–30) месяца. Объективный ответ (ОО) после терапии BeGeRN был достигнут у 12 (48%) пациентов, полный ответ (ПО) и частичный ответ (ЧО) у 7 (28%) и 5 (20%) пациентов соответственно. Медиана длительности достигнутого ответа (ДДО) составила 5 (2–28) месяцев, вероятность 1-летней общей выживаемости (ОВ) была 52% и выживаемости без прогрессирования (БПВ) — 25%. Среди 14 пациентов, получивших ИО, ОО наблюдался у 6 (43%) пациентов, ПО у 2 (14%) пациентов и ЧО у 4 (29%) пациентов. Медиана ДДО для всех 6 ответивших пациентов была 2 (2–45) месяца. Вероятность 1-летней ОВ составила 44% и БПВ — 21%. На фоне терапии блинатумомабом ОО был достигнут у 3 (33%) пациентов, ПО у 1 (11%) и ЧО у 2 (22%) пациентов, медиана ОВ составила 6 месяцев. После таргетной или иммунохимиотерапии трое пациентов получили CAR-T-клеточную терапию, однако у всех троих было зафиксировано прогрессирование НХЛ. Двум пациентам, достигшим ОО после таргетной или иммунохимиотерапии, была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, но у обоих пациентов был рецидив НХЛ; четырем пациентам была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При медиане наблюдения 15 (7–18) месяцев все пациенты, получившие алло-ТГСК, живы и находятся в полной ремиссии НХЛ.

Заключение. Терапия с применением схем на основе ниволумаба, инотузумаб озогамицина или блинатумомаба может привести к объективному ответу у части пациентов с р/р НХЛ. Однако ввиду непродолжительной длительности ответа необходима консолидация с помощью алло-ТГСК.

Соболева О. А., Соркина О. М., Егорова Е. К., Меликян А. Л., Данишян К. И.

ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Спленэктомия (СЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП). По литературным данным непосредственный эффект от выполнения СЭ достигается приблизительно в 80% случаев, стойкая ремиссия —

в 50–70% случаев. Долгое время СЭ была стандартом терапии ИТП при развитии резистентности к кортикостероидам (ГКС). В настоящее время в связи с широким применением в качестве терапии второй линии агонистов тромбопоэтиновых рецепторов и ритуксимаба частота выполнения СЭ значительно снизилась. По данным национального регистра «Эпидемиологические и клинические характеристики ИТП у взрослых в России», с 2015 г. процент СЭ снизился с 25 до 17% в 2017 году, вероятнее всего, из-за увеличения частоты отказов больных от оперативного лечения.

Цель работы. Оценить риск интра- и послеоперационных тромбогеморрагических осложнений при спленэктомии у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. В исследование включено 228 больных с ИТП, госпитализированных в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2008 по 2019 г. для выполнения СЭ в связи с рецидивом заболевания и/или развитием резистентности к другим видам терапии. Лапароскопический доступ был использован в 223 (97,8%) случаях, однако у 6 (2,6%) пациентов в связи с развитием кровотечения выполнена конверсия. У 5 (2,2%) пациентов СЭ была выполнена лапаротомным доступом.

Результаты и обсуждение. С 2008 по 2019 г. СЭ выполнена 228 пациентам с ИТП, среди них 71 (31,1%) мужчина и 157 (68,9%) женщин. Соотношение м:ж составило 1:2,2. Медиана возраста — 37 лет. Все пациенты до выполнения СЭ получили от одной до трех линий терапии. В 51 случае (22,4%) СЭ выполнена при тромбоцитопении менее 20×10^9/л. Интраоперационным осложнением считалась кровопотеря более 1000 мл, которая была отмечена в 13 случаях (5,7%), у 6 (2,6%) больных она привела к конверсии доступа. В 6 случаях (2,6%) ранний послеоперационный период осложнился развитием тромбозов, из них 2 пристеночных тромбоза воротной вены, по одному случаю окклюзирующего тромбоза воротной вены, тромбоза задних большеберцовых вен, тромбоза большой подкожной вены, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Во всех случаях максимальное количество тромбоцитов в течение послеоперационного периода не превышало 700×10^9/л, а на момент выявления тромбоза составило от 200 до 400×10^9/л. В ходе поиска дополнительной причины тромбоза у пациента с ОНМК выявлена гомозиготная мутация в гене PAI-1, еще в одном случае — антифосфолипидные антитела. Достоверной корреляции между развитием тромбогеморрагических осложнений и количеством тромбоцитов выявлено не было. Непосредственный эффект от выполнения СЭ получен в 170 (74,3%) случаях.

Заключение. Частота интра- и послеоперационных осложнений СЭ у больных с ИТП составила 8,3%, что соответствует литературным данным. Геморрагические осложнения отмечены у 13 (5,7%) больных, тромботические осложнения — у 6 (2,6%). Летальных исходов не наблюдалось. СЭ является эффективным и безопасным методом лечения ИТП с приемлемой частотой осложнений, которая может быть снижена путем тщательного анализа факторов риска.

Соколов А. Н., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Куликов С. М., Бондаренко С. Н., Лукьянова И. А., Гаврилина О. А., Зарубина К. И., Исинова Г. А., Савченко В. Г.

СОЧЕТАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БЛИНАТУМОМАБОМ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; Институт онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой, Санкт Петербург

Введение. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) являются базовыми препаратами в лечении Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Ряд молекулярных перестроек, включая делеции *IKZF1*, мутации *JAK-2, FLT3-ITD, RAS, PDGFR*, также встречаются у больных ОЛЛ и могут использоваться в качестве мишеней для ИТК. Сочетание блинатумомаба и ИТК является одним из современных подходов к лечению рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ (р/р ОЛЛ). Имеются данные литературы об эффективности ретиноидных соединений в случае наличия делеций *IKZF1* и мутаций *FLT3*.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность иммунотерапии в сочетании с ИТК +/-ATRA в лечении р/р ОЛЛ в случае выявления *BCR-ABL, IKZF1, JAK-2, FLT3-ITD, RAS, PDGFR*.

Материалы и методы. С октября 2015 г. по декабрь 2019 г. блинатумомаб в сочетании с ИТК использовался в лечении 24 больных (16 женщин и 8 мужчин) р/р ОЛЛ. Лечение состояло из 3–5 курсов блинатумомаба в дозе 28 мкг/день в виде внутривенной непрерывной инфузии (продолжительность каждого курса 28 дней). Больные с *BCR-ABL* (n=14) и *PDGFRB* (n=2) получали дазатиниб 140 мг/день, 1 больная с *BCR-ABL* и мутацией T315I — понатиниб 45 мг/день. Пациенты с делецией *IKZF1* получали дазатиниб 140 мг/день и ATRA 45 мг/м^2/день (n=5). 1 больной с *FLT3*-ITD и 1 больная с мутацией *RAS* получали сорафениб 800 мг/день, больная с мутацией *JAK2* — руксолитиниб 30 мг/день. Все ИТК назначались в непрерывном режиме с 1-го дня 1-го курса блинатумомаба. ATRA назначалась 4 недели на 1-м курсе блинатумомаба и 2 недели — на последующих. Интратекальное введение метотрексата, дексаметазона и цитарабина выполнялось на 29-й день всех курсов блинатумомаба + 5 введений — после ТГСК.

Результаты и обсуждение. Длительность наблюдения составила от 1 до 48 мес (медиана 14 мес). Фебрильные реакции наблюдались у всех больных на первом курсе блинатумомаба. Диарея наблюдалась у 3 больных на дазатинибе и разрешилась после смены на босутиниб у 2-х и на нилотиниб — у 1. CMV колит диагностирован у 2 больных, осложнившийся массивным кишечным кровотечением у 1 больной. Плевральный выпот и неспецифические легочные инфильтраты наблюдались у 1 больной. Гипогаммаглобулинемия была частым осложнением (16 больных), этим пациентам проводились заместительные инфузии внутривенного человеческого нормального иммуноглобулина. Полная ремиссия была достигнута у 19 больных (79,2%), в том числе молекулярная ремиссия/негативность минимальной остаточной болезни — у 16 пациентов (66,7%). Алло-ТГСК выполнена у 19 больных. Ауто-ТГСК выполнена 2 больным. Отмечалось развитие 3 экстрамедуллярных рецидивов (ЦНС) (2 — с последующими костномозговыми) и 1 молекулярный рецидив у больного после ауто-ТГСК. Умерло 6 больных, из них 4 от прогрессии ОЛЛ, 2 — от инфекционных осложнений после алло-ТГСК.

Заключение. Сочетание блинатумомаба с ИТК имеет невысокую и курабельную токсичность. Лечение имеет высокую эффективность на этапе индукции 2-й ремиссии. Высокая частота ЦНС-рецидивов говорит о необходимости увеличения числа интратекальных введений.

Соловьева А. А., Яцык Г. А., Пономарев Р. В., Лукина К. А., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Лукина Е. А.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ДИКСОНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше (БГ) необходима для определения степени активности заболевания и эффективности патогенетической терапии. МРТ является единственным неинвазивным методом оценки состояния костного мозга.

Цель работы. Оценить возможности современной методики химического сдвига (метод Диксона) в диагностике специфической инфильтрации костного мозга у взрослых пациентов с БГ.

Материалы и методы. МР-исследование в режиме сканирования mDIXON провели 54 пациентам с БГ I типа в возрасте от 27 до 58 лет

(медиана — 38 лет). Область исследования включала бедренные кости с захватом тазобедренных и коленных суставов. У 2 больных исследования были проведены до начала патогенетической терапии, у остальных — на фоне лечения. Контрольную группу составили 8 мужчин и 8 женщин в возрасте от 26 до 63 лет (медиана — 35 лет); из них 7 доноров костного мозга и 9 здоровых добровольцев. В основе метода Диксона лежит разделение сигналов от тканей по их различиям в химических сдвигах, что позволило произвести четыре набора изображений: только вода, только жир, синфазные и антифазные последовательности. Жировые изображения обеспечили потенциал для определения процентного содержания жировой фракции в костном мозге (Fat fraction, Ff). Для получения картированных изображений костного мозга бедренных костей выполняли расчет Ff-карт.

Результаты и обсуждение. При количественной оценке значения Ff костного мозга находились в диапазоне от 26 до 93% (медиана — 63,3%). Наиболее низкие значения Ff зарегистрированы у 2 пациентов, не получавших лечения. Для характеристики степени выраженности специфической инфильтрации костного мозга при БГ использовали следующие значения жировой фракции: Ff <40% — выраженная; 70%> Ff ≥ 40% — умеренно выраженная; 85%> Ff ≥70% — слабовыраженная; 85%≥ Ff * — отсутствие инфильтрации (*что сопоставимо со значением жировой фракции костного мозга у контрольной группы). Снижение жировой фракции костного мозга выявили у 46 пациентов (85%), из них у 10 (18%) — выраженная степень, у 16 (30%) — умеренно выраженная; у 20 (37%) — слабовыраженная. У 8 (15%) пациентов инфильтрация отсутствовала.

Заключение. Метод Диксона позволяет определить процентное содержание жировой фракции (Ff) в костном мозге, что, в свою очередь, позволяет количественно оценить специфическую инфильтрацию костного мозга. Низкий процент жировой фракции соответствует выраженной степени инфильтрации костного мозга бедренных костей у взрослых пациентов с БГ 1-го типа.

Старикова О. С., Давыдова Ю. О., Дроков М. Ю., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ ДОНОР-СПЕЦИФИЧНЫХ АНТИТЕЛ НА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТГСК С TCRαβ И CD19 ДЕПЛЕЦИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несостоятельность трансплантата — комплексное понятие, включающее в себя первичную, вторичную несостоятельность, гипофункцию и иммунное отторжение. По данным литературы, выявление донор-специфичных анти-HLA-антител ассоциировано с высоким риском развития несостоятельности трансплантата у пациентов после трансплантации костного мозга. По данным нашего центра, гипофункция трансплантата регистрируется у 20,6% пациентов после гаплоидентичной трансплантации с TCRαβ и CD19 деплецией. Высокая частота сохраняется, несмотря на большое количество CD34+ клеток в трансплантате и отсутствие продленной массивной иммуносупрессии.

Цель работы. Исследовать влияние наличия донор-специфичных анти-HLA-антител на несостоятельность транплантата после гаплоидентичной трансплантации с TCRαβ и CD19 деплецией.

Материалы и методы. В исследование включено 13 пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, которым была выполнена TCRαβ–CD19 деплеция, чьи образцы сыворотки, заготовленные перед началом кондиционирования, находились на хранении в биобанке отделения ТКМ. В понятие несостоятельности трансплантата включается первичная несостоятельность (абсолютное число нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л к +28 дню после ТКМ, гемоглобин менее 80 г/л и тромбоциты менее 20×10^9/л; в случае кондиционирования в режиме пониженной интенсивности (RIC) — донорское кроветворение 95% и более); вторичная несостоятельность (абсолютное число нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л после первичного приживления, не связанное с рецидивом, инфекцией, лекарственной токсичностью; в случае RIC — потеря донорского кроветворения до 5%); гипофункция трансплантата (двух- или трехростковая цитопения длительностью более 2 недель после +28 дня ТКМ при условии донорского кроветворения более 5%); отторжение трансплантата. Поиск антител к антигенам HLA I и II класса осуществляли в размороженных образцах сыворотки с использованием реагентов для скрининга анти-HLA-антител FlowPRA Screening Test (One Lambda), на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter) с использованием программного обеспечения CytExpert. Анти-HLA-антитела из сыворотки специфично связываются с частицами FlowPRA (пул из 30 типов микрочастиц, покрытых антигенами HLA I или II класса). После инкубации сыворотки с частицами FlowPRA проводили окрашивание флуоресцентно меченными античеловеческими IgG. При анализе сыворотка, имеющая положительную реакцию на анти-HLA-антитела, имеет флуоресценцию, отличающуюся от «негативной» сыворотки.

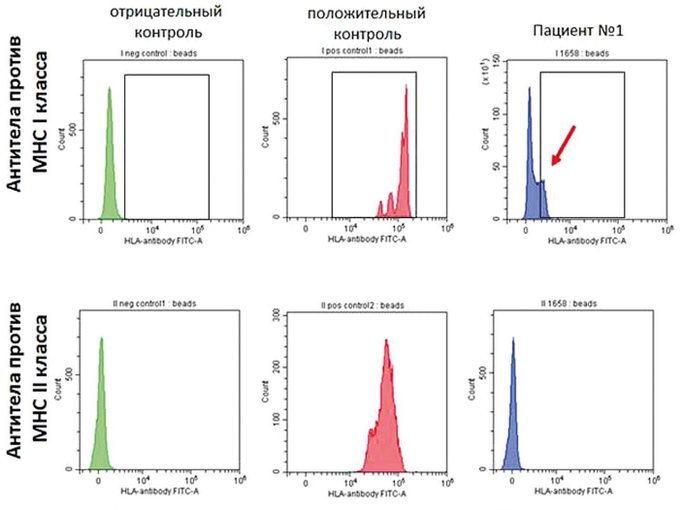


Рисунок 1. Данные проточной цитометрии образцов сыворотки «отрицательного» контроля, «положительного» контроля и пациента №1

Результаты и обсуждение. Несостоятельность трансплантата была у 4 (30,8%) из 13 пациентов, включенных в исследование. Из них ни у кого не было выявлено антител против HLA II класса, и только у одного пациента реакция расценена как слабоположительная в отношении антител против HLA I класса (рис. 1). Клинические характеристики пациентов и результаты исследования представлены в таблице 1.

Заключение. Несмотря на достаточно высокий процент несостоятельностей трансплантата у этой когорты пациентов, нами не было выявлено ни одного случая наличия анти-HLA антител. Требуется продолжение исследований с целью верификации причин несостоятельности.

№	Пол, возраст	Диагноз	Кондиционирование	$CD34^+$ стволовые клетки крови, $\times10^6$/кг в транплантате	Наличие анти-HLA-антител (I/II классов)	Несостоятельность трансплантата
1	Ж, 54	ОМЛ	RIC	5,9	-/+	-
2	Ж, 20	ОЛЛ	MAC	8,91	-/-	-
3	Ж, 57	ОМЛ	RIC	7,5	-/-	+
4	Ж, 21	ОЛЛ	MAC	10,4	-/-	-
5	М, 20	ХМЛ	MAC	6,9	-/-	+
6	М, 23	ОЛЛ	MAC	3,64	-/-	-
7	М, 22	ОЛЛ	RIC	8,7	-/-	-
8	М, 27	ОМЛ	RIC	4,3	-/-	-
9	М, 28	ОМЛ	RIC	3,69	-/-	+
10	Ж, 38	ОЛЛ	RIC	6,08	-/-	-
11	М, 21	ОЛЛ	MAC	10,8	-/-	-
12	М, 24	ОЛЛ	MAC	4,96	-/-	-
13	Ж, 24	МДС	RIC	5,89	-/-	+

Столяр М. А., Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалев М. А., Ольховик Т. И., Хазиева А. С., Бабушкин В. А., Ольховский И. А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРО-РНК MIR-155 В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И Ph-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; ФИЦ КНЦ СО РАН; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»; ФГБОУ ВО «КрасГМУ» Минздрава России

Введение. Микро-РНК miR-155 участвует в регуляции синтеза белковых молекул, критичных для многочисленных физиологических процессов, включая кроветворение, воспаление и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Повышенная экспрессия miR-155 наблюдается в злокачественных клетках, в том числе в онкотрансформированных клетках при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ), лимфомах и остром миелолейкозе. Вместе с тем внедрение метода детекции miR-155 в практику сдерживается проблемами стандартизации методик, трудоемкостью преаналитических процедур выделения опухолевых клеток, а также отсутствием доступных диагностических наборов реагентов. Отсутствуют сведения о внутри- и межиндивидуальной вариации уровня miR-155 в крови. Также не проводилось сравнительных исследований экспрессии miR-155 в лейкоцитах венозной крови у пациентов с ХЛЛ и с хроническими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН).

Цель работы. Определить внутри- и межиндивидуальные вариации уровня микро-РНК miR-155 в лейкоцитах крови и оценить ее диагностическое значение при ХЛЛ и МПН.

Материалы и методы. Для оценки уровня биологической вариации уровня miR-155 у четырех здоровых доноров отбирали капиллярную кровь из пальца от двух до пяти раз в течение 2 недель. Объектом исследования также явились анонимные образцы крови 34 пациентов с В-ХЛЛ и 102 пациентов с ХМН. Определение miR-155 в лейкоцитах крови осуществляли методом ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории Красноярского филиала НМИЦ гематологии. Статистическую оценку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Аналитическая вариация метода определения miR-155 при тестировании трех образцов крови в трех повторностях составила 17%. Внутрииндивидуальная вариация уровня miR-155 составила 66%, а межиндивидуальная — 25%. Выявлено увеличение miR-155 в лейкоцитах крови как у пациентов с ХЛЛ (Me=2,5; p=0,05), так и у пациентов с МПН (Me=1,6; p<0,001) по сравнению с группой контроля (Me=0,7), при этом экспрессия miR-155 не коррелировала с количеством циркулирующих лимфоцитов или нейтрофилов (r=0,2). В соответствии с результатами ROC-анализа в сравнении с контрольными значениями чувствительность и специфичность тестирования лейкоцитов крови на miR-155 составили 81,8 и 78,4% для ХЛЛ и 55,1 и 82,4% для МПН соответственно. У пациентов с ХЛЛ, получающих терапию, уровень miR-155 был значительно ниже по сравнению с теми, кто не получал терапию, однако интерферонотерапия не влияла на уровень miR-155 в лейкоцитах крови пациентов с МПН.

Заключение. Полученные данные подтверждают участие miR-155 в патогенезе хронических миело- и лимфопролиферативных заболеваний и позволяют предложить использование miR-155 в качестве диагностического теста. Разработанный набор реактивов количественной детекции miR-155 позволяет выполнять тестирование проб цельной крови при использовании рутинной методики ПЦР-РВ.

Судницына Ю. С., Гамбарян С. П., Миндукшев И. В.

В УСЛОВИЯХ ГИПЕРАММОНИЕМИИ КОНЦЕНТРАЦИЯ АММОНИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ НА ПОРЯДОК ВЫШЕ, ЧЕМ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЕ

ЦТП ФХФ РАН (Москва); ИЭФБ РАН (СПб)

Введение. Гипераммониемия — повышение уровня аммиака/аммония (АМ) в кровотоке, это существенная медицинская проблема, связанная с такими патологическими состояниями, как печеночная кома, эпилепсия, нейронная возбудимость и т.д. Так как АМ легко диффундирует сквозь гематоэнцефалический барьер, при гипераммониемии велик риск энцефалопатии, поэтому своевременная корректная диагностика представляет особую важность. С тех пор как в 1997 г. Marini и соавт. показали, что RhAG транспортер эритроцитов (ЭР) способен транспортировать АМ, этот феномен активно изучался, однако механизм захвата и депонирования АМ до сих пор остается дискуссионным. Детальное изучение процессов, происходящих в ЭР в условиях гипераммониемии, позволит улучшить методики контроля состояния больных и своевременного/превентивного применения терапии в группах риска. Ранее мы показали, что ЭР вовлечены в аммонийный метаболизм организма и способны импортировать АМ. В данной работе мы оценили способность ЭР аккумулировать АМ и исследовали влияние анионного транспортера AE1, функционально сопряженного с RhAG, на этот процесс.

Цель работы. Исследование способности ЭР (гематокрит HCT 10%) аккумулировать АМ в условиях (i) патофизиологической концентрации NH4Cl 800 мкМ, (ii) ингибирования AE1.

Материалы и методы. Захват АМ определяли по убыли АМ в супернатанте эритроцитов энзиматическим методом определения АМ (Ammonia Assay Kit AA0100, Sigma-Aldrich). Функцию AE1 ингибировали DIDS (D3514, Sigma-Aldrich). В суспензию ЭР добавляли 800 мкМ NH4Cl, пробы отбирали через 1, 3, 6, 9, 12, 15 мин.

Результаты и обсуждение. Через 1 мин после внесения 800 мкМ NH4Cl в суспензию ЭР концентрация NH4+ в супернатанте уменьшалась на 59±7% (n=4) и выходила на плато. Ингибирование AE1 снижало импорт NH4+ ЭР на 29±2% (n=4), что согласуется с полученными нами ранее данными (Sudnitsyna et al., 2016). Мы составили балансовое уравнение для расчета внутриклеточной концентрации АМ (рис. 1а). Концентрация ЭР в суспензии $1{,}2\times10^{12}$/л, средний объем клеток MCV = 84 fL, тогда соотношение внеклеточной и внутриклеточной воды оценивается как 9:1 (Vm/Vcell = 9). Начальные условия: [NH4+]out0 = 30 мкМ (постулируя равновесное состояние со средой) и [NH4+]0= 800 мкМ. На основании этих данных и балансового уравнения (рис. 1а) была рассчитана динамика изменения внутриклеточной концентрации АМ. Определяемая экспериментально убыль АМ в среде должна приводить к увеличению внутриклеточной концентрации АМ до 4,32±0,12 мМ (n=4). В случае ингибирования AE1 внутриклеточная концентрация АМ должна была увеличиться до 2,20±0,19 мМ (n=4) (рис. 1б).

Заключение. Полученные данные указывают на то, что эритроциты аккумулируют АМ. Ингибирование захвата АМ в условиях

а

$$[NH_4^+]_{cell} = [NH_4^+]^0_{cell} + \frac{V_m}{V_{cell}}([NH_4^+]_0 - [NH_4^+]_m),$$ где

$[NH_4^+]_{cell}$ – текущая внутриклеточная концентрация аммония;

$[NH_4^+]_m$ – текущая концентрация аммония в среде;

V_m/V_{cell} – соотношение внеклеточной и внутриклеточной воды;

$[NH_4^+]_{out}^0$ – исходная внутриклеточная концентрация аммония;

$[NH_4^+]_0$ – нагрузочная концентрация аммония в среде при добавке.

б

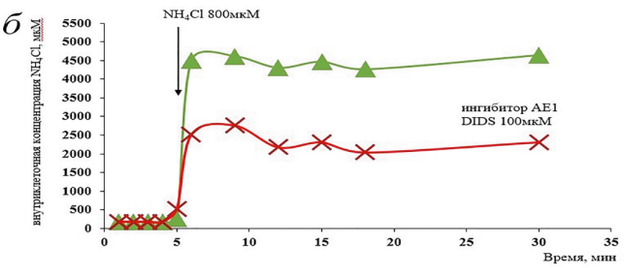


Рисунок 1. Эритроциты способны депонировать (аккумулировать) до ~4.5мМ NH_4^+/NH_3. а - балансовое уравнение для расчета внутриклеточной концентрации АМ. б - результаты теоретического расчета внутриклеточной концентрации NH_3/NH_4^+ по соотношению объемов внутри- и внеклеточной воды. Расчет сделан для изменения внутриклеточной концентрации АМ в 10% HCT эритроцитов при добавке 800 мкМ NH_4Cl в условиях ингибирования анионного транспорта (красная линия на графике) и без (зеленая линия на графике)

блокирования AE1 дополняет данные о вовлеченности анионного транспортера в импорт АМ эритроцитами. Результаты теоретического расчета внутриклеточной концентрации АМ в условиях импорта АМ свидетельствуют о том, что транспорт АМ должен осуществляться против градиента и с необходимым участием сопрягающей силы для обеспечения транспорта. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60015.

Тао П. П., Рамеев В. В., Рамеева А. С., Лысенко (Козловская) Л. В.

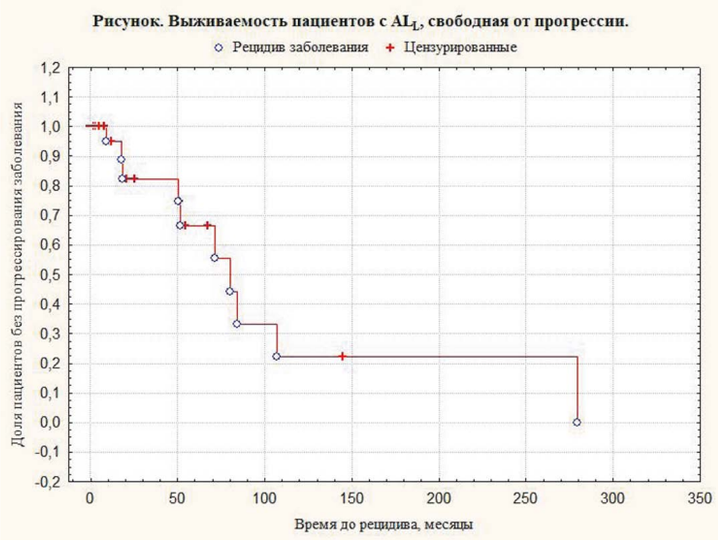
ЧАСТОТА РЕЦИДИВА ЛОКАЛЬНОГО AL-АМИЛОИДОЗА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Введение. AL-амилоидоз — заболевание, при котором избыточная продукция плазматическими клетками (ПК) свободных легких цепей иммуноглобулина (СЛЦ) приводит к их отложению в различных органах и тканях в виде амилоида. Изолированное поражение амилоидом одного органа в таких случаях называется локальным AL-амилоидозом (AL-L), а полиорганное заболевание — системным AL-амилоидозом (AL-S). Тактика лечения AL-L до конца не определена, однако в большинстве случаев используется эксцизия очагов амилоида.

Цель работы. Определить распространенность AL-L и частоту рецидива заболевания после хирургического лечения (ХЛ).

Материалы и методы. За период с 1995 по 2019 г. в клинике им. Е.М. Тареева обследовано 172 пациента с AL-амилоидозом. Диагноз AL-L устанавливали на основании изолированного поражения одного органа амилоидом при окраске конго-красным и наличии двойного лучепреломления при микроскопии в поляризованном свете в отсутствие признаков моноклональной гаммапатии (МГ) по результатам иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи (в т.ч. иммунофиксация и количественное определение СЛЦ методом Freelite®). У всех пациентов с AL-S и у 6 пациентов с AL-L проведено иммуногистохимическое исследование для подтверждения наличия СЛЦ в депозитах амилоида. Прогрессированием заболевания считали распространение очагов амилоида в пределах одного органа или рецидив AL-L после хирургического лечения. Выживаемость, свободную от прогрессии, рассчитывали методом Каплана–Мейера.



Результаты и обсуждение. Распространенность AL-L составила 18,6% в структуре AL-амилоидоза. AL-L чаще выявляли у женщин (38,1%), чем у мужчин (15,4%; p=0,007). Возраст пациентов с AL-L (47 [34,5; 55,5] лет) был достоверно меньше, чем возраст пациентов с AL-S (54 [48,0; 65,0] года; p=0,0002). Наиболее часто выявляли ларинготрахеальную форму AL-L (n=13) и поражение век (n=8), реже отмечали поражение легких (n=4), кожи (n=3), мочевого пузыря (n=2), головного мозга (n=1) и лимфатических узлов (n=1). У 19/32 больных отмечали опухолевидный характер амилоидных отложений, а у 13/32 — диффузно-инфильтративный. Медиана срока наблюдения пациентов с AL-L после установления диагноза составила 22,7 (4,5; 71,2) месяца. Трансформации AL-L в AL-S у обследованных пациентов отмечено не было. ХЛ выполнено у 26/32 (81%) пациентов, из них у 10 (38,5%) зарегистрировали рецидив заболевания (табл.). Другими методами лечения были инстилляции димексида при поражении мочевого пузыря (n=2) и кожи (n=2), а также топические глюкокортикостероиды при поражении кожи (n=1). После ХЛ у всех пациентов отмечали уменьшение симптомов заболевания, другие методы лечения были малоэффективны. У 1 пациента прогрессирующее течение заболевание привело к распространению амилоида с гортани на трахею и бронхи, что осложнилось рецидивирующей пневмонией с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и летальным исходом. Одно- и 5-летняя выживаемость, свободная от прогрессии заболевания, пациентов с AL-L составила 95,0 и 66,5% соответственно (рис.).

Заключение. Среди наших пациентов отмечена высокая частота рецидива AL-L (38,5%) после эксцизии очагов амилоида, что требует поиска других, более эффективных методов лечения.

Таблица. Характеристика пациентов с рецидивом AL_L после хирургического лечения

Пациент	Возраст, лет	Пол	Локализация очагов амилоида в дебюте заболевания	Локализация очагов амилоида при рецидиве	Время до рецидива, месяцы
1	31	М	Гортань	Гортань, трахея, гортаноглотка, главные бронхи и сегментарные бронхи	18
2	50	Ж	Гортань	Гортань	84
3	36	Ж	Гортань	Гортань	279
4	4	Ж	Гортань	Гортань	9
5	44	Ж	Гортань и трахея	Гортань и трахея	51
6	47	М	Нижняя доля правого легкого	Нижняя доля правого легкого	80
7	40	Ж	Верхнее и нижнее веко слева	Верхнее и нижнее веко слева	71
8	32	М	Верхнее веко слева	Верхнее веко слева	19
9	33	Ж	Верхнее веко справа	Верхнее веко справа	106
10	40	Ж	Головной мозг	Головной мозг	52

Тапинова О. Д., Филатов Н. А., Скверчинская Е. А., Букатин А. С.

ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗМЕНЯЮТ СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРОХОДИТЬ МИКРОКАНАЛЫ, *IN VITRO*

[1]Санкт-Петербургский академический университет им. Ж.А. Алферова, РАН;
[2]ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, СПб, Россия

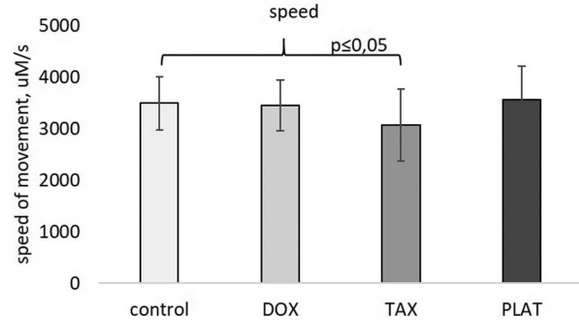
Введение. Время прохождения эритроцитов по микрососудам определяет фракционную капиллярную экстракцию O_2 (Jeong et al., Microvasc Res. 2006; 71(3):212-7), однако изменение динамической формы, которую принимает клетка в потоке, также может сказываться на эффективности газообмена, поскольку нарушается тесное соприкосновение эритроцита и эндотелия сосуда. Эритроциты человека имеют размер 6–8 на 2 мкм и способны проходить через микрососуды (3–4 мкм) и синусы селезенки (1–2 мкм), то есть обладают способностью к возвратной деформации, обеспечиваемой особым строением клетки (взаимодействие цитоскелета и трансмембранных комплексов, объем меньше площади поверхности). Нарушение этих детерминант является критическим для капиллярного кровотока (Huisjes., doi: 10.3389/fphys.2018.00656). Есть данные, что противораковые средства могут оказывать воздействие на микрореологию эритроцитов (Muravyov и др., DOI:10.3233/JCB-15015).

Цель работы. Оценка способности эритроцитов человека проходить каналы микрофлюидного чипа при действии противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы. Был разработан микрофлюидный чип: капиллярную сеть составили 16 параллельных каналов, 2×8×200 мкм. ПДМС-реплики изготавливали методом «мягкой литографии» (Bukatin et al., Tech Physics. 2016;10:1566) и использовали однократно. В суспензию эритроцитов $0{,}5\times10^9$/мл вносили доцетаксел, оксалиплатин или доксорубицин в дозах, эквивалентных терапевтическим. Для регистрации использовали оптический микроскоп Leica DM4000 B LED с цифровой камерой Pike F100B (200 fps). Гематологические параметры контролировали на анализаторе Medonic-M20, трансформацию мембран оценивали в тесте с аннексином-V-FITC и по кластеризации основного интегрального белка мембраны band 3 (эозин-малеимидный тест) методом проточной цитометрии (BC Navios, ЦКП ИЭФБ).

Результаты и обсуждение. При действии доцетаксела скорость прохождения клеток через микроканалы снижалась на 17% ($p\leq0{,}02$), отмечались окклюзии; объем клеток был повышен ($p\leq0{,}04$), наблюдались начальные этапы трансформации мембраны (кластеризация band 3, $p\leq0{,}06$, после 24 ч инкубации $p\leq0{,}03$). При действии доцетаксела форма клеток в потоке (тапки и колбаски) отличалась от формы, которую имели в потоке клетки контроля (парашют). При форме тапки/колбаски часть поверхности не является функциональной для передачи кислорода (Wang., doi: 10.1016/0025-5564(93)90062-f), что может способствовать тканевой гипоксии при химиотерапии. Хотя существенных изменений скорости прохождения микроканалов при действии доксорубицина ($p\leq0{,}055$) и цисплатина ($p\leq0{,}07$) не выявлено, для всех препаратов было характерно повышение доли аннексин-положительных клеток ($p\leq0{,}02$).

Заключение. Выявлены особенности действия противораковых препаратов на поведение эритроцитов в микроканалах (изменение скорости и формы клеток в потоке). В дальнейшем возможно применение микрофлюидного анализа эритроцитов у пациентов. Работа выполнена при поддержке РФФИ № 20-34-70111 и в рамках ГЗ № АААА-А18-118012290371-3.



Оценка влияния противораковых препаратов (DOX – доцетаксел; TAX – паклитаксел; PLAT – цис-платин) на скорость эритроцитов в микроканалах. Препараты вносили в суспензию эритроцитов $0{,}5*10^9$ /мл в концентрациях, равных терапевтическим, и инкубировали 3-4 ч при 37°C). Скорость подачи суспензии в микрочип 0,1мкл/мин; n=6.

Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Азаматов А. Р., Мартынова Н. В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ФЕТАЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ПРЕЭКЛАМПСИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Введение. Кровь беременной и плода не смешиваются, однако при повышении проницаемости плаценты плодный тип гемоглобина определяется в материнской крови. Данный феномен является малоизученным, но, на наш взгляд, определение содержания фетального гемоглобина (HbF) у беременной перспективно в качестве маркера альтерации и проницаемости плацентарной мембраны. Преэклампсия (ПЭ) патогенетически связана со снижением перфузионно-диффузионных процессов вследствие ишемии плаценты, что обосновывает необходимость оценки информативности HbF в качестве предиктора.

Цель работы. Оценка прогностического значения уровня HbF у беременных высокого риска ПЭ.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ течения беременности у 123 женщин высокого риска ПЭ подтвердил реализацию ПЭ у 82 (66,7%) женщин — основная группа. При этом у 37 (45,1%) беременных имела место ранняя ПЭ, с клинической манифестацией до 34 нед. гестации и у 45 (54,9%) — поздняя ПЭ. Контролем служили 30 здоровых беременных. Диагностика степени тяжести ПЭ проводилась согласно ВОЗ (2011). Всем беременным в сроки 10–14 нед. и 18–24 нед. проводилось определение в капиллярной крови уровня фракции HbF (ABL 800 FLEX «Radiometer medical» (Дания)). Использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логистической регрессии, ROC-анализа, доказательной медицины.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у 75,7% (28/37) беременных с ранней ПЭ фракция HbF определяется в повышенных концентрациях уже с I триместра: 2,4% [2,2–2,8] против 1,2% [0,8–1,4] в контроле ($p<0{,}05$) и 0,9% [0,6–1,1] у беременных с поздней ПЭ ($p<0{,}05$). В середине II триместра беременности содержание фетальной фракции Hb статистически значимо отличалось от контроля у 100% беременных с ранней ПЭ и у 82,2% (37/45) женщин с поздней ПЭ: 4,8% [4,5–4,9] и 4,5% [4,1–4,8] против 0,8% [0,6–1,1] — соответственно. Полученные данные свидетельствуют о фетоматеринской гемотрансфузии и характеризуют повреждение плаценты в зависимости от сроков реализации ПЭ. Корреляционный анализ показал сильную положительную связь динамики уровня HbF и развития ранней ($k=0{,}86–0{,}95$, $p<0{,}05$) и поздней ($k=0{,}81–0{,}92$, $p<0{,}05$) ПЭ. Показатели информационной ценности HbF в I триместре гестации составили — AUC=0,788, ОШ=4,61 (95% ДИ: 2,01–10,72), $p<0{,}001$. С применением ROC-анализа рассчитано пороговое значение HbF в крови беременных для I триместра: при превышении 1,55% — вероятность развития ПЭ составляет 78%, специфичность 79,8%. Показатели информационной ценности HbF для II триместра гестации составили — AUC=0,814, ОШ=2,33 (95% ДИ: 1,49–3,72), $p<0{,}001$. Пороговое значение HbF для данного триместра составило 1,75%: превышение показателя указывает на высокую вероятность развития ПЭ (чувствительность 75,7%, специфичность 74,6%).

Заключение. Зафиксированное статистически значимое повышение HbF в крови беременной с последующим развитием ПЭ обусловлено нарастающей фетоматеринской гемотрансфузией в условиях ишемии плаценты. Тест-стратификация беременных по риску ПЭ с применением разработанного лабораторного предиктора может осуществляться дифференцированно в I и II триместрах гестации.

Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Эрметов В. К., Курбанова А. М.

ВЛИЯНИЕ ВИДИМОГО ИНФРАКРАСНОГО ПОЛЯРИЗОВАННОГО СВЕТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Введение. Из немедикаментозных методов с регуляторным механизмом действия активно изучается видимый инфракрасный некогерентный поляризованный свет (ВИП-свет) системы светотерапии «Биоптрон». Доказано, что важным параметром для светотерапии является поляризация света. ВИП-свет достигает густой сети поверхностных микрососудов кожи и прямо действует на циркулирующую с невысокой скоростью кровь, при этом электрохимическая энергия ВИП-света в первую очередь поглощается клетками крови.

Цель работы. Оценить функциональное состояние клеток крови при ее транскутанной фотомодификации ВИП-светом.

Материалы и методы. Объектом исследования *in vitro* и *in vivo* служила кровь 50 добровольцев до и после воздействия ВИП-светом. Основную группу составили 30 человек, которым проводились одно- и пятикратные ежедневные облучения ВИП-светом, облучение образцов крови *in vitro* проводилось параллельно с первым облучением добровольцев. Контрольную группу составили 20 человек, которым проводилась

имитация воздействия ВИП-светом. Оценивались количество, адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов (Тр), средний объем тромбоцита (СОТр); экспрессия мембранных маркеров и фагоцитарная активность лейкоцитов; количество, скорость оседания эритроцитов, уровень насыщения Hb кислородом, а также парциальное давление кислорода (pO_2) капиллярной крови и уровень антитромбина III (АТ III). Применялась статистическая программа Statistica 21.0.

Результаты и обсуждение. Изменения крови через 24 часа после облучения ВИП-светом: в эритроцитарном звене отмечалось возрастание количества клеток (на 15±4,7%), уменьшение СОЭ (с 11±3,9 до 8±2,7 мм/час), повышение связывания Hb кислорода (97±1,5 против 94±1,8%), быстрое кратковременное повышение pO_2 (через 0,5 часа после облучения — с 80±2,5 до 86±2,9 мм рт. ст.); в тромбоцитарном звене отмечалось снижение адгезивных (на 17±5,1%) и агрегационных свойств (на 33±6,4% при индукции АДФ, на 22±4,9% — коллагеном), уменьшение СОТр (с 7,21±0,08 до 7,06±0,05 фл); в лейкоцитарном звене наблюдалось снижение количества лейкоцитов с мембранным рецептором готовности к апоптозу CD95+ (с 26,3±3,4 до 19,6±2,1%), усиление фагоцитарной активности моноцитов (с 58±12 до 108±16 отн. ед.) и нейтрофилов (с 46±9 до 112±14 отн. ед.); повышение уровня антикоагуляционной активности отмечено по содержанию АТ III (на 15±3,6%). В основе биологических свойств ВИП-света лежат молекулярные механизмы активации ферментных комплексов (НАДФН-оксидазы, NO-синтазы) с образованием высокореакционных радикалов и молекул. Каскад активных форм O_2 и NO модифицирует рецепторные комплексы клеток и трансмембранную трансляцию биохимических сигналов, что реализуется в системных и местных эффектах.

Заключение. Исследование показало значимое влияние ВИП-света на функциональное состояние клеток крови и антикоагуляционную активность как *in vivo*, так и *in vitro*, что следует учитывать в оценке эффективности лечения и противопоказаний. Полученные данные показывают новые подходы в изучении данного феномена при различных физиологических и патологических процессах.

Теляшов М. А., Галузяк В. С., Щербакова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Апарцева В. К., Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Дроков М. Ю., Камельских Д. В., Гапонова Т. В.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ И СБОРА В РАЗЛИЧНЫЕ ДНИ У ДОНОРОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДВУХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ АФЕРЕЗОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мировой тенденцией является увеличение числа трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в том числе от неродственных доноров. По результатам исследований ряда отечественных и зарубежных авторов количество CD34+ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови прямо коррелирует с вероятностью заготовки оптимального для успешной трансплантации количества CD34+ клеток (>5×10^6/кг массы реципиента). В НМИЦ гематологии в настоящее время для аллогенных неродственных доноров применяется протокол мобилизации и сбора ГСК с проведением первого афереза на 4-й день от начала стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим ростовым фактором (Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг × 2 р/сутки подкожно) и проведением процедур афереза в последующие дни в случае недостаточной эффективности первого афереза. При этом количество аллогенных неродственных доноров, у которых оптимальное для успешной трансплантации число CD34+ клеток было заготовлено при проведении афереза только на 4-й день от начала стимуляции составляет не более 25% от общего числа аллогенных неродственных доноров

Цель работы. Определить оптимальный день афереза у доноров аллогенных ГСК.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ эффективности мобилизации и афереза на сепараторе SpectraOptia (Terumo BCT, Япония/США) осуществлен у 17 неродственных доноров аллогенных ГСК, которым было проведено 34 процедуры афереза на 4-й и 5-й день от начала стимуляции Г-КСФ соответственно. Детальные характеристики доноров представлены в таблице 1. Подсчет CD34+ ГСК в образцах проводился в соответствии с протоколом International Society of Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE) на проточном цитометре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок был использован критерий Шапиро–Уилка. Учитывая распределение, отличное от нормального, в дальнейшем для оценки различий между двумя зависимыми выборками был использован W-критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности, учитывая малые выборки, был использован точный тест Фишера. Данные представлены посредством медианы, минимального и максимального значения.

Результаты и обсуждение. Не было выявлено значимых различий в количестве лейкоцитов в периферической крови на 4-й и 5-й дни стимуляции Г-КСФ, а содержание CD34+ клеток в периферической крови и количество CD34+ клеток в продуктах афереза на 5-й день от начала стимуляции оказалось значимо большим.

Заключение. Проведенное исследование показало, что при мобилизации ГСК по схеме Г-КСФ 5 мкг/кг × 2р/сут. проведение процедуры афереза на 5-й день позволяет достичь большего процента CD34+ клеток в лейкоконцентрате.

Таблица 1. Результаты исследования

Параметр		День от начала стимуляции Г-КСФ		p
		4 день	5 день	
Возраст, лет (медиана)		32 (22–43)		
Пол	жен.	12 (70,6%)		>0,05
	муж.	5 (29,4%)		
Рост, см (медиана)		170 (156–192)		
Вес, кг (медиана)		75 (54–92)		
Лейкоциты в периферической крови в день афереза, x10^9/л (медиана)		40,5 (27,02–70,29)	47,74 (17,7–70,39)	>0,05
CD34$^+$ в периферической крови в день афереза, % (медиана)		0,05 (0,02–0,119)	0,110 (0,05–0,170)	<0,001
CD34$^+$ в мкл. периферической крови в день афереза (медиана)		20,25 (6,48–61,07)	43,47 (16,8–85,17)	<0,001
CD34$^+$ в лейкоконцентрате, % (медиана)		0,436 (0,024–0,7)	0,464 (0,26–0,71)	<0,05

Тихомиров Д. С., Демин М. В., Дроков М. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Туполева Т. А., Филатов Ф. П., Паровичникова Е. Н.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *UL97* ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА, АССОЦИИРОВАННЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ДЕЙСТВИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»

Введение. Инфекция, вызываемая цитомегаловирусом (ЦМВ), является серьезной проблемой для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В ходе естественного мутационного процесса, а также при проведении длительной специфической противовирусной терапии, вирус может приобрести устойчивость к действию противовирусных препаратов, что не только осложняет течение инфекционного эпизода, но и требует изменения терапевтической тактики. Анти-ЦМВ препараты прямого действия, зарегистрированные в России для клинического применения, представлены в основном ганцикловиром и его производными. В большинстве случаев возникновение у вируса устойчивости обусловлено появлением мутаций в вирусном гене *UL97*, кодирующем фосфотрансферазу. Примерно 95% ганцикловир-устойчивых штаммов ЦМВ содержат одну или более мутаций в этом гене, причем в 70% случаев в кодонах 460, 594

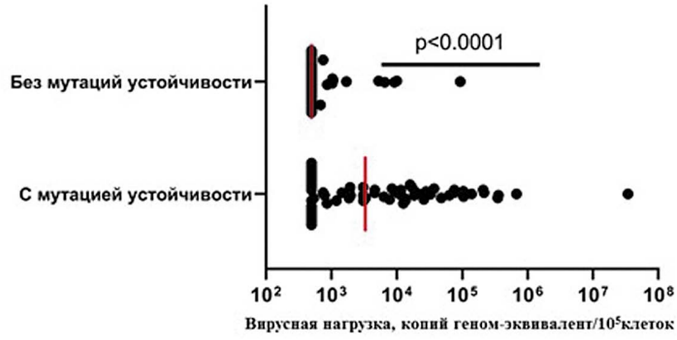
и 595. Появление устойчивости к действию противовирусных препаратов у реципиентов алло-ГСК считается редким событием (менее 4% случаев), однако данные литературы крайне скудны.

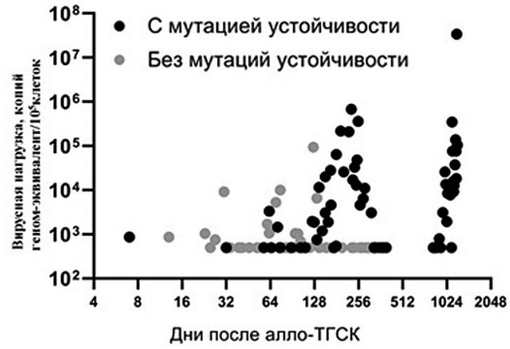
Цель работы. Определение мутаций в гене вирусной фосфотрансферазы (*UL97*), ассоциированных с устойчивостью к действию ганцикловира у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование были включены 9 образцов ДНК ЦМВ, выделенной из периферической крови 8 реципиентов алло-ГСК с ЦМВ-инфекцией, проходивших лечение в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2017 г. Соотношение мужчин/женщин — 2/6. Медиана возраста составила 39 (диапазон 24–64) лет. Все пациенты демонстрировали лабораторные признаки резистентной формы ЦМВИ, согласно следующим критериям (выполнение более одного из условий): 1) более 1 месяца положительных результатов определения ДНК ЦМВ (при условии регулярного мониторинга не меньше 1 раза в 2 недели); 2) вирусная нагрузка в образцах >10 000 копий геном-эквивалент на 10 000 ядросодержащих клеток (коп); 3) раннее выявление ДНК ЦМВ (до 30 дней) после алло-ГСК. Определение мутаций осуществлялось с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, включенных в исследование, до трансплантации в крови были выявлены анамнестические анти-ЦМВ антитела класса G, что указывало на факт инфицирования вирусом еще до операции. Другими словами, ни в одном случае не было зафиксировано первичной ЦМВ-инфекции в результате трансплантации. Мутации были обнаружены в 4 из 9 образцов, 2 из которых принадлежали одному пациенту, т.е. у 3 из 8 пациентов. Мутация C592G была обнаружена в 2 из 4 образцов, в двух других образцах были выявлены мутации C603W и C607F. В образцах одного пациента были выявлены разные мутации (C592G и C603W). Вирусная нагрузка в крови была статистически значимо выше у пациентов-носителей штамма с мутацией в изучаемом регионе гена (рис. 1). Также замечено, что у пациентов с мутантным штаммом ЦМВ вирусная ДНК выявляется в крови на более поздних сроках после алло-ТГСК и более длительно, при этом вирусная нагрузка в большинстве случаев оказывается в области высоких значений (рис. 2). Потенциально возможным методом лечения при резистентных к терапии ганцикловиром формах ЦМВИ является использование ЦМВ-специфичных лимфоцитов донора. Работа в этом направлении ведется, однако это требует дальнейшего изучения.

Заключение. Показано, что частота детекции вирусных штаммов с мутациями, потенциально ведущими к устойчивости к действию ганцикловира и его производных, довольно высока — три случая из восьми. Были обнаружены следующие ранее описанные мутации, ассоциированные с устойчивостью к действию противовирусных препаратов: C592G, C607F и C603W. Наличие и характер мутации влияет на вирусную нагрузку и длительность выявления в крови реципиентов ДНК ЦМВ. Потенциально возможным методом лечения при резистентных к терапии ганцикловиром формах ЦМВ является использование ЦМВ-специфичных лимфоцитов донора. Работа в этом направлении ведется, однако это требует дальнейшего изучения.





Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Чеботарев Д. И., Меликян А. Л., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б.

СТРУКТУРА Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАННЫМ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (Ph- МПЗ) выделяют истинную полицитемию (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое (МПЗ-Н). В рамках комплексной диагностики Ph- МПЗ в главные критерии выведено гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга с использованием гистохимических методов окраски для оценки степени ретикулинового и коллагенового фиброза стромы. Особой сложностью характеризуется диагностика ранних стадий Ph- МПЗ.

Цель работы. Установить частоту диагностики нозологических форм в группе Ph-МПЗ и частоту обнаружения мутаций *JAK2, CALR, MPL*.

Материалы и методы. На основе базы данных патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии исследований трепанобиоптатов костного мозга, с учетом клинико-лабораторных и молекулярных данных, были проанализированы случаи диагностики Ph- МПЗ у пациентов, проходивших обследование и лечение в НМИЦ гематологии, и пациентов из других медицинских учреждений с января 2014 г. по июнь 2017 г. Гистологическое и гистохимическое исследования проводились на срезах с парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга (фиксированный материал в формалине или консультативный материал, присланный в виде готовых парафиновых блоков, с предоставлением необходимых клинико-анамнестических, лабораторных данных). Молекулярное исследование на наличие/отсутствие драйверных мутаций *JAK2, CALR, MPL* было проведено в лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии (зав. лаб. Судариков А.Б.). Детекция мутаций *JAK2* и *MPL* была проведена с использованием количественной аллель-специфической (АС) ПЦР РВ, мутации *CALR* исследовали фрагментным анализом с последующим сиквенсом по Сэнгеру (у части пациентов было проведено молекулярное определение 1-го и 2-го типов мутации *CALR*).

Результаты и обсуждение. Диагноз Ph- МПЗ был установлен у 1611 пациентов, соотношение муж:жен 1:1,8, медиана возраста 76 лет (18–94). Диагноз ИП установлен у 654 (40,6%) пациентов, ЭТ у 258 (16%) пациентов; ПМФ у 429 (26,6%) пациентов, из них префиброзная/ранняя стадия — у 161 (10,0%) пациента, фиброзная — у 268 (16,6%) пациентов; МПЗ-Н — у 270 (16,8%) пациентов. Преобладающей является драйверная мутация *JAK2*, которая была обнаружена при ИП в 100% случаев, при ПМФ — 53%, при ЭТ — 60% наблюдений. Мутация *CALR* была выявлена у 36% пациентов с ПМФ и 27% пациентов с ЭТ. Мутация *MPL* выявлена в 4% случаев при ПМФ и отсутствовала при ЭТ. Трипл-негативные случаи составили 7% наблюдений при ПМФ и 13% при ЭТ.

Заключение. Среди всех случаев в группе Ph- МПЗ ИП диагностируется в 40,6% случаев, ПМФ — в 26,6%, ЭТ — только в 16%. По данным различных исследовательских групп, МПЗ-Н составляет от 10–15 до 30% от всех Ph- МПЗ. По нашим данным, МПЗ-Н составляет 16,8% случаев и характеризуются преимущественно ранними стадиями Ph- МПЗ.

Треглазова С. А., Соколова М. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Степанова Е. А., Абдуллаев А. О., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н., Судариков А. Б.

МУТАЦИИ ГЕНА *SRSF2* У ПАЦИЕНТОВ МДС/МПЗ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. К миелодиспластическим/миелопролиферативным заболеваниям (МДС/МПЗ) относят атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) и неклассифицируемые МДС/МПЗ. Сообщалось, что при этих заболеваниях (K.Zoi et al., 2014; Aujla et al., 2018) мутации в 1 экзоне гена *SRSF2* встречаются в 2–40% случаев и по классификация ВОЗ 2017 года могут считаться маркером клональности при *JAK2, CALR* или *MPL*-негативных МДС/МПЗ. Данные по российским пациентам до настоящего времени не публиковались.

Цель работы. Определение типов мутаций 1 экзона гена *SRSF2* у пациентов НМИЦ гематологии с Ph-негативными (Ph-) МПЗ и МДС/МПЗ и оценка диагностической значимости данного анализа.

Материалы и методы. Материалом исследования являлась ДНК клеток крови пациентов, наблюдавшихся в поликлиническом отделении НМИЦ гематологии с 2018 по 2019 г. Диагнозы были установлены в соответствии с классификацией ВОЗ 2017. Всего в исследование включен 91 образец ДНК: 26 от пациентов с истинной полицитемией (ИП); 20 — с эссенциальной тромбоцитемией(ЭТ); 20 — с первичным миелофиброзом (ПМФ); 4 — с ХММЛ; 5 — с неклассифицируемыми МДС/МПЗ, 1 — с аХМЛ и 14 — с вторичными изменениями показателей крови (контрольная группа). Все образцы исследовались на мутации в генах *JAK2* (V617F), *CALR* (9 экзон), *MPL* (W515L/K). Молекулярно-генетический анализ мутаций гена *SRSF2* проводился при помощи прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием следующих праймеров: SRSF2-F 5`-cttcgttcgctttcacgac-3` и SRSF2-R 5`-cctcagccccgtttacct-3`. Чувствительность определения составляла 10%.

Результаты и обсуждение. Мутации 1 экзона гена *SRSF2* были выявлена в 4 случаях: в 2 случаях с ПМФ, в 2 случаях с МДС/МПЗ (аХМЛ и ХММЛ). Все 4 пациента были первичными с коротким анамнезом заболевания (не более 1 года с момента первых симптомов) и имели неблагоприятное течение заболевания. Трое из пациентов были негативны по основным мутациям (табл. 1). У пациентов с ИП и ЭТ мутаций гена *SRSF2* выявлено не было, но все пациенты данной группы имели мутации, характерные для классических МПЗ (табл. 2). Контрольная группа была отрицательна по всем 4 маркерам. У одного пациента с ПМФ была также выявлена точечная мутация *JAK2* V617F с аллельной нагрузкой 2%. Низкую аллельную нагрузку *JAK2*, нехарактерную для больных ПМФ, можно объяснить вытеснением клона с мутацией *JAK2* V617F клоном с мутацией p.P95_R102 *SRSF2* на стадии бластной трансформации.

Заключение. Нами протестированы образцы ДНК от пациентов НМИЦ гематологии с Ph- МПЗ и МДС/МПЗ на наличие мутаций 1 экзона гена *SRSF2*. Всего найдено 4 случая: в 3-х — однонуклеотидная замена в положении 284; в одном — делеция 284–307. Эти мутации, по данным литературы, являются наиболее частыми при МДС/МПЗ. У пациентов с ЭТ, ИП в контрольной группе мутации в 1 экзоне гена *SRSF2* не найдены. Все пациенты с мутацией гена *SRSF2* находились в стадии бластной трансформации. Это подтверждает возможность использования данного анализа для выявления больных с неблагоприятным течением заболевания, которым показано более интенсивное лечение (в частности ТСКК, ТКМ). Исследование может быть целесообразно для мониторинга эффективности терапии, но с применением более чувствительных методов.

Таблица 1. Обнаруженные типы мутаций *SRSF2*

ID	Диагноз	*SRSF2* 1 экзон	*JAK2* V617F	*CALR* 9 экзон	*MPL* W515L/K
40786	аХМЛ	c.284 c>t (p.P95L)	0	0	0
41145	ХММЛ	c.284 c>t (p.P95L)	0	0	0
39180	ПМФ. БК	c.284 c>g (p.P95R)	0	0	0
38397	ПМФ. БК	c.284_307del (p.P95_R102)	2%	0	0

Таблица 2. Характеристика исследованных образцов

Диагноз	Всего	*JAK2* V617F	*CALR* 9 экзон	*MPL* W515L/K	*SRSF2* 1 экзон	Без мутаций
ИП	26	26	0	0	0	0
ЭТ	20	16	4	0	0	0
ПМФ	21	14	3	0	2	3
МДС/МПЗ	10	0	0	0	2	9
Контроль	14	0	0	0	0	0

Трегубова Е. В., Сарпова М. В., Овсепян В. А., Лучинин А. С.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА -2467T/DELT ГЕНА *CYP1A2* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. В настоящее время стандартом лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) является терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Применение ингибитора тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) — иматиниба — в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ, при этом достижение большого молекулярного ответа (БМО) (снижение экспрессии *BCR-ABL* ниже уровня 0,1 %) к 12 мес терапии удается получить в 86% случаев. У остальных пациентов клинически значимый эффект терапии ИТК1 не достигается, развивается резистентность к препарату или появляется непереносимость иматиниба. В этих случаях (у 40–45 % пациентов с ХМЛ) применяются ИТК второго поколения (ИТК2) или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Определить прогностическое значение полиморфизма 2467T>delT гена *CYP1A2* в достижении молекулярного ответа у больных ХМЛ при терапии ИТК1 к 12 мес терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 60 больных ХМЛ в хронической фазе заболевания: 33 (55 %) мужчины и 27 (45 %) женщин в возрасте от 17 до 78 лет (медиана — 50 лет), получавших лечение иматинибом в течение 12 мес. Из них у 37 пациентов наблюдался БМО (группа сравнения), у 23 — БМО отсутствовал. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Амплифицированные фрагменты ДНК обрабатывали эндонуклеазой рестрикции FauNDI (ООО «Синтол», Россия). Ассоциацию изучаемых генетических вариантов с риском недостижения БМО оценивали по соотношению шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) при 95% уровне значимости.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных у 11 (33,3 %) мужчин больных ХМЛ выявлен делеционный аллель -2467delT гена *CYP1A2*, из них у 3 (27,3 %) — наблюдалось достижение БМО к 12 мес терапии ИТК1. Из 22 (66,7 %) мужчин, не имевших данный аллель, БМО достигнут у 17 (77,3%). Из анализа оценки шансов (ОШ) следует, что носительство аллеля -2467delT у мужчин с ХМЛ значительно повышает риск недостижения БМО в сравнении с мужчинами, не имеющими данный аллель (p = 0,02; ОШ = 9,1; ДИ 95% = 1,37–50,00). Делеционный аллель -2467delT выявлен у 6 (22,2%) женщин, из них БМО достигнут у 5 (83,3%). Статистически значимых различий по данному признаку среди лиц женского пола не выявлено (p > 0,2).

Заключение. Наличие аллеля -2467delT гена *CYP1A2* у мужчин больных ХМЛ ассоциировано с риском неэффективной терапии иматинибом к 12 мес. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения исследований на более представительных выборках.

Турба А. А., Финашутина Ю. П., Лыжко Н. А., Мисюрин В. А., Касаткина Н. Н., Солопова О. Н., Алиев Т. К., Ларина М. В., Мисюрин А. В.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К БЕЛКУ PRAME ЗАМЕДЛЯЮТ РАЗВИТИЕ PRAME-ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова»; ООО «ГеноТехнология»

Введение. Белок PRAME может быть мишенью для терапевтических моноклональных антител, так как экспрессируется примерно у половины больных солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями. Кроме того, белок способен вызывать Т-клеточный иммунный ответ у пациентов. Следовательно, разработка иммунотерапевтических препаратов против этого антигена может быть весьма перспективной.

Цель работы. Целью данной работы было исследовать эффект введения двух вариантов моноклональных антител против prame на модели PRAME-экспрессирующей опухоли.

Материалы и методы. Мышам линии C57Bl/6 вводили клетки меланомы мыши, трансфицированные плазмидой с геном *PRAME* и экспрессирующие соответствующий белок, в дозе $5*10^4$ на мышь. При этом за 3 дня до введения опухолевых клеток, а также на 4, 7, 14, 21-й день после введения клеток меланомы, животным внутрибрюшинно вводили 300 мкг мышиных моноклональных антител против prame. В контрольной группе использовали мышиные моноклональные антитела против опухолевого антигена gage. Противоопухолевый эффект оценивали по измерениям размеров опухоли во всех группах.

Результаты и обсуждение. Экспрессия человеческого белка prame в трансфицированных клетках B16F10 перед прививанием мышам была подтверждена методами иммуноблота и проточной цитометрии. В результате оказалось, что размеры опухоли, экспрессирующей человеческий белок prame у мышей статистически значимо снижен при введении обоих вариантов мышиных антител к prame (5D3 и 6H8), p=0,0199 и незначимо снижена при введении контрольного антитела против опухолевого антигена gage, p=0,38.

Заключение. Таким образом, антитела против prame 5D3, 6H8 при внутрибрюшинном введении снижают скорость роста опухоли B16F10-PRAME, в то время как антитела GAGE против не оказывают влияния на скорость ее роста. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI60418X0204).

Урыбин И. Ю., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П.

KIR ПОЛИМОРФИЗМ РУССКИХ, ОСЕТИН И БУРЯТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток (KIR) являются трансмембранными рецепторами естественных киллеров (NK). Связываясь с лигандами, рецепторы проводят ингибирующий или активирующие сигналы, модулируя действия NK. Лигандами KIR являются антигены HLA I класса. KIR отличаются высоким уровнем полиморфизма. Структурно KIR гаплотипы подразделяются на две группы. Группа А отличается фиксированным набором генов, группа В полиморфна. При трансплантации аллогенного костного мозга KIR донора влияет на исход трансплантаций. Распределение KIR-генов и гаплотипов варьирует в зависимости от этнической принадлежности.

Цель работы. Изучение KIR полиморфизма у потенциальных доноров регистра НМИЦ гематологии, самоопределившихся как русские, осетины и буряты.

Материалы и методы. В группы исследованных были включены: 105 образцов русских из Москвы, 114 образцов осетин из Владикавказа, 110 образцов бурятов из Забайкальского края. ДНК выделяли из крови используя станцию для выделения NorDiagArrow. Гены KIR типированы SSP методом используя наборы BAG Health Care GmbH. Частоты генов рассчитывались по формуле Бернштейна. Распределения сравнивались между группами по критерию χ^2, уровень достоверности — p<0,05.

Результаты и обсуждение. В результате: достоверные различия были получены между всеми группами. Наибольший полиморфизм выявлен в группе русских — 25 генотипов, в группе осетин — 18, в группе бурят — 16. По генотипам и гаплотипам A/B достоверных различий не получено, показана тенденция к уменьшению числа B/B гомозигот в группе бурят. Достоверные различия обнаружены по частотам гаплотипов A/B (ID2,5,6). По частотам генов между европеоидными группами имеются минимальные достоверные различия: 2DL5B более представлен у осетин чем у русских — 0,386 vs. 0,248; 2DS3 более представлен у осетин, чем у русских — 0,368 vs. 0,238; транскрибируемый вариант псевдогена 3DP1 не обнаруженный у осетин, есть у русских — 0 vs. 0,057. Между группами бурят, с одной стороны, и русских с осетинами — с другой, обнаружено значительно больше достоверных различий: активирующий 2DS3 менее представлен у бурят, чем у русских/осетин, — 0,055 vs. 0,238/0,368; 2DS5, наоборот, более представлен — 0,436 vs. 0,210/0,307; ингибирующего 2DL2 меньше, у бурят — 0,336 vs. 0,505/0,509; 2DL3, наоборот, у бурятов больше — 0,982 vs. 0,876/0,912 экспрессирующегося ингибирующего гена 2DL5A достоверно больше у бурятов по сравнению с русскими — 0,345 vs. 0,219, а не экспрессирующегося 2DL5B меньше в сравнении с осетинами — 0,145 vs. 0,386; у бурятов экспрессирующийся аллель гена 2DS4f более представлен, чем у русских и осетин, — 0,400 vs. 0,114/0,140, делетированный аллель, наоборот, более распространен в европеоидных группах — 0,857/0,825 vs. 0,591. Полученные достоверные различия в частотах генов в целом характерны для различия монголоидной и европеоидной рас.

Заключение. Таким образом, KIR полиморфизм русских имеет свойства, типичные для европеоидов, для осетин показана повышенная частота гена 2DL5, буряты, впервые исследованные по KIR, имеют характерный для монголоидов спектр частот генов. Полученные данные следует учитывать при поиске неродственного донора костного мозга.

ЛОКУСЫ

	БУРЯТЫ (110 ч.)			РУССКИЕ (105 ч.)			ОСЕТИНЫ (114 ч.)		
Локус	№	Фен. частота	Ген. частота	№	Фен. частота	Ген. частота	№	Фен. частота	Ген. частота
2DL1	107	0,973	0,835	99	0,943	0,761	114	1,000	1,000
2DL2	37	0,336*	0,185	53	0,505*	0,296	58	0,509*	0,299
2DL3	108	0,982*	0,865	92	0,876*	0,648	104	0,912*	0,704
2DL4	110	1	1,000	105	1,000	1,000	114	1,000	1,000
2DL5	54	0,491*		49	0,467**		80	0,702**	
2DL5A	38	0,345*	0,191	23	0,219*	0,116	36	0,316	0,173
2DL5B	16	0,145**	0,076	26	0,248*	0,133	44	0,386**	0,216
2DS1	49	0,445	0,255	34	0,324	0,178	37	0,325	0,178
2DS2	42	0,382	0,214	51	0,486	0,283	58	0,509	0,299
2DS3	6	0,055**	0,028	25	0,238**	0,127	42	0,368**	0,205
2DS4	109			102			110		
2DS4f	44	0,400**	0,225	12	0,114**	0,059	16	0,140**	0,073
2DS4d	65	0,591**	0,360	90	0,857**	0,622	94	0,825**	0,581
2DS5	48	0,436**	0,249	22	0,210**	0,111	35	0,307*	0,168
3DL1	105	0,955	0,787	102	0,971	0,831	110	0,965	0,813
3DL2	110	1	1,000	105	1,000	1,000	114	1,000	1,000
3DL3	110	1	1,000	104	0,990	0,902	114	1,000	1,000
3DS1	42	0,382	0,214	30	0,286	0,155	37	0,325	0,178
2DP1	108	0,982	0,865	100	0,952	0,782	114	1,000	1,000
3DP1	2	0,018	0,009	6	0,057*	0,029	0	0,000*	0,000
*003	108	0,982	0,865	99	0,943	0,761	114	1,000	1,000

Примечания: * — p < 0,05, ** — p < 0,001.

ГЕНОТИПЫ, ГАПЛОТИПЫ

	БУРЯТЫ (110 ч.)		РУССКИЕ (105 ч.)		ОСЕТИНЫ (114 ч.)	
	№	Частота	№	Частота	№	Частота
A/A	43	0,391	42	0,400	41	0,360
A/B	59	0,536	47	0,448	59	0,517
B/B	8	0,073	16	0,152	14	0,123
A	145	0,659	131	0,624	141	0,618
B	75	0,341	79	0,376	87	0,382

Усанкин И. С.

СПЕКТР ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПЕ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ В ГОРОДСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЕКАТЕРИНБУРГА

МБУ «ЦГБ №7», Екатеринбург

Введение. Инфекционные осложнения на фоне терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) оказывают значительную роль в смертности пациентов и затратах на их лечение. Широкий спектр и тяжесть переносимых инфекций обусловлены особенностями течения основного заболевания, сложной эпидемиологией и нередким присутствием полирезистентных патогенов, поражающих этих пациентов.

Цель работы. С целью оптимизации подходов к диагностике и лечению инфекционных осложнений проведено ретроспективное исследование структуры инфекционных осложнений у больных ОМЛ в период первого курса полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. В исследование включались пациенты со впервые диагностированным/поздним рецидивом ОМЛ, получившие полный курс индукционной полихимиотерапии (ПХТ) в городском гематологическом центре Екатеринбурга в период 2017–2019 гг. Критерием исключения являлась ранняя смертность (первые 48 часов после поступления в стационар). Клинически доказанной инфекцией считалось выявление инфекционного очага с применением физикальных и/или инструментальных методов при отсутствии микробиологического выделения возбудителя. Микробиологически доказанная инфекция подтверждалась результатами посевов крови или мокроты на культуральных средах. Инфекция *Cl. dificile* выявлялась путем определения токсинов А и В экспресс-методом. К фебрильной нейтропении относились случаи лихорадки >38 °С без инструментальной и микробиологической верификации очага. В исследование было включено 45 пациентов, медиана возраста составила 57±15,3 года (18–79 лет). Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение. Инфекционные осложнения на фоне лечения были диагностированы у 42 (93%) пациентов. У 22,2% пациентов (n=10) было выявлено 2 и более инфекционных очага. Частота инфекционной летальности на индукционном курсе ПХТ составила 8,8%. Достоверной связи между смертностью от инфекции и применением антибиотиков в течение 1 месяца до курса ПХТ, а также переводом из другого стационара установлено не было. Наиболее часто выявлялись бактериемия — 20% (n=9), фарингомикоз — 13,3% (n=6), пневмония — 11,1% (n=5), инфекции кожи и мягких тканей — 8,8% (n=4). Отмечено по 2 случая вероятного гепатолиенального кандидоза и псевдомембранозного колита, а также по 1 случаю острого гнойного отита, апостематозного пиелонефрита, инфекционно-токсического шока и вероятного инвазивного аспергиллеза. Среди выделенных возбудителей микробиологически доказанных инфекций преобладали грамотрицательные палочки — 64% (в т.ч. полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* 14% (n=2) и *E. coli*, с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра — 7% (n=1)). Случаев выделения метициллин-резистентных грамположительных кокков и карбапенемаз-продуцирующих штаммов *Acinetobacter baumanii* в данной группе больных отмечено не было.

Заключение. Инфекционные осложнения переносят большинство пациентов, получающих индукционную терапию ОМЛ на фоне всех применяемых протоколов индукционной ПХТ. Дальнейшее совершенствование клинической и микробиологической диагностики и оптимизация протоколов лечения будут способствовать снижению смертности в данной группе пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, получавших курс индукционной ПХТ по поводу ОМЛ в гематологическом отделении ЦГБ №7 в 2017–2019 гг.

Показатель	n, %
Соотношение по полу	
-мужчины	37,8
-женщины	62,2
-первичный	66,6
-вторичный (из МДС/на фоне предшествующей терапии ЗНО)	33,3
Вариант по FAB	
-M0	20
-M1	35,5
-M2	17,7
-M3	4,4
-M4	11,1
-M5	6,6
-M6	0
-M7	4,4
Полученный курс ПХТ	
-7+3	68,8
-AIDA (только M3)	4,4
-МДЦ	26,6
-Переведены из другого стационара	44,4
-Получавшие АБТ в течение 1 месяца до курса ПХТ	28,8



Рис. 1. Частота инфекционных осложнений в зависимости от используемого протокола ПХТ на этапе индукции ремиссии в гематологическом отделении ЦГБ №7 в 2017–2019 гг.



Рис. 2. Структура инфекционных осложнений у пациентов с ОМЛ на этапе индукции ремиссии в гематологическом отделении ЦГБ №7 в 2017–2019 гг.

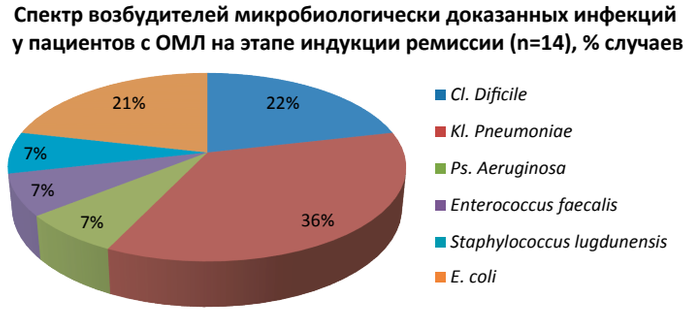


Рис. 3. Структура выделенных возбудителей микробиологически доказанных инфекций у пациентов с ОМЛ на этапе индукции ремиссии в гематологическом отделении ЦГБ №7 в 2017–2019 гг.

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Козлов А. В., Залялов Ю. Р., Попова М. О., Байков В. В., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Моисеев И. С., Афанасьев Б. В.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРОМ НИВОЛУМАБОМ ЗА СЧЕТ КОМБИНАЦИИ ЕГО С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

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

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) продемонстрировали высокую эффективность в лечении пациентов с р/р классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ). Тем не менее часть пациентов остается рефрактерными к проводимой иммунотерапии. Таким образом, необходимо изучение вопроса повышения эффективности терапии иИКТ у пациентов с р/р кЛХ, в частности за счет химио- и таргетных препаратов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность комбинации ниволумаба (Ниво) с химио- и таргетными препаратами у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В анализ были включены 3 группы взрослых пациентов с р/р кЛХ. В 1-ю группу вошли 42 пациента, получавших терапию Ниво в дозе 3 мг/кг (Д1) в комбинации с бендамустином (Бенда) в дозе 90 мг/м^2 (Д1, 2). Цикл составлял 28 дней, максимальное число циклов — 3. Во 2-ю группу вошли 16 пациентов, получавших терапию Ниво в дозе 3 м/кг (Д1) в комбинации с винбластином (Вин) в дозе 10 мг/м^2 (Д1,14). Цикл — 14 дней, максимальное число циклов — 3. В 3-ю группу вошли 11 пациентов, получавших терапию Ниво в дозе 3 мг/кг (Д1) в комбинации с брентуксимабом ведотином (БВ) в дозе 1,8 мг/м^2 (Д1). Цикл — 28 дней, максимальное число циклов — 3. Ответ оценивался по данным ПЭТ-КТ с использованием критериев LYRIC. Нежелательные явления (НЯ) оценивались в соответствии с критериями NCI CTCAE 4.03.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения в 1-й группе Ниво/Бенда составила 24 (8–33) месяца. Общий ответ (ОО) составил 79%: полная ремиссия (ПР) — 45%, частичная ремиссия (ЧР) — 33%. Прогрессирование заболевания (ПЗ) в качестве лучшего ответа (ЛО) было зарегистрировано у 7% пациентов. Медиана общей выживаемости (ОВ) достигнута не была, 95% пациентов были живы на момент проведения анализа. БПВ составила 10,6 месяца, 31% пациентов были живы без прогрессирования на момент анализа данных. Алло-ТКМ была выполнена 12 пациентам после проведения комбинированной терапии. НЯ наблюдались у 95% пациентов. Тяжелые НЯ включали тяжелую слабость, лейкопению, тромбоцитопению, увеит, колит, пневмонию и инфузионную реакцию. Все случаи иммунных НЯ разрешились на фоне терапии глюкокортикостероидами. Медиана наблюдения во 2-й группе Ниво/Вин — 13 (7–16) месяцев. ОО на терапию составил 56%: ПР — 25%, ЧР — 31%. ПЗ в качестве ЛО на терапию была установлена у 19% пациентов. Медиана БПВ составила 10 месяцев, 37,5% пациентов на момент анализа были живы без прогрессирования заболевания. НЯ наблюдались у 75% пациентов. Тяжелые НЯ включали пневмонию в 1 случае. Медиана наблюдения в 3-й группе Ниво/БВ — 27 (10–30) месяцев. ОО на терапию составил 64%: ПР — 27%, ЧР — 37%. На момент анализа 91% пациентов были живы. Медиана БПВ составила 12 месяцев, 45% пациентов на момент анализа были живы без прогрессирования заболевания. НЯ были представлены у 73% пациентов. Тяжелые НЯ включали анемию, тромбоцитопению и лейкопению.

Заключение. Ниволумаб в комбинации с другими препаратами, такими как Бенда, Вин, а также БВ, может быть эффективной и безопасной опцией в лечении рефрактерной к терапии иИКТ группе пациентов с р/р кЛХ.

Федорова Л. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Бабенко Е. В., Епифановская О. С., Борзенкова Е. С., Стельмах Л. В., Афанасьев Б. В.

ПОВТОРНАЯ ТЕРАПИЯ НИВОЛУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И/ИЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

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

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) позволяют достигать продолжительной ремиссии заболевания у значительного числа больных с рецидивирующей и/или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ). В то же время число пациентов, которым требуется прекращение терапии иИКТ по тем или иным причинам, возрастает. Таким образом, появляется необходимость изучения вопроса эффективности и безопасности повторного назначения PD-1 ингибиторов в данной группе больных.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность повторной терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В анализ были включены 23 пациента с р/р кЛХ, которым терапия ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 14 дней) была остановлена в полной ремиссии заболевания. После прекращения терапии иИКТ пациенты не получали какую-либо иную терапию до рецидива заболевания. Ответ оценивался каждые 3 месяца с помощью ПЭТ/КТ с использованием критериев LYRIC. Стадирование нежелательных явлений (НЯ) производилось при использовании критериев NCI CTCAE 4.03. Терапия НЯ проводилась в соответствии с рекомендациями ESMO.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения за пациентами, которым терапия ниволумабом была остановлена, составила 29 (14–32) месяцев. Медиана возраста пациентов — 32 (20–48), соотношение мужчин к женщинам: 26/74%. Медиана введений ниволумаба составила 24 (11–30). Медиана введений до достижения полной ремиссии (ПР) заболевания — 6 (6–24) циклов. После достижения лучшего ответа терапия была продолжена с медианой времени 7 (0–15) месяцев. Рецидив заболевания произошел у 11 (48%) из 23 пациентов. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) достигнута не была, 2-летняя БПВ составила 56,5%. На момент анализа все пациенты были живы. Медиана времени до наступления рецидива составила 11 (5–20) месяцев. Всем пациентам с рецидивом заболевания на момент проведения анализа была инициирована терапия ниволумабом в монорежиме в различных терапевтических дозах (0,5–3,0 мг/кг), а также одному пациенту — в комбинации с бренутксимабом ведотином и бендамустином. Ответ был оценен у 9 пациентов. Медиана наблюдения после возобновления терапии ниволумабом составила 14,8 (2–25,4) месяца. Общий ответ составил 67%: 33% пациентов достигли полной ремиссии заболевания, 33% — частичной ремиссии и 33% — неопределенного ответа. Медиана введений ниволумаба на момент достижения лучшего ответа составила 6 (6–12) циклов. Стоит отметить, что у 4 (36%) пациентов развились тяжелые нежелательные явления на повторную терапию ниволумабом, включающие: пневмонию, пневмонит, арталгию, тромбоцитопению, лихорадку. Прекращения терапии потребовал лишь 1 пациент с пневмонитом и пневмонией тяжелой степени, в то время как на момент отмены препарата у данного пациента уже была достигнута полная ремиссия заболевания.

Заключение. Повторная терапия ниволумабом может быть эффективным и безопасным подходом в лечении пациентов с р/р кЛХ. Тем не менее требуются дальнейшие исследования, позволяющие определить группу пациентов, для которых данная стратегия станет оптимальной терапевтической опцией.

Федорова Л. В., Михайлова Н. Б., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Залялов Ю. Р., Байков В. В., Стельмах Л. В., Дарская Е. И., Афанасьев Б. В.

МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: ОПЫТ ПСПБГМУ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА

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

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) является редким вариантом неходжкинских лимфом с гетерогенным течением. В связи с ограниченностью данной группы пациентов, а также отсутствием четких стандартов лечения, требуется анализ клинического опыта терапии МКЛ для определения оптимальной стратегии лечении этого заболевания.

Цель работы. Оценить клинические характеристики пациентов с МКЛ, структуру и эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ вошли 68 пациентов с МКЛ. Структура пациентов оценивалась методами описательной статистики, выживаемость — методом Каплана–Мейера. Ответ на терапию оценивался по данным КТ и ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов — 60 (28–81) лет. Соотношение мужчин к женщинам: 60/40%. Классический вариант выявлен у 69% пациентов, бластоидный — у 18%, плеоморфный — у 3%, данные отсутствовали у 10% пациентов. У 40 пациентов оценивался Ki67%: у 37,5% Ki67 составил более 30%. II стадия заболевания была установлена 3%, III стадия — 22%, IV стадия — 74% пациентов; у 66% пациентов определялось вовлечение костного мозга; у 51% пациентов имелись В-симптомы. Экстранодальные очаги при первичной диагностике выявлены у 74% пациентов. В качестве первой линии терапии R-CHOP-подобные схемы проводились 53% пациентов, схемы, включающие высокодозный цитарабин — 31%, другие режимы химиотерапии — 16% пациентов. Общий ответ (ОО) на 1-ю линию терапии составил 76%. Ауто-ТГСК в 1 ремиссии заболевания была выполнена 24% пациентам, в то время как к группе молодого возраста на момент постановки диагноза относилось 79% пациентов. Всего ауто-ТГСК в различных линиях терапии была выполнена 34% пациентов. Трехлетняя БПВ в группе ауто-ТГСК составила 82,6%. Терапию ибрутинибом получили 18% пациентов. Медиана линий терапии составила 3 (1–6). ОО составил 83% (ПР — 50%). Медиана продолжительности ответа — 8,7 месяца. Терапия леналидомидом проводилась 13% пациентов с медианой линий терапии — 3 (2–5). ОО составил 33% (ПР — 22%), медиана продолжительности ответа — 12 месяцев. Терапию темсиролимусом получили 3 (4%) пациентов, с достижением ЧР лишь у 1 пациента. Алло-ТГСК была проведена 5 пациентам с МКЛ, в том числе 1 пациенту по поводу вторичного МДС. У 4 пациентов на момент проведения алло-ТГСК была достигнута ПР заболевания. Медиана наблюдения после выполнения алло-ТГСК составила 10 (3–34) месяцев. Трое пациентов на момент проведения анализа сохранили ПР, 2 пациента умерли через 9 и 10 месяцев после алло-ТГСК в результате развития РТПХ и инфекционных осложнений, сохраняя при этом ПР.

Заключение. Структура и характеристики пациентов не отличались от ранее опубликованных данных. Стоит отметить, что лишь субоптимальному числу молодых пациентов была выполнена ауто-ТГСК, что может влиять на выживаемость данной группы больных. Использование новых таргетных препаратов демонстрирует высокую эффективность в лечении прогностически неблагоприятной группы МКЛ. Тем не менее отсутствие излечения большинства больных на фоне данной терапии требует дальнейших исследований с целью определения оптимального места как для таргетной терапии, так и для алло-ТГСК.

Федянина О. С., Филиппова А. Е., Закирова А. О., Хвастунова А. Н., Филатов А. В., Кузнецова С. А., Масчан А. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, РФ; ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Введение. Клеточный биочип представляет собой прозрачную пластиковую подложку, на которую в определенном порядке нанесены антитела к поверхностным CD-антигенам лейкоцитов, позволяющие локализовать в определенных областях биочипа клетки, положительные по тому или иному CD-антигену. Ранее было показано, что биочип позволяет проводить морфологическое и цитохимическое исследование лейкоцитов.

Цель работы. Разработка критериев дифференциальной диагностики острых лейкозов при помощи клеточного биочипа.

Материалы и методы. В работе исследовалась мононуклеарная фракция пунктатов костного мозга 117 пациентов с острыми лейкозами, 12 пациентов с хроническими лейкозами в возрасте от 0 до 18 лет и 23 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Для определения бластного порога для определения наличия острого лейкоза была определена доля клеток бластной морфологии среди мононуклеаров, связавшихся с анти-CD45RA, у пациентов и здоровых доноров. Анализ полученных методом ROC-анализа данных показал, что данный параметр является хорошим критерием наличия острого лейкоза, поскольку площадь под ROC-кривой составляет 0,976. Оптимальное пороговое значение доли бластов среди всех лейкоцитов, связавшихся на биочипе с анти-CD45RA, равно 25%. С помощью биочипа была исследована экспрессия лимфоидных и миелоидных маркеров на поверхности бластных клеток у 69 пациентов с диагнозом ОМЛ и 29 пациентов с ОЛЛ. Опухолевая популяция считалась положительной по антигену в том случае, если среди клеток, связавшихся на биочипе с соответствующим антителом, было более 2% клеток с бластной морфологией. Для определения принадлежности острого лейкоза к В-лимфоцитарному или миеломоноцитарному ростку была разработана система В-лимфоидных (В) и миеломоноцитарных (ММ) баллов соответственно. К В-баллу добавлялась 1, если опухолевая популяция положительна по маркеру CD10, CD19 и CD22 (по 1 за каждый из экспрессируемых маркеров), к ММ баллу добавлялась 1 за каждый из экспрессируемых маркеров CD13, CD33, CD117, CD11c, CD14, CD64 и 0.5 за каждый из экспрессируемых маркеров CD11b, CD15. ROC-анализ полученных данных показывает, что использование В-баллов и ММ-баллов является эффективным критерием определения принадлежности острого лейкоза к В-лимфоцитарному или миеломоноцитарному ростку кроветворения, поскольку площади под соответствующими ROC-кривыми составляют 0,998 и 0,994 соответственно. Пороги по В-баллу для В-ОЛЛ и по ММ-баллу для ОМЛ были равны 2. Анализ полученных данных показывает, что если у пациента с острым лейкозом В≥2, то диагноз В-ОЛЛ с чувствительностью 98% и специфичностью 100%, а если ММ≥2, то диагноз ОМЛ М1, М2, М3, М4 или М5 с чувствительностью 97% и специфичностью 98%.

Заключение. Таким образом, клеточный биочип позволяет определить наличие острого лейкоза и установить его линейность. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-015-00272.

Феоктистова Е. П., Наумова И. Н., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Вахрушева М. В., Сафонова Т. И., Двирнык В. Н.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ СО СФЕРОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемолитические анемии (ГА) — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов, образованием продуктов их распада и усилением эритропоэза. Разрушение эритроцитов происходит через постепенную потерю клеточной поверхности. Эритроциты вначале приобретают сферическую форму (сфероциты), затем становятся микросфероцитами и оконча-

тельно разрушаются в синусах селезенки. При этом происходит их дегидратация, увеличение внутриклеточной вязкости и плотности. Большое количество сфероцитов в периферической крови чаще наблюдается при наследственном сфероцитозе (НС) и аутоиммуной гемолитической анемии (АИГА).

Цель работы. Определить критерии дифференциальной диагностики ГА, протекающих со сфероцитозом в периферической крови, с помощью морфометрии и исследования распределения эритроцитов по плотности (РЭПП).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных тестов 46 первичных пациентов с НС (25 пациентов, 54,3%) и АИГА (21 пациент, 45,7%).

Результаты и обсуждение. Анемия наблюдалась у 32 (69,6%) пациентов. Средний уровень гемоглобина был достоверно ниже при АИГА (p=0,001). У пациентов с АИГА эритроцитопения наблюдалась в 90,5% случаев и была более выражена, чем у пациентов с НС (p=0,001). При исследовании РЭПП у пациентов с НС средняя плотность эритроцитов была достоверно выше (p=0,001), при этом частота ее повышения наблюдалась более чем у половины пациентов в каждой группе. Степень увеличения тяжелой фракции эритроцитов была выше у пациентов с НС (p=0,03). У пациентов с АИГА достоверно выше был показатель легкой фракции эритроцитов (p=0,001). Снижение ОРЭ отмечалось в 5 (23,8%) случаях АИГА, а у пациентов с НС — в 20 (80%) случаев. По результатам морфометрии эритроцитов средний диаметр и площадь были достоверно меньше у пациентов с НС (p=0,001). Средний индекс сферичности (ИС) в обеих группах был одинаков — 2,9±0,1. Количество микросфероцитов в мазке крови пациентов с НС в среднем составило 4,7±0,5%, что достоверно меньше, чем у пациентов с АИГА (3,0±0,4%, p=0,01). Прямая проба Кумбса была отрицательной у всех пациентов с НС и у 2 пациентов с АИГА.

Заключение. Обнаружение большого количества сфероцитов в мазке периферической крови возможно не только при НС, но и при АИГА, что затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний. В случае отрицательной пробы Кумбса необходимо проведение дополнительных тестов. В этом качестве хорошую эффективность показал метод РЭПП. Выявлено, что для НС характерны более высокая средняя плотность эритроцитов, а для АИГА — увеличение более 10% доли эритроцитов с пониженной плотностью. На основании этих параметров РЭПП возможно предположить вариант ГА. Морфометрическое исследование эритроцитов позволяет объективно оценить количество микросфероцитов. Наиболее информативный показатель — средний диаметр эритроцитов, который снижен у пациентов с НС. При этом ИС не показал значимых отличий в разных группах пациентов. Интересными наблюдениями стали достоверные отличия в общем анализе крови — большая степень выраженности анемии и эритроцитопении у пациентов с АИГА, что, вероятно, связано с более интенсивным гемолизом эритроцитов.

Филиппова А. Е., Кузнецова С. А., Федянина О. С., Хвастунова А. Н., Хорева А. Л., Щербина А. Ю., Новичкова Г. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РОСТКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВИСКОТТА–ОЛДРИЧА ПРИ ПОМОЩИ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия

Введение. Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) — Х-сцепленный комбинированный иммунодефицит, вызванный мутациями в гене *WAS*, кодирующем WASP — белок, играющий ключевую роль в полимеризации актина и формировании цитоскелета гемопоэтических клеток. Одним из симптомов заболевания является тромбоцитопения с малым размером тромбоцитов, однако ее причины остаются невыясненными. В данной работе представлено исследования количества, морфологии и распределения по стадиям созревания мегакариоцитов (МК) у пациентов с СВО и здоровых доноров. Было также изучено влияния препарата Энплейт (Ромиплостим) у пациентов с СВО на мегакариоцитарный росток.

Цель работы. Исследование морфологии мегакариоцитарного ростка у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича при помощи клеточного биочипа до и после применения ромиплостима.

Материалы и методы. В работе использовали пунктаты костного мозга (КМ) 24 пациентов с СВО и 21 здорового индивидуума (донора), полученные в процессе сбора КМ для проведения трансплантации. Для морфологического исследования мегакариоцитов (МК) были изготовлены биочипы с иммобилизованным монафрамом (Fab фрагментом анти-CD41a) и анти-CD45RA.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения мегакариоцитов по стадиям созревания показал, что среди МК здоровых доноров и пациентов с СВО, получающих ромиплостим, преобладают мегакариобласты, тогда как у пациентов с СВО, не получавших ромиплостим, преобладают зрелые мекакариоциты. Доля мегакариобластов и зрелых мегакариоцитов у пациентов с СВО, получающих и не получающих ромиплостим, значимо различаются. Среди МК пациентов с СВО встречаются крупные мегакариобласты и зрелые мегакариоциты небольшого диаметра, однако ширина распределения каждой из стадий созревания мегакариоцитов по размеру для здоровых доноров и пациентов с СВО значимо не различались. У двух пациентов с мутациями WASP Val75Met и Arg138Gln наблюдались микромегакариоциты.

Заключение. У пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича размеры МК на разных стадиях значимо не отличаются от МК здоровых доноров на соответствующих стадиях зрелости. У пациентов с СВО, не получающих ромиплостим, преобладают зрелые МК. Применение ромиплостима приводит к уменьшению доли зрелых МК, возможно, за счет стимуляции образования протромбоцитов, а распределение МК по стадиям созревания приближается к распределению МК у здоровых доноров.
Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 20-015-00218.

Хайретдинов Р. К., Давыдкин И. Л., Кривова С. П., Данилова О. Е., Осадчук А. М., Кузьмина Т. П.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ ПАРВОВИРУСНО-АССОЦИРОВАННОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Причины анемий при ВИЧ-инфекции могут быть дефицит железа и витамина B_{12}, оппортунистические инфекции, парвовирусная инфекция B_{19}, хронический воспалительный процесс, кровотечения и применение зидовудина. Парвовирус B_{19} размножается в эритроидных клетках-предшественниках и вызывает их гибель, при этом появляется красноклеточная аплазия. Отсутствие выработки нейтрализующих антител после инфицирования вирусом B_{19} у лиц с иммунодефицитом может привести к стойкой виремии и хронической инфекции. Диагноз устанавливается при следующих критериях: наличии аплазии эритроидного ростка при биопсии костного мозга; позитивности сыворотки крови или костного мозга на ДНК B_{19} методами ПЦР или точечной гибридизации. Серологические исследования для постановки диагноза у данных пациентов ненадежны, поскольку в связи с иммунодефицитом у них часто отсутствуют IgM и IgG антитела к B_{19}.

Цель работы. Оценка эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов при парвовирусно-ассоциированной красноклеточной аплазии на фоне ВИЧ-инфекции

Материалы и методы. Нами обследованы 12 больных ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ, у которых наблюдалась тяжелая нормоцитарная анемия с ретикулоцитопенией. При исследовании миелограммы диагностирована мегалобластная анемия (5 пациентов) и парциальная красноклеточная аплазия (7 пациентов).

Результаты и обсуждение. Методом ПЦР клеток костного мозга у больных парциально клеточной аплазией был выявлен парвовирус

B19. Данным пациентам в течение трех дней проводилась терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 2 г/л. В результате данной терапии у 71% больных (n=5) увеличился уровень гемоглобина до 110–100 г/л, у 29% (n=2) отмечено повышение гемоглобина только на 10–12 г/л (до 75–80 г/л). Необходимо отметить, что пациенты, недостаточно хорошо ответившие на терапию иммуноглобулинами, имели концентрацию CD4 <100×10^9/л. Это потребовало повторного введения препарата через 2 недели, после чего была отмечена нормализация гемоглобина.

Заключение. При обнаружении у ВИЧ-инфицированных больных необъяснимой нормоцитарной анемии с ретикулоцитопенией без нарушения функции почек рекомендовано исследование сыворотки крови и клеток костного мозга на парвовирус B_{19} и дальнейшее лечение иммуноглобулинами.

Хватов В.Б.[1], Макаров М.С.[1], Высочин И.В.[1], Боровкова Н.В., Дегтяренко К.М.[1], Берковский А.Л.[2]

ОЦЕНКА КЛЕТОЧНЫХ И ПЛАЗМЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ ГЕМОСТАЗА В ТРОМБОКОНЦЕНТРАТАХ КОРОТКОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО КРИОХРАНЕНИЯ

[1]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского разработана и внедрена в практику оригинальная методика криохранения тромбоцитов человека (Патенты РФ № 2623081, 2623083, 2623864). Криоконсервированные тромбоциты сохраняют свой морфофункциональный статус и являются эффективными для купирования кровотечений. Тромбоцитные концентраты (ТК), подготовленные для криохранения, представляют собой бинарную систему, которая включает тромбоцит-насыщенную фракцию и бесклеточную плазму. Для оценки качества конечного продукта актуальным является не только анализ тромбоцитов, но и исследование активности плазменных факторов.

Цель работы. Исследовать активность клеточных и плазменных факторов гемостаза в ТК до и после криоконсервирования.

Материалы и методы. В работе исследовали ТК короткого хранения (31 доза) и криоконсервированные ТК (крио-ТК) после разморозки (55 доз). Короткое хранение ТК проводили при 20–22 °С в течение 1–5 суток при постоянном помешивании. Для криохранения отбирали ТК, хранившиеся при 20–22 °С в течение 1–5 суток. Оценку общего числа биологически полноценных тромбоцитов с гранулами в ТК (10^9/л) проводили с помощью оригинального метода (Патент РФ № 2485502). Активность фактора VIII определяли с помощью клоттингового метода, разработанного НПО «Ренам». В норме активность фактора VIII варьирует от 70 до 150%. Определение концентрации фибриногена проводили с использованием медицинского изделия для диагностики «Фибриноген-тест» производства НПО «Ренам». В норме концентрация фибриногена в плазме варьирует от 2 до 4 г/л. Для оценки различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия значений считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В ТК 1-х суток хранения активность фактора VIII составила 134±20%, в ТК 2–3 суток хранения — 120±20%, в ТК 4–5 суток хранения — 81±13% (p<0,05). Таким образом, в процессе короткого хранения активность фактора VIII постепенно снижалась, оставаясь при этом в пределах нормы на всех стадиях исследования. Уровень фибриногена в ТК соответствовал норме в течение всего срока короткого хранения. В то же время общее содержание тромбоцитов с гранулами в ТК через 1 сутки хранения составляло в среднем (127±18)×10^9/л, через 2 суток — (108±18)×10^9, после чего наблюдалось резкое падение этого параметра. В результате через 5 суток хранения ТК при 20–22°С число тромбоцитов с гранулами составляло всего лишь (3±2)×10^9/л. В плазме крио-ТК, полученных из ТК 1-х суток хранения, активность фактора VIII составила 84±38% (p<0,05). Если срок хранения исходных ТК составлял 2–5 суток, активность фактора VIII в крио-ТК была достоверно ниже нормы (p<0,05) и не превышала 70%. Уровень фибриногена в плазме крио-ТК составлял 2,7±0,5 г/л, если ТК до заморозки хранились 1 сутки, и 2,3±0,5 г/л, если ТК хранились в течение 2–5 суток при 20–22 °С. Таким образом, срок короткого хранения ТК значимо не влиял на концентрацию фибриногена в плазме конечных крио-ТК. Напротив, качество тромбоцитов крио-ТК заметно отличалось в зависимости от срока короткого хранения ТК. Так, в крио-ТК, полученных из ТК 1–2-х суток хранения, общее содержание тромбоцитов с гранулами составило (107±24)×10^9/л, в крио-ТК, полученных из ТК 3–4-х суток хранения — (31±7)×10^9/л.

Заключение. Короткое хранение ТК постепенно снижало активность фактора VIII и не влияло на концентрацию фибриногена на фоне резкого снижения качества тромбоцитов после 2 суток хранения. В плазме крио-ТК активность фактора VIII достоверно снижена по сравнению с ТК короткого хранения. Крио-ТК, полученные из ТК 1 суток хранения, имеют нормальную активность фактора VIII. Уровень фибриногена в плазме крио-ТК после криохранения значимо не изменялся. Криоконсервирование ТК 1–2 суток хранения позволяет сохранить значительную часть тромбоцитов с гранулами.

Хмелевская А. А., Шитиков С. А., Романюк Д. С., Быкова Н. А., Звягин И. В., Ефимов Г. А.

ВЫЯВЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕРЕЗ АНАЛИЗ РЕПЕРТУАРА Т-ЛИМФОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) используется для лечения лейкозов. Реакция «трансплантат против хозяина» — частое осложнение алло-ТГСК, развивающееся в результате иммунного распознавания Т-клетками донора тканей реципиента. Минорные антигены гистосовместмости (МАГ) HA-1 и HA-2 были определены как мишени для Т-клеточного ответа у пациентов после алло-ТГСК. Однако, так как иммунный ответ развивается не во всех случаях генетического несовпадения, детекция иммунного ответа более релевантна для предсказания исхода трансплантации. Современные методы позволяют предсказать специфичность Т-клеточных рецепторов (ТКР) на основании его сходства с последовательностью с уже известной специфичностью, что может быть использовано для выявления предполагаемой мишени иммунного ответа.

Цель работы. Разработать метод детекции аллогенного иммунного ответа и определения его мишеней через анализ данных секвенирования репертуаров ТКР пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Генотипирование доноров и пациентов на наличие однонуклеотидных полиморфизмов, приводящих к появлению МАГ HA-1 и HA-2, было проведено при помощи ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных праймеров по ранее описанному протоколу (Romaniuk et al., 2019). Секвенирование репертуара ТКР проводилось на платформе Illumina. Анализ полученных данных проводился с помощью биоинформатических программ: MIGEC (Shugay M et al., 2014), MiXCR (Bolotin et al., 2015), VDJtools (Shugay M et al., 2015). Между аминокислотными последовательностями ТКР одной специфичности было рассчитано расстояние Левенштейна (минимальное количество замен и инделов для преобразования одной последовательности в другую). При помощи алгоритма VDJmatch был проведен поиск в репертуарах пациентов последовательностей ТКР, отличающихся от базы данных МАГ-специфичных ТКР на заданное количество замен и инделов.

Результаты и обсуждение. В исследование вошли 14 пациентов после алло-ТГСК. 8 и 3 из них было детектировано генетическое несоответствие с донором по МАГ HA-1 и HA-2 соответственно. Для каждого пациента были получены репертуары альфа- и бета-цепей ТКР. Для поиска клонов, распознающих МАГ HA-1 и HA-2, использовалась ранее собранная база данных из 287 последовательностей ТКР, специфичных к этим антигенам. Выявлялось общее количество клонов, гомоло-

гичных к аннотированным в базе данных и степень их сходства между собой. В качестве группы сравнения выступали пациенты без иммуногенного несовпадения по этому МАГ. У 2 пациентов с иммуногенным несовпадением по HA-2 и 1 пациента с несовпадением по HA-1 было показано значимое повышение количества клонов, специфичных к этим МАГ по сравнению с контролем (рис. 1), что свидетельствует о развитии у них иммунного ответа на эти антигены.

Заключение. Было показано значимо повышенное число ТКР, распознающих МАГ HA-1 и HA-2 у части пациентов с иммуногенными несовпадением по этим антигенам. Таким образом, были определены предполагаемые антигены-мишени иммунного ответа у пациентов после алло-ТГСК. Полученные данные могут использоваться для прогноза исхода трансплантации и выбора терапии.

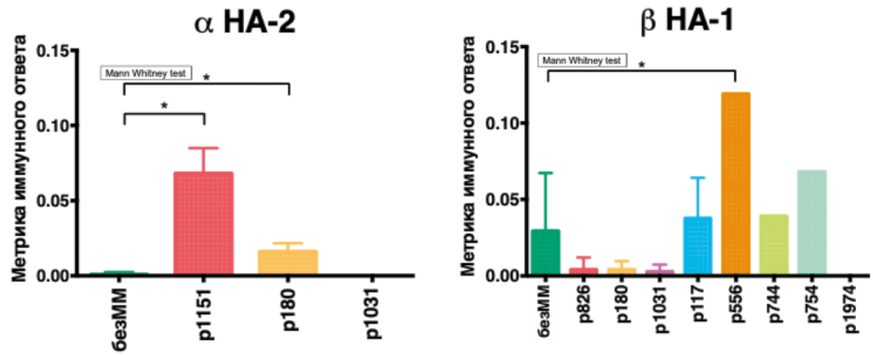


Рис.1. Метрика иммунного ответа у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от наличия/отсутствия иммуногенного несовпадения по МАГ HA-1 и HA-2, рассчитанная на основании количества ТКР, распознающих данные МАГ согласно тотальному секвенированию репертуара ТКР. Репертуары пациентов без иммуногенного несоответствия объединены в одну группу (безММ), репертуары пациентов с иммуногенным несоответствием анализировались индивидуально (в повторностях). Для МАГ HA-1 и HA-2 детекция проводилась по гомологии бета- и альфа-цепи, соответственно

Хоржевский В. А., Гаппоев С. В., Гаркуша Т. А.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИ ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ЭКСПРЕССИИ КАЛЬРЕТИКУЛИНА ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро»

Введение. Соматическая мутация гена кальретикулина при Ph-негативных миелопролиферативных неоплазиях (далее — МПН), наряду с мутацией гена *JAK2*, является основополагающей мутацией, обеспечивающей формирование опухолевого клона при эссенциальной тромбоцитемии (далее — ЭТ) и первичном миелофиброзе (далее — ПМФ). В последнее десятилетие появились работы, направленные на разработку иммуногистохимического (далее — ИГХ) метода верификации случаев заболеваний с CALRET-мутацией. В настоящее время отсутствуют работы, направленные на оценку характера экспрессии кальретикулина при ИГХ-исследовании.

Цель работы. Оценить характеристики иммуногистохимически определяемой экспрессии *CAL2* в группе пациентов с МПН.

Материалы и методы. Исследованию подлежали трепанобиоптаты костного мозга подвздошной кости пациентов с диагнозами ЭТ и ПМФ. Количество исследованных случаев — 201. ИГХ-исследование проводилось с использованием моноклонального мышиного антитела DIA-CAL-250 — anti-Mutaded Calriticulin, клон CAL2 (Dianova) в разведении 1:40 (время инкубации 15 минут), системы детекции UltraView Ventana. Оценка окраски клеток проводилась по параметрам интенсивности (слабая, умеренная, интенсивная). Статистическая оценка проводилась с применением U-критерия Манна–Уитни и критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. Экспрессия *CAL2* обнаружена в 10 случаях ПМФ; только в 4-х случаях (40%) отмечалась экспрессия в 100% мегакариоцитов (далее — МЦ) образца. В остальных 6-ти образцах обнаруживались МЦ, не экспрессирующие *CAL2* (Me = 22,2%, 25‰=10,5, 75‰=34,3). При ЭТ в 2-х случаях из 17 (11,8%), 100% МЦ экспрессировали CAL2. В оставшихся 15 случаях медиана долей *CAL2*-негативных МЦ, составила 42,18% (25‰=17,87, 75‰=59,66). Несмотря на имеющиеся отличия величин, показателей в различных группах, выявить статистически значимых отличий не удалось. Межгрупповой сравнительный анализ не выявил различий по уровню умеренной и слабой экспрессии *CAL2* между ЭТ и ПМФ. Сравнение групп по показателю интенсивности экспрессии выявил межгрупповые отличия ($p<0,05$) с преобладанием при ПМФ МЦ с интенсивной экспрессией *CAL2* в сравнении с ЭТ. При ПМФ отмечалось значимое преобладание МЦ с умеренной и выраженной экспрессией CAL2 в сравнении с ЭТ. Выявлено преобладание среди выражено экспрессирующих мегакариоцитов мелких дисморфных форм. Преобладание дисморфных форм МЦ при ПМФ стало фактором обнаруженных межгрупповых различий. Проведенное нами исследование позволяет утверждать, что ИГХ-определяемая экспрессия кальретикулина носит крайне гетерогенный характер независимо от типа МПН. Во всех случаях обнаруживались МЦ без визуально верифицируемой экспрессии. Обнаружено преобладание МЦ с выраженной-умеренной экспрессией *CAL2* при ПМФ в сравнении с ЭТ.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлены различия в экспрессии *CAL2* при ЭТ и ПМФ со значимым преобладанием МЦ с выраженной и умеренной экспрессией при ПМФ. Обнаружен повышенный уровень экспрессии *CAL2* в дисморфных МЦ в сравнении с другими атипичными формами.

Хрущев С. О., Королева О. М., Выборных Д. Э., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СУБЪЕКТИВНОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАННИХ ЭТАПАХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Введение. Совершенствование методов лечения онкогематологических заболеваний позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и посттрансплантационный период сопряжены с рядом осложнений и побочных эффектов. В таких условиях особенно актуальным становится вопрос качества жизни и выявления переменных с ним связанных.

Цель работы. Анализ взаимосвязей переменных репрезентации болезни/лечения и субъективного качества жизни у пациентов с острым лейкозом после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 98 пациентов с острым лейкозом после алло-ТГСК (острый миелобластный лейкоз (62,0%), острый миеломонобластный лейкоз (16,3%), острый лимфобластный лейкоз (21,4%), возраст (36±12,1, м=47, ж =61). Для оценки качества жизни использовался краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF, 1996), опросник восприятия болезни/лечения и опросник когнитивных представлений о теле и здоровье. Статистическая обработка производилась с помощью программы SPSS с применением множественного регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. По данным множественной регрессии (коэффициент бета) физическое качество жизни связано с внутренним локусом контроля лечения (-0,577), личным контролем болезни (-0,571) и эмоциональными репрезентациями (-0,411). Психологическое качество жизни связано с автономностью в лечении (-0,333), цикличностью (-0,398) и личным контролем болезни (-0,659). Социальное качество жизни связано с цикличностью (0,604) / хроническим течением болезни (-0,399). Экологическое качество жизни связано с автономными сенсациями (-0,449).

Заключение. Субъективное качество жизни представляет собой многомерный конструкт, где функционирование каждого из элементов обеспечивается взаимосвязями с особенностями репрезентации болезни и лечения. Внутренняя картина болезни и лечения могут быть нозологически специфическими, в связи с чем целесообразно разрабатывать индивидуальные программы психосоциальной реабилитации с учетом клинических особенностей течения заболевания и субъективных представлений пациента о болезни и ее лечении. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125/19.

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Менделеева Л. П.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО КЛОНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. AL-амилоидоз относится к плазмоклеточным опухолям костного мозга. Субстратом данного заболевания являются аберрантные плазматические клетки (ПК) костного мозга. Биологические характеристики плазматического клона при AL-амилоидозе изучены плохо, что во многом обусловлено малым числом ПК в костном мозге.

Цель работы. Охарактеризовать иммунофенотип ПК у пациентов AL-амилоидозом и сопоставить полученные данные со степенью гематологического ответа на индукционную терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 15 больных первичным амилоидозом, медиана возраста составила 56 лет (44–71 год). Диагноз установлен на основании международных критериев. Иммунофенотип ПК в костном мозге определяли на 6-цветном проточном цитофлуориметре BDFACSCantoII (Becton Dickinson). Клетки экспрессирующие CD138, CD38 были гейтированы как ПК. На них определялась экспрессия антигенов CD45, CD56, CD27, CD117, CD81, CD19 для детекции аберрантных ПК. Всем пациентам проводилась индукционная терапия по программе бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон. Ответ на терапию оценивался на основании установленных критериев.

Результаты и обсуждение. Медиана количества ПК в миелограмме составила 4,3% (0,4–11,2%). Доля аберрантных ПК составила 1,2% (0,028–6,4%) от всех клеток костного мозга и 75,5% (17,5–99,34%) от ПК. Аберрантные ПК характеризовались гетерогенностью экспрессии определяемых маркеров. В частности, экспрессия CD19 отсутствовала у 12 (86%) больных, аберрантность по маркеру CD45 установлена у 12 (86%) пациентов. Отсутствие экспрессии CD27 было зарегистрировано в 5 (63%) случаев, CD81 — у 8 (62%) пациентов, аберрантность экспрессии CD56 у 10 (67%) и CD117 у 4 (50%) наблюдаемых. У 6 (40%) пациентов было выделено два различных аберрантных субклона ПК. Первый субклон характеризовался отсутствием экспрессии CD56 при различной комбинации остальных маркеров. Разница между двумя популяциями аберрантных ПК в среднем составила 25% (0,7–48,9) (табл. 1). Полная ремиссия была достигнута у 5 (33%) пациентов, МРБ негативность у двух из них. У 1 (7%) больного достигнута очень хорошая частичная ремиссия заболевания.5 (33%) пациентов в связи с недостаточным гематологическим ответом были переведены на вторую линию терапии.4 (27%) больных продолжают терапию первой линии по настоящее время. Из 6 пациентов с двумя субклонами ПК у 4-х больных после проведенной терапии оставался один субклон. Редуцированный субклон отличался от сохраняющегося отсутствием экспрессии CD56 при наличии других аберрантных маркеров. В двух случаях, когда после терапии сохранялось два клона, уменьшилась только одна популяция ПК с отсутствием экспрессии CD81 (табл. 2).

Заключение. В обследуемой популяции больных AL-амилоидозом количество ПК в костном мозге соответствовало критериям моноклональной гаммапатии. Медиана числа аберрантных ПК составила 1,2% от всех клеток костного мозга и 75,5% от ПК. Отмечалась фенотипическая гетерогенность аберрантных ПК, наиболее частыми маркерами аберрантности были CD19 и CD45. В 40% случаев можно было выделить два субклона с различной комбинацией маркеров аберрантности. Значение иммунофенотипа ПК как предиктора ответа на циторедуктивную терапию требует дальнейших исследований.

Таблица №1. Фенотипические различия субклонов аберрантных плазматических клеток

	Число аберр кл-к от ПК, %	CD138	CD38	CD45	CD19	CD56	CD27	CD117	CD81
Первая популяция	20,7	+/-	+/-	–/+	-	+	dim	+	-
	33	+/-	+/-	-	-	-	-	+	-
	63,5	dim	dim	-	-	+	dim	-	-
	69	dim	+	-	-	-	-	-	+
	42,78	dim	dim	dim	-	–/+			+/-
	27	+	+	–/+	-	+			dim
	77,24	+	dim	dim	-	+			-
	33	dim	+	–/+	-	+			+/-
	91,75	+	+	-	-	+/-			–/+
	84,6	+	+	+		+			
	69	+	+	-	-	-			-
	86,5	+	+	-	-	-	-	+	-
	92,2	+	dim		-	-	+	-	+/-
	92,88	+	+	-	+/-	+/-	+	+/-	

	Число аберр кл-к от ПК, %	CD138	CD38	CD45	CD19	CD56	CD27	CD117	CD81	Число аберр кл-к от ПК, %	Число аберр, от всех, %
Вторая популяция	21,4	+	dim	-	-	-	dim	+/-	-	42,1	0,13
	42	+/-	+/-	-	+	-	-	+/-	+	75	0,34
	14,17	dim	dim	-	-	-	dim	-	-	77,67	1,3
	24,35	+/-	+	-	-	-	+/-	-	-	93,7	0,28
										42,78	0,028
	44,8	+	+	–/+	-	-			–/+	71,99	1,65
										86,89	0,52
	62,12	dim	+	–/+	-	-			+/-	96,08	1,674
	95	dim	dim	-	-	-	–/+	-	-	95	0,379
										91,72	0,85
										84,6	0,21
										69	0,18
										86,5	0,21
										92,2	6,4
										92,88	2,66

	характерно для аберритной ПК
+	яркая экспрессия антигена
+/-	положительная/слабая экспрессия
–/+	слабая /положительная экспрессия
–	слабая экспрессия или полное отсутсвие экспрессии антигена
	исследование не проводилось

Таблица №2. Характеристика иммунофенотипа аберрантных плазматических клеток после терапии

		Число аберр кл-к от ПК, %	CD138	CD38	CD45	CD19	CD56	CD27	CD117	CD81
Первая популяция	Дебют	20,7	+/-	+/-	–/+	-	+	dim	+	-
	После лечения	22,4	+/-	dim	-	-	-	+	-	-
	Дебют	33	+/-	+/-	-	-	-	-	+	-
	После лечения	21,5	+/-	+	-	-	-			-
	Дебют	63,5	dim	dim	-	-	+	dim	-	-
	После лечения	28	dim	dim		-	+	dim		-
	Дебют	69	dim	+	-	-	-	-	-	+
	После лечения	53	+	+	-	-	-	+/-	–/+	+/-
	Дебют	27	+	+	–/+	-	+			dim
	После лечения		МРБ -							
	Дебют	33	dim	+	–/+	-	+			+/-
	После лечения	2,1	dim	dim	-	-	+/-			+/-

	Число аберр кл-к от ПК, %	CD138	CD38	CD45	CD19	CD56	CD27	CD117	CD81
Вторая популяция	21,4	+	dim		-	-	dim	+/-	
	0								
	42	+/-	+/-	-	+	-	-	+/-	+
	44	+/-	+	-	+	-			+
	14,17	dim	dim	-	-	-	dim	-	-
	13	dim	dim		-	-	dim		-
	24,35	+/-	+	-	-	-	+/-	-	-
	0								
	44,8	+	+	–/+	-	-			–/+
	МРБ -								
	62,12	dim	+	–/+	-	-			+/-
	0								

	характерно для аберритной ПК
+	яркая экспрессия антигена
+/-	положительная/слабая экспрессия
–/+	слабая /положительная экспрессия
–	слабая экспрессия или полное отсутсвие экспрессии антигена
	исследование не проводилось

Цветаева Н. В., Авербух О. М., Никулина О. Ф., Феоктистова Е. П., Васильченкова П. И., Чавынчак Р. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕДУЦИРОВАННЫХ ДОЗ РИТУКСИМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Термин «аутоиммунная гемолитическая анемия» (АИГА) объединяет гетерогенную группу заболеваний и синдромов, обусловленных выработкой аутоантител против собственных эритроцитов. В 30% случаев АИГА резистентна к стандартной иммуносупрессивной терапии. У 45–85% больных с резистентной АИГА гемолиз удается подавить ритуксимабом, оптимальный дозовый режим введения которого не разработан. Как правило, используются дозы, указанные в инструкции по применению препарата у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (375 мг/м^2/день).

Цель работы. Оценить эффективность редуцированных доз ритуксимаба в лечении больных с первично-резистентными формами АИГА.

Материалы и методы. Исследования проведены у 47 больных с АИГА от 17 до 78 лет (медиана — 49 лет). В соответствии с характеристикой аутоантител, пациенты были разделены на 2 группы: АИГА с тепловыми аглютининами — 32 (68%) больных и АИГА с холодовыми аутоагглютининами (титр — 1:512 — l: 64 000) или со смешанным типом антител — 15 (32%) больных. К началу лечения ритуксимабом все больные с тепловой АИГА имели резистентность к 2–3-й линиям терапии. У больных с холодовой АИГА и со смешанным типом антител ритуксимаб использовали в качестве второй линии терапии (после неэффективных глюкокортикоидов). Продолжительность заболевания варьировала от 2 до 76 месяцев (медиана — 26 мес). Ритуксимаб вводили в фиксированной дозе 500 мг/день с интервалом 7 дней. Количество введений определяли в соответствии с количеством CD19+/CD20+ В-лф в крови на 6–7-й день после первого введения ритуксимаба. При снижении количества CD19+/CD20+ В-лф менее 0,5% курс ограничивали двумя введениями препарата (в 1-й и 8-й дни); при количестве В-лф более 0,5% ритуксимаб вводили 4 раза с интервалом 7 дней. Эффективность лечения оценивали по динамике показателей гемоглобина, ретикулоцитов, фракций ретикулоцитов, непрямого билирубина и гаптоглобина.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия АИГА достигнута у 26 (55%) больных (Hb >120г/л, ретикулоциты <2%, IRF, непрямой билирубин — норма); частичная — у 19 (40%); не достигнута — у 2 больных. Наиболее продолжительный ответ на ритуксимаб наблюдали у 6 больных с тепловой АИГА, у которых ранее была проведена спленэктомия. Период времени от введения ритуксимаба до развития ремиссии составил в среднем 48 дней. Продолжительность ремиссии варьировала от 3 до 62 месяцев (медиана — 21 мес). При рецидиве гемолиза ритуксимаб вводили в том же режиме с достижением повторного ответа, продолжительность которого увеличивалась до 12–30 месяцев. В промежутках между курсами иммуносупрессивная терапия не проводилась. У 15 больных провели от 2 до 4 курсов лечения; безрецидивный период у данных больных составил от 2 до 10 лет наблюдения.

Заключение. Результаты предварительного анализа свидетельствуют об эффективности редуцированных доз ритуксимаба в лечении пациентов с резистентными формами АИГА и о возможности применения ритуксимаба в качестве первой линии терапии АИГА с холодовыми агглютининами и АИГА со смешанным типом аутоантител.

Цветков Н. Ю., Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Самородова И. А., Моисеев И. С., Смирнова А. Г., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Бейнарович А. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ГЛАСДЕГИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) — это гетерогенная группа гематологических злокачественных новообразований, поражающая в основном людей старше 70 лет. Отсутствие эффективных препаратов при ОМЛ и МДС побуждает к поиску новых веществ и подходов, и в настоящее время проводится несколько соответствующих клинических испытаний. Предпочтение отдается таргетным препаратам, учитывающим новые данные о патогенезе этих миелоидных опухолей. Гласдегиб — препарат направленного действия, нарушающий связь злокачественных клеток с клетками опухолевого микроокружения посредством ингибирования Hedgehog-пути внутриклеточного сигналинга.

Цель работы. Оценка эффективности терапии гласдегибом у пациентов с МДС и ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 35 пациентов (13 мужчин, 22 женщины), среди них 30 пациентов с ОМЛ и 5 пациентов с МДС с избытком бластов. Медиана возраста 64 года (25–83). Трое пациентов получали гласдегиб после аллогенной ТГСК. При стратификации цитогенетического риска по ELN для ОМЛ и IPSS для МДС 3 пациентов соответствовали низкому риску, 19 — промежуточному, 13 — высокому. У 4 пациентов гласдегиб использовался в первой линии терапии, остальные пациенты получали химиотерапию на предшествующих этапах, из них 7 — в комбинации с гипометилирующими препаратами. Медиана наблюдения составила 3 месяца (0,5–13). У 31 пациента гласдегиб комбинировался с химиотерапией, у 4 пациентов — с гипометилирующими препаратами. Гласдегиб принимался в дозе 100 мг в сутки в постоянном режиме 28-дневными курсами. Медиана количества курсов составила 1 (1–6).

Результаты и обсуждение. Медиана общей выживаемости составила 3 месяца. Одному пациенту после терапии была выполнена аллогенная ТГСК. Общая частота ответов составила 28,5%. Практически у всех пациентов наблюдалась гематологическая токсичность во время терапии, значимой негематологической токсичности не наблюдалось.

Заключение. Гласдегиб показал хорошую переносимость в группе пациентов с ОМЛ и МДС. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения оптимальных сроков и режимов терапии, а также целевой популяции пациентов.

Цветков Н. Ю., Моисеев И. С., Гусак А. А., Байков В. В., Морозова Е. В., Афанасьев Б. В.

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В КОСТНОМ МОЗГЕ КАК ПРЕДИКТОР КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови, в основе которых лежат соматические мутации различных генов и/или эпигенетической регуляции, индуцированной нарушением микроокружения, а также нарушения в иммунной системе противоопухолевого надзора. Идея использования ингибиторов иммунных контрольных точек при МДС подтверждается имеющимися данными о патогенезе МДС. В нашем исследовании мы провели ретроспективный одноцентровой анализ пациентов с МДС путем оценки экспрессии

различных молекул иммунных контрольных точек в биопсиях костного мозга.

Цель работы. Оценить прогностическое значение молекул иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Galectin- 9, TIM-3, CD80 у пациентов с МДС.

Материалы и методы. Мы включили взрослых пациентов с подтвержденным МДС, поступавших в наш центр в период с 2003 по 2018 год. Была собрана информация о 55 взрослых пациентах с МДС. 23 пациента прошли аллогенную трансплантацию костного мозга. 27 пациентов имели высокий или очень высокий риск по шкале IPSS-R. Медиана наблюдения составила 900 дней. Была разработана методика выявления экспрессии следующих антигенов: PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Galectin-9, TIM-3, CD80. Была проанализирована связь уровня экспрессии и клинических результатов. Были оценены такие клинические переменные, как 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость и время до прогрессирования. Мы выполнили однофакторный анализ, чтобы выяснить связь между общим уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек и возрастом, баллами IPSS/WPSS/IPSS-R, показателями крови и бластов, зависимостью от переливаний крови. Статистические данные были рассчитаны с использованием программного обеспечения SAS 9.4, значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Исследование выполнялось в рамках гранта РНФ № 17-75-20145.

Результаты и обсуждение. Интенсивная экспрессия TIM-3 наблюдалась в 100% случаев. Кроме того, в большинстве случаев умеренная экспрессия Gal-9 наблюдалась на многих клетках. Мы наблюдали значительную связь между уровнем экспрессии CD80 и 3-летним временем до прогрессирования. При 3-летнем наблюдении прогрессировало 72,9% пациентов с уровнем CD80 более 1 балла, в то время как у пациентов с уровнем CD80 менее 1 балла прогрессирование наблюдалось только в 52,1% случаев (p=0,04). Похожее наблюдение было проведено с общим уровнем экспрессии лигандов (PD-L2, CD80, PD-L1, Gal-9) молекул иммунных контрольных точек — при 3-летнем наблюдении прогрессировали 67,2% пациентов с уровнем экспрессии лигандов молекул иммунных контрольных точек более 1,5 балла, в то время как только у 33,3% пациентов с экспрессией лигандов молекул иммунных контрольных точек менее 1,5 балла наблюдалось прогрессирование заболевания (p=0,059).

Заключение. Наше исследование подчеркнуло потенциальную роль молекул иммунных контрольных точек в патогенезе МДС и необходимость дальнейших исследований различных ингибиторов молекул иммунных контрольных точек.

Цопова И. А., Кузьменко Е. Г.

В-ХЛЛ: СТРУКТУРА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В КЫРГЫЗСТАНЕ

Кыргызский государственный медицинский институт повышения квалификации и переподготовки кадров; Национальный центр онкологии и гематологии; МЦ «Юнимедклиник»

Введение. В структуре впервые диагностированных гемобластозов В-ХЛЛ занимает около 25%. Несмотря на то что в современных условиях отмечается значительный прогресс в терапии В- ХЛЛ, это заболевание остается неизлечимым, а целью лечения является увеличение доли общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Цель работы. Проанализировать динамику заболеваемости, распространенности и смертности от В-ХЛЛ населения Кыргызстана, а также получить сведения об эффективности используемых в регионе протоколов терапии.

Материалы и методы. С 2012 по 2016 г. в реестр больных В-ХЛЛ НЦОиГ включено 256 человек. Диагноз В-ХЛЛ устанавливали на основании наличия в гемограмме >50,0×10^9/л лимфоцитов с фенотипом, характерным для классического ХЛЛ CD 19, 20, 79b в сочетании с CD 5, 23. Проводили стандартный биохимический скрининг, избирательно цитогенетическое (в т. ч. FISH на del(17)p, мутации Ig VH и TP53) исследование. Пациенты были разделены на две группы: I — мужчины (IМ) и женщины (IЖ) до 60 лет и II — мужчины (IIМ) и женщины (IIЖ) старше 60 лет. Протоколы терапии, используемые в лечении-FCR, FC, монотерапия лейкераном и циклофосфаном.

Результаты и обсуждение. Среди впервые заболевших В-ХЛЛ 35,6% составили лица II группы, медиана их возраста (60 лет и старше), из них IIМ — 61,2% IIЖ — 38,7%, возрастная структура женщин представлена более старшими возрастами (67–72 года), чем у мужчин. В группе I медиана возраста 58 лет. За анализируемый период при сравнении с 2000–2012 г. отмечается общая тенденция к увеличению уровня заболеваемости В-ХЛЛ, но различия статистически не значимы (R 2 =0,1281). Средний возраст умерших от В-ХЛЛ имел устойчивую тенденцию к росту и составил 62 года, медиана 60 лет (48–82), что может свидетельствовать об увеличении продолжительности жизни больных и позитивных результатах лечения. Максимальные уровни смертности — в возрасте 80 лет и старше у мужчин и женщин. Оптимистичные результаты лечения были в группе IЖ в стадии В по Binet, где при достижении полной или частичной ремиссии после применения схемы FC в качестве первой линии терапии ОВ составила 40 месяцев, ВБП — 16 месяцев. У 10% представителей группы IМ было отмечено прогрессирование заболевания, и ВБП составила 9 месяцев. Пациенты группы II на момент диагностирования заболевания имели стадию В по Binet и у 30% наблюдалось прогрессирование В-ХЛЛ через 6 месяцев. 70% пациентов в качестве терапии первой линии использовали протокол монотерапия лейкераном и циклофосфаном, 20% пролечены по схеме FC, 10% — FCR.

Заключение. Для Кыргызстана эффективен протокол FC в лечении В-ХЛЛ, который экономически более доступен. На длительность ОВ и ВБП влияет выбор терапии, время начала лечения и возраст, коморбидность не является фактором неблагоприятного прогноза. Увеличение ОВ и ВБП статистически значимо в группе пациентов возрастной группы до 60 лет, у них после терапии первой линии достигается ремиссия. В регионе отмечается тенденция к росту заболевания, а средний возраст умерших ниже в сравнении с данными литературных источников.

Цыба Н. Н., Ионова Т. И., Лазарева О. В., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Петрова А. Н., Туркина А. Г., Гармаева Т. Ц., Савченко В. Г.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ-ГЕМАТОЛОГОВ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; Российский университет дружбы народов, Москва; Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ; Санкт-Петербург; Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

Введение. Профессия врача обладает огромной социальной значимостью, однако качество жизни (КЖ) медицинских работников негативно влияют на их здоровье.

Цель работы. Изучение КЖ врачей-гематологов, работающих в разных регионах Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. В исследование включены 104 врача-гематолога (м 16, ж 88) в возрасте 25–70 лет (ср. 40,46±10,62 года), проживающих и работающих в 7 федеральных округах РФ. В соответствии с возрастом врачи распределились следующим образом: 25–34 года: 36 чел., 35–44 года: 33 чел, 45–54 года: 23 чел., ≥55 лет: 12 чел. Для исследования КЖ использовалась русскоязычная версия опросника RAND SF-36, где выделены шкалы: физическое и ролевое физическое функционирование (ФФ, РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Группу сравнения составили условно здоровые респонденты из базы данных популяционного исследования КЖ С.-Петербурга; группа сравнения сопоставима с группой врачей гематологов по полу и возрасту (n=104). Статистический анализ включал парный тест Стюдента / тест Манна Уитни, ANOVA (критерий Краскела–

Уоллиса), метод «обобщенные линейные модели» (Generalized Linear Models, GZLM) и χ^2-тест.

Результаты и обсуждение. В результате исследования были получены max значения показателей КЖ для шкал ФФ (87,7±14,9) и Б (80,8±20,3), min — по шкале Ж (61,4±19,6), ПЗ (63,24±19,1) и ОЗ (65,3±20,7); промежуточные значения — СФ (71,3±21,3), РЭФ (70,0±37,8) и РФФ (76,9±35,5). При сравнении показателей КЖ у врачей-гематологов с показателями КЖ у условно здоровых респондентов отмечены статистически значимые различия между группами по шкалам РЭФ и Б (p=0,026 и p=0,037). У врачей-женщин получены статистически значимо ниже показатели ФФ по сравнению с врачами-мужчинами (86,48 vs 94,69; p=0,042). В группе врачей 55 лет и старше — самые низкие показатели по шкалам ФФ, РФФ и Ж (p≤0,05 по сравнению с группой врачей 25–34 гг.). В то же время наиболее низкие показатели по шкале ОЗ оказались у врачей в возрасте 35–44 года (61,3), p=0,04 по сравнению с группой врачей 25–34 года; и 45–54 года (59,87). Обращают на себя внимание самые низкие показатели ПЗ в группе врачей 35–44 года (57,45); p=0,04 по сравнению с группой врачей 25–34 года.

Заключение. Проведенное исследование КЖ врачей-гематологов выявило самые низкие показатели ПЗ в группе молодых врачей (35–44 года), что в совокупности со сниженными показатями РЭФ у врачей-гематологов могут указывать на наличие негативного эмоционального фона, отрицательно сказывающегося на качестве оказания медицинской помощи и, возможно, являющегося одним из факторов развития синдрома профессионального выгорания. Необходимы комплексные социологические, клинические и санитарно-гигиенические исследования КЖ врачей различных специальностей, что позволит разработать программу повышения КЖ медицинских работников.

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИЕЛОПОЭЗА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) характеризуется нарушениями гистоархитектоники и состава кроветворной ткани, фиброзом стромы костного мозга. Патогномоничными изменениями миелопоэза при ПМФ являются пролиферация и атипия мегакариоцитов и расширение гранулоцитарного ростка. Выполнение аллогенной ТГСК при ПМФ рекомендовано пациентам групп промежуточного и высокого риска (score 2-4) по критериям DIPSS.

Цель работы. Охарактеризовать изменения гистоархитектоники миелопоэза при алло-ТГСК у больных фиброзной стадией первичного миелофиброза в динамике.

Материалы и методы. В группу включены 9 пациентов с установленным диагнозом фиброзной стадии ПМФ, которым была выполнена алло-ТГСК. Гистологическое и гистохимическое исследования проводились на материале трепанобиоптатов костного мозга, выполненных: за 1 месяц до алло-ТГСК (период I, 9 случаев), через 1–3 месяца (период II, 8 случаев), и 4–6 месяцев (период III, 7 случаев) после алло-ТГСК. Соотношение мужчины/женщины 2:1, медиана возраста 41 год (22–58 лет), медиана наблюдения 18 (5–145) месяцев. Все пациенты получали предшествующую циторедуктивную терапию препаратами IFNα/гидроксимочевиной, 6 пациентам в программу терапии был включен руксолитиниб (3–17 месяцев, медиана 5 месяцев).

Результаты и обсуждение. Восстановление ростков миелопоэза имеет очаговый характер, начинается преимущественно в периваскулярных областях, с постепенной колонизацией межтрабекулярных областей. Первым восстанавливается эритроидный росток; гранулоцитарный росток во II и III периодах значительно омоложен, восстановление его клеточности происходит к 6-му месяцу наблюдения. Полноценного восстановления клеточности мегакариоцитарного ростка к 6-му месяцу не происходит (см. табл. 1). В посттрансплантационном периоде отсутствуют признаки атипии мегакариоцитов, скопления эозинофилов; сохраняются черты индуцированной миелодисплазии, восстанавливается структура жировой ткани. У трех пациентов во II периоде донорское кроветворение составляло менее 100% (82–88%), отличий в динамике восстановления кроветворной ткани не обнаружено.

Заключение. Восстановление кроветворной ткани носит мозаичный характер. В посттрансплантационном периоде отсутствуют признаки атипии и пролиферации мегакариоцитов.

Таблица 1. Сравнительная характеристика кроветворной ткани в динамике в сравнении с возрастной нормой

Параметр		Полуколичественная оценка	Период, % случаев		
			I	II	III
Клеточность кроветворной ткани		Повышена	34	0	0
		Норма	0	37,5	14
		Понижена	66	62,5	86
Клеточность ростков миелопоэза	Эритроидный	Расширен	0	12,5	0
		Норма	33	37,5	29
		Сужен	66	50	71
	Гранулоцитарный	Расширен	33	12,5	0
		Норма	0	12,5	43
		Сужен	66	75	57
	Мегакариоцитарный	Расширен	56	0	0
		Норма	11	0	14
		Сужен	33	12,5	43
		Единичные клетки	0	87,5	43
Расположение кроветворной ткани	Периваскулярное	<30%	44	37.5	29
		>30%	56	62.5	71
	Паратрабекулярное	<30%	66	87,5	78
		>30%	33	12,5	22
	Межтрабекулярное	<30%	78	50	43
		>30%	22	50	57
Очаговые скопления эозинофильных гранулоцитов			22	0	0

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л., Судариков А. Б.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА И ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В процессе клональной эволюции первичного миелофиброза (ПМФ) выделяют префиброзную/раннюю и фиброзную стадии. Патогномоничными изменениями при фиброзной стадии ПМФ являются остеосклероз и фиброз стромы костного мозга. Аллогенная ТГСК является единственным радикальным методом лечения первичного миелофиброза.

Цель работы. Охарактеризовать изменения стромы в динамике при алло-ТГСК у больных фиброзной стадией первичного миелофиброза.

Материалы и методы. В группу включены 9 пациентов с установленным диагнозом ПМФ, которым была выполнена алло-ТГСК. Гистологическое и гистохимическое исследования проводились на материале трепанобиоптатов костного мозга, выполненных: за 1 месяц до алло-ТГСК (период I, 9 случаев), через 1–3 месяца (период II, 8 случаев), и 4–6 месяцев (период III, 7 случаев) после алло-ТГСК. Соотношение мужчины/женщины 2:1, медиана возраста 41год (22–58 лет), медиана наблюдения 18 (5–145) месяцев. У 6 пациентов выявлена мутация *JAK2* V617F; у 3 пациентов качественно выявлена мутация *CALR*. Все пациенты получали предшествующую циторедуктивную терапию препаратами IFNα/гидроксимочевиной, 6 пациентам в программу терапии был включен руксолитиниб (3–17 месяцев до выполнения алло-ТГСК, медиана 5 месяцев).

Результаты и обсуждение. В посттрансплантационном периоде отмечается интенсивная резорбция коллагеновых волокон 1-го типа, к 6-му месяцу наблюдения MF-3 не диагностируется. Резорбция ретикулиновых волокон (коллаген 3-го типа) протекает менее интенсивно, к 6-му месяцу наблюдения MF-0 диагностируется в 57% случаев (см. табл. 1). В I периоде остеосклероз обусловлен в равной степени бесклеточным остеоидом, остеоидом с остеоцитами и структурированной новообразованной костью. Костномозговые полости сужены в 56% случаев. В 33% случаев отмечались единичные мелкие фокусы остеобластической реакции. У трех пациентов во II периоде донорское кроветворение составляло менее 100% (82–88%), в этих случаях отмечается менее выраженный регресс миелофиброза и остеосклероза. Во II и III периодах основным субстратом остеосклероза периодах является структурированная новообразованная кость, уменьшается количество остеоида; остеобластическая реакция отмечается соответственно в 75 и 85% случаев; лакунарная резорбция костных балок отмечается в 62,5 и 71,4%.

Заключение. После выполнения алло-ТГСК пациентам с ПМФ в периоде наблюдения до 6 месяцев отмечается интенсивный регресс степени фиброза стромы костного мозга, остеосклероза, признаки ремоделирования костной ткани.

Таблица 1. Сравнительная характеристика степени фиброза стромы костного мозга и остеосклероза в динамике

Период	Фиброз стромы (% случаев)				Остеосклероз (% случаев)			
	MF-0	MF-1	MF-2	MF-3	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
I	0	11	11	78	0	33	22	44
II	25	25	37,5	12,5	37,5	25	25	12,5
III	57	28,6	14,3	0	29	71	0	0

Чеботкевич В. Н., Кулешова А. В., Жернякова А. А., Киселева Е. Е., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Инфекции являются тяжелыми, жизненно опасными осложнениями у больных при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель работы. Изучение частоты и структуры инфекционных осложнений у онкогематологических больных при ТГСК, возможностей их ранней диагностики и терапии.

Материалы и методы. Обследовали 21 больного (8 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 54 до 66 лет, подвергнутых ТГСК. У 18 пациентов была диагностирована множественная миелома (ММ) у одного неходжкинская лимфома (НХЛ), у одного первичный миелофиброз (ПМФ) и у одного — смешанная миелоидная неоплазия (МДС/МПЗ). Девятнадцати больным проводили ауто-ТГСК и двум — алло-ТГСК. Антибактериальную терапию проводили при нейтропении или при наличии лихорадки. Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса: вирусов простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) использовали ПЦР-РВ. Выявление геномов вирусов группы герпеса в крови, а также посевы крови проводили до и через каждые 5 дней после ТГСК. Для бактериологического исследования использовали систему автоматического культивирования BacT/Alert 3D.

Результаты и обсуждение. У 9 из 21 обследованного больного (43%) в крови были выявлены геномы герпесвирусов, из них: в пяти случаях геномы ВЭБ, в четырех ВГЧ-6. В двух случаях в крови были выявлены одновременно геномы двух вирусов, в одном — ВГЧ-6 и ЦМВ; и во втором — ВЭБ и ВГЧ-6. У пациента с диагнозом ПМФ на 27-й день после алло-ТГСК в крови был обнаружен геном ВГЧ-6, который выявлялся в четырех последующих пробах на фоне противовирусного лечения (ацикловир, медовир). На 41-й день после алло-ТГСК из мокроты были выделены *Candida albicans* (сплошной рост). Рентгенологически была выявлена двухсторонняя сегментарная пневмония. В двух случаях из крови были выделены бактерии. В первом случае у больного с диагнозом ММ на 7-й день после ауто-ТГСК из крови был выделен *Enterobacter cloacae*, в этот же день в крови был выявлен геном ЦМВ и на 12-й день ВПГ. Был проведен курс комбинированной антибактериальной терапии, а также проведено противовирусное лечение ацикловиром, валацикловиром. На фоне проводимой комбинированной терапии отмечено улучшение состояния. Во втором случае у пациента с диагнозом МДС/МПЗ на 4-й день после алло-ТГСК в посеве крови выявлена *Stenotrophomonas maltophilia* и через 2 недели в крови выявлен геном ВГЧ-6. Проведен курс антибактериальной терапии и противовирусное лечение ацикловиром, состояние больного улучшилось.

Заключение. В структуре инфекционных осложнений у онкогематологических больных при ТГСК значительную роль играют сочетанные вирусно-бактериальные инфекции. Это требует их постоянного мониторинга с помощью ПЦР-РВ и бактериологических методов. В связи с высоким риском развития системных бактериальных инфекций следует применять антибактериальные препараты широкого спектра действия с последующей коррекцией терапии по результатам бактериологического исследования. При выявлении вирусных инфекций используются противовирусные препараты.

Черняк Е. А., Манн С. Г., Сметанина Н. С.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ДЕФИЦИТОМ ПИРУВАТКИНАЗЫ

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

Введение. Наследственная гемолитическая анемия, вызванная дефицитом пируваткиназы (ДПК) является одной из наиболее часто встречающихся наследственных несфероцитарных гемолитических анемий. В связи с техническими трудностями проведения исследования активности пируваткиназы эритроцитов молекулярно-генетическое исследование на сегодняшний день является основным методом диагностики данного заболевания на территории России.

Цель работы. Проанализировать структуру заболеваемости ДПК (распределение по полу и возрасту, клинической картине, тяжести течения заболевания).

Материалы и методы. В анализ вошли ретроспективные клинико-лабораторной данные и результаты молекулярно-генетического исследования 31 пациента с наследственным дефицитом пируваткиназы. Высокопроизводительное секвенирование проводили на приборе NextSeq (Illumina, США) с использованием кастомной панели «Гемолитические анемии» (Roche, Швейцария), включающий 57 генов — *ABCB7, ADA, ADAMTS13, AK1, ALAS2, ALDOA, AMN, ANK1, BPGM, C15ORF41, C3, C3AR1, CASP10, CD46, CDAN1, CFB, CFH, CFI, CUBN, CYB5R3, DGKE, DHFR, EPB41, EPB42, FAS, FASLG, G6PD, GATA1, GCLC, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYPA, GYPC, HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2, HFE, HK1, KCNN4, KIF23, KLF1, MTR, NT5C3A, PFKL, PFKM, PFKP, PGK1, PIEZO1, PIGA, PIGT, PKLR, PUS1, RHAG, SEC23B, SLC19A2, SLC25A38, SLC2A1, SLC40A1, SLC46A1, SLC4A1, SPTA1, SPTB, SRD5A3, TCN2, TF, TFR2, THBD, TMPRSS6, TPI1, UGT1A1, XK, YARS2* (названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee).

Результаты и обсуждение. В гене *PKLR* гомозиготные мутации обнаружены у 8 (25,81%) пациентов, компаунд-гетерозиготные мутации — у 23 (74,19%) пациентов. Среди 31 пациента: распределение по полу составило 1:1,6 (мужской: женский): 12 (38,71%) пациентов мужского пола, 19 (61,29%) пациенток женского пола. Медиана

возраста — 5,41 года (от 4 месяцев до 17 лет). В клинике у 13 пациентов — иктеричность кожи и склер (41,94%), у 4 — иктеричность кожи (12,9%), у 4 — иктеричность склер (12,9%); спленомегалия у 16 (51,61%); гепатомегалия у 19 (61,29%), желчекаменная болезнь у 5 (16,13%). Минимальный возраст на момент дебюта трансфузионной зависимости — 1 сутки жизни, максимальный — 3 года. Трансфузии эритроцитов требовались 30 пациентам: ежемесячно — 17 детям (54,84%) — 2 из указанной группы только на 1-м году жизни, с интервалом в 4–8 недель — 5 (16,13%) — 1 из 5 только на 1-м году жизни, с интервалом 3 месяца — 4 (12,9%) — 1 из 4 только на 1-м году, с интервалом 6 месяцев — 3 (9,68%), эпизодически — 4 (12,9%). Спленэктомия в связи с высокой трансфузионной зависимостью была выполнена 5 пациентам: трансфузионная независимость достигнута у 4 пациентов, у 1 — увеличение интервала между гемотрансфузиями. Медиана проведения оперативного вмешательства: 4,5 года, минимальный возраст — 1 год 4 месяца, максимальный — 7 лет. Перегрузка железом, потребовавшая назначения хелаторной терапии, была обнаружена у 8 (25,81%) пациентов. Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в таблице 1.



Заключение. Для пациентов с ДПК характерно преобладание тяжелого течения заболевания с ранним дебютом и трансфузионной зависимостью.

Генотип	Число пациентов	Генотип	Число пациентов
c.1529G>A	2	c.665G>A / c.1318G>T	1
c.1079G>A / c.1529G>A	2	c.665G>A / c.1429A>G	1
c.1137_1139del / c.1456C>T	2	c.994G>A / c.1456C>T	1
c.101-1G>A	1	c.994G>A / c.1529G>A	1
c.401T>A	1	c.1021G>A / c.1456C>T	1
c.1079G>A	1	c.1072G>T / c.1529G>A	1
c.1269+1G>A	1	c.1130T>C / c.1318G>T	1
c.1318G>A	1	c.1130T>C / c.1456C>T	1
c.1528C>T	1	c.1174G>A / c.1456C>T	1
c.101-1G>A / c.787G>A	1	c.1181C>T / c.1456C>T	1
c.101-1G>A / c.1529G>A	1	c.1436G>A / c.1583A>T	1
c.394G>C / c.1456C>T	1	c.1456C>T / c.1594C>T	1
c.415dupG / c.1529G>A	1	c.1456C>T / del ex 1-2	1
c.487C>T / c.1436G>A	1	c.1529G>A / c.1637T>C	1

Чечулова А. В., Капустин С. И., Томченко А. И., Сорока В. В., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ «ГЕН-ГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ» ПОЛИМОРФИЗМА *FXIII-A* (VAL34LEU) И *PAI-1* (– 675 4G/5G) НА РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»;
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) относится к числу полигенных патологий человека со сложным генезом. В ряде исследований было показано, что вероятность развития тромбоэмболических осложнений может зависеть от структуры фибринового сгустка и скорости лизиса тромба. Связь «ген-генного взаимодействия» аллельных вариантов полиморфизма *FXIII-A* Val34Leu и *PAI-1* 4G/5G с риском развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов молодого возраста с ВТЭ пока мало изучена.

Цель работы. Оценить влияние аллельного полиморфизма генов *FXIII-A* (Val34Leu) и *PAI-1* (-675 4G/5G) на риск развития ТЭЛА у пациентов молодого возраста с ВТЭ.

Материалы и методы. Было обследовано 250 больных с ВТЭ (123 мужчины и 127 женщин). Средний возраст группы составил 37,4 года (18–45 лет). В зависимости от характера клинических проявлений ВТЭ, пациенты были разделены на две подгруппы: с «изолированным» тромбозом глубоких вен нижних конечностей (иТГВ), n=158 (63,2%), и с тромбоэмболическими осложнениями (ТГВ+ТЭЛА), n=92 (36,8%). Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма ДНК генов *FXIII-A* (Val34Leu) и *PAI-1* (-675 4G/5G). Идентификацию аллельных вариантов указанных генов осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Межгрупповые различия оценивались с помощью точного метода Фишера. Определяли коэффициент «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI), а также p-значение с применением статистического пакета GraphPad Prism, 4,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ особенностей полиморфизма исследуемых генов у пациентов с иТГВ и тромбоэмболическими осложнениями не выявил статистически значимых различий. Однако в результате анализа «ген-генных взаимодействий» вариантов генов *FXIII-A* и *PAI-1* у пациентов в двух клинических подгруппах был обнаружен ряд характерных отличий. Так, одновременное наличие гомозиготных генотипов *PAI-1* 4G/4G и *FXIII-A* 34 Val/Val значительно чаще встречалось среди больных с признаками ТЭЛА (60% против 34,5% в группе иТГВ, OR=2,8; 95% CI: 1,2–6,8; p=0,018). В то же время наличие варианта *FXIII*-A 34Leu, несмотря на сочетание с гомозиготным носительством аллеля *PAI-1* 4G, было ассоциировано со снижением риска ТЭЛА. Такая комбинация встречалась более чем в два раза чаще в группе пациентов с иТГВ, чем у лиц с наличием тромбоэмболических осложнений (58,2% против 34,2% соответственно, OR=2,7; 95% CI: 1,1–6,4; p=0,028). Для других генотипических сочетаний вариантов *FXIII-A* и *PAI-1* не было обнаружено достоверных различий между изученными клиническими подгруппами пациентов с ВТЭ.

Заключение. Одновременное наличие в генотипе гомозиготных вариантов *PAI-1* 4G/4G и *FXIII-A* 34 Val/Val ассоциировано с тромбоэмболическими осложнениями у пациентов молодого возраста с ВТЭ. Однако сочетание генотипа *PAI-1* 4G/4G с вариантом *FXIII-A* 34Leu может обладать протективным эффектом от ТЭЛА.

Шардаков В. И., Назарова Е. Л., Докшина И. А.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Изучение строения и функции нейтрофильных гранулоцитов при заболеваниях системы крови по-прежнему остается весьма перспективным направлением. Наличие у нейтрофилов растворимых, мембранно-ассоциированных и цитозольных рецепторов, объединенных под названием паттерн-разпознающих рецепторов (ПРР), позволяет врожденному иммунитету распознавать и элиминировать основные группы патогенов с участием фагоцитоза, который включает в себя кислородзависимый и кислороднезависимый киллинг микроорганизмов.

Цель работы. Оценить сохранность этих двух механизмов дезактивации патогенов у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 40 больных НХЛ (мужчин — 24, женщин — 16), медиана возраста 58 лет. В исследования включены больные с индолентным течением

лимфом в период с момента постановки диагноза до начала химиотерапии. Группу сравнения составили 50 здоровых людей — доноров крови и ее компонентов. Оценивали фагоцитарную функцию и активность кислородзависимого киллинга в нейтрофильных гранулоцитах в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Состояние кислороднезависимогомеханизма микробицидности определяли по содержанию в нейтрофилах альфа-дефенсинов с подсчетом процента позитивных клеток и среднего цитохимического показателя реакции (СЦПР).

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что при сохранности морфологической структуры нейтрофильных гранулоцитов их функциональная активность оказалась сниженной. Так, процент позитивных клеток в латекс-тесте составил 67,3±2,41 (в группе сравнения — 74,5±2,10%; p<0,05). Анализ кислородзависимого потенциала нейтрофилов в НСТ-тесте выявил их слабый ответ на стимуляцию. Если в спонтанной пробе процент формазанпозитивных клеток был сопоставим с данными группы сравнения (у больных — 12,0±1,14%, в контрольной группе — 12,4±0,90%), то при стимуляции нейтрофилов их ответ был различным: у пациентов — 20,0±2,25%, в группе сравнения — 27,8±2,41; p < 0,05. Соответственно величина индекса стимуляции (ИС) в этом тесте составила: 1,5±0,20 (пациенты) и 2,2±0,11 (группа контроля); p < 0,05. Содержание альфа-дефенсинов, входящих в состав азурофильных гранул, у пациентов оказалось сниженным. Если в нейтрофилах здоровых лиц данный фермент выявлялся в 100% клеток (СЦПР — 2,12±0,02 ед.), то у больных эти показатели составили 92,6±2,38% и 1,98±0,02 ед. соответственно; p < 0,05).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о функциональной неполноценности нейтрофилов у больных НХЛ. Изменения затрагивают как состояние НАДФН-оксидазной системы (показатели НСТ-теста), так и ослабление лизиса поглощенных микробов, который в большей степени обеспечивается альфа-дефенсинами. Наши дальнейшие исследования выявили более выраженное ослабление функции нейтрофилов при прогрессировании НХЛ и ее агрессивных формах.

Шаркунов Н. Н., Никитин Е. А., Виноградова О. Ю., Стрекова М. Н., Агаширинова А. А., Дмитриева Е. А., Майорова С. Ю., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА (BV) В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА (Р/Р КЛХ)

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы

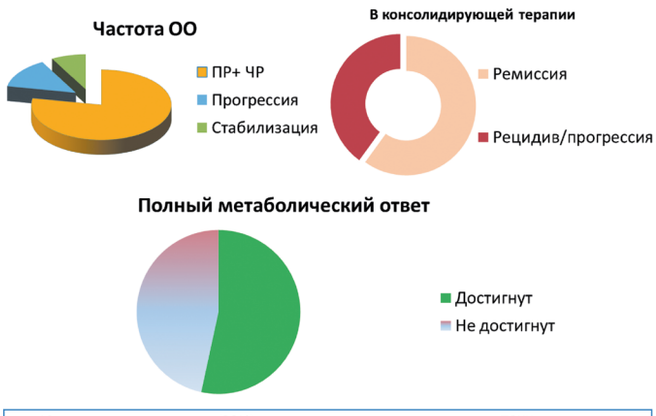
Введение. Большинство пациентов с кЛХ в настоящее время излечиваются с помощью комбинированной химиолучевой терапии, однако в клинической практике у 20–30% пациентов заболевание рецидивирует или является первично-рефрактерным. Молодым больным с химиочувствительными рецидивами кЛХ проведение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет достичь стойких ремиссий в 40–50% случаев. Достижение полной ПЭТ-негативной ремиссии (ПР) перед ауто-ТГСК является строгим предиктором благоприятного исхода после высокодозной терапии. Одним из потенциально действенных препаратов для достижения ответа является брентуксимаб ведотин (BV).

Цель работы. Представлены результаты применения комбинации BV и алкилирующего препарата бендамустина (BVB) у пациентов с Р/Р кЛХ. Цель исследования: оценка эффективности данного протокола терапии, а также безопасности и выполнимости в условиях дневного стационара гематологии и онкологии.

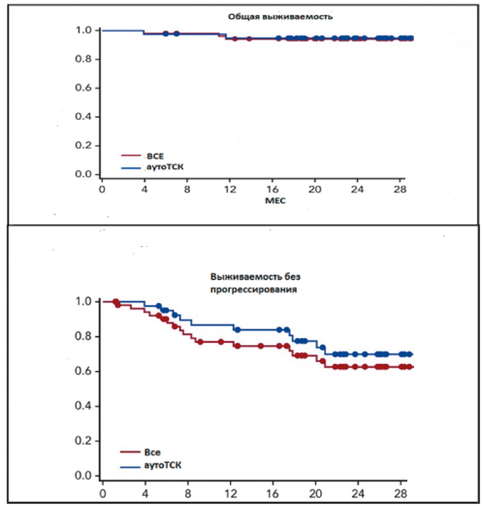
Материалы и методы. Включались пациенты старше 18 лет с CD30+ кЛХ, подтвержденной иммуноморфологически, с рецидивами заболевания или рефрактерным течением после терапии первой линии. Протокол терапии включал BV в дозе 1,8 мг/кг в день 1, рибомустин в дозе 90 мг/м^2 в дни 1–2 курса терапии, цикл повторялся на 22-й день. Нежелательные явления оценивались с помощью общих терминологических критериев по нежелательным явлениям CTCAE, версия 4.

Результаты и обсуждение. С декабря 2016 года по сентябрь 2019 года в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина выполнена терапия BVB 68 пациентам с Р/Р кЛХ. Проводилось 4–8 курсов терапии (медиана — 5). Медиана возраста 42 года (22–74), 30 мужчин и 38 женщин. Медиана линий предшествующей терапии 4 (2–7). Семи пациентам ранее выполнена ауто-ТГСК. У 53/68 пациентов (78%) достигнут ответ — частичный или полный. Полный метаболический ответ (1–3 балла Deauville) на основании 18FDG ПЭТ-КТ получен у 38/68 пациентов (56%). У 10/68 пациентов (14,7%) не получено ответа и зафиксирована прогрессия заболевания. Девятнадцати пациентам (28%) в ремиссии выполнена аутоТГСК. Трем пациентам выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (сохраняется ПР на момент завершения исследования) и одной пациентке — консолидирующая лучевая терапия. Инфузионная реакция 2-й степени отмечена у одного пациента на первой инфузии BV. Проявления гематологической токсичности 1–3-й степени отмечены у 63,6% пациентов. Проявления негематологической токсичности (элевация печеночных трансаминаз, инфекционные осложнения 2–3-й степени) — у 54,4% (36/68). Левосторонняя плевропневмония, потребовавшая госпитализации, развилась у одной пациентки 39 лет на 4-м цикле терапии. Сенсомоторная полинейропатия 1–3-й степени отмечена у 15/68 пациентов (22%), была обратима при сроках наблюдения до 5 месяцев.

Заключение. Режим комбинированной таргетной терапии BVB показал высокую эффективность и сравнительно малую токсичность у пациентов с Р/Р кЛХ. Он может применяться в качестве индукции ремиссии перед проведением ауто-ТГСК или трансплантации аллогенного костного мозга в амбулаторных условиях.



- 19 пациентам в ремиссии (28%) проведена консолидирующая ауто-ТСКК.
- Трем пациентам выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (сохраняется ПР на момент завершения исследования) и одной пациентке - консолидирующая лучевая терапия.



Представлены кривые общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов получавших режим терапии брентуксимаб ведотин + бендамустин, с последующим выполнением высокодозной терапии с аутоТСКК и без выполнения высокодозной консолидации

Шаркунов Н. Н., Виноградова О. Ю., Никитин Е. А., Стрекова М. Н., Агаширинова А. А., Кочкарева Ю. Б., Аршанская Е. Г., Птушкин В. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ И КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА (КЛХ)

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы

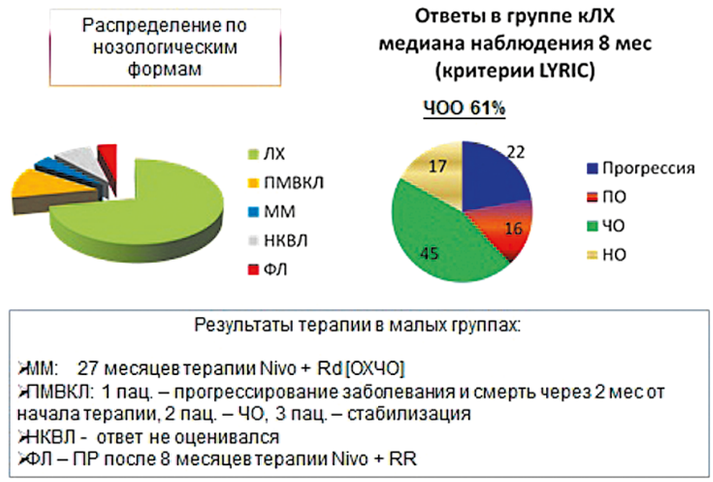
Введение. Иммунотерапия в последние годы стала общепризнанным столпом лечения злокачественных новообразований, улучшая прогноз у пациентов с широким спектром гематологических и солидных новообразований. Злокачественные опухоли используют сигнальные пути PD-1/PD-L1 или CTLA-4 для уклонения от контроля иммунной системы. Блокирование этих путей с помощью моноклональных антител индуцирует длительные ремиссии при различных типах новообразований, данные терапевтические подходы получили многочисленные одобрения FDA и EMA, в частности для терапии меланомы, рака легких, уротелиального рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, почечноклеточного рака и кЛХ.

Цель работы. Оценка безопасности и эффективности ниволумаба в реальной клинической практике при химиорефрактерном течении В-клеточных лимфом, множественной миеломы (ММ) и кЛХ.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном исследовании пациенты с рецидивирующим / рефрактерным течением В-клеточных лимфом, ММ, кЛХ получали анти-PD1 моноклональное антитело ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Терапия проводилась на базе дневного стационара гематологии МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина. Нежелательные явления терапии оценивались по критериям CTCAE v4.

Результаты и обсуждение. С ноября 2017 по июль 2019 г. в дневном стационаре МГГЦ проведена терапия ниволумабом 26 пациентам, из них: 15 — с кЛХ в монорежиме, 3 — с кЛХ в сочетании с брентуксимабом ведотином (BV), 4 — с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ), первично-резистентным течением, 1 — с множественной миеломой (ММ) после 4 линий терапии, 1 — с фолликулярной лимфомой (ФЛ), 2 — с В-клеточной лимфомой неклассифицируемой (в сочетании с BV). Медиана возраста пациентов — 42 года (24–68). Ранее пациенты получили в среднем 3-й линии терапии (от 1 до 7). Высокодозная терапия с поддержкой аутологичными стволовыми кроветворными клетками ранее выполнена 10 пациентам. Нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией, отмечены у 16 (61,5%) пациентов, большинство из них 1–2-й степени. НЯ 3–4-й степени отмечено не было. Качество жизни пациентов высокое, 19/26 сохраняют работоспособность, нет ограничений социальной активности. Медиана наблюдения 5 мес (диапазон от 5 недель до 18 мес). Частота объективного ответа в группе кЛХ составила 61%, полные ответы (ПО) — 16%. ММ: очень хороший частичный ответ после 18 мес терапии, ПМВКЛ: 1 — прогрессирование через 2 мес от начала терапии, 2 — частичный ответ, 3 — стабилизация; ФЛ — ПР после 8 месяцев терапии; в других группах ответ не оценивался. Продолжительность ответа варьирует от 9,0 до 72 недель.

Заключение. Терапия ниволумабом хорошо переносилась в условиях амбулаторного ведения пациентов, обладала значимой противоопухолевой активностью после нескольких линий цитостатической терапии в анамнезе. Однако возможность развития иммуноопосредованных реакций требует дальнейшего накопления материала и дополнительного внимания онкогематологов. Эффективно применение у пациентов с рецидивирующей / рефрактерной кЛХ после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток.



Шебуняева Я. Ю., Войтко М. С., Мезит Е. В., Поспелова Т. И., Ступакова В. А.

СТРУКТУРА НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «НСО ГКБ №2», «Городской гематологический центр»

Введение. Усовершенствование и создание новых специализированных протоколов лечения позволили достичь увеличения продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), однако нередко проводимую терапию лимитируют нежелательные эффекты полихимиотерапии (ПХТ), связанные с токсическим действием противоопухолевых препаратов. С учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей цитостатических препаратов, целесообразно выделять токсичность гематологическую и органоспецифическую (негематологическую).

Цель работы. Изучить частоту и структуру негематологических осложнений на протоколах индукции — консолидации (6 курсов BEACOPP-14, ABVD) у больных лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 110 пациентов с диагнозом лимфома Ходжкина, установленным в период с 2015 по 2018 г. на базе гематологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ №2» г. Новосибирска. Оценка степени токсичности проводилась согласно критериям CTCAE 4.03.

Результаты и обсуждение. Все пациенты получили 6 курсов ПХТ, из них протокол BEACOPP-14 был проведен у 68 пациентов (62%), ABVD — у 42 больных (38%). Кардиотоксические осложнения, связанные преимущественно с применением антрациклинов и проявляющиеся различными нарушениями ритма, изменениями на ЭКГ (изолированная элевация сегмента ST), кардиомиопатией с левожелудочковой недостаточностью со снижением фракции выброса менее 60%, были диагностированы у 11 пациентов (16,2%), получающих ПХТ по протоколу BEACOPP-14, из них 6 пациентов (54,6%) имели продвинутые стадии заболевания и возраст старше 50 лет. Среди обследованных, получающих ПХТ по протоколу ABVD, у 12 человек (28,6%) были диагностированы осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, при этом 8 пациентов (66,7%) были в возрасте старше 50 лет и имели продвинутую стадию заболевания. Нефротоксические эффекты, выражающиеся развитием мочевого синдрома, были выявлены у 13 пациентов (19,1%), получающих ПХТ по протоколу BEACOPP-14, а также у 7 больных (16,7%), получающих ПХТ по протоколу ABVD, из них у 4 (30,8%) и 2 (28,6%) человек в возрасте старше 50 лет соответственно были диагностированы продвинутые стадии заболевания.

Заключение. Развитие токсических осложнений, ассоциированных с применением протоколов ПХТ, является неизбежным и ожидаемым следствием терапии заболевания. Понимание причин возникновения и проявления токсических эффектов препаратов и их комбинаций в составе курса полихимиотерапии позволит не только достичь наилучшего результата лечения злокачественного заболевания, но и минимизировать отдаленные негативные последствия проведенной терапии, обеспечить лучшее качество жизни пациентов.

Шипунова И. Н., Дорофеева А. И., Петинати Н. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.

ИЗМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Апластическая анемия (АА) — редкое заболевание системы крови, характеризующееся цитопенией, вызванной аплазией костного мозга (КМ) вследствие гибели стволовых кроветворных клеток. Основным механизмом повреждения кроветворения при АА считается аутоиммунная агрессия, направленная против гемопоэтических клеток, а также дефектность самих стволовых клеток, обусловленная различными генетическими нарушениями.

Цель работы. Выявление у больных АА изменений стромального микроокружения, играющего, как известно, важную роль в регуляции кроветворения.

Материалы и методы. В работе исследованы образцы КМ, полученные в ходе диагностической пункции у больных АА до начала лечения. Все пациенты подписали информированное согласие. В настоящий момент исследованы образцы КМ 7 первичных больных АА (табл.). В качестве контроля использовали КМ 6 здоровых доноров (табл.). Количество некроветворных клеток в образце оценивали на проточном цитофлуориметре. Для каждой колонии КОЕф оценивали скорость роста и выраженность ответа на индукторы жировой и костной дифференцировки. Частоту встречаемости КОЕф оценивали по методу Пуассона. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна–Уитни.

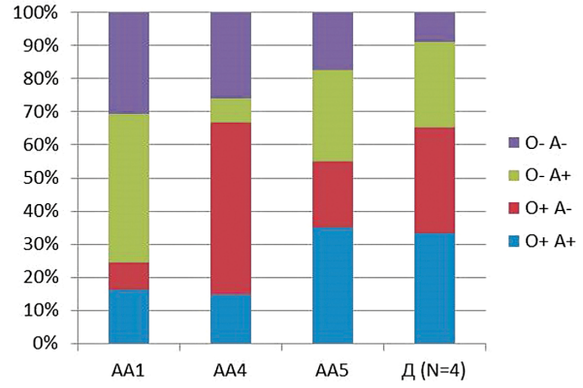
Результаты и обсуждение. Как было показано нами и ранее, частота КОЕф из КМ больных АА в дебюте заболевания была заметно выше, чем у доноров (табл.), хотя отличия были статистически недостоверны. Оказалось, что доля некроветворных клеток в анализируемых образцах также была выше. После пересчета количества КОЕф на количество стромальных клеток выяснилось, что среди стромальных клеток доля КОЕф не отличается у больных АА и доноров (табл.). Анализ пролиферативного потенциала КОЕф показал, что достоверных отличий в распределении колоний по скорости роста нет. Доля колоний с низким пролиферативным потенциалом (не доросших до П1) была в 2 раза выше среди колоний из КМ доноров в сравнении с колониями из КМ больных АА, $p<0,05$. Дифференцировочный потенциал индивидуальных колоний КОЕф проанализирован у 3 первичных больных АА и 4 доноров. Доля бипотентных КОЕф несколько снижена среди больных АА, доля унипотентных не отличается от таковой у доноров, тогда как доля КОЕф, неспособных дифференцироваться ни в остеогенном, ни в адипогенном направлении, заметно повышена у больных АА (рис.). Предположительно такие колонии образованы терминально дифференцированными фибробластами и не содержат в своем составе стромальных предшественников.

Заключение. Таким образом, показано, что в КМ больных АА в дебюте заболевания частота КОЕф не отличается от таковой у доноров. При этом у больных АА повышена доля КОЕф, не способных ни к жировой, ни к костной дифференцировке. Предварительные данные указывают на нарушение дифференцировочного потенциала в стромальных предшественниках в КМ больных АА в дебюте заболевания. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант №19-015-00280.

Таблица. Характеристики пациентов с АА и доноров, а также некоторые показатели образцов КМ, полученных для исследований. Данные представлены в виде M± SEM. Все отличия статистически недостоверны.

	пол	возраст	доля некроветворных клеток, %	Частота КОЕф на 10^6 ядерных клеток КМ	доля КОЕф среди стромальных клеток, %
Пациенты с АА	5 м, 2 ж	30.1±4.6	0.07±0.02	60.5±32.5	7.7±3.3
Доноры	2 м, 4 ж	24.5±4.3	0.02±0.01	12.9±3.7	8.0±3.2

Рисунок. Дифференцировочный потенциал колоний КОЕф. Сокращения: О – остеогенная дифференцировка, А – адипогенная дифференцировка, - или + обозначают наличие или отсутствие дифференцировки после воздействия соответствующих индукторов.



Шпакова В. С., Гамбарян С. П., Рукояткина Н. И.

КУРКУМИН В НИЗКИХ ДОЗАХ ПОТЕНЦИРУЕТ, В ВЫСОКИХ – ИНГИБИРУЕТ АПОПТОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ABT-737

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Введение. Тромбоциты играют существенную роль не только в гемостазе, но и в развитии рака, в распространении метастазов и в тромбозе, наблюдаемом при данном заболевании. По данным литературы, полифенольное соединение куркумин обладает противораковыми и противотромбозными свойствами. В настоящее время это вещество широко используется как дополнительное средство к противораковым препаратам, способным усиливать их действие и преодолевать резистентность раковых клеток к применяемым препаратам. Имеются данные об ингибирующем влиянии куркумина на активность тромбоцитов, однако практически нет данных о выживаемости тромбоцитов при действии куркумина, а также отсутствуют сведения, усиливает ли куркумин действие препаратов, вызывающих апоптоз в тромбоцитах.

Цель работы. Исследование функций (активации и гибели тромбоцитов) под действием куркумина в широком диапазоне доз, а также в сочетании куркумина с ингибитором BCL-2 белков — ABT-737, вызывающим апоптоз в тромбоцитах.

Материалы и методы. Тромбоциты выделялись из крови здоровых доноров. Для оценки фосфатидилсерина (PS) и активации интегринов использовался метод проточной цитометрии. Уровень эктернализации PS определялся по связыванию Annexin-V, активация интегринов αIIbβ3 измерялась по связыванию с меченым фибриногеном. Активацию каспазы 3 определяли Western blot анализом.

Результаты и обсуждение. Мы показали, что куркумин в большой концентрации (50 μM) вызывал эктернализацию PS на поверхности мембраны тромбоцитов, падение митохондриального потенциала и образование микрочастиц, но не активировал каспазу 3. Полученные данные могут свидетельствовать о прокоагулянтном состоянии тромбоцитов и их гибели капаз 3-независимым путем. Эти эффекты сопровождались ингибированием активации тромбоцитов. Меньшие концентрации куркумина (0,5 и 5 μM) не влияли как на активацию тромбоцитов, так и на все вышеперечисленные показатели. Совместное введение ABT-737 с куркумином в малых концентрациях (0,5 и 5 μM) приводило к потенцированию действия ABT-737 (расщепление каспазы 3 и эктернализации PS). Куркумин в большой концентрации (50 μM) ингибировал расщепление каспазы 3, вызванное блокатором BCL-2 белков. Также куркумин (50 μM) блокировал каспаз-зависимую экстернализацию PS, вызванную ABT-737.

Заключение. Действие куркумина на тромбоциты зависит от применяемой концентрации. Потенцирующее действие курку-

мина на апоптоз в тромбоцитах наблюдается в тех концентрациях, которые не изменяют активацию тромбоцитов и сами не вызывают их гибель. Куркумин в больших концентрациях ингибирует активацию тромбоцитов, вызывает каспаз-независимую их гибель, но при этом блокирует апоптоз. Работа поддержана грантом КОМФИ № 17-00-00141 (17-00- 00139).

Штыркова С. В., Карагюлян С. Р., Шутов С. А., Данишян К. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Цель работы. Оценить результаты лечения перианальной инфекции (ПИ) у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови и апластической анемией в период нейтропении.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2016–2018 гг.) включено 95 эпизодов ПИ у 76 пациентов (м/ж 35/44; медиана возраста 35 лет (17–69)) с онкогематологическими заболеваниями (34 (43%) ОМЛ; 9 (11,4%) ОЛЛ; 23 (29,1%) лимфомы; 6 (7,6%) апластическая анемия; 7 (8,9%) прочие заболевания). Наличие и характер изменений в параректальной клетчатки оценивали клинически и с помощью МРТ.

Результаты и обсуждение. Количество эпизодов ПИ, зарегистрированных в период нейтропении, составило 74 (77,9%), что более чем в три раза больше, чем без нейтропении 21 (22,1%). Острые лейкозы (60,8%) и неходжкинские лимфомы (18,9%) были фоновым заболеванием для большинства эпизодов ПИ в период нейтропении. Сочетание ПИ в период нейтропении с этапами индукции и консолидации терапии ОЛ и ПХТ лимфом отмечено в 72,9% наблюдений. У пациентов с нейтропенией местные признаки воспаления в параректальных тканях клинически выявлены у 66 (89,2%) пациентов. У 8 (10,8%) — регистрировались боли в перианальной области и лихорадка; однако воспалительных изменений мягких тканей не было выявлено. Изменения в тканях представлены воспалительными инфильтратами в 71,6% (53 из 74). Формирование полостей в параректальной клетчатке в период нейтропении отмечено в 5 случаях, из них в 4 — у пациентов с апластической анемией. Сочетание ПИ с другими инфекционными осложнениями было у 32 (43,2%) в том числе с инфекциями кровотока в 15 случаях. В 6 (8,1%) случаях отмечено видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из крови и прямой кишки. В период нейтропении противомикробная терапия проводилась в 72 из 74 (97,3%) наблюдений, из них в 66 (91,9%) случаях проводилась только противомикробная терапия, в 6 (8,1%) — срочная операция и противомикробная терапия. Результатом противомикробной терапии у 53 из 66 пациентов (80,3%) был регресс признаков воспаления тканях; у 11 (16,7%) сформировались абсцессы или свищи, потребовавшие хирургического лечения. Отсутствие эффекта, прогрессирование инфекции у двух пациентов (3,0%). Противомикробная терапия была необходима у всех больных, оперированных в период нейтропении. Медиана продолжительности применения антибиотиков была существенно больше в группе оперированных больных, чем в группе пролеченных консервативно (21,5 vs 10 дней).

Заключение. Противомикробная терапии является приоритетным методом лечения ПИ в период нейтропении: регресс местных и общих проявлений инфекции был достигнут в 80,3% эпизодов ПИ. При регистрации полостных образований в параректальной клетчатке противомикробная терапия должна сочетаться с оперативным дренированием. Необходимость оперативного лечения ассоциирована с большей длительностью течения инфекционного эпизода и противомикробной терапии.

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

ОПУХОЛЕВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ДИФФУЗНУЮ КРУПНОКЛЕТОЧНУЮ В-КЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — заболевание с рецидивирующим течением и вероятностью опухолевой трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ), в чем проявляется ее сходство с клиническим течением фолликулярной лимфомы.

Цель работы. Выявить частоту опухолевой трансформации НЛХЛП в ДВККЛ в исследуемой группе больных.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России у пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП (ВОЗ, 2017) проведено гистологическое и ИГХ исследование в дебюте и рецидиве/прогрессии заболевания. Группу исследования составили 60 пациентов: мужчины:женщины 3,6:1, возрастной диапазон 17–68 лет, медиана 37 лет. Под опухолевой трансформацией в ДВККЛ мы понимаем участки диффузного роста опухоли, представленной пластами/тяжами крупных опухолевых клеток CD20+ преимущественно с морфологией центробластов. В отличие от опухолевой трансформации в ДВККЛ иммуногистохимическая трансформация в рамках одной нозологической формы НЛХЛП характеризуется изменением иммуногистоархитектоники опухолевого субстрата (при реакции с антителами к CD20), иммунофенотипа опухолевых клеток (приобретение экспрессии CD19 и BCL2) и соотношения популяций Т-клеток реактивного микроокружения, что выражается в появлении участков, напоминающих крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами.

Результаты и обсуждение. В исследованной группе пациентов опухолевая трансформация НЛХЛП в ДВККЛ диагностирована у 2 пациентов: у 1 пациента на момент диагностики заболевания, во втором случае — в рецидиве заболевания при длительности наблюдения 4 года. Частота истинной опухолевой трансформации в ДВККЛ составила 3% случаев в исследованной группе пациентов при медиане наблюдения 26 месяцев (0–130 мес, доверительный интервал 95%).

Заключение. Опухолевая трансформация НЛХЛП в ДВККЛ является редким событием с агрессивным клиническим течением заболевания и может развиться в результате линейной или дивергентной клональной эволюции.

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

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ THRLBCL-ПОДОБНЫХ УЧАСТКОВ ПРИ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно редакции классификации ВОЗ 2017 г., наличие участков, напоминающих крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами (THRLBCL), при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) не относится к трансформации в THRLBCL.

Цель работы. Сопоставить выраженность THRLBCL-подобных участков при НЛХЛП с клиническим течением заболевания.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России у пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП проведен анализ выраженности

THRLBCL-подобных участков с использованием иммуногистохимического исследования (ИГХ) с антителами к CD20. Проанализирован биопсийный материал лимфатических узлов 42 пациентов с неклассическими ИГХ подвариантами НЛХЛП в биоптате лимфатического узла на момент диагностики заболевания (мужчины/женщины 5:1, возрастной диапазон 17–68 лет, медиана 37 лет). Пороговым значением данных участков выбрано 50% площади среза биоптата. Проведено клинико-патоморфологическое сопоставление.

Результаты и обсуждение. Больные с неклассическими ИГХ подвариантами были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа — 0% (17/42), 2-я подгруппа — 0>% <50% (11/42), 3-я подгруппа — ≥50% (14/42) THRLBCL-подобных участков в срезе биоптата. В трех анализируемых подгруппах отмечено значимое различие по частоте диагностики IV стадии заболевания (p=0,0507), поражению костного мозга (p=0,0005) и селезенки (p=0,0101), достижению полной ремиссии (p=0,0126).

Заключение. Подгруппа больных НЛХЛП с наличием THRLBCL-подобных участков ≥50% характеризуется продвинутыми стадиями заболевания, большим количеством экстранодальных поражений, необходимостью терапии 2-й линии.

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

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ОТ ПОЯВЛЕНИЯ ЛИМФАДЕНОПАТИИ ДО ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкий подтип лимфомы Ходжкина с вариабельной иммуногистоархитектоникой в рамках одной нозологии, длительным анамнезом, благоприятным клиническим течением.

Цель работы. Определить наличие корреляции клинико-патоморфологических параметров НЛХЛП с интервалом времени до выполнения биопсии.

Материалы и методы. В исследуемую группу включены 50 пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП за период 2010–2017 гг. (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России): мужчины:женщины 3,3:1, возрастной диапазон 17–68 лет, медиана 39 лет, с наличием необходимых клинико-анамнестических данных и биопсийного материала в дебюте заболевания. У всех пациентов был определен ИГХ подвариант (ВОЗ, 2017) с использованием антител к CD20, клинические стадии по Ann Arbor и детально проанализирован объем поражения.

Результаты и обсуждение. Время от появления лимфаденопатии до выполнения биопсии в исследованной группе пациентов с НЛХЛП составило от менее 1 месяца до 293 месяцев (медиана 5 месяцев). Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от медианы времени: 1-я подгруппа — 5 месяцев и менее (26/50), 2-я подгруппа — более 5 месяцев (24/50). Клинико-патоморфологические параметры представлены в таблице 1. При сравнении двух подгрупп статистически значимых различий в вовлечении периферических и висцеральных лимфатических узлов, частоте поражения различных экстранодальных локализаций, клиническим стадиям, наличию B-симптомов и ИГХ подвариантам получено не было (p> 0,05).

Заключение. Клинико-патоморфологические характеристики НЛХЛП не зависят от времени от появления лимфаденопатии до выполнения биопсии, что свидетельствует об индолентном течении заболевания.

Таблица 1. Клинико-патоморфологическая характеристика НЛХЛП в зависимости от времени от появления лимфаденопатии до выполнения биопсии

Параметр	1 подгруппа (≤ 5 месяцев) n=26	2 подгруппа (>5 месяцев) n=24	p
Периферические лимфатические узлы	26/26 (100%)	23/24 (96%)	0,2931
Висцеральные лимфатические узлы	9/25 (36%)	15/24 (63%)	0,0636
Экстранодальная локализация: кости мягкие ткани печень легкие средостение селезенка костный мозг	 1/25 (4%) 2/25 (8%) 3/25 (12%) 2/25 (8%) 5/26 (19%) 7/26 (27%) 4/17 (24%)	 3/24 (13%) 2/24 (8%) 6/24 (25%) 3/24 (13%) 7/24 (29%) 10/24 (42%) 4/16 (25%)	 0,2773 0,9660 0,2401 0,6029 0,4112 0,2716 0,9215
ИГХ группы Классический ИГХ подвариант Неклассические ИГХ подварианты	 9 (35%) 17 (65%)	 4 (17%) 20 (83%)	 0,1483
Клиническая стадия I II III IV	 7 (27%) 6 (23%) 5(19%) 8 (31%)	 2 (8%) 7 (29%) 5 (21%) 10 (42%)	 0,0874 0,6238 0,8874 0,6285
B-симптомы	10/25 (40%)	10/23 (43%)	0,8071

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н., Яцык Г. А., Гржимоловский А. В., Сабиров К. Р., Гемджян Э. Г.

ЭКСТРЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хирургические операции при острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) крайне редки, описаны единичные случаи подобных вмешательств. Выполнять подобного рода операции приходится в экстренном порядке больным в крайне тяжелом состоянии, что влияет на исход хирургического лечения: половина больных, по данным мировой литературы, погибает в течение первых нескольких суток после операции. Показания и алгоритмы операции при этой хирургической помощи в настоящее время не определены, их разработка позволит своевременно принять решение о возможности применения хирургическое лечение.

Цель работы. Определить возможность и оптимальный способ хирургического лечения осложнений РТПХ.

Материалы и методы. Материалы и методы. Был проведен анализ хирургического лечения трех больных (двух женщин 28 лет и 52 лет и одного мужчины 24 лет), прооперированных в экстренном порядке в период 2017–2019 гг. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Все пациенты страдали миелопролиферативным заболеванием и перенесли трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток (в двух случаях — от родственного донора, в одном — от неродственного полностью совместимого донора). Интервал времени от трасплантации гемопоэтических клеток до операции составил от 4 до 15 месяцев (в среднем 8,3 месяца). Структура хирургических вмешательств: две операции были выполнены по поводу острой кишечной непроходимости, одна — в связи с некрозом и перфорацией тощей кишки, разлитым перитонитом.

Результаты и обсуждение. Причиной острой кишечной непроходимости явилась механическая блокада просвета тонкой кишки сгустками крови в условиях ригидности кишечной стенки. В одном случае потребовалось выполнение интестинотомии и механической экстракции сгустка, в другом — объем операции был ограничен установкой назоинтестинального зонда. У одного из больных некроз кишки осложнился перфорацией тощей кишки в 5 см ниже связки Трейца и разлитым фибринозным перитонитом. В течение месяца до данного события у пациента наблюдалась диарея с кровью, парез кишки и выраженный абдоминальный болевой синдром, поэтому перфорация кишки была обнаружена лишь при анализе результатов КТ, выполненной в связи с развитием клинической картины септического шока. Была выполнена резекция 100 см кишки с наложением анастомоза конец-в-бок непосредственно под связкой Трейца, назоинтестинальной интубации тонкой кишки. В первые двое суток после операции были выполнены последовательно две релапаротомии для санации брюшной полости. Летальных послеоперационных исходов в наших наблюдениях не было, хирургические осложнения отсутствовали.

Заключение. 1. Хирургическое вмешательство при патологии органов брюшной полости у пациентов с РТПХ является адекватным ситуации выбором лечения. 2. Несмотря на тяжелое состояние больных, отказ от консервативно-выжидательной тактики и выполнение операции в максимально необходимом объеме позволяет улучшить показатели выживаемости в раннем послеоперационном периоде.

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М., Никифорова Н. М., Шутова Н. А., Новиков В. А., Костина И. Э., Гемджян Э. Г., Банникова Е. С., Попова О. Ю.

УСПЕШНЫЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОЗА ТОЩЕЙ КИШКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОЙ РТПХ У ПАЦИЕНТА В СОСТОЯНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хирургические операции при острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) крайне редки, в мировой литературе описаны единичные случаи подобных вмешательств. Поражение желудочно-кишечного тракта при острой РТПХ может явиться причиной возникновения смертельно опасной патологии деструктивного характера. В настоящее время отсутствует определенная позиция в отношении стратегии хирургической помощи-контроль источника или контроль повреждения при перитоните в состоянии нейтропении и септического шока. Показания, алгоритмы диагностики и выбор хирургического пособия не определены, их разработка позволит улучшить исходы лечения.

Цель работы. Сформировать алгоритм диагностики острой патологии органов брюшной полости при острой РТПХ пациентам в крайне тяжелом состоянии и определить оптимальный способ хирургического лечения.

Материалы и методы. Рассмотрен клинический случай некроза начального отдела тощей кишки при острой РТПХ у пациентки 28 лет, страдающей хроническим миелопролиферативным заболеванием, через 4 месяца после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от неродственного полностью совместимого донора. Осложнение некроз-перфорация тощей кишки в 5 см ниже связки Трейца, разлитой фибринозный перитонит. В течение месяца до данного события у больной наблюдалась диарея с кровью, парез кишки и выраженный абдоминальный болевой синдром, поэтому перфорация кишки была обнаружена лишь при анализе результатов КТ, выполненной в связи с развитием клинической картины септического шока. Объем операции-резекция 100 см тощей кишки с наложением анастомоза конец-в-бок непосредственно под связкой Трейца, назоинтестинальная интубации тонкой кишки. В первые двое суток были выполнены последовательно две релапаротомии для санации брюшной полости. На момент операции количество лейкоцитов в периферической крови составило $0{,}5\times10^9$/л.

Результаты и обсуждение. Результаты. Анастомоз зажил первичным натяжением, внутренний диаметр анастомоза составил более 10 мм. При второй санационной релапаротомии отсутствовали признаки перитонита, перистальтика восстановилась на 10-е сутки. Септический шок был купирован через двое суток после операции. Морфологическое заключение резецированного участка кишки: слизистая оболочка кишки замещена некротизированной и разной степени зрелости грануляционной тканью с вовлечением подслизистой основы.

Заключение. 1. Развитие перитонита крайне сложно диагностировать у больных с РТПХ при наличие тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта, клиническими проявлениями которого являются выраженный абдоминальный болевой синдром и парез кишки; развитие септического шока может являться маркером воспаления брюшины; обязательными исследованиями в таких случаях являются объективные методы визуализации (КТ, МРТ). 2. В условиях разлитого перитонит больным с нейтропенией целесообразно выполнять радикальное одномоментное хирургическое вмешательство с наложением первичных анастомозов, поскольку отсутствуют факторы возникновения третичного перитонита.

Щербаков А. А., Зайцева А. Н., Кучер М. А., Паина О. В., Клементьева Р. В., Голощапов О. В., Зубаровская Л. С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА G В ТЕРАПИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой;
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Введение. Геморрагический цистит (ГЦ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — частое осложнение, встречающееся в 9–31% случаев. ГЦ может ухудшать течение посттрансплантационного периода, увеличивать потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии, быть фактором, провоцирующим острое повреждение почек и как следствие — снижать общую выживаемость. В настоящее время не представлены алгоритмы лечения ГЦ, обладающие достаточной эффективностью.

Цель работы. Оценить эффективность внутривенного иммуноглобулина G (ВВИГ) в лечении ГЦ после алло-ТГСК у детей.

Материалы и методы. С 2014 по 2018 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведен ретроспективный анализ 471 пациентов детского возраста, которым была выполнена алло-ТГСК. ГЦ развился в 10,6% случаев (n=50). В исследование включены больные с первой алло-ТГСК и развившие поздний вариант ГЦ — не ранее Д+6. Сопроводительная терапия включала инфузионную и диуретическую терапию, а также НПВС и спазмолитики.

Результаты и обсуждение. Согласно критериям в исследование включен 41 пациент: контрольная группа с сопроводительной терапией ГЦ составила 17 пациентов и группа сравнения (n=24), в которой дополнительно применяли ВВИГ, не менее 0,4 гр/кг 1 р/д в/в в течение 3 дней. Группы были сравнимы по возрасту (5–17 лет, медиана — 9 и 3–17 лет, медиана — 12 лет, p=0,905), виду ТГСК (алло-ТГСК — 70,6 и 37,4%; гаплоидентичная ТГСК — 23,5 и 58,2%, p=0,09), режиму кондиционирования (миелоаблативный (МАК) 82,3 и 66,6%, немиелоаблативный (РИК) 17,7 и 33,3%, p=0,26), источнику трансплантата (костный мозг 64,7 и 62,4%). Разнородность отмечена в диагнозах: в контрольной группе преобладали ОМЛ — 58,8 и 25%; в группе сравнения ОЛЛ — 29,4 и 70,7%, p=0,002. Начало терапии ВВИГ приходилось на 1–3-й день течения ГЦ, медиана — 1 день. Эффективность лечения в контрольной группе оценивалась на основании длительности течения ГЦ, в группе сравнения от начала терапии ВВИГ до окончания ГЦ.

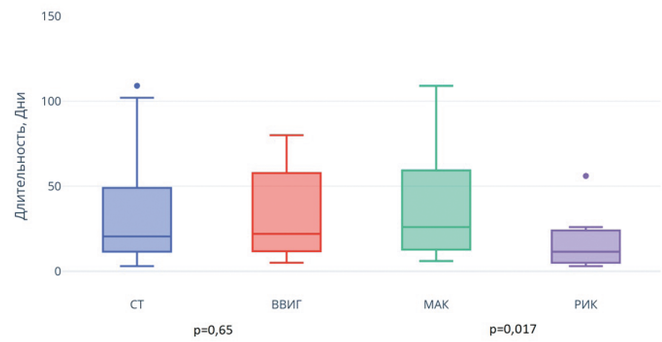


Рисунок 1. Длительность ГЦ в зависимости от применения ВВИГ. Длительность ГЦ в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

Критерием разрешения ГЦ считался последний день макрогематурии и микрогематурии менее 50 эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи. Длительность течения ГЦ не различалась, и в контрольной группе составила 3–109, медиана — 20 суток, в группе сравнения составила 5–317, медиана — 22 суток, p=0,65. Выявлено негативное влияние МАК по сравнению с РИК на длительность течения ГЦ — 6–317, медиана — 29 суток и 3–56, медиана — 12 суток, p=0,017 (рис. 1).

Заключение. На примере ограниченной выборки пациентов не отмечено убедительного терапевтического эффекта ВВИГ в купировании поздних форм ГЦ после алло-ТГСК у детей. МАК является предиктором длительного течения ГЦ в случае его возникновения.

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В.

ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Цель работы. Изучить состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов различных возрастных групп, получавших терапию антрациклиновыми антибиотиками.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, идарубицин, митоксантрон) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Обследуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста — 1-ю группу составили 25 больных в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 26,3±4,2 года), 2-ю — 21 пациент в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст 58,4±5,1 года). Существенных различий по полу и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было. Наряду с общепринятыми клиническими методами у исследуемых наблюдали состояние ПОЛ и АОС. Вторичный продукт ПОЛ — малоновый диальдегид (МДА) определяли в венозной крови спектрофотометрически по содержанию устойчивого соединения с тиобарбитуровой кислотой. Состояние АОС оценивали по активности каталазы (методом Королева М.А. и соавт.) и уровню восстановленного глутатиона (методом, основанным на способности кислоторастворимых тиоловых группировок при взаимодействии с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой образовывать окрашенное соединение — тио-2-нитробензойную кислоту). Пациенты были обследованы дважды: до начала терапии и после достижения малых кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков.

Результаты и обсуждение. До начала лечения показатели ПОЛ и состояния АОС в сравниваемых группах достоверно не отличались (уровень МДА 8,8±1,2 и 7,9±0,8 мкмоль/г белка; активность каталазы 6,4±2,2 и 5,9±1,3 мкат/л; уровень восстановленного глутатиона 1,2±0,2 и 1,4±0,3 ммоль/л соответственно) (p>0,05). При повторном обследовании после достижения малых кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков (270±65,5 и 255±52,8 соответственно) в обеих группах было обнаружено значимое (p<0,05) увеличение уровня МДА в крови (12,8±1,3 и 11,9±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 достоверное (p<0,05) в сравнении с исходными данными увеличение активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона (6,4±2,2 и 21,2±5,3 мкат/л и 1,2±0,2 и 4,1±0,9 ммоль/л соответственно) (p<0,05). У больных пожилого возраста различий показателей активности АОС после терапии антрациклинами выявлено не было (активность каталазы 5,9±1,3 и 6,4±1,1 мкат/л; уровень восстановленного глутатиона 1,4±0,3 и 1,6±0,4 ммоль/л соответственно) (p>0,05).

Заключение. У пациентов обеих групп, получивших малые кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков, наблюдается нарастание концентрации продуктов ПОЛ, при этом у больных молодого возраста происходит активация АОС, причем как ферментативного, так и неферментативного ее звена. У пожилых больных активация АОС отсутствует.