

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XVIII № 2 2022

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2022

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;
А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
С. А. Гусева, доктор медицинских наук, профессор, г. Киев (Украина);
И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;
Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Л. П. Папаян, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);
Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;
В. Н. Чеботкевич, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)
А. К. Голенков, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, г. Москва;
И. Г. Дуткевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург;
В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;
И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;
А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Е. Н. Паровичникова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

Е. Р. Шилова, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,346; 5-летний 0,455

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *М.В. Келер*

Компьютерная верстка *М.В. Келер*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 02.06.2021 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 185.

18 +

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бессмельцев С.С.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ (ЧАСТЬ 1) 4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

*Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В., Чуксина Ю.Ю., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Захаров С.Г.,
Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Марьина С.А., Когарко И.Н., Савин А.О., Мадзяра О.П., Когарко Б.С.*

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ
СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ 27**

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ», ПОСВЯЩЕННАЯ 90-ЛЕТИЮ РОССИЙСКОГО
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ 34**

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bessmeltsev S.S.

MULTIPLE MYELOMA: DIAGNOSIS AND THERAPY (PART 1) 4

ORIGINAL ARTICLES

*Golenkov A.K., Mitina T.A., Klinushkina E.F., Kataeva E.V., Chuksina Yu.Yu., Chernykh Yu.B., Trifonova E.V., Zakharov S.G., Vysotskaya
L.L., Belousov K.A., Maryina S.A., Kogarko I.N., Savin A.O., Madzyara O.P., Kogarko B.C.*

**PROGNOSTIC VALUE OF POLYCLONAL FREE LIGHT CHAINS OF SERUM IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS
WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA 27**

Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального-медико-биологического агентства»

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ (ЧАСТЬ 1)

Резюме

Множественная миелома (ММ) – это гетерогенное заболевание, определяемое клональной пролиферацией плазматических клеток, гематологическая опухоль, которая составляет 1,0-1,8% среди всех видов онкологических заболеваний. Первоначальная диагностика включает необходимые базовые лабораторные исследования: исследование периферического мазка крови, креатинин в сыворотке крови, клиренс креатинина, сывороточный кальций, альбумин, лактатдегидрогеназа и бета-2 микроглобулин. Исследование костного мозга на начальном этапе должно включать анализ хромосом методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), выполняемый на плазматических клетках, полученных при аспирации костного мозга.

В последние десятилетия в результате широкого применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых, весьма эффективных лекарственных средств, существенно улучшились показатели выживаемости пациентов с множественной миеломой. Для пациентов <70 лет без сопутствующих заболеваний рекомендуется проводить индукционную терапию с последующей высокодозовой терапией и аутоТГСК. Внедрение новых препаратов, в частности иммуномодулирующих средств и ингибиторов протеасомы, значительно изменило подходы к лечению этого заболевания. У больных с впервые выявленной ММ была изучена эффективность многих двух-, трех- и четырехкомпонентных комбинаций. Результаты проведенных проспективных исследований свидетельствуют о том, что для достижения высокой частоты полных ремиссий и увеличения ее продолжительности необходимо индукционное лечение с использованием трехкомпонентных режимов, содержащих бортезомиб и иммуномодуляторы (VRd: бортезомиб, ле-

налидомид, дексаметазон; VCD: бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), с последующей аутоТГСК, консолидацией/поддерживающей терапией леналидомидом или ингибиторами протеасомы. Консолидационная терапия после аутоТГСК до сих пор не является стандартной терапией; 2 цикла консолидации VRd должны рассматриваться у пациентов, получающих индукцию VCD. Тандемная аутоТГСК рекомендуется для пациентов с высоким цитогенетическим риском и у всех пациентов, получивших индукцию VCD.

В преобладающем большинстве случаев пожилые пациенты не являются кандидатами на аутоТГСК. Внедрение в лечебную практику новых препаратов значительно улучшило результаты лечения больных ММ. Программы D-VMP (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон) и D-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) в настоящее время рассматриваются в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов с ММ. Если D-Rd и D-VMP недоступны, VRd является предпочтительным вариантом для сохраненных пациентов; Rd и VMP могут назначаться пациентам, которым не доступны предыдущие схемы. Прогноз ММ зависит от множества факторов, которые следует учитывать до начала терапии. В статье представлены современные подходы к ведению пациентов с впервые выявленной ММ, основанные на проводимых в настоящее время исследованиях, цель которых заключается в оптимизации результатов лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб, леналидомид, моноклональные антитела, полная ремиссия, общая выживаемость, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

MULTIPLE MYELOMA: DIAGNOSIS AND THERAPY (PART 1)

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell neoplasm that accounts for 1%-1.8% of all cancers. The initial diagnostic workup in all patients should include baseline laboratory studies are needed: examination of peripheral blood smear, serum creatinine, creatinine clearance,

serum calcium, albumin, lactate dehydrogenase and beta-2 microglobulin. Bone marrow studies at initial should include chromosome analysis by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) performed on the plasma cells obtained from bone marrow aspiration.

Over the last decades, survival rates for patients

with multiple myeloma markedly increased mainly due to the use of autologous stem cell transplantation (ASCT) and new highly efficacious rescue therapies. For patients < 70 years without comorbidities, induction therapy followed by HDM and ASCT is the recommended treatment. Introduction of novel agents such as immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors substantially changed the therapeutic approach to the disease. Many double-, triple-, and quadruple-agent combinations were studied in the patients with newly diagnosed multiple myeloma. The data from prospective trials completed suggest that the best available strategy to achieve high CR rates and prolong its duration includes an induction therapy with a triple-agent bortezomib and immunomodulatory drugs regimen (VRd, VCD) followed by ASCT and consolidation/maintenance with lenalidomide or proteasome inhibitors. Consolidation therapy post-ASCT has not been established to date as standard therapy; 2 cycles of VRd consolidation has to be considered in patients who receive VCD induction, while a tandem ASCT is recommended for patients with genetically defined high-risk disease or in all patients who received VCD induction

The vast majority of elderly patients with MM are ineligible for ASCT. Introduction of novel agents considerably improved the treatment outcomes. The programs D-VMP (daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisolone) and D-Rd (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone) before progression are currently being considered as new standards for the treatment of elderly patients with MM. When D-Rd and D-VMP are not available, VRd is the preferred option in fit patients; Rd and VMP may be considered for patients who cannot receive the previous regimens. The prognosis for multiple myeloma is determined by numerous factors, all of which should be considered when choosing the initial therapy. This review covers the new strategies based on the current studies being conducted that are aimed at optimizing treatment outcomes in the patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib, lenalidomide, monoclonal antibodies, complete remission, overall survival, autologous stem cell transplantation.

Множественная миелома (ММ) – это гетерогенное заболевание, определяемое клональной пролиферацией плазматических клеток, гематологическая опухоль, которая составляет 1,0-1,8% среди всех видов онкологических заболеваний и 10% – гематологических злокачественных новообразований [1,2].

С введением в практику новых лекарственных препаратов, подходы к лечению ММ претерпели существенные изменения, что привело к улучшению общей выживаемости, которая, в зависимости от возраста пациента, на момент установления диагноза, в настоящее время колеблется в диапазоне 6 - 10 лет, а показатель 5-летней выживаемости около 52% [3-5]. Однако, несмотря на не вызывающие сомнений успехи, только 10-15% пациентов достигают или превосходят ожидаемую выживаемость по сравнению с соответствующей общей популяцией [6]. Течение ММ характеризуется серией ремиссий и рецидивов, с развитием в итоге рефрактерного рецидива, то есть заболевание на сегодняшний день остается неизлечимым.

Несколько испытаний фазы 3 показали улучшенные результаты выживаемости (беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость или и то, и другое) при использовании тройных комбинаций (триплетов), включающих по крайней мере два активных препарата и стероиды. В то же время, даже при наличии на сегодняшний день не менее семи различных классов одобренных лекарственных препаратов, включая алкилаторы, стероиды, ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие агенты, ингибиторы гистондеацетилазы, моноклональные антитела и селективные ингибиторы ядерного экс-

порта, а также использование аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и поддерживающей терапии, выбор оптимальной стратегии при впервые выявленном заболевании и при рецидиве ММ нередко представляет собой проблему для практикующих врачей [7,8]. Кроме того, имеется мало данных об эффективности различных утвержденных схем терапии в конкретных группах пациентов, таких как те, которые страдают рефрактерным заболеванием, по сравнению с теми, которые лечатся от рецидива после свободного от лечения интервала, таких как те, у кого устанавливают биохимический или симптоматический рецидив, таких как те, у кого рецидив развивается после одной либо двух и более линий предшествующей терапии, таких как те, у которых наблюдается развитие рефрактерности к двум, трем или даже 4-5 линиям терапии.

Подгруппа пациентов с ММ высокого риска, несмотря на достижение полного или почти полного ответа, нередко имеет неблагоприятный исход. Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что понимание биологии ММ зачастую имеет решающее значение при установлении диагноза, для проведения адекватного мониторинга терапии и разработки новых терапевтических стратегий. Терапия больных с впервые диагностированной ММ, по сравнению с более продвинутыми стадиями болезни, имеет ряд отличий [6,7]. Риск-стратификация является интегральной частью оценки ММ и играет существенную роль в выборе лечебной тактики. Однако следует помнить, что высокий риск – это не только цитогенетический риск. Множественная миелома действительно характеризуется выраженной

геномной гетерогенностью, обусловленной сложной комбинацией численных и структурных хромосом, которые играют ключевую роль в онкогенезе, приводя к изменению структуры и функции генов-мишеней, геному дисбалансу и, как следствие, к нарушению регуляции клеточного цикла и дифференцировки, гибели и миграции клеток [1,9]. Клон миеломы эволюционирует от моноклональной гаммапатии неясного генеза (MGUS) через тлеющую миелому к миеломе симптоматической, и состояние высокого риска – цитогенетический, плазмноклеточный лейкоз и экстрамедуллярная болезнь являются конечным результатом клональной эволюции. Поэтому при выборе терапии следует учитывать не только цитогенетический профиль с целью выделения высокого риска, но и другие факторы неблагоприятного прогноза. На момент рецидива ММ на выбор лечения также влияют факторы, связанные с пациентом, заболеванием, специфическим лечением [10,11].

Обращаем внимание на тот факт, что на современном этапе оптимизация результатов лечения ММ диктует необходимость единого подхода к методам ведения больных, не противоречащего текущим клиническим рекомендациям, использование эффективных программ терапии. Во-первых, нужно быть уверенным, что у больного симптоматическая ММ, и иметь убедительные доказательства к началу лечения. Существует консенсус, согласно которому лечение должно быть начато у всех пациентов с сим-

птоматической ММ. Что касается тлеющей миеломы, то эта категория больных подлежит наблюдению, хотя появляются работы, утверждающие необходимость начала лечения, по крайней мере, в случае выявления высокого риска. В 2018 г. A. Lakshman et al. представлена информация от 421 пациента с тлеющей миеломой, согласно которой выявление у больных уровня моноклонального белка > 2 г/дл, соотношения свободных легких цепей > 20 и плазматических клеток > 20%, следует рассматривать в качестве важных факторов риска прогрессирования. Пациенты с ≥ 2 признаками имели медиану времени до прогрессирования 29 месяцев.

Целью настоящего обзора является представление кратких данных по диагностике ММ и обсуждение имеющихся в настоящее время лечебных подходов, их выбор для конкретного больного.

Диагностика множественной миеломы

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере обусловлены нарушением продукции кроветворных клеток, высоким уровнем циркулирующего патологического белка, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений костей скелета (главным образом плоских костей) и нарушением функции почек. Оссалгический синдром является ведущим симптомом ММ более, чем у 70% больных в дебюте заболевания [12]. Диагностические критерии симптоматической ММ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Критерии диагностики симптоматической множественной миеломы [13]

Для установления диагноза ММ необходим пункт 1 и любой из пунктов 2 или 3		
1	≥ 10% моноклональных плазматических клеток в костном мозге или верифицированная при помощи биопсии костная или экстрамедуллярная плазмоцитома	
2	Наличие поражения органов-мишеней (минимум одно из перечисленного ниже):	
	C (кальций) R (почки)	Кальций сыворотки ≥11,5 мг/дл Креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л (> 2 мг/дл) или клиренс креатинина < 40 мл/мин
	A (анемия) B (кости)	Hb <100 г/л или на 20 г/л меньше нижней границы нормы ≥1 очага лизиса в костной ткани размером > 5 мм, выявленный при выполнении КТ, ПЭТ-КТ или спиральной компьютерной томографии костей в низкодозовом режиме
3	Биомаркеры злокачественного процесса (минимум один из перечисленных)	
	S	Количество клональных плазматических клеток в костном мозге ≥60%
	Li	Соотношение вовлечённых/невовлечённых свободных легких цепей (FLC) иммуноглобулинов сыворотки ≥100, при условии, что абсолютный уровень вовлечённой легкой цепи не менее 100 мг/л (вовлечённая свободная легкая цепь каппа или лямбда — это та, которая находится выше нормального эталонного диапазона; невовлечённая легкая цепь — это та, которая обычно находится в нормальном диапазоне или ниже)
	M	Более одного очага поражения в костях скелета размером более 5 мм по результатам МРТ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Как указывалось выше, клон миеломы эволюционирует от MGUS через тлеющую миелому к миеломе симптоматической, которая и нуждается в лечении. В таблице 2 представлены критерии MGUS и тлею-

щей миеломы, при которых на сегодняшний день нет показаний к началу терапии, а также критерии плазмоцитомы и AL амилоидоза.

Таблица 2.

Критерии плазмноклеточных расстройств Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group) [13]

Расстройства	Критерии
Не-IgM моноклональные гаммапатии неясного генеза - MGUS (наличие трех критериев)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сывороточный моноклональный белок (не IgM класса) < 30 г/л 2. Опухолевых плазматических клеток в костном мозге < 10% 3. Отсутствие органных повреждений (CRAB – гиперкальциемии, дисфункции почек, анемии, костных деструкций или амилоидоза)
IgM MGUS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сывороточный моноклональный белок (IgM) < 30 г/л 2. Опухолевых плазматических клеток в костном мозге < 10% 3. Нет анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии или других органных нарушений, которые могут быть связаны с патологией плазматических клеток
MGUS легких цепей/цепная MGUS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аномальное соотношение FLC (< 0,26 или > 1,65) 2. Повышенный уровень соответствующей цепи (увеличение цепи к FLC у пациентов с соотношением > 1,65 и увеличение цепи λ у пациентов с соотношением < 0,26) 3. Отсутствие экспрессии тяжелой цепи иммуноглобулина при иммунофиксации 4. Отсутствие гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и поражения костей (CRAB) или амилоидоза, которые могут быть связаны с пролиферативным расстройством плазматических клеток 5. Плазматических клеток в костном мозге < 10% 6. Мочевой моноклональный белок < 500 мг/24ч
Тлеющая (асимптоматическая) миелома (наличие 2 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Моноклональный белок (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или суточная потеря М-протеина ≥ 500 мг и/или опухолевые плазматические клетки в костном мозге 10-60% 2. Отсутствие органных повреждений, связанных с плазмноклеточной инфильтрацией (CRAB) или амилоидоза или любых других критериев, определяющих симптоматическую миелому
Солитарная плазмоцитома	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подтвержденное биопсией одиночное поражение костей или мягких тканей с выявлением клональных плазматических клеток 2. Нормальный костный мозг без клональных плазматических клеток 3. Нет изменений в костях скелета и очагов при проведении МРТ (или КТ) позвоночника и таза (за исключением первичного одиночного очага) 4. Отсутствие гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и поражения костей (CRAB) или амилоидоза, которые могут быть связаны с пролиферативным расстройством плазматических клеток
Солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга	<ol style="list-style-type: none"> 1. Биопсия солитарного очага в кости или мягких тканях с выявлением плазмноклеточной опухоли 2. Плазматических клеток в костном мозге < 10% 3. Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче, подтвержденное иммунофиксацией (небольшой М-компонент может иногда присутствовать) 4. Отсутствие изменений в костях скелета при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (за исключением первичного одиночного очага) 5. Отсутствие органных повреждений (критериев CRAB)
AL амилоидоз	<p>Присутствие амилоидного системного синдрома (например, поражение почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта или вовлечение периферических нервов)</p> <p>Положительный тест на амилоид при окрашивании Конго красным в любой ткани (например, жировой аспират, костный мозг или биопсия органов)</p> <p>Доказательства того, что амилоид связан с легкими цепями, установленные с помощью протеомного анализа на основе масс-спектрометрии или иммуноэлектрон-микроскопии</p> <p>Доказательства моноклонального плазмноклеточного расстройства (моноклональный белок сыворотки, аномальное соотношение свободных легких цепей или клональные плазматические клетки в костном мозге)</p>

После установления диагноза ММ следует установить группу риска, к которой относится больной. Для этих целей используют Международную систему стадирования (International Staging System, ISS) [14], в основе которой лежит определение двух тестов – уровня β_2 -м и альбумина. Однако, как выяснилось, ISS имеет ограничения [15]. В ней не используются цитогенетические и молекулярные маркеры опухоли. Исследования последних лет показали, что анализ хромосомных нарушений позволяет более надежно стратифицировать больных на группы риска. Основными генетическими методами, используемыми как на этапах диагностики ММ, так и на этапах противоопухолевой терапии, являются стандартное цитогенетическое исследование и анализ методом FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация) с локус-специфическими зондами на интерфазных ядрах. Стандартное цитогенетическое исследование позволяет произвести анализ одновременно всего хромосомного набора клетки, тем самым вы-

явить не только высокоспецифические аномалии кариотипа, но и комплексные множественные хромосомные aberrации, крайне неблагоприятно влияющие на течение заболевания. FISH анализ является более информативным по частоте выявления клональных aberrаций, позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы, без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения [16].

Была предложена новая модель стратификации риска при ММ, в которой учитываются и показатели ISS, и неблагоприятные хромосомные аномалии, и высокая активность ЛДГ, коррелирующая с общей массой опухолевых клеток и являющаяся независимым фактором прогноза (таблица 3).

Таблица 3.

Стратификация больных ММ на группы риска [14,17]

Стандартные факторы риска ММ и пересмотренная ISS (R-ISS)	
Прогностический фактор	Критерии
Стадия по ISS	
I	Уровень сывороточного β_2 - микроглобулина < 3,5 мг/л Уровень альбумина в сыворотке \geq 3,5 г/дл.
II	Критерии не соответствуют стадии I или III по ISS
III	Уровень сывороточного β_2 - микроглобулина \geq 5,5 мг/л
Хромосомные аномалии (ХА) по данным FISH анализа	
Высокий риск	Наличие делеции 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)
Стандартный риск	Нет хромосомных аномалий высокого риска
Уровень ЛДГ	
Норма	Уровень ЛДГ в сыворотке меньше верхней границы нормы
Повышен	Уровень ЛДГ в сыворотке больше верхней границы нормы
Новая модель стратификации риска при ММ (R-ISS)	
I	Стадия I по ISS и ХА стандартного риска по данным FISH, и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют стадии I или III по пересмотренной ISS (R-ISS)
III	Стадия III по ISS в сочетании с ХА высокого риска по данным FISH или с высоким уровнем ЛДГ

В новой модели стратификации нашли отражение делеция 17p, транслокации t(4;14) и t(14;16). Однако не менее значимыми для прогноза являются транслокация t(14;20), амплификации 1q, ген p53. Выявление одновременно как минимум двух аномалий высокого риска или только делеции 17p, но с пороговым значением в клональной фракции опухоли = 0,55, а также мутации гена p53 свидетельствует

об очень высоком риске. В связи с этим появились такие понятия: миелома «Double Hit» (две любые генетические аномалии высокого риска) и миелома «Triple Hit» (три и более генетических аномалии высокого риска). В случае выявления при обследовании больного других аномалий, включая трисомию или транслокации t(11;14), t(6;14), его следует отнести к группе стандартного риска. По результатам

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

исследований медиана общей выживаемости (OS) больных из группы стандартного риска составила 8-10 лет, в то время как при высоком риске не более 3 лет [1,18,19].

Для разделения больных на группы высокого и

стандартного риска в клинике Mayo предложена еще одна классификация – mSMART 3.0, в которой используется большее число показателей, характерных для высокого риска (табл. 4).

Таблица 4.

Классификация симптоматической миеломы MM на группы риска (mSMART 3.0) [20,21]

Высокий риск	Стандартный риск
t(4;14)* t(14;16) t(14;20) del (17p) p53 мутация Амплификация 1q R-ISS III Высокое число плазматических клеток в S-фазе Профили экспрессии генов (GEP),	Все другие включая: Трисомии t(11;14) t(6;14)
Double Hit миелома: две любые генетические аномалии высокого риска Triple Hit миелома: три и более генетических аномалии высокого риска	

Представленные классификационные характеристики пациентов с MM, позволяют выделить: а) стандартный риск: гипердиплоидия, t(11;14), t(6;14); б) высокий риск: III стадия по R-ISS (независимо от имеющихся цитогенетических аномалий); II стадия по R-ISS при наличии только одной из перечисленных аномалий: делеция 17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), амплификация 1q; мутация гена p53, double/triple hit [21-23].

Лечение больных множественной миеломой

Этапы лечения больных MM включают: 1) индукцию ремиссии, 2) период консолидации ремиссии, 3) поддерживающее лечение в период ремиссии, 4) лечение рецидивов и резистентных форм заболевания. Этапность лечения должна строго соблюдаться, что увеличивает шансы на успех. Для оценки ответа на лечение необходимо использовать рекомендуемые критерии ответа, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Критерии оценки ответа на лечение у больных множественной миеломой [24]

Ответ	Критерии оценки ответа
Полный ответ/ремиссия (ПО/ПР)	≤ 5% плазматических клеток с нормальной морфологией в костном мозге и отсутствием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, подтвержденное иммунофиксацией, в течение 6 недель. Нет увеличения или появления новых очагов лизиса в костях, нет плазмоцитомы.
Строгий полный ответ/ремиссия (СПО/СПР)	ПР + нормальное соотношение свободных легких цепей (FLC: 0,26-1,65) и отсутствие плазматических клеток в костном мозге, подтвержденное с помощью иммуногистохимии или 2-4 цветной проточной цитометрией.
Очень хороший частичный ответ/ремиссия (охЧО/охЧР)	Более чем 90% снижение парапротеина в сыворотке крови + в суточной моче < 100 мг или М-компонент в сыворотке и моче определяется только при иммунофиксации.
Частичная ремиссия (ЧР)	≥ 50% уменьшение сывороточного иммуноглобулина и ≥ 90% мочевого или его содержание в суточной моче < 200 мг/сут. Если эти показатели невозможно определить, то ≥ 50% снижение соотношения FLC, если их невозможно измерить, то ≥ 50% снижение плазматических клеток в костном мозге, тогда как исходно их было более 30%. Дополнительно – ≥ 50% редукция размера мягкотканых плазмоцитом.
Минимальный ответ (МО) (ЕВМТ критерии), только при оценке эффективности лечения больных с рецидивами/рефрактерностью	Снижение парапротеина в сыворотке на 25-49% и М-протеина в суточной моче на 50-89%, но его количество все еще более 200 мг в сутки. Дополнительно: уменьшение мягкотканной плазмоцитомы на 25-49% (если она выявлялась исходно). Нет увеличения размера и количества литических повреждений в костях (появление компрессионных переломов не исключает ответ).

Стабилизация процесса (СЗ)	Нет выше представленных критериев и нет прогрессии.
Прогрессирование болезни (ПЗ)	<p>1. Увеличение на 25% от самого низкого подтвержденного значения одного из следующих критериев: а) сывороточного М-протеина (абсолютное увеличение $\geq 0,5$ г/дл), б) увеличение сывороточного М-протеина ≥ 1 г/дл, если самый низкий М-компонент был ≥ 5 г/дл., или М-протеина в моче (абсолютное увеличение ≥ 200 мг/сут), в) увеличение $> 25\%$ плазматических клеток, усугубление гиперкальциемии ($> 11,5$ мг/дл. или $2,8$ ммоль/л; либо $6,3$ мг/дл. или $1,5$ ммоль/л в ионизированной форме), необъяснимое какими-либо иными причинами).</p> <p>2. У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче: абсолютное увеличение свободных легких цепей > 10 мг/дл.</p> <p>3. У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче и свободные легкие цепи: абсолютное количество плазматических клеток $> 10\%$.</p> <p>4. Выявление новых очагов лизиса в костях скелета или плазмоцитомы или увеличение в размерах существующих очагов лизиса в костях или плазмоцитомы.</p>
Клинический рецидив	<p>Клинический рецидив требует одного или нескольких из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прямые показатели прогрессии заболевания и/или дисфункции органов (CRAB-критерии), связанные с основным клональным плазмменно-клеточным пролиферативным расстройством. Они не используются при расчете времени до прогрессирования или выживания без прогрессии, но могут использоваться в клинической практике; • Появление новых плазмоцитом мягких тканей или поражений костей (остеопоретические переломы не являются прогрессированием); • Увеличение размера существующих плазмоцитом или очагов поражения костей. Явное увеличение определяется как увеличение на 50% (и ≥ 1 см), при определении суммы произведения диаметров измеримого поражения; • Гиперкальциемия (> 11 мг/дл); • Снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл., не связанное с терапией или другим состоянием, не связанным с миеломой; • Повышение креатинина в сыворотке крови на 2 мг/дл. или более от начала терапии и связанное с миеломой; • Гипервязкость, связанная с парапротеином сыворотки крови
Рецидив после полного ответа	<p>Любой один или несколько из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повторное появление М-белка в сыворотке или моче измеренной путем иммунофиксации или электрофореза; • Выявление $\geq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге; • Появление любых других признаков прогрессирования (например, новой плазмоцитомы, литического поражения костей или гиперкальциемии)
Рецидив после МОБ-негативного ответа	<p>Любой один или несколько из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потеря МОБ-отрицательного статуса (доказательство клональных плазматических клеток на NGF или NGS или положительные результаты исследования, подтверждающие рецидив миеломы); • Повторное выявление М-белка в сыворотке или моче измеренное путем иммунофиксации или электрофореза; • Выявление $\geq 5\%$ клональных плазматических клеток в костном мозге; • Появление любого другого признака прогрессии (т.е. новая плазмоцитома, литическое поражение костей или гиперкальциемия)

Примечание. CRAB - гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и очаговое поражение костей скелета; NGF – проточная цитометрия следующего поколения; NGS - секвенирование следующего поколения

В настоящее время одним из наиболее значимых критериев ответа считается определение минимальной остаточной болезни (МОБ) при анализе клеток костного мозга (КМ) [с использованием проточной цитометрии ≥ 4 цветов, секвенирования следующего поколения или проточной цитометрии следующего поколения (NGF)] и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) (табл. 6). МОБ-негативный статус, установленный

при исследовании клеток КМ у пациентов, достигших обычно полного ответа (ПО), коррелирует с длительной выживаемостью без прогрессирования (PFS) и общей выживаемостью (OS) как при впервые диагностированной ММ (ВДММ), так и у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ (РРММ) [25,26]. МОБ-негативный статус определяется отсутствием опухолевых плазматических клеток при анализе как минимум 1 000 000 клеток костного

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

мозга. Метод ПЭТ-КТ способен распознавать гиперметаболические области примерно у 15-20% пациентов с МОБ-негативностью КМ и считается лучшим

визуализирующим методом МОБ-статуса на сегодняшний день [27,28].

Таблица 6.

Дополнительные критерии оценки ответа на лечение у больных множественной миеломой

Ответ	Критерии оценки ответа
Иммунофенотипическая полная ремиссия	Строгая ПР + отсутствие клональных (фенотипически aberrантных) плазматических клеток в костном мозге (анализ с помощью мультипараметрической проточной цитометрии, ≥ 4 цветов)
Молекулярная полная ремиссия	ПР + отрицательная ASO-ПЦР, чувствительность 10^{-5}
Устойчивый МОБ-негативный статус	МОБ-негативность клеток костного мозга с использованием NGF и/или NGS и визуализации ПЭТ-КТ, сохраняющаяся в течение 1 года. Последующие оценки могут быть использованы для дальнейшего определения продолжительности негативных критериев (например, МОБ-негативность в течение 5 лет)
МОБ-негативность	Отсутствие фенотипически аномальных клональных плазматических клеток NGF в аспиратах костного мозга с использованием стандартной операционной процедуры EuroFlow для обнаружения МОБ (или проверенном эквивалентном методе) с минимальной чувствительностью 10^5 или выше
Секвенирование МОБ	1. Отсутствие клональных плазматических клеток при NGS аспиратов костного мозга, в которых присутствие клона определяется как менее двух одинаковых считываний секвенирования, полученных после секвенирования ДНК аспиратов костного мозга с использованием платформы LymphosightVR (или проверенного эквивалентного метода) с минимальной чувствительностью 10^5 или выше 2. МОБ-негативность по результатам NGF или NGS, плюс исчезновение каждой области повышенного поглощения индикатора, обнаруженной на исходном уровне или предшествующей ПЭТ-КТ, или снижение до меньшего, чем SUV средостения, или снижение до меньшего, чем в норме

Примечание. ASO-ПЦР – аллель-специфическая олигонуклеотидная полимеразная цепная реакция; NGF – проточная цитометрия следующего поколения; NGS – секвенирование нового поколения; SUV – стандартизированное значение поглощения

Изучается возможность использования МОБ статуса для принятия решений о лечении, например, можно ли прекратить поддерживающую/непрерывную терапию у пациентов с МОБ-отрицательным статусом или нужно изменить лечение у пациентов с МОБ-положительным статусом, особенно у больных ММ с высоким риском [24-28].

Лечение больных с впервые диагностированной ММ (ВДММ), которые являются кандидатами на высокодозную терапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК)

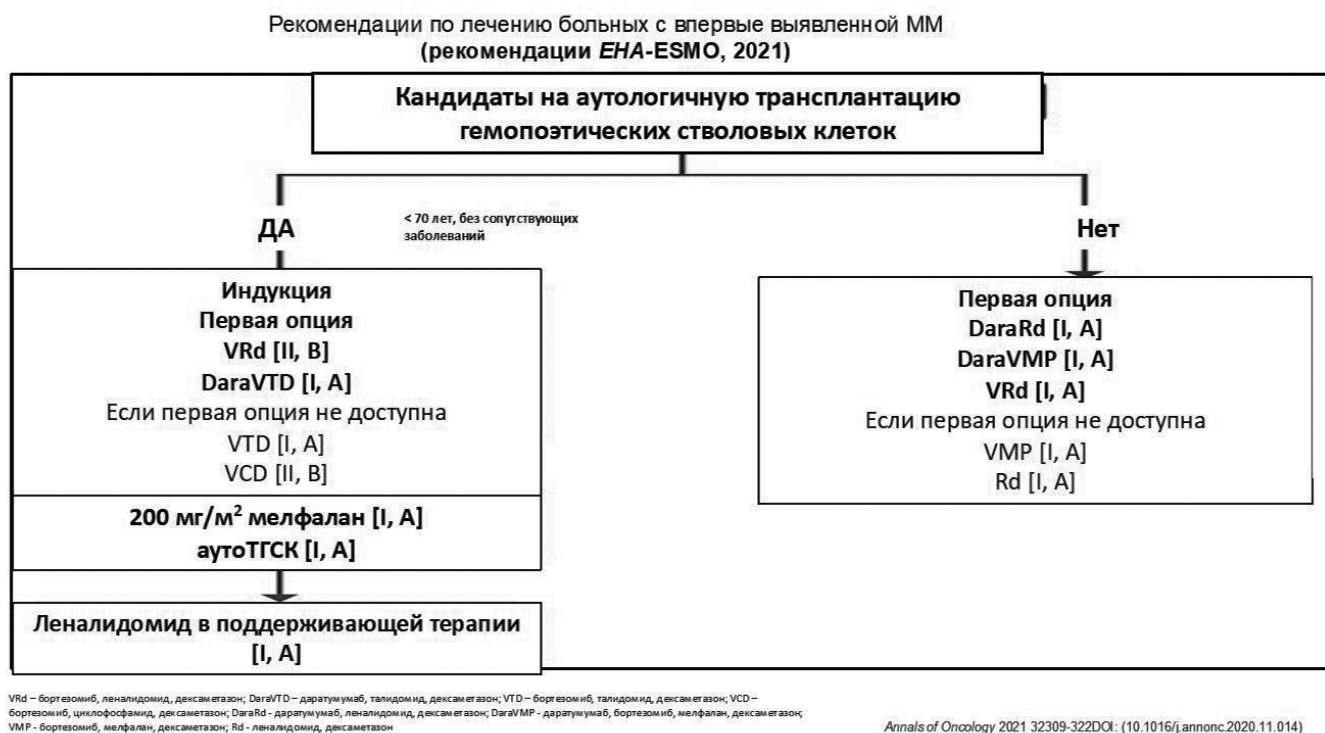
Первое сообщение об аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) у 7 больных множественной миеломой было представлено В. Varlogie et. al. в 1987 г. В настоящее время необходимость выполнения АутоТГСК больным ММ не вызывает сомнений. В то же время остаются дискуссионными ряд вопросов: оптимальный режим кондиционирования, необходимость консолидирующей терапии после выполнения АутоТГСК, число выполняемых трансплантаций (одна или двойная), длительность поддерживающей терапии.

Согласно рекомендациям EHA-ESMO-21, NCCN-21, АутоТГСК является стандартной терапевтической опцией для пациентов с ВДММ в возрасте до 70 лет, без сопутствующих заболеваний [29,30]. АутоТГСК не является методом излечения ММ, но существенно продлевает общую выживаемость. Смертность, связанная с АутоТГСК, составляет 1-2%. Алгоритм включает индукционную терапию, интенсивный режим кондиционирования (мелфалан в дозе 200 мг/м², при выраженном нарушении функции почек, но не требующем гемодиализа и больным 65-70 лет, целесообразно снижение дозы до 140 мг/м²), выполнение АутоТГСК, консолидирующие циклы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающая терапия до прогрессирования.

В качестве индукционной терапии перед АутоТГСК рекомендуются 2 режима (оптимальные опции): DaraVTD (даратумумаб / бортезомиб / талидомид/дексаметазон) или VRd (бортезомиб/леналидомид/дексаметазон) (Рис. 1) [29,30].

Рекомендуемый алгоритм терапии больных, с впервые диагностированной ММ, представлен на рисунке 1.

Рис. 1. Алгоритм лечения больных с впервые диагностированной множественной миеломой



Основой для рекомендаций послужили результаты двух клинических исследований III фазы, в которых было показано существенное улучшение PFS в группе пациентов, получивших АутоТГСК [31-33].

Первое исследование (IFM 2009) проведено французской группой по изучению миеломы и включало 700 пациентов (18-65 лет), которые были разделены на 2 группы [31]. Больные 1 группы (n=350) после 3 индукционных циклов VRd переводились на высокодозный мелфалан с последующей АутоТГСК, усиленной 2-я консолидирующими циклами VRd. Больным второй группы (n=350) после 3 индукционных циклов VRd, назначали еще 5 циклов VRd, рассматривая их как консолидирующую терапию. В последующем пациенты обеих групп получали поддерживающую терапию леналидомидом в течение 1 года. По результатам проведенного исследования, пациенты, получившие АутоТГСК, имели более длительную медиану PFS (mPFS), чем те, которым была назначена только схема VRd (50 против 36 мес.; P < 0,001). Причем это преимущество наблюдалось во всех анализируемых подгруппах пациентов, включая стадии по шкале R-ISS и высокий цитогенетический риск. Процент пациентов с ПО был выше в 1 группе больных, чем во второй (59% против 48%, P=0,03), как и процент пациентов с МОБ-негативным статусом (79% по сравнению с 65%, P < 0,001). Правда, общая выживаемость между группами больных не различалась, медиана не достигнута. 4-летняя OS в группе применения VRd + АутоТГСК составила 81%, а в группе применения только VRd – 82% (отношение рисков - HR=1,16; 95% доверительный ин-

тервал - CI= 0,80-1,68).

Второе исследование проведено Европейской группой (EMN02/HO95) и включало 1503 пациентов в возрасте ≤ 65 лет, которые получили индукционную терапию 3-4 циклами VCD (бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон), за которой последовала первая рандомизация на 2 подгруппы: больные 1 подгруппы были переведены на лечение VMP (бортезомиб/мелфалан/преднизолон; четыре 42-дневных цикла), а пациентам 2 подгруппы была выполнена одиночная (n=208) или двойная/тандемная (n=207) аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК-1 или АутоТГСК-2). После этого предусмотрена вторая рандомизация: подгруппа пациентов, которым после АутоТГСК провели 2 консолидирующих цикла VRd; подгруппа больных без консолидации. В последующем все больные, участвующие в исследовании, переведены на поддерживающую терапию леналидомидом до прогрессирования или непереносимой токсичности. При медиане наблюдения от первой рандомизации, равной 60,3 месяца, mPFS была гораздо больше у пациентов, получивших АутоТГСК, по сравнению с больными, получившими VMP (56,7 против 41,9 мес.; P = 0,0001) [32,33]. Преимущество также наблюдалось в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом, включая пациентов ММ R-ISS II+III (HR=0,48; CI=0,27-0,86; P=0,013) и высоким цитогенетическим риском (HR =0,52; CI =0,28-0,98; P=0,042). Важно отметить, что в подгруппе больных, получивших 2 консолидирующих цикла VRd после АутоТГСК, при медиане наблюдения 42,1

мес., mPFS составила 58,9 мес., а у больных без консолидации – 45,5 мес. (HR= 0,77; CI= 0,63-0,95; p=0,014). Причем у 41% больных после консолидации удалось достичь МОБ [-] статуса.

Тандемная аутологичная трансплантация была предложена как способ, позволяющий повысить результативность лечения больных ММ, не достигших после первой АутоТГСК по крайней мере очень хорошего частичного ответа. Что касается эффективности АутоТГСК-2 по результатам EMN02/HO95 [32,33], то беспрогрессивная и общая выживаемость в этой подгруппе больных были выше (36-месячная PFS в подгруппе АутоТГСК-1 составила 64%, а в подгруппе АутоТГСК-2 – 73%, OS – 82 и 89% соответственно). Причем, выполнение АутоТГСК-2 более отчетливо, чем АутоТГСК-1, преодолевало неблагоприятный прогноз, связанный с высоким цитогенетическим риском (3-летняя PFS – 69% против 44%, 3-летняя OS – 85% против 73%). Значимые различия наблюдались также среди пациентов с R-ISS II+III (HR=0,48; P=0,013).

Противоположные результаты были получены в исследовании фазы III StaMINA, в которое вошло 758 пациентов (≤ 79 лет) [34]. В качестве индукционной терапии у 55% больных использована программа VRd, у 14% – VCD, у остальных – Rd или VD). После выполнения всем больным АутоТГСК-1 формировались 3 группы. В одной выполнялась повторная трансплантация (АутоТГСК-2), во 2 группе больные переводились на 4 консолидирующих цикла VRd после АутоТГСК-1, а в третьей – больные не получили ни один из этих вариантов лечения. В последующем все больные, независимо от лечебного подхода, переводились на поддержку леналидомидом (10 мг/день) до прогрессирования заболевания. Согласно полученным результатам, 6-летняя PFS и OS были сходными во всех группах больных. Так, среди больных, получивших АутоТГСК-1+АутоТГСК-2 6-летняя PFS и OS составили 43,9% и 73,1%, АутоТГСК-1+4 цикла VRd – 39,7% и 74,9% и АутоТГСК-1 с переходом на леналидомид в поддерживающей терапии – 40,9% и 76,4%. Аналогичные данные зарегистрированы и на 38 мес. наблюдения за больными (PFS – 54,6%, 55,8%, 51,7%). То есть, консолидирующая терапия и АутоТГСК-2 не улучшили результаты лечения в сравнении с АутоТГСК-1 + поддерживающая терапия леналидомидом. Различия были обнаружены только среди больных с АутоТГСК-2 и АутоТГСК-1 при высоком риске: 6-летняя PFS составила 43,6% и 26% соответственно (P=0,03). Преимущества двойной АутоТГСК были очевидны и среди пациентов, которые не смогли достичь по крайней мере почти полного ответа после первой аутотрансплантации [35].

Следует отметить, что в исследовании EMN02/HO95 [32,33] в качестве индукционной терапии использовалась схема VCD, а не VRd, которая считается первой опцией индукционной терапии больных,

планируемых на АутоТГСК. В то же время по результатам обновленного анализа исследования фазы II EVOLUTION, первичный ответ на терапию CyBorD/VCD составил 75% (ПР – 22%, \geq охЧР – 41%), 1-летняя PFS 93% [36]. Основываясь на этом, группа экспертов NCCN включила данную схему в первую линию терапии больных ММ. Однако режим VCD, по мнению экспертов, целесообразнее использовать в том случае, когда VRd или DaraVTD недоступны или у пациентов с острой почечной недостаточностью, но после улучшения почечной функции следует рассмотреть перевод больного на схему VRd. Комбинация VCD по эффективности вполне сопоставима с результатами применения триплета PAD (бортезомиб/адриамицин/дексаметазон), но менее токсична [1,37]. Поэтому PAD режим в настоящее время используют гораздо реже. С результатами исследования StaMINA согласуется ретроспективный анализ, опубликованный И.И. Костромой и соавт. [38] в 2021 г. Была произведена оценка выживаемости общей и выживаемости без прогрессирования больных ММ после одиночной и двойной АутоТГСК, которые выполнялись в период 2010-2019 гг. [38]. В анализ вошли данные 83 пациентов с ММ, которые получили АутоТГСК, в том числе одну (n=41) и двойную (n=42). Правда, данное исследование характеризовалось отсутствием рандомизации, недоступностью в большинстве случаев информации о хромосомных aberrациях, разнообразием схем и длительностью предшествующей аутоТГСК индукционной терапии. Согласно представленному анализу, несмотря на большее число больных с \geq охЧО перед проведением повторной АутоТГСК, обнаружено отсутствие улучшения беспрогрессивной выживаемости, одинаковая частота ранних рецидивов/прогрессирования и практически идентичная медиана времени до развития рецидива/прогрессирования среди больных, получивших АутоТГСК-1 или АутоТГСК-2 [38]. Эпизоды ранних рецидивов/прогрессирования после АутоТГСК зарегистрированы у 14,6% и 19% больных в группах с одной и двойной трансплантацией соответственно; различия были статистически незначимыми. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 21 и 40 мес. соответственно (OR= 1,9; CI= 0,8,-4,5; p=0,154). Медиана OS не была достигнута ни в одной из групп. Таким образом, дополнительного противоопухолевого эффекта повторной АутоТГСК не выявлено.

В исследовании FORTE, с целью улучшения результативности лечения больных ВДММ, предпринята попытка замены бортезомиба на карфилзомиб (ингибитора протеасомы второго поколения) [39]. Были сопоставлены 2 лечебных подхода: 1) четыре 28-дневных индукционных цикла KRd (карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон), с последующим проведением АутоТГСК и далее 4 цикла консолидации KRd (группа KRd – АутоТГСК – KRd); 2) только 12 циклов KRd (группа KRd12). Как выяснилось, чис-

ло \geq охЧО, \geq ПО, сПО и МОБ [-] ответов было сопоставимым между группами KRd – АутоТГСК – KRd и KRd12 у больных с R-ISS 1 и R-ISS-II/III. Значительно более низкой была частота раннего рецидива на стадии R-ISS II/III в группе больных, получивших KRd – АутоТГСК – KRd, чем только KRd12 (12% и 23%; P=0,05), но разница не наблюдалась на стадии R-ISS в многомерном регрессионном анализе применение KRd – АутоТГСК – KRd существенно снизило риск раннего прогрессирования (OR=0,42; P=0,021) [39]. В целом, по мнению авторов, оба режима высоко эффективны, 50% пациентов с высоким риском, независимо от лечебного подхода, достигли МОБ [-] ответа. Кроме того, оба режима продемонстрировали превосходство над индукцией KcD (карфилзомиб+циклофосфан+дексаметазон – 4 цикла) – АутоТГСК – консолидация KcD (4 цикла) [40].

Моноклональные антитела (mAbs) — это новый класс лекарственных препаратов, которые интегрируются в существующие схемы лечения миеломы из-за более высокой скорости ответа и лучшего показателя PFS, наблюдаемого при их использовании mAbs, в первую очередь, в комбинированных схемах терапии [41]. Включение mAbs, в частности, даратумумаба, в первую линию действительно изменило прогноз ММ. Одна из характерных особенностей опухолевых плазматических клеток – высокая экспрессия на их поверхности CD38. Экспрессия CD38 на плазматических клетках в сочетании со своей ролью клеточного рецептора и эктоэнзима, послужила основанием для использования CD38 в качестве потенциальной терапевтической мишени [42,44]. Даратумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1-к, специфичное к CD38. Даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает

гибель миеломных клеток за счет множества эффекторных функций: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Даратумумаб обладает также иммуномодулирующими эффектами, вызывая лизис регуляторных Т- и В-клеток, миелоидных супрессорных клеток, экспрессирующих CD38 [42-44].

Вторая рекомендуемая опция в первой линии терапии пациентов, планируемых на аутоТГСК, содержит даратумумаб – схема DaraVTD (даратумумаб/бортезомиб/талидомид/дексаметазон) (Рис. 1). Ее эффективность хорошо документирована в исследовании CASSIOPEIA (III фаза) [45], в которое вошло более 1000 пациентов с ВДММ. Выделено 2 группы: больным 1 группы назначено 4 цикла индукции по схеме VTD (бортезомиб/талидомид/дексаметазон) (VTD группа; n=542), а больным 2 группы – протокол VTD дополнен даратумумабом (DaraVTD группа; n=543). После завершения индукционной терапии всем пациентам была выполнена АутоТГСК с последующей консолидацией (по 2 цикла VTD или DaraVTD соответственно) и переводом их на поддерживающую терапию или – только под наблюдение. Через 100 дней после АутоТГСК число строгих полных ответов (сПО), в том числе с МОБ-негативным статусом, было значительно выше среди больных из группы D-VTD против VTD (табл. 7). Оценка PFS на 18 месяцев наблюдения показала превосходство DaraVTD над VTD (92,7% против 84,6%, P < 0,0001).

Существенные различия наблюдались при сравнении показателей PFS, особенно при достижении МОБ [-] статуса. Риск прогрессирования или смерти в DaraVTD группе был на 53% ниже, чем в VTD группе [45].

Таблица 7.

Ответ и МОБ-негативный статус после консолидации (день 100-й после выполнения АутоТГСК) [45]

Группа	D-VTD,%	VTD,%	HR (95% CI)	P
сПО	28,9	20,3	1,60 (1,21-2,12)	0,0010
\geq ПО	38,9	26,0	1,82 (1,40-2,36)	<0,0001
\geq охЧО	83,4	78,0	1,41 (1,04-1,92)	0,0239
МОБ-негативные (10 ⁻⁵)	63,7	43,5	2,27 (1,78-2,90)	<0,0001
\geq ПО + МОБ-негативные (10 ⁻⁵)	33,7	19,9	2,06 (1,56-2,72)	<0,0001

Примечание. сПО – строгий полный ответ, ПО – полный ответ, охЧО – очень хороший частичный ответ, МОБ-негативные – пациенты с МОБ-негативным статусом, HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал.

Таким образом, четырехкомпонентная схема лечения, содержащая анти-CD38 моноклональное антитело даратумумаб, оказалась гораздо эффективнее триплета VTD в индукционной терапии больных ММ, с последующей АутоТГСК и консолидацией (2 цикла DaraVTD). Четырехкомпонентная схема в первой линии терапии пациентов с ВДММ

использована и в исследовании GRIFFIN (II фаза), подтвердившем преимущество аутоТГСК в сравнении с консервативной терапией. В исследовании проведена оценка 4-х компонентной комбинации DaraVRd (даратумумаб+VRd)+аутоТГСК и триплета VRd [46]. В исследовании участвовали 207 пациентов, рандомизированных методом случайной вы-

борки на 2 группы: 1 группа - DaraVRd (4 цикла индукции), АутоТГСК, консолидация DaraVRd (2 цикла) и поддерживающая терапия – леналидомид±Dara (до 32 циклов); 2 группа – VRd (4 цикла индукции), консолидация VRd (5 и 6 циклы), поддерживающая терапия леналидомидом. Согласно опубликованным данным, количество сПО к концу консолидации после АутоТГСК было больше в группе пациентов, получивших DaraVRd, чем в группе пациентов, получивших консолидацию VRd после индукционных циклов (42,4% против 32,0%; HR=1,57; 95% CI=0,87-2,82; P=0,068) и эта разница становилась все более очевидной с увеличением срока наблюдения, то есть на фоне поддерживающей терапии леналидомид±Dara или только леналидомидом. Так, при медиане наблюдения 22,1 месяца, показатели сПО улучшились еще более отчетливо в DaraVRd группе, увеличилось число пациентов с МОБ негативным статусом (10^{-5}). 24-месячная PFS составили 95,8% для группы DaraVRd и 89,8% – для группы VRd [46]. Что касается безопасности, то в исследованиях CASSIOPEIA и GRIFFIN, единственное на что обращают внимание авторы – более высокий уровень нейтропении 3 степени при использовании 4-х компонентных схем терапии, содержащих анти-тела против CD38. Так, в исследовании CASSIOPEIA частота нейтропении 3 ст. и выше составила 28% в группе пациентов, получавших даратумумаб плюс VTd по сравнению с 15% пациентов, получавших только VTd. В исследовании GRIFFIN результаты аналогичные: DaraVRd – 41%, VRd – 22%. И еще одно обстоятельство, требующее внимания, анти-CD38 моноклональные антитела могут влиять на сбор гемопоэтических стволовых клеток. Так, в исследовании GRIFFIN, в котором сравнивалась эффективность схем DaraVRd и VRd в индукционном периоде, выявлена большая потребность в назначении плериксафора у больных, которым назначался даратумумаб: 69,5% против 56,3%, что позволило избежать неблагоприятного действия даратумумаба [45,46]. Вероятно, плериксафор может быть составляющим компонентов режимов мобилизации исходно или назначаться при низком количестве CD34+ клеток в преаферезном периоде.

Подтверждением необходимости консолидирующей терапии являются и результаты исследования MASTER, в котором оценивалась частота достижения МОБ [-] статуса с учетом цитогенетических факторов риска, среди пациентов с ВДММ. В исследовании участвовали 123 пациента, 43% из которых не имели ни одного цитогенетического фактора высокого риска, у 37% больных обнаружен 1 и у 20% – > 2 факторов высокого риска. Больным была назначена индукционная терапия четырехкомпонентной схемой – Dara-KRd (даратумумаб+карфилзомиб+леналидомид+дексаметазон) с последующей АутоТГСК и консолидацией Dara-KRd (4-8 циклов) [47]. Медиана наблюдения составила 25,1 мес. В целом 80% боль-

ных достигли МОБ негативного статуса (78%, 82% и 79% для больных с 0, 1 и 2+ факторов риска соответственно). При этом 66% достигли МОБ [-] при уровне чувствительности $< 10^{-6}$. 2-летняя PFS составила 87% (91%, 97% и 58% больных с 0, 1 и 2+ факторами высокого цитогенетического риска соответственно). По мнению авторов, именно проведение консолидации позволило получить такие высокие значения МОБ негативного статуса в прогностически неблагоприятной группе больных ММ.

Таким образом, дискуссия о необходимости консолидирующей терапии и двойной АутоТГСК продолжается. Поэтому вопрос о необходимости ее проведения необходимо решать в трансплантационном центре с учетом результатов контрольного обследования больного. Однако данные накапливаются, несмотря на неоднозначный характер опубликованных результатов исследования (что можно объяснить и различием в дизайне исследований), консолидирующая терапия и тандемная АутоТГСК являются эффективной лечебной опцией для пациентов с ММ высокого риска. Как указывалось выше, вопрос о проведении тандемной АутоТГСК может быть поставлен у больных, получивших в индукционной терапии схему VCD [34]. По данным группы NCCN-21, тандемная трансплантация с поддерживающей терапией или без нее может быть рассмотрена для всех пациентов, которые являются кандидатами на ТГСК, и, кроме того, является эффективной опцией для пациентов, не достигших очень хорошего частичного ответа после первой АутоТГСК, а также для пациентов с высоким цитогенетическим риском [48].

Наряду с АутоТГСК, предлагается аллогенная трансплантация стволовых клеток (АллоТГСК), которая, по мнению ряда исследователей, может быть реальным методом излечения больных ММ. В то же время проведение АллоТГСК, как известно, сопровождается развитием тяжелых осложнений (острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина», инфекционные осложнения и др.) и высокой летальностью, частота которой в течение 100 дней после трансплантации колеблется от 10% до 56% в разных сериях исследований. Ретроспективный анализ аллогенной и аутологичной трансплантации показал медиану выживаемости, равную 34 мес. для группы больных с аутологичной трансплантацией и 18 месяцев для группы с аллогенной. Редким исключением является сингенная трансплантация, характеризующаяся увеличением результативности и снижением смертности.

Разработка немиелоаблативных режимов кондиционирования снизило уровень смертности до 17%. В последние годы появились работы по использованию аутологичной трансплантации, а в последующем – аллогенной (ауто-аллоТГСК) с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности. Между тем по результатам 5 груп-

ных рандомизированных исследований по сопоставлению ауто-аллоТГСК с тандемной аутоТГСК, в 3 выявлены сравнимые результаты лечения [49-53]. Обращается внимание на то, что ауто-аллоТГСК увеличивает количество полных ответов, но не влияет на общую выживаемость больных. Интерес представляет исследование, в котором сравнивались АутоТГСК-2 (тандемная) с ауто-аллоТГСК в группах больных ММ стандартного и высокого риска [54]. Период наблюдения за больными составил 10 лет. Согласно полученным результатам, показатели PFS и OS при стандартном и высоком риске в этих группах больных в целом не имели разницы. Так, при стандартном риске 6-летняя PFS составила 25% в группе больных с АутоТГСК-2 против 22% в группе больных с ауто-аллоТГСК ($P=0,32$), а 6-летняя OS – 60% и 59% соответственно ($P=0,85$). Даже при высоком риске не было статистически значимой разницы при расчете PFS ($HR=0,66$; 95% CI=0,41 -1,07; $P=0,07$) и OS ($HR=1,01$; 95% CI=0,60-1,71; $P=0,96$). В то же время снижение 6-летнего риска рецидива было более существенным при выполнении ауто-аллоТГСК (77% против 47%; $P=0,005$) что привело в целом к улучшению PFS на 31%, а в группе больных АутоТГСК-2 – на 13% ($P=0,05$). Однако показатели общей выживаемости были сходными (47% и 51% ($P=0,69$)). По заключению авторов, при проведении ауто-аллоТГСК появляется возможность долгосрочного контроля за течением ММ высокого риска, что, однако, требует дополнительного изучения [54].

Следует констатировать, что на сегодняшний день, аутоТГСК является предпочтительным методом лечения больных с ВДММ. Однако у некоторых больных со стандартным риском ММ и при негативном отношении пациента аутоТГСК может быть отложена до первого рецидива. Существует несколько исследований, проведенных до введения режима VRd, показавших, что выполнение аутоТГСК у больных с ВДММ (после 3-4 циклов инициальной терапии) или на момент рецидива (в качестве терапии спасения), не имеет различий в общей выживаемости [55,56]. Однако недавнее исследование с использованием VRd в качестве начальной терапии продемонстрировало улучшение беспрогрессивной выживаемости, но разницы в общей выживаемости по сравнению с отложенной аутоТГСК до первого рецидива получено не было [57]. Поэтому необходим не только анализ факторов, связанных с заболеванием, но и с пациентом, то есть, важное значение приобретает мнение пациента при определении сроков проведения аутоТГСК, особенно при стандартном риске.

Аллогенная ТГСК на сегодняшний день не является рекомендуемой лечебной опцией при ММ. Однако молодые пациенты, у которых наступает рецидив после второй аутологичной трансплантации, при наличии HLA-идентичного донора, могут быть кандидатами на аллогенную трансплантацию. Па-

циенты, не реагирующие на те или иные лечебные методы, либо рецидивирующие после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, могут получать инфузии донорских лимфоцитов для стимуляции полезного эффекта трансплантат-против-миеломы [NCCN-21].

Как уже указывалось выше, алгоритм лечения пациентов с ВДММ включает индукционную терапию, режим кондиционирования с выполнением АутоТГСК, консолидирующие циклы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающей терапии до прогрессирования. Поддерживающая терапия леналидомидом в дозе 10-15 мг/сут считается стандартом для всех пациентов с ММ, достигших ответа. Бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2-х лет также рекомендуется в качестве поддерживающей терапии, но, главным образом, для пациентов с ММ высокого риска. Проводятся исследования по оценке эффективности перорального ингибитора протеасомы иксазомиба в поддерживающей терапии и уже сообщается о преимуществе подобного подхода (улучшение PFS) по сравнению с плацебо.

Необходимость проведения поддерживающей терапии или непрерывной терапии до прогрессии или непереносимой токсичности, независимо от возраста больных, не вызывает сомнений. На наш взгляд [1,8], поддерживающая терапия необходима как молодым, так и пожилым пациентам. На эту тему представлено множество публикаций, описывающих результаты плацебо-контролируемых исследований, а также результаты реальной клинической практики, в которых показана необходимость поддерживающей терапии. В настоящее время позиционируется непрерывная терапия, по сути, являющаяся той же поддерживающей терапией, о чем будет представлено ниже, в том числе во 2 части статьи. Сегодня, в рамках терапии первой линии, большинство пациентов получают непрерывную терапию леналидомидом, либо в качестве поддерживающей (один агент в более низких дозах), либо в рамках непрерывной терапии (в переносимой дозе, без или со стероидами); пациенты также могут получать терапию бортезомибом, либо в виде монорежима, либо со стероидами, либо с леналидомидом, либо с талидомидом [1,8].

Поддерживающая терапия после трансплантации низкими дозами леналидомида приводит к улучшению PFS и общей выживаемости (OS). Так, Karam D. et al. представлен ретроспективный анализ эффективности поддерживающей терапии у 2530 больных, которым была выполнена АутоТГСК [58]. У большинства больных ($n=1958$) трансплантация была выполнена в течение первых 12 мес. после постановки диагноза ММ (ранняя АутоТГСК). В целом 39% пациентов получили ту или иную форму поддерживающей терапии в посттрансплантационном периоде: 88,5% больных получили только поддер-

живающую терапию, 11,5% – консолидацию и поддерживающую терапию; 42% после выполнения ранней и 30,5% – отсроченной АутоТГСК. Наиболее часто назначался леналидомид (61%), за которым следовал бортезомиб (31%) или иксазомиб + леналидомид (4%). Пациенты с ММ высокого риска чаще получали бортезомиб или комбинацию иксазомиба с леналидомидом. По результатам проведенного анализа беспрогрессивная выживаемость в группе больных с поддерживающей терапией значимо превосходила таковую больных без поддерживающей терапии (36 мес. против 22 мес., $p < 0,001$); 37 мес. против 25 мес. при ранней АутоТГСК ($p < 0,001$) и 29 мес. против 17 мес. при отсроченной АутоТГСК ($p=0,0008$). Гораздо выше была и медиана OS среди пациентов с поддерживающей терапией, как от момента выполнения АутоТГСК (93 мес. по сравнению с 73 мес., $p < 0,001$), так и от момента установления диагноза ММ (112 мес. против 93 мес., $p < 0,001$). Обращало на себя внимание улучшение PFS и OS независимо от варианта цитогенетического риска [58].

Проведение поддерживающей терапии леналидомидом связано с более частым развитием нейтропении и инфекций 3 или 4 степени и двукратным увеличением риска развития вторичных злокачественных опухолей, но одновременно существенно снижается риск прогрессирования или смерти. Есть несколько сообщений, показывающих более высокую частоту вторичных злокачественных новообразований после длительного применения леналидомида в качестве поддерживающей терапии после трансплантации или в режиме, содержащем мелфалан. И все же эксперты NCCN-21, основываясь на исследовании FIRST [общая заболеваемость вторичными злокачественными новообразованиями была ниже в группе непрерывного применения Rd (3,0%), чем 18 циклов Rd (6,0%) и схемы MPT – мелфалан+преднизолон+талидомид (5,0%), рекомендуют, в том числе у больных, которые не являются кандидатами на аутоТГСК, использовать леналидомид в поддерживающей терапии до прогрессии заболевания. Но одновременно предлагают все «за» и «против» обсуждать с пациентами. Нужен постоянный контроль за состоянием пациента.

В исследовании NOVON65/GMMG-HD4, продемонстрировано существенное пролонгирование PFS в группе больных, получивших в индукционной терапии схему PAD (бортезомиб+адриамицин+декса метазон) с назначением поддерживающей терапии бортезомибом в сравнении с группой больных, получивших схему VAD (винкристин+адриамицин+дексаметазон) с поддерживающей терапией талидомидом в посттрансплантационном периоде [59]. При медиане наблюдения 41 мес., mPFS была выше в группе PAD+бортезомиб, чем VAD+талидомид (медиана 35 мес. и 28 мес. соответственно, $p=0,002$). Причем улучшены показатели PFS и OS в группе больных с делецией 17p. Однако профиль токсично-

сти бортезомиба (частое развитие периферической нейропатии) является ограничительным фактором для длительного использования бортезомиба. Рекомендуемая длительность поддерживающей терапии бортезомибом не более 2 лет [1,8,59].

Новым препаратом, используемым в поддерживающей терапии, является иксазомиб (ингибитор протеасомы 3 поколения). В плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы TOURMALINE-MM3 [60], больных ММ ($n=656$) после выполнения ранней АутоТГСК (в течение 12 мес. после установления диагноза) делили на 2 группы: в основной группе больных переводили на поддерживающую терапию иксазомибом ($n=395$; 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла, внутрь), в контрольной – плацебо в эти же дни ($n=261$) в течение 2 лет. Начальная доза иксазомиба в первых четырех циклах составляла 3 мг, а с 5 цикла, при хорошей переносимости, доза увеличивалась до 4 мг. При медиане наблюдения 31 мес., в группе больных с иксазомибом выявлено снижение риска прогрессии или смерти на 28% в сравнении с группой плацебо (mPFS 26,5 мес. vs 21,3 мес.; HR=0,72; 95% CI=0,58-0,89; $p=0,0023$). Частота серьезных осложнений была сходной – 27% у больных, получавших иксазомиб, и 20% – плацебо. Не зарегистрировано различий по развитию вторичных опухолей (3% и 3%) [60]. Иксазомиб, в отличие от леналидомида и бортезомиба, характеризуется меньшим риском развития нейтропении и периферической нейропатии. Вероятно, иксазомиб станет дополнительным, а в некотором случае альтернативным вариантом поддерживающей терапии для пациентов с ВДММ, которые не переносят леналидомид или бортезомиб.

Необходимость поддерживающей терапии убедительно подтверждена данными крупного клинического исследования III фазы (Myeloma XI), в котором была изучена взаимосвязь между МОБ статусом, выживаемостью без прогрессирования (PFS) и общей выживаемостью (OS) у пациентов, которым через 3 мес. после АутоТГСК была назначена поддерживающая терапия леналидомидом (основная группа) или больные оставались под наблюдением (контрольная группа). Состояние МОБ статуса оценивалось с помощью проточной цитометрии (средняя чувствительность 0,004%) через 3 месяца после АутоТГСК (АутоТГСК + 3) и через 6 месяцев после рандомизации (АутоТГСК + 9). Как показано в таблице 8, достижение МОБ [-] статуса было тесно связано с улучшением результатов лечения, включая PFS и общую выживаемость [61].

Важно отметить, что у 30% пациентов во время приема леналидомида сменился статус МОБ [+] на МОБ [-]; правда, аналогичная смена статуса обнаружена и в контрольной группе, но у меньшего количества больных (17%). К сожалению, исходы пациентов, которые сменили статус МОБ [-] на МОБ [+], были такими же, как и результаты тех, кто никогда не был МОБ [-].

Беспрогрессивная выживаемость больных ММ с учетом состояния МОБ статуса

Группа	PFS МОБ АутоТГСК + 3		PFS МОБ АутоТГСК + 9	
	Отрицательно	Положительно	Отрицательно	Положительно
Поддержка леналидомидом	56	33	Не достигнута	47
Наблюдение	36	18	31	9

В целом, статус МОБ [-] в группе АутоТГСК + 3 привел к снижению риска событий на 53% и риска смерти на 41% (HR=0,59). В группе АутоТГСК + 9 наблюдалось снижение риска прогрессирования на 80% (HR=0,20) и риска смерти на 67% (HR=0,33). Причем высокий цитогенетический риск оказал неблагоприятное влияние на PFS и OS даже у пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса при сроках наблюдения в 3 и 9 мес. [61].

Лечение пациентов с ВДММ, которые не являются кандидатами на высокодозную терапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

До 2019 года программы VMP (бортезомиб/мелфалан/преднизолон) и Rd (леналидомид/дексаметазон) считались стандартным лечением пациентов с ВДММ, которые не являются кандидатами на высокодозную терапию и АутоТГСК. Однако в последующем тактика ведения этих больных была пересмотрена и одной из рекомендуемых, так же как и у больных молодого возраста, стала схема VRd/RVd. Основанием послужили результаты исследования III фазы (SWOG S0777), в котором участвовали 525 пациентов с ВДММ [62]. Было выделено 2 группы больных (1:1), в одной из которых назначено лечение по схеме Rd (шесть 28-дневных циклов): леналидомид 25 мг внутрь ежедневно 1-14 дни цикла; дексаметазон 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни цикла (группа Rd). У больных 2 группы схема Rd дополнена бортезомибом: бортезомиб по 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни 28-дневного цикла (группа VRd). Полученные результаты показали превосходство VRd. Так, медиана выживаемости без прогрессирования значительно улучшена в группе VRd: 43 мес. против 30 мес. в группе Rd. Медиана OS также была выше: в группе VRd – 75 мес. против 64 мес. в группе Rd (HR=0,709; 95% CI=0,524-0,959). Показатели общего ответа (частичного ответа или лучше) составили 82% в группе VRd и 72% – в группе Rd, а у 16% и 8% пациентов (соответственно) выявлен полный ответ или лучше. Неблагоприятные события 3 ст. или выше были зарегистрированы у 82% пациентов в группе VRd и у 75% – в группе Rd; 23% и 10% пациентов прекратили лечение из-за побочных явлений [62].

Попытка замены бортезомиба на карфилзомиб в комбинации с Rd (схема KRd), не показала лучших результатов, о чем свидетельствует исследование

III фазы ENDURANCE E1A11 [63]. При использовании KRd выживаемость без прогрессирования была сходной с группой пациентов, получавших VRd. Так, после медианы наблюдения равной 9 мес., mPFS составила 34,4 мес. при использовании VRd и 34,6 мес. – KRd. Различия выявлены только по частоте ответов. Очень хороший частичный ответ и выше установлен у 65% и у 74% больных в VRd и KRd группах соответственно (P=0,0015). В то же время профили токсичности значительно различались, с более частым развитием сердечно-легочной и почечной токсичности при применении карфилзомиба и более высокими показателями нейропатии при применении бортезомиба [63].

У больных пожилого и старческого возраста или ослабленных больных могут быть использованы 35-дневные циклы RVd-Lite: леналидомид: 15 мг с 1 по 21 дни цикла, бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно 1 в неделю, 1, 8, 15, 22 дни 28-дневного цикла и дексаметазон (≤ 75 лет – 20 мг дважды в неделю [в день и на следующий день после бортезомиба], > 75 лет – 20 мг 1 раз в неделю). Эффективность и безопасность RVd-Lite подтверждена исследованием 2 фазы, в котором приняли участие 50 пациентов в возрасте 65-91 года (медиана 73 года). Все больные получили по 9 индукционных циклов и 6 циклов консолидации бортезомибом и леналидомидом [64]. Согласно опубликованным результатам, частота общего ответа составила 86%, из них 66% больных достигли ≥ охЧ0. При медиане наблюдения 30 мес., медиана PFS составила 35,1 мес. (95% CI=30,9), медиана OS не достигнута. Развитие периферической нейропатии наблюдалось у 31 (62%) пациентов, но только у одного больного 3 ст. тяжести.

Добавление даратумумаба к режиму VMP (D-VMP) и Rd (D-Rd) создало два новых стандарта лечения пациентов с ВДММ, которые не являются кандидатами на АутоТГСК. D-VMP и D-Rd были одобрены на основе результатов двух крупных многоцентровых исследований III фазы MAIA и ALCYONE [65,66]. В каждом исследовании пациенты были рандомизированы (1:1) с учетом факторов стратификации (стадия заболевания, ISS [I против II против III], возраст [< 75 против ≥ 75 лет]).

В многоцентровом исследовании ALCYONE приняли участие 706 пациентов с ВДММ, которые не являлись кандидатами на проведение АутоТГСК (возраст ≥ 65 лет или наличие существенных со-

путствующих заболеваний у более молодых пациентов). Выделено 2 группы больных. Пациенты 1 группы (контрольная) получали до девяти 6-недельных циклов VMP (подкожно бортезомиб 1,3 мг/м² 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32 дни первого цикла, а со второго по девятый циклы – 1, 8, 22 и 29 дни; мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 4 день каждого цикла) и далее больные переходили в статус наблюдения. Лечение пациентов 2 группы было дополнено даратумумабом (схема D-VMP), который назначался внутривенно (16 мг/кг один раз в неделю в течение первого цикла, 1 раз в 3 недели со второго по девятый циклы, а затем 1 раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности) [65]. Таким образом, пациенты 2 группы, после завершения 9 циклов D-VMP, продолжали лечение даратумумабом в монорежиме, т.е. получали непрерывную терапию.

Общий ответ при использовании схемы D-VMP составил 90,9% vs 73,9% в группе VMP, а количество \geq ПР – 42,6% vs. 24,4% ($P < 0,001$). Более глубокий ответ характеризовался клинически значимым улучшением показателей качества жизни, обусловленного состоянием здоровья. При медиане наблюдения 40 мес., mPFS составляла 36,4 мес. для D-VMP и 19,3 мес. – для VMP (OR=0,42; 0,95% CI=0,34-0,51), снижение риска прогрессирования на 38%. 36-месячная общая выживаемость составила 78% и 68% для D-VMP и VMP соответственно (HR=0,60; CI=0,46-0,80; $P=0,0003$), снижение риска смерти у пациентов, получавших D-VMP, на 40%.

В исследование MAIA были отобраны 737 больных, не являющихся кандидатами на проведение АутоТГСК, которые были рандомизированы на 2 группы, для получения Rd (25 мг перорально 1-21 день и дексаметазон 40 мг еженедельно в течение каждого 28-дневного цикла) до прогрессирования заболевания (контрольная группа), или D-Rd (Rd+даратумумаб 16 мг/кг еженедельно в течение 1 и 2 циклов, каждые две недели с 3 по 6 циклы и каждые 4 недели с 7 цикла до прогрессирования заболевания). Таким образом, в исследовании MAIA больные обеих групп, в отличие от предыдущего исследования, получали непрерывную терапию, терапию до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Согласно опубликованным результатам [66], 30-месячная PFS, при медиане наблюдении 28 мес., составила 70,6% в группе D-Rd и 55,6% - в группе Rd (HR=0,56; $P < 0,001$), а 48-мес. – 60% и 38% соответственно. При медиане наблюдения 56,2 мес., mPFS не достигнута (95% CI=54,8–не достигнута) в группе D-Rd против 34,4 мес. (29,6–39,2 мес.) в контрольной группе (HR=0,53; 95% CI=0,43–0,66; $P < 0,0001$). Медиана OS не достигнута в обеих группах больных, но преимущество на 60 месяцев наблюдения, отчетливое – 66,3% в группе DRd и 53,1% – в группе Rd ($P=0,0013$ [67]. Достоинство D-Rd подтверждено во

всех выделенных подгруппах, включая пациентов с высоким цитогенетическим риском и ослабленных больных. Так, при высоком цитогенетическом риске mPFS в группе D-Rd составила 45,3 мес. и только 29,6 мес. в группе Rd (HR=0,57; 95% CI=0,33–1,00), то есть дополнительное время до прогрессии – 15,7 мес. [67]. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группах сохранных и ослабленных больных, получавших D-Rd, не достигнута; при использовании Rd она составила 41,7 мес. и 30,4 мес. соответственно (сохранные: HR=0,48; 95% CI=0,34–0,68; $P < 0,0001$; ослабленные: HR=0,62; 95% CI=0,45–0,85; $P=0,003$). Серьезные нежелательные явления наблюдались у 77% больных, получавших D-Rd и у 70% больных – Rd. Частота летальных исходов сходной – 4% и 3% соответственно.

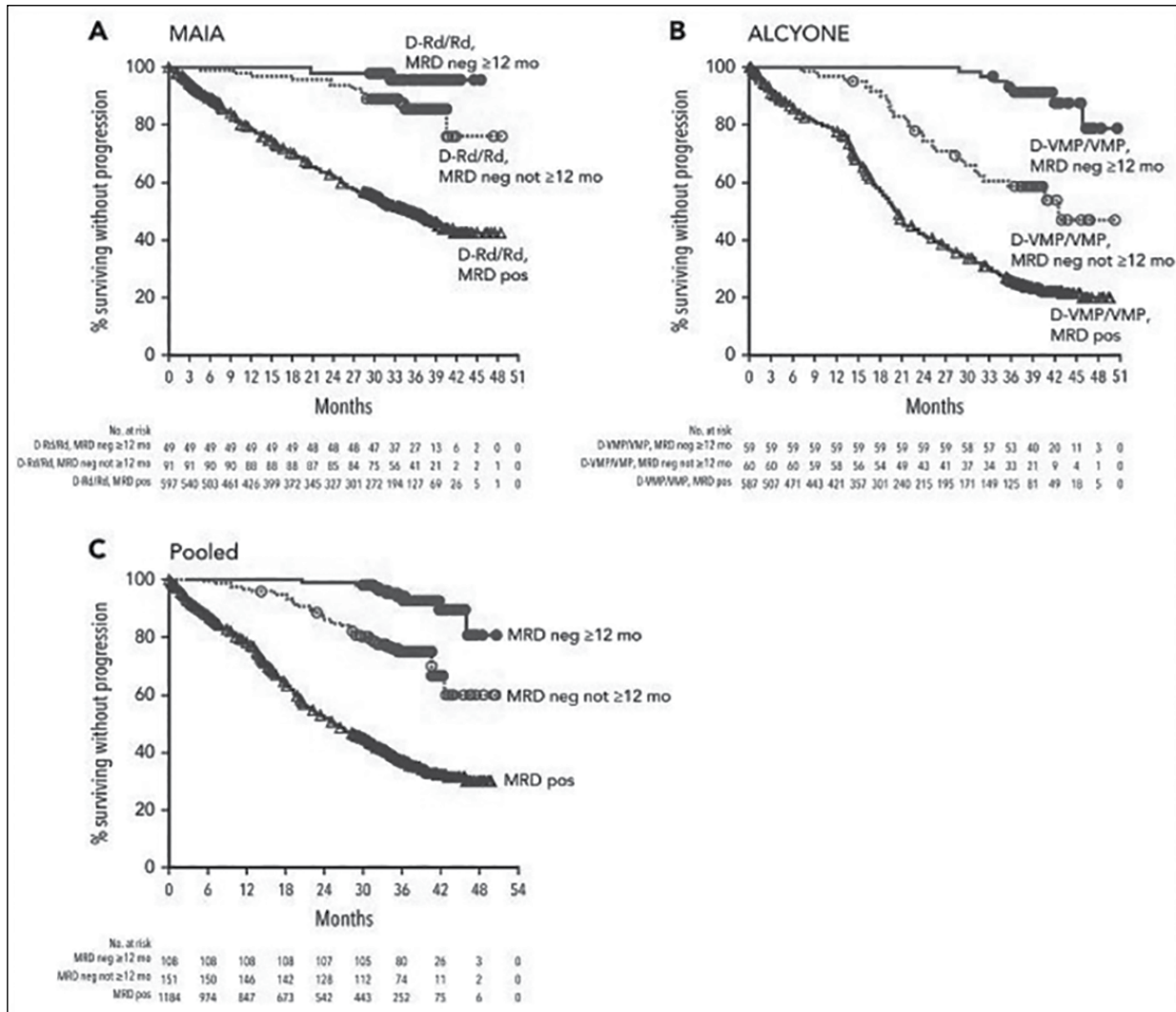
В рамках MAIA и ALCYONE, у больных, достигших ПО или СПО, было проведено исследование на выявление минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью секвенирования следующего поколения при пороге чувствительности 10^{-5} . У больных \geq ПО МОБ статус в исследовании ALCYONE дополнительно оценивался через 12, 18, 24 и 30 месяцев, а в исследовании MAIA – через 12, 18, 24, 30, 36, 48 и 60 месяцев [68]. Устойчивый негативный МОБ статус был определен как поддержание МОБ [-] через ≥ 6 или ≥ 12 месяцев. В обоих исследованиях терапия на основе даратумумаба существенно увеличила количество больных с МОБ-негативным ответом (D-Rd – 28,8% по сравнению с Rd – 9,2%, $P < 0,0001$; D-VMP – 28,3% против 7,0% в группе VMP, $P < 0,0001$). Более высокая доля пациентов, получавших даратумумаб, достигла устойчивого МОБ-негативного статуса (в течение ≥ 6 месяцев – MAIA: D-Rd – 14,9% против Rd – 4,3%; $P < 0,0001$; ALCYONE: D-VMP – 15,7% против VMP – 4,5%; $P < 0,0001$) и ≥ 12 месяцев – D-Rd – 10,9% против Rd – 2,4%; $P < 0,0001$; D-VMP – 14,0% против VMP – 2,8%; $P < 0,0001$). Достижение МОБ-негативного статуса значимо повысило PFS по сравнению с МОБ-положительными больными независимо от лечебного подхода. Безусловно, устойчивый МОБ-негативный статус (≥ 6 или ≥ 12 месяцев) представляет собой более глубокий уровень ответа с высоким прогностическим значением, указывая на то, что МОБ-негативность – надежная оценка контроля над заболеванием, если она сохраняется с течением времени, поэтому очень важно проводить лечение до прогрессирования (непрерывная терапия). Исследования MAIA и ALCYONE подтверждают эту точку зрения, демонстрируя улучшенную PFS с устойчивой негативностью МОБ статуса (Рис. 2). Более длительное наблюдение также продемонстрировало значительное преимущество ВВП2 в пользу D-Rd по сравнению с Rd (медиана не достигнута против 51,3 мес.; OR=0,65; 95% CI=0,52–0,83; $P=0,0005$).

Новых сигналов по безопасности в рамках более длительного периода наблюдения получено

не было. Добавление даратумумаба к режиму VMP не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была в 2 раза ниже в группе даратумумаба (5% при применении D-VMP и 10% при применении VMP). Инфузионные реакции, обусловленные введением даратумумаба, отмечались у 27,7% пациентов и развивались в основном во вре-

мя 1-го введения препарата. Профиль безопасности D-Rd в подгруппе ослабленных пациентов в целом соответствовал показателям в общей выборке исследования MAIA. Хотя в группе D-Rd в подгруппе ослабленных пациентов нейтропения и пневмония наблюдались чаще, но эти явления хорошо поддавались лечению.

Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость с учетом устойчивости МОБ-негативного статуса (10^{-5} ; ≥ 12 месяцев) в исследованиях MAIA и ALCYONE [68].



Примечание. А – результаты исследования MAIA; В - результаты исследования ALCYONE; С - результаты исследования объединенного анализа; MRD – минимальная остаточная болезнь (МОБ); MRD neg/pos – МОБ-негативный статус/МОБ-позитивный статус; D-Rd/Rd – даратумумаб, леналидомид, дексаметазон/леналидомид, дексаметазон; D-VMP/VMP – даратумумаб, бортезомиб, мелфалан/преднизолон/ бортезомиб, мелфалан/преднизолон

Sao et al. [69] опубликовали результаты мета-анализа по оценке эффективности D-Rd, D-VMP и VRd в сравнении с Rd. В анализ были включены данные из 23 статей, число участников в исследованиях составило 10401. Леналидомид и дексаметазон в комбинации с даратумумабом (D-Rd) (HR=0,57; 95% CI=0,43-0,73), даратумумаб в сочетании с бор-

тезомибом, мелфаланом и преднизолоном (D-VMP) (HR=0,59; 95% CI=0,36-0,91) и комбинация бортезомиба с леналидомидом и дексаметазоном (RVd/VRd) (HR=0,72; 95% CI=0,56-0,90) характеризовались более значимым улучшением беспрогрессивной выживаемости.

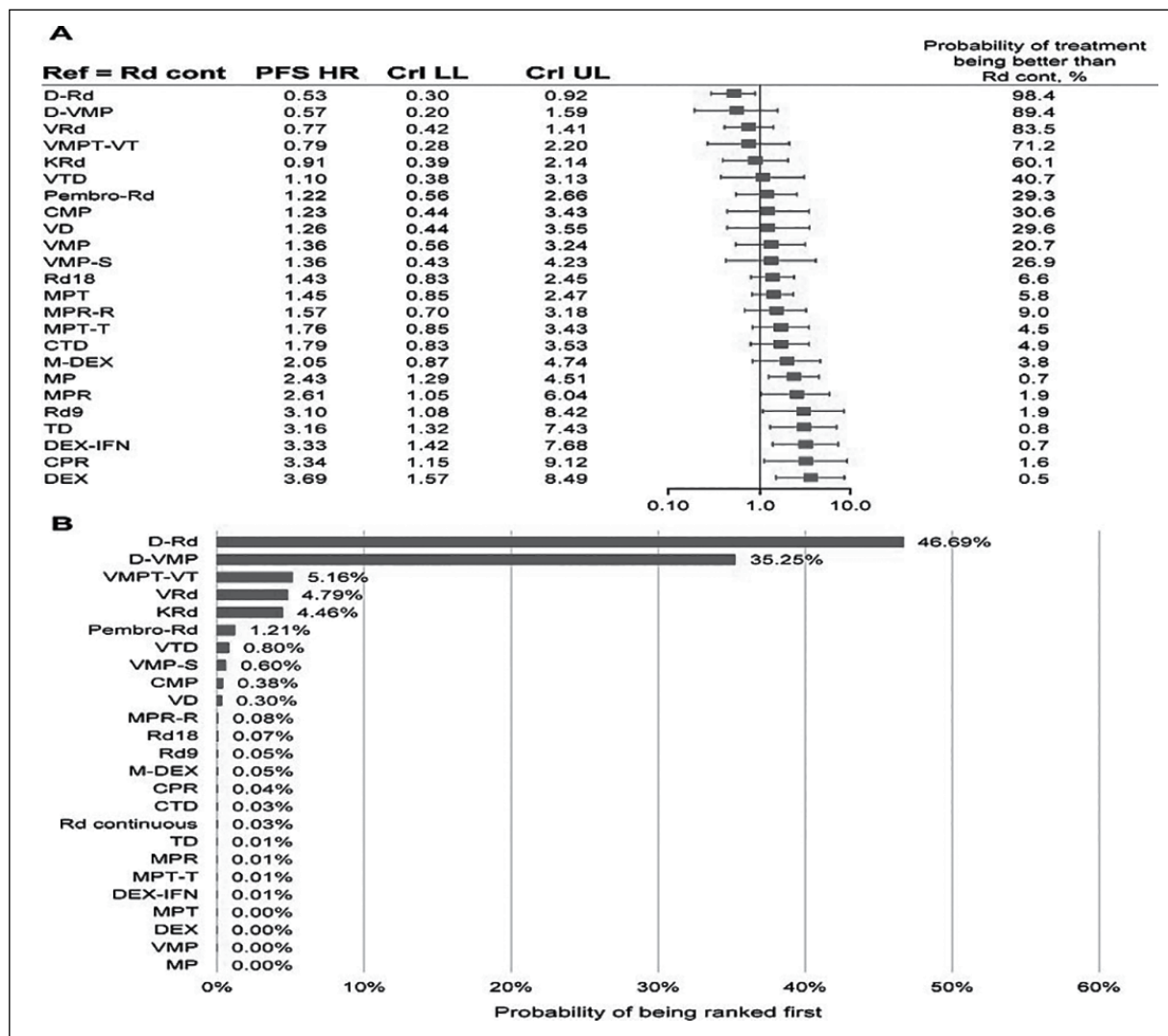
А по результатам анализа 122 публикаций, опи-

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

сывающих 45 клинических исследований, эти схемы лечения имели самую высокую эффективность. При этом комбинация D-Rd по показателям беспрогрессивной выживаемости заняла первое место

среди всех анализируемых схем терапии (HR=0,53; 95% CI=0,30-0,92)], за ней следовала схема D-VMP (HR=0,57; 95% CI=0,20-1,59) и VRd (HR=0,77; 95% CI=0,42-1,41 (Рис. 3) [70].

Рисунок 3. Выживаемость без прогрессии. А – Беспрогрессивная выживаемость различных схем терапии в сравнении с Rd, используемой до прогрессии MM; В – результативность D-Rd и D-VMP, позволившая занять им первое и второе место [70].



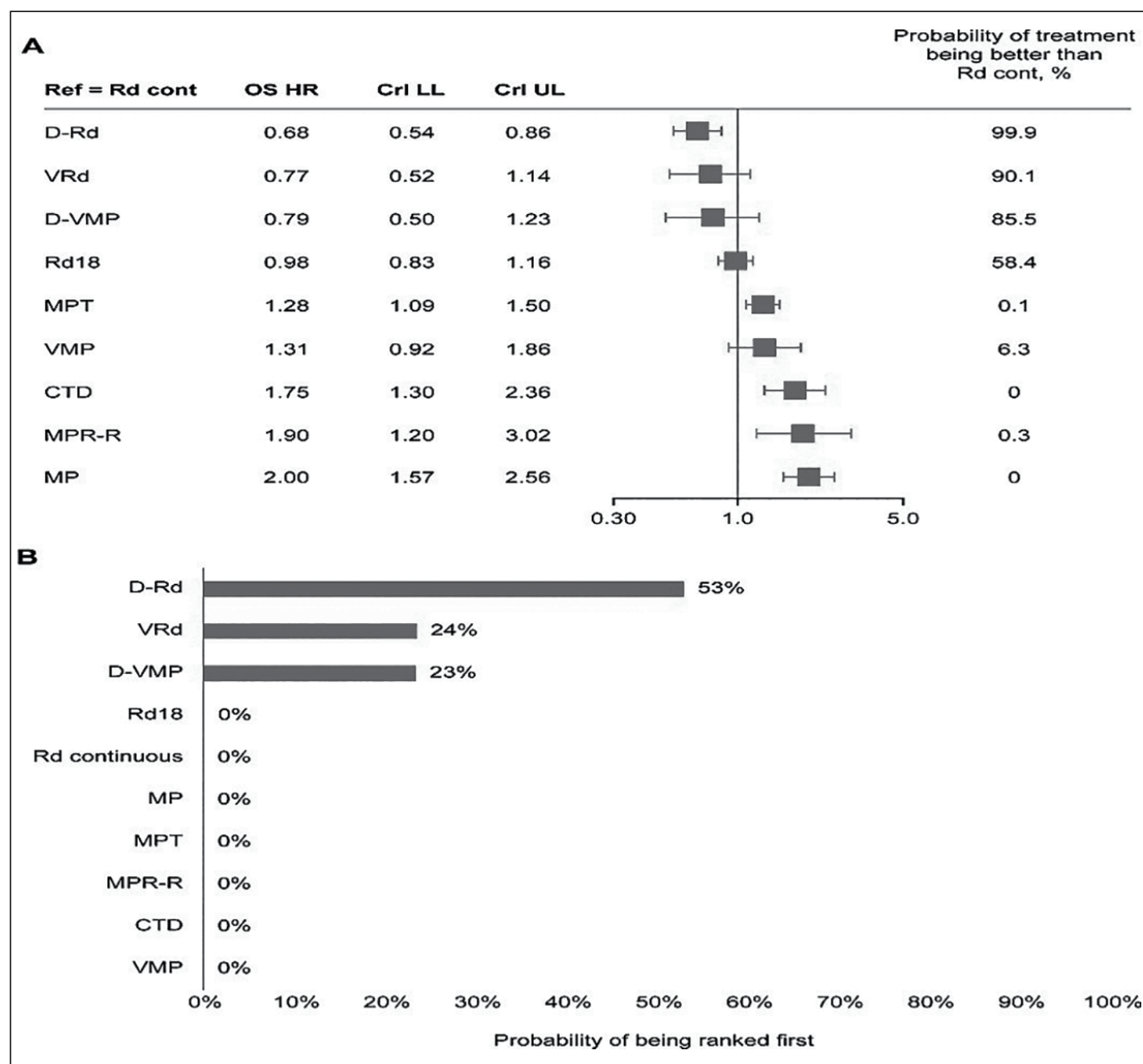
Примечание.

CMP – carfilzomib/melphalan/prednisone, CPR – cyclophosphamide/prednisone/lenalidomide, CTD – cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone, D-Rd – daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, D-VMP – daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone, DEX – dexamethasone, DEX-IFN – dexamethasone/interferon alfa 2b, KRd – carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone, M-DEX – melphalan/dexamethasone, MP – melphalan/prednisone, MPR – melphalan/prednisone/lenalidomide, MPR-R – melphalan/prednisone/lenalidomide как индукция и леналидомид в качестве поддерживающей терапии, MPT – melphalan/prednisone/thalidomide, MPT-T – melphalan/prednisone/thalidomide как индукция и талидомид в качестве поддерживающей терапии, Pembro-Rd – pembrolizumab/lenalidomide/dexamethasone; Rd – lenalidomide/dexamethasone, Rd9 – lenalidomide/dexamethasone 9 циклов, Rd18 – lenalidomide/dexamethasone 18 циклов, TD – thalidomide/dexamethasone, VD – bortezomib/dexamethasone, VMP – bortezomib/melphalan/prednisone, VMP-S – bortezomib/melphalan/prednisone/siltuximab, VMPT-VT – bortezomib/melphalan/prednisone/thalidomide как индукция и бортезомиб/талидомид как поддерживающая терапия, VRd – bortezomib/lenalidomide/dexamethasone, VTD – bortezomib/thalidomide/dexamethasone

Аналогичные результаты продемонстрировали и показатели OS. Более эффективными, чем Rd, были D-Rd (HR=0,68; 95% CI=0,54-0,86) и D-VMP (HR=0,78; 95% CI=0,50-1,23). При этом лидирующую позицию заняла схема D-Rd (OS – 45,9%), затем VRd (23,1%) и D-VMP (22,6%) (Рис. 4). Режимы с улучшенной OS по

сравнению с Rd до прогрессии распределились следующим образом; D-Rd (HR= 0,68; 95% CI= 0,54-0,86), VRd (HR= 0,77; 95% CI=0,52-1,14) и D-VMP (HR=0,79; 95% CI=0,50-1,23). Схема D-Rd имела самые высокие шансы занять первое место по OS (53%), затем VRd (24%) и D-VMP (23%).

Рисунок. 4. Общая выживаемость. А – Общая выживаемость различных программ терапии в сравнении с Rd до прогрессии; В – результативность схем терапии, позволившая занять программе D-Rd первое место по общей выживаемости [70].



Примечание.

СМР - carfilzomib/melphalan/prednisone, СРР - cyclophosphamide/prednisone/lenalidomide, СТД - cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone, D-Rd-daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, D-VMP-daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone, DEX-dexamethasone, DEX-IFN-dexamethasone/interferon alfa 2b, МР - melphalan/prednisone, МРР-Р - melphalan/prednisone/lenalidomide как индукция и леналидомид в поддерживающей терапии, МРТ - melphalan/prednisone/thalidomide, Rdcont-lenalidomide/dexamethasone до прогрессии, Rd18 - lenalidomide/dexamethasone 18 циклов, VMP -bortezomib/melphalan/prednisone, VRd-bortezomib/lenalidomide/dexamethasone

Несмотря на высокую эффективность схем терапии, включающих моноклональные антитела, по мнению некоторых авторов, использование в первой линии анти-CD38 mAbs несет риск снижения эффективности последующих линий терапии. Однако, если мы вернемся к исследованию MAiA, то оказывается, что медиана выживаемости без прогрессирования 2 была выше среди больных, которым в первой линии к схеме Rd был добавлен даратумумаб. Более того, общая выживаемость была лучшей, хотя почти половина пациентов в контрольной группе получали режим на основе даратумумаба в последующих линиях терапии [66]. Еще одно исследование [71] показало, что использование в первой линии даратумумаба, леналидомида и дексаметазона (D-Rd), а во второй – режима терапии на основе помалидомида или карфилзомиба, привело к более значимому росту общей выживаемости, чем применение леналидомида и дексаметазона, а в последующем схем терапии, содержащих даратумумаб. Таким образом, для пациентов, не имеющих показаний для АутоТГСК, существует три новых стандарта лечения: VRd, DaraVMP и DaraRd (Рис. 1). В тех случаях, когда эти опции не доступны, могут быть использованы Rd или VMP.

Таким образом, применение новых препаратов, в частности ИМС и ингибиторов протеасомы, моноклональных антител и использование аутоТГСК позволили значительно повысить эффективность лечения пациентов с ММ. В данном обзоре представлены современные подходы к лечению ММ, которые основаны на результатах проводимых рандомизированных многоцентровых клинических исследований. Мы попытались как можно полнее представить данные исследований по оценке эф-

фективности двух-, трех- и четырехкомпонентных режимов терапии. Понятно, что применение комбинаций, содержащих бортезомиб и иммуномодулирующие агенты, предоставляет возможность достичь высоких результатов при лечении больных разного возраста, как в благоприятной, так и неблагоприятной прогностической группе. Для получения качественного ответа и увеличения его продолжительности необходима индукция с использованием трехкомпонентных режимов (предпочтительно VRd или VCd) и четырехкомпонентной схемы DaraVTD с последующей аутоТГСК, консолидацией и длительной поддерживающей терапией леналидомидом или бортезомибом. Тандемная аутоТГСК рекомендуется для пациентов с высоким цитогенетическим риском и у всех пациентов, получивших индукцию VCD. Программы D-Rd (даратумумаб+леналидомид+дексаметазон) и D-VMP (даратумумаб+бортезомиб+мелфалан+преднизолон) в настоящее время рассматриваются в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов с ММ. Новые подходы позволяют оптимизировать результаты лечения пациентов с впервые выявленной ММ. Следует лишь помнить о необходимости тщательного наблюдения за больными, мониторировать ранние проявления токсичности. Выбор начальной терапии для больных ММ требует тщательного анализа рисков и пользы. Адекватное использование новых препаратов будет способствовать более дифференцированной терапии ММ с учетом как сопутствующей патологии у пациентов, так и различной токсичности лекарственных средств.

Конфликты интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК. 2016. – 504.
- Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.// *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, Suppl 4. – P. iv52–61.
- SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. Bethesda: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed 24 Feb 2020.
- Fonseca R., Usmani S.Z., Mehra M. et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. - *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1087-1098.
- Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M. et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018.// *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – Vol. 16. – P. 11–20.
- Moreau P, Rajkumar SV. Multiple myeloma—translation of trial results into reality. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 111–113.
- Usmani S.Z., Hoering A., Cavo M. et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG research project.// *Blood Cancer J.* – 2018. – Vol. 8. – P. 123.
- Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II//*Клиническая Онкогематология.* – 2013. - №4. – С. 379-414.
- Fonseca R., Blood E., Rue M. et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma// *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 11. – P. 4569-4575
- Moreau P. How I treat myeloma with new agents.// *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
- Richardson P.G., San Miguel JF., Moreau P. et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting.// *Blood Cancer J.* – 2018. – Vol. 8. – P. 109.
- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. – Алматы: Коста, 2007. – 480 с.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma// *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N12. – P. e538-e548.

- Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G.M. et al. International Staging System for Multiple Myeloma// J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 3412-3420.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma// Leukemia. – 2009. – Vol. 23. P. 3-9.
- Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P. et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergrupe Francophone du Myelome// Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 3489-3495.
- Boyle E.M., Walker B.A., Wardell C.P. et al. Mutational patterns and copy number changes at diagnosis are a powerful tool to predict outcome: result of the sequencing study of 463 newly diagnosed myeloma trial patients. Presented at: 2014 Annual Meeting of the ASCO; San Francisco, 2014, Asbstr. 637.
- Dimopoulos M., Terpos E., Comenzo R.L. et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma// Leukemia advance online publication, 7 May 2009;doi:10.1038/leu. – 2009. – P. 1-12.
- Sawyer J., Shaughnessy J. D., Haussler J. et al. Gene expression profiling (GEP) in multiple myeloma (MM): Distinguishing relapses with high-risk transformation from those with sustained low risk// J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 15s (suppl; abstr 8122).
- Dispenzieri A., Rajkumar S. V., Gertz M.A. et al. Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART): Consensus Statement.//Mayo Clin Proc// 2007. – Vol. 82. – P. 323-341;
- Kumar S.K., Mikhael J. R., Buadi F.K. et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines.//Mayo Clin Proc// 2009. – Vol. 84. – P. 1095-1110.
- Nandakumar B., Binder M., Dispenzieri A. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients.// J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37, Abstr. 8039.
- Rajkumar S. V., Kumar Sh. Multiple myeloma current treatment algorithms//Blood Cancer J. – 2020. – Vol. 10, N 9. – P. 94.
- Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.// Lancet Oncol. - 2016. – Vol. 17. – P. e328-e346).
- Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma.// Blood. – 2018. – Vol. 132. – P. 2456-2464.
- Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Rawstron A.C. et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis.// JAMA Oncol.- 2017. – Vol. 3. – P. 28-35.
- Cavo M., Terpos E., Nanni C. et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group.// Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. e206-e217.
- Avet-Loiseau H., Ludwig H., Landgren O. et al. Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis.// Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2020. – Vol. 20. – P. e30-e37.
- Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpo E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// Annals Oncology. – 2021. – Vol. 32. – P. 309-322.
- Shaji K. Kumar, Natalie S. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.// J Natl Compr Canc Netw . – 2020. – Vol. 18, N 12. – P. 1685–1717.
- Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma.// N Engl J Med. – 2017. – Vol. 76. – P. 1311-1320.
- Cavo M., Gay F., Patriarca F. et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study.// Blood. – 2017. – Vol. 130, Suppl 1. – P. 401.
- Cavo M., Gay F., Beksac M. et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study.// Lancet Haematol. – 2020. – Vol. 7. – P. e456-e468.
- Hari P., Pasquini M., Stadtmauer E. et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM).// J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, Suppl 15. – P. 8506.
- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study.// J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25, N 17. – P. 2434-2441.
- Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma.// Blood. – 2012. – Vol. 119. – P. 4375–4382.
- Mai E.K., Bertsch U., Durig J. et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma.// Leukemia. – 2015. – Vol. 29. – P. 1721-1729.
- Кострома И.И., Жернякова А.А., Запеева И.М., Сидорова Ж.Ю., Семенова Н.Ю., Карягина Е.В., Степченкова Е.И., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В., Грицаев С.В. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток// Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №1. – С. 73-79.

- Gay F., Cerrato C., Petrucci M. et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial.// *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, Suppl 15. – P. 8002.
- Gay F., Musto P., Rota-Scalabrini D. et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial// *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 1705–1720.
- Rajkumar S.V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances.// *Am J Hematol.* – 2016. – Vol. 91, N 1. – P. 90-100.
- Бессмельцев С.С. Анти-CD38 моноклональные антитела в лечении рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы.// *Вестник гематологии.* – 2018. – Т. XIV, № 3. – С. 5-18.
- Deckert J., Wetzel M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38 hematologic malignancies.// *Clin Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, N17. – P. 4574–4583.
- van de Donk W.C.J., Richardson P., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future.//*Blood.* – 2018. – Vol. 131, N1. – P. 13–29.
- Moreau P., Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.// *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 29-38.
- Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial.// *Blood.* – 2020. – Vol. 136. – P. 936–945.
- Costa L.J., Chhabra S., Medvedova E. et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma// *Journal of Clinical Oncology.* - Published online December 13, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01935.
- Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Multiple Myeloma, Version 3.2021.
- Bruno B., Rotta M., Patriarca F. et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma// *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1110-1120.
- Bjorkstrand B., Lacobelli S., Hegenbart A. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: a prospective controlled trial by the EBMT// *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 43. – P. 223 (Abstr.).
- Garban F., Attal M., Michallet M. et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma// *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 3477-3480.
- Lokhorst H., Sonneveld P., van der Holt B. et al. Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/50 Study// *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 461 (Abstr.).
- Rosinol L., Perez-Simin J.A., Sureda A. et al. A prospective PETEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma// *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 3591-3593.
- Giralt S., Costa L.J., Maloney D. et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial.// *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 26. – P. 798-804.
- Fermand J. P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial.// *Blood.* – 1998. – Vol. 92, N 9. – P. 3131–3136.
- Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 6. – P. 929–936.
- Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 391.
- Karam D., Gertz M., Lacy M. et al. Impact of maintenance therapy post autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in early and delayed transplant// *Bone Marrow Transplantation*; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01631-8>.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG- HD4 trial. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2946-2955.
- Dimopoulos M.A., Gay F., Schjesvold F. et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial// *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 253-264.
- Ruth M. De Tute, Pawlyn C., Cairns D.A. et al. Minimal Residual Disease After Autologous Stem-Cell Transplant for Patients with Myeloma: Prognostic Significance and the Impact of Lenalidomide Maintenance and Molecular Risk// *J Clinical Oncology.* Published in *Oncology Journal Scan*, April 19, 2022.
- Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial.// *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 519-527.
- Kumar S.K., Jacobus S.J., Cohen A.D. et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial.// *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1317–

1330.

O'Donnell E.K., Laubach J.P., Yee A.J. et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma// *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 182. – P. 222-230.

Mateos M.V., Cavo M., Blade J. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial.// *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 132-141.

Facon T., Kumar S.K., Plesner T. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, N 11. – P. 1582-1596.

Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma.// *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 2104- 2115.

San-Miguel J., Avet-Loiseau H., Paiva B. et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE// *Blood* – 2020. – Vol. 136, Suppl.1. – P. 18–20.

Cao Y., Wan N., Liang Z. et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem-cell transplantation: systematic review and network meta-analysis.// *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2019. – Vol. 19. – P. e478–488.

Facon T., San-Miguel J, Dimopoulos V.A. et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta analysis//*Adv Ther* (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02083-8>.

Fonseca R., Facon T., Hashim M. et al. First-line use of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone confers survival benefit compared with second-line use of daratumumab-based regimens in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: Analysis of different clinical scenarios. *Blood.* – 2021. – Vol. 138 [published online ahead of print, 2021 Nov 5].

Голенков А.К.¹, Митина Т.А.¹, Клинушкина Е.Ф.¹, Катаева Е.В.¹, Чуксина Ю.Ю.¹, Черных Ю.Б.¹, Трифонова Е.В.¹, Захаров С.Г.¹, Высоцкая Л.Л.¹, Белоусов К.А.¹, Марьяна С.А.³, Когарко И.Н.², Савин А.О.¹, Мадзяра О.П.¹, Когарко Б.С.²

¹ ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва

² Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

³ ФГБУ НМИЦ "Гематологии" МЗ РФ, Москва

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Резюме. Определение свободных лёгких цепей (СЛЦ) является точным, чувствительным и легко воспроизводимым методом диагностики парапротеинемии и других заболеваний. Установлено, что параметры СЛЦ при ММ и ХЛЛ могут иметь диагностическое значение для определения эффективности лечения. В настоящей работе изучено клиническое значение поликлональных СЛЦ (ПСЛЦ) у больных ХЛЛ с отсутствием СЛЦ опухолевого клона.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 42 пациента ХЛЛ II-III ст. (87,8% больных) и IV ст. (7,4%) по Rai. Лечение проводилось по программам FCR, BR, при неэффективности ПХТ – ибрутиниб. Определялась частота полных ответов (ПО), общая выживаемость (ОВ), время без прогрессии (ВБП), время до химиоиммунотерапии (ВДХИТ). Концентрацию СЛЦ Ig сыvorотки крови методом Free light определяли до и после лечения. Использовали диагностические антитела к СЛЦ к и λ (Binding Site, Англия). Клональность определялась соотношением к/λ за пределами значений 0,26-1,65. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием стандартной панели моноклональных антител Becton Dickinson, а также оценивали экспрессию лёгких цепей к и λ. Для статистической обработки результатов использовали метод дисперсионного анализа, анализ выживаемости определяли по методу Каплан-Майер.

Результаты. Клональность по СЛЦ установлена у 19 из 42 больных (45,2%), поликлональность – у 23 больных (54,7%). Медианы концентраций СЛЦ в

группе больных без СЛЦ-клона составили 11,3 мг/л для к и 12,3 мг/л для λ. Ме суммы концентраций к+λ составила 23,5 мг/л, что практически не отличается от нормальных значений (20 мг/л). У двух подгрупп больных, разделенных относительно Ме значений суммы к+λ СЛЦ (23,5 мг/л), не было достоверных различий по количеству ПО, длительности ВБП и ВДХИТ. Среди пациентов с поликлональными СЛЦ в группе со значениями к/λ СЛЦ ниже медианного (0,64) ВДХИТ составила 4,4±1,7 мес, а в группе с повышенным к/λ – 20,1±5 мес (p<0,05). Значение ВДХИТ также оказалось короче в группе больных с повышенной суммой к+λ СЛЦ (6,2±0,8 мес vs 14±4,7 мес, p<0,05). В группе больных с наличием клона СЛЦ частота ПО составила 28,5%, у больных с ПСЛЦ – 48,0% (p<0,05). При анализе ОВ в зависимости от суммы концентраций и к/λ отношения поликлональных СЛЦ статистически значимых различий не выявлено.

Заключение. Подтверждено, что наличие СЛЦ-клона является фактором неблагоприятного прогноза. У больных с поликлональным типом СЛЦ неблагоприятный прогноз определялся высокой суммой к+λ СЛЦ. У пациентов с нормальными концентрациями СЛЦ отклонение к/λ отношения с акцентом на λ изотип ассоциировано с уменьшением ВДХИТ. Исследование подтверждает, что метод определения как моноклональных, так и поликлональных параметров СЛЦ может быть использован для определения прогноза у пациентов с ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, свободные лёгкие цепи, иммунофенотип, химиоиммунотерапия.

Golenkov A.K.¹, Mitina T.A.¹, Klinushkina E.F.¹, Kataeva E.V.¹, Chuksina Yu.Yu.¹, Chernykh Yu.B.¹, Trifonova E.V.¹, Zakharov S.G.¹, Vysotskaya L.L.¹, Belousov K.A.¹, Maryina S.A.³, Kogarko I.N.², Savin A.O.¹, Madzyara O.P.¹, Kogarko B.S.²

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

² Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ FGBU NMRC "Hematology", Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

PROGNOSTIC VALUE OF POLYCLONAL FREE LIGHT CHAINS OF SERUM IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Abstract. Free light chains (FLC) assay is an accurate, sensitive and easily reproducible method for diagnosing paraproteinemia and other diseases. It has

been established that the parameters of FLC in MM and CLL may have a diagnostic value for determining the effectiveness of treatment. In the present work, we

studied the clinical significance of polyclonal FLC (PFLC) in patients with CLL without monoclonal tumor FLC.

Materials and methods. The prospective study included 42 patients with CLL II-III (87.8% of patients) and IV (7.4%) Rai stage. Treatment programs included FCR, BR programs and ibrutinib in cases of ineffectiveness of PCT. Complete response rates (CR), overall survival (OS), progression-free time (PFS), time to chemoimmunotherapy (TTC) were determined. The concentration of FLC in blood serum by the Free light method was determined before and after treatment. We used diagnostic antibodies to FLC κ and λ (Binding Site, England). Clonality was determined by the ratio κ/λ outside the range of 0.26-1.65. Immunophenotyping of blood lymphocytes was performed by flow cytometry using a standard panel of Becton Dickinson monoclonal antibodies, as well as the expression of light chains κ and λ . For statistical processing of the results, the analysis of variance was used and the survival analysis was determined by the Kaplan-Meier method.

Results. FLC clonality was established in 19 out of 42 patients (45.2%), polyclonality - in 23 patients (54.7%). The median concentrations of FLC in the group of patients without an FLC clone were 11.3 mg/l for κ and 12.3 mg/l for λ . The sum of concentrations $\kappa+\lambda$ was 23.5 mg/l, which is close to normal values (20 mg/l). In two subgroups of patients, divided according to Me

values of the sum $\kappa+\lambda$ FLC (23.5 mg/l), there were no significant differences in the number of PE, the duration of PFS and TTC. Among patients with polyclonal FLC, in the group with κ/λ FLC values below the median (0.64), TTC was 4.4 ± 1.7 months, and in the group with elevated κ/λ - 20.1 ± 5 months ($p<0.05$). TTC also turned out to be shorter in the group of patients with an increased amount of $\kappa+\lambda$ FLC (6.2 ± 0.8 months vs 14 ± 4.7 months, $p<0.05$). In the group of patients with the presence of an FLC clone, the frequency of CR was 28.5%, in patients with PFLC - 48.0% ($p<0.05$). When analyzing the OS depending on the sum of concentrations and κ/λ ratio of polyclonal FLC, no statistically significant differences were found.

Conclusion. It was confirmed that the presence of an FLC clone is a factor of poor prognosis. In patients with polyclonal type of FLC, an unfavorable prognosis was determined by a high sum of $\kappa+\lambda$ FLC. In patients with normal FLC concentrations, a deviation of the κ/λ ratio, with an emphasis on the λ isotype, is associated with decreased TTC. The study confirms that the method of determining both monoclonal and polyclonal parameters of FLC can be used to determine prognosis in patients with CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, free light chains, immunophenotype, chemoimmunotherapy.

Введение. Определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (Ig) широко применяется в клинической практике для диагностики парапротеинемии и других заболеваний. Данный метод часто является альтернативой для существующих диагностических методов, так как выполняется на автоматических анализаторах с большей точностью и воспроизводимостью. Однако доказаны также и безальтернативные возможности метода, которые касаются диагностики несекретирующей множественной миеломы (ММ), нефропатии при ММ, AL-амилоидозе, эссенциальной моноклональной гаммапатии (MGUS) [1]. Дальнейшее изучение диагностических возможностей данного метода отражено в опубликованных собственных работах, которые касались изменений концентраций СЛЦ при ММ с интактной молекулой P₁Ig, фармакодинамического анализа противоопухолевого препарата бортезомиба при резистентной ММ, концентрации СЛЦ в ликворе при ММ, осложненной опухолевой компрессией спинного мозга, оценке противоопухолевой эффективности лечения ХЛЛ у больных с СЛЦ клоном.

В результате исследований было установлено, что при ММ с интактным P₁Ig СЛЦ могут быть дополнительным критерием эффективности противоопухолевого лечения [1]. Учитывая короткий период полураспада СЛЦ (2-4 часа), это их свойство может быть использовано для фармакодинамической

оценки противоопухолевых препаратов.

Так, введение бортезомиба больным с рефрактерной ММ, не получавшим его ранее, могло снизить концентрацию опухолевой СЛЦ при чувствительности больного. В действительности, снижение концентрации опухолевой СЛЦ на 30% через 24 часа свидетельствует о чувствительности больного к исследуемому препарату. Это подтверждалось результатами проспективного исследования, подтвердившего наступление ремиссии после завершения противорецидивного периода [1]. При миеломной нефропатии без аппаратного замещения почечной функции снижение концентрации опухолевой СЛЦ на 50% можно получить, применяя плазмаферез одновременно с противоопухолевой химиотерапией.

Важную диагностическую роль при миеломной миелорадикулопатии играет метод определения СЛЦ в ликворе. Повышение концентрации СЛЦ опухолевого изотипа в ликворе и изменение отношения концентраций ликвор/сыворотка может свидетельствовать о росте опухоли в интратекальном пространстве. Введение интратекального цитозара в этих случаях сопровождалось положительным неврологическим эффектом [2].

Примерно у 50% больных с ХЛЛ диагностируется клональный тип изменений СЛЦ, чаще каппа изотипа. В наших исследованиях было установлено, что достижение клинико-гематологической и иммуно-

фенотипической ремиссии при ХЛЛ после проведения иммунохимиотерапии у больных с клональным типом СЛЦ сопровождалось нормализацией их концентрацией и к/λ отношения. Важно отметить, что у 30% больных, при достижении иммунофенотипической ремиссии (остаточные клетки опухолевого фенотипа в пределах 0,01-1%), СЛЦ сохраняли опухолевую клональность. Это свидетельствует о более высокой чувствительности метода определения СЛЦ по сравнению с иммунофенотипическим методом в оценке эффективности противоопухолевой химиотерапии ХЛЛ [3]. В настоящей работе изучено клиническое значение поликлональных СЛЦ у больных ХЛЛ с отсутствием СЛЦ опухолевого клона.

Методы исследования. В проспективное клиническое исследование было включено 42 больных с впервые выявленным ХЛЛ. Всем больным была назначена иммунохимиотерапия (ИХТ) по программе FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб). После индукционных циклов проводили поддерживающее лечение ритуксимабом 1 раз в 2 месяца в течение 24 месяцев. Противорецидивное лечение включало курсы бендамустина и ритуксимаба, при неэффективности проводили программы с ибрутинибом.

При стадировании по Rai II и III ст. диагностированы у 87,8% больных, IV ст. у 7,4%. Коморбидность установлена у 85,2% больных, средний балл коморбидности составлял 5 (0-10). Время до начала ХИТ (ВДХИТ) определяли от даты диагноза до даты начала противоопухолевого лечения. Выживаемость без прогрессии (ВБП) определяли от начала FCR те-

рапии до даты рецидива. Ответ на лечение после 6 курсов FCR индукционной терапии устанавливали согласно опубликованным критериям [4]. Общую выживаемость определяли от даты диагноза до выхода из-под наблюдения. Концентрацию СЛЦ Ig сывотки крови определяли перед началом лечения, а также после завершения FCR индукционного лечения у больных с установленной моноклональностью СЛЦ. Концентрацию СЛЦ определяли методом Free light на иммунохимическом анализаторе Image 800 Beckman Coulter, США. Использовали диагностические антитела к СЛЦ κ и λ (Binding Site, Англия). Повышенную концентрацию κ-СЛЦ устанавливали при ее значении выше верхнего предела нормальных концентраций (>19,4 мг/л), а для λ-СЛЦ эти значения были >26,4 мг/л. Клональность устанавливали по к/λ отношению СЛЦ, выходящему за пределы 0,26-1,65. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на двухлазерном проточном цитометре FacsCalibur (США) с использованием стандартной панели моноклональных антител Becton Dickinson, а также определяли экспрессию легких цепей κ и λ. При статистической обработке результатов использовали метод дисперсионного анализа, анализ выживаемости определяли по методу Каплан-Майер.

Результаты. Клональность по СЛЦ установлена у 19 больных (45,2%), у 23 клональности не было, что позволяло оценивать СЛЦ у них как поликлональные. Концентрации СЛЦ у 23 больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Концентрации поликлональных СЛЦ у 23 больных с ХЛЛ без СЛЦ-клона

Количество исследуемых больных	СЛЦ, мг/л (Ме)		к/λ соотношение	κ+λ, мг/л (Ме)
	κ	λ		
23	11,3 (1,9-28,0)	12,3 (6,5-68,1)	0,91 (0,12-1,59)	23,6
Нормальные концентрации СЛЦ	7,3 (3,3-19,4)	12,7 (5,7-26,4)	0,6 (0,26-1,65)	20

Как видно из данных таблицы 1, Ме концентраций СЛЦ κ и λ и к/λ отношения были в пределах нормальных значений. Сумма концентраций κ+λ СЛЦ практически не отличались от значений нормы. Характер изменений поликлональных СЛЦ представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Концентрации поликлональных СЛЦ у 19 больных ХЛЛ с нормальным к/λ отношением

Количество больных	СЛЦ, мг/л (Ме)			κ+λ, мг/л (Ме)
	κ	λ	к/λ отношение	
14	10,5 (8,14-15,3)	9,8 (6,5-9,8)	1,07 (1,25-1,56)	20,3
2	25,0 (22,1-28,0)	42,7 (17,3-68,1)	0,58 (1,27-0,41)	67,7
2	12,3 (11,3-13,3)	35,3 (24,4-36,3)	0,34 (0,32-0,36)	47,6
1	1,98	6,71	0,3	8,69
Нормальные концентрации СЛЦ	7,3 (3,3-19,4)	12,7 (5,7-26,4)	0,6	20,0

Как видно из данных таблицы 2, из 19 больных у 14 концентрации СЛЦ, к/л отношения и к+λ сумма были нормальными. У 4 больных отмечено превышение концентрации одной или двух СЛЦ, с нормальными к/л отношениями и повышенной суммой к+λ. У одного больного было снижение концентраций поликлональных СЛЦ κ и λ при нормальном к/л

отношении и сниженной сумме к+λ. У четырех из 23 больных изменения характеризовались клональными к/л отношениями λ типа, но без повышения их концентраций. Поэтому данные наблюдения были расценены как поликлональные. При этом к+λ сумма была ниже нормальных значений (таблица 3).

Таблица 3.

Концентрация поликлональных СЛЦ у 4 больных ХЛЛ с измененным к/л отношением

Количество больных	СЛЦ, мг/л (Ме)			к+λ, мг/л (Ме)
	κ	λ	κ/λ отношение	
4	1,93 (1,51-2,58)	10,6 (7,68-15,9)	0,18 (0,12-0,26)	11,99
Нормальные концентрации СЛЦ	7,3 (3,3-19,4)	12,7 (5,7-26,4)	0,6 (0,26-1,65)	20,0

Анализ суммарных концентраций поликлональных к+λ СЛЦ и клинических показателей у 23 больных ХЛЛ представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Суммарные концентрации поликлональных СЛЦ и клинические показатели у 23 больных ХЛЛ

Показатель	к+λ, мг/л (Ме 23,5)		p
	>23,5	<23,5	
ПО (%)	63,6	45,4	>0,05
ВБП (мес.)	30,6±1	35,6±6	>0,05
ВДХИТ (мес.)	7,6±2,9	13,9±6,9	>0,05

Примечание: ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессии; ВДХИТ – время до химиоиммунотерапии

Из данных таблицы 4 видно, что у двух подгрупп больных, разделенных относительно Ме значений суммы к+λ СЛЦ (23,5 мг/л), не было достоверных различий по количеству ПО, длительности ВБП и

ВДХИТ. Анализ к/л отношений поликлональных СЛЦ и клинических характеристик больных представлен в таблице 5.

Таблица 5.

Отношение к/λ поликлональных СЛЦ и клинические показатели у 23 больных ХЛЛ

Показатель	κ/λ (Ме 0,64)		p
	>0,64	<0,64	
ПО (%)	40	72,7	>0,05
ВБП (мес.)	28,5±1	39,2±6,8	>0,05
ВДХИТ (мес.)	20,1±5,1	4,4±1,7	<0,05

Примечание: ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессии; ВДХИТ – время до химиоиммунотерапии

Из данных таблицы 5 видно, что у двух подгрупп больных, разделенных относительно Ме значений κ/λ СЛЦ (0,64), были выявлены достоверные различия по ВДХИТ, которое было достоверно короче в подгруппе, где κ/λ составило <0,64 (p<0,05). Ре-

зультаты сравнения двух подгрупп больных с нормальными и повышенными концентрациями СЛЦ с клиническими характеристиками больных представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Клинические показатели у 23 больных ХЛЛ с повышенными и нормальными концентрациями поликлональных СЛЦ

Группы больных	κ+λ СЛЦ, мг/л	Клинические показатели		
		ПО (%)	ВБП (мес.)	ВДХИТ (мес.)
4	57,4±9	50	32,5±5	6,2±0,8
19	23,6±5	56	34,5±7	14±4,7
p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Нормальные значения	20,0			

Примечание: ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессии; ВДХИТ – время до химиоиммунотерапии

Как видно из данных таблицы 6, у больных с повышенной суммой концентраций СЛЦ ВДХИТ было достоверно короче, чем у больных с нормальными значениями (p<0,05). Сравнение двух групп больных ХЛЛ с наличием или отсутствием клона СЛЦ представлено в таблице 7.

Таблица 7.

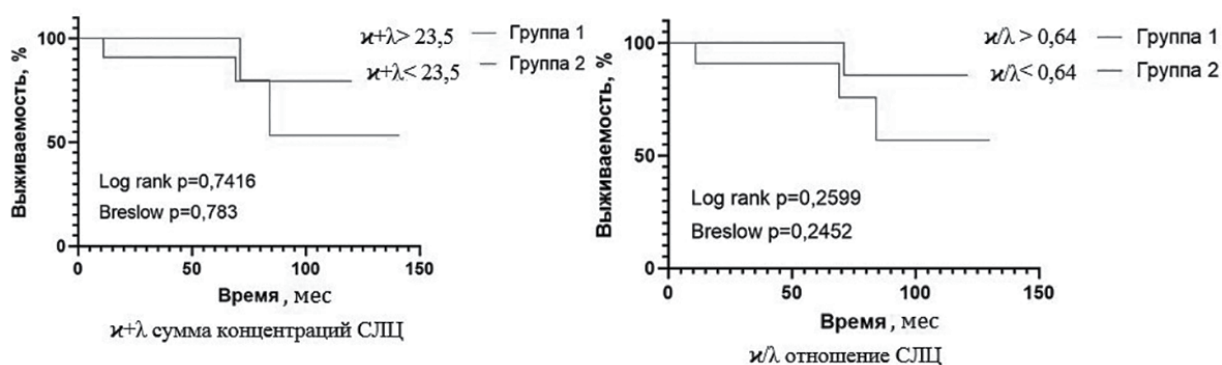
Клинические показатели у больных ХЛЛ в зависимости от наличия СЛЦ клона

СЛЦ клон	Количество больных	Клинические показатели		
		ПО (%)	ВБП (мес.)	ВДХИТ (мес.)
СЛЦ (+)	19	28,5 (4/14)	37,4±5	23±14
СЛЦ (-)	23	48,0 (11/23)	34±7	12,5±8
p	<0,05	>0,05	>0,05	

Примечание: ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессии; ВДХИТ – время до химиоиммунотерапии

Как видно из данных таблицы 7, у больных с наличием клона СЛЦ было установлено достоверно меньшее количество ПО (p<0,05). Анализ ОВ в зависимости от суммы концентраций и κ/λ отношения поликлональных СЛЦ не выявил достоверных различий (рис. 1).

Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от суммы концентраций (κ + λ) и κ / λ отношения поликлональных СЛЦ у 23 больных ХЛЛ.



Обсуждение. Интерес к изучению СЛЦ при лимфопролиферативных заболеваниях связан с возможностью их использования для диагностики, прогноза течения заболевания и ответа на противоопухолевую химиотерапию. При этом интересы научных исследований были сосредоточены на

клональности СЛЦ, которая определялась по κ/λ отношению и повышению концентрации одного изотипа гомологичного парапротеина при множественной миеломе или преобладающей поверхностной легкой цепи на опухолевых лимфоцитах при ХЛЛ. Это направление исследований позволило

получить важные результаты, свидетельствующие о клинической важности этого метода. Однако понятие клональности включает в себя и СЛЦ другого изотипа, не вовлеченную в опухолевый процесс. По существу, это поликлональная СЛЦ, потому что она представляет собой сумму множества изотипических клонов антителопродукторов, имеющих один неопухолевый изотип. Однако изучение неопухолевой поликлональной СЛЦ пока еще не имеет широкого распространения, хотя в некоторых работах кинетика поликлональной СЛЦ используется для характеристики избирательности противоопухолевого действия химиопрепаратов [5]. Есть и другое понятие поликлональной СЛЦ [6,7], когда речь идет об аномалии СЛЦ при ХЛЛ. При этом к аномальным изменениям СЛЦ при ХЛЛ были отнесены: клональный характер изменений, поликлональный и наличие клона только по к/л отношению без повышения концентраций СЛЦ. В этом случае ХЛЛ без СЛЦ аномалии не рассматривались как поликлональные СЛЦ. В результате этой работы было установлено, что клональное и поликлональное повышение СЛЦ при ХЛЛ связано с коротким временем до начала лечения и общей выживаемостью. Короткое время до начала лечения было связано с клональной аномалией СЛЦ без повышения их концентрации.

Суммарное количество СЛЦ ($k+\lambda > 60,6$ мг/л) характеризовалось риском короткого времени до начала противоопухолевой химиотерапии [8]. Из 42 больных, включенных в настоящее исследование, у 23 из них не было выявлено признаков истинного опухолевого клона СЛЦ. Из них у 14 диагностированы нормальные концентрации СЛЦ, к/л отношение и сумма $k+\lambda$ были в норме. У 4 больных были повышены обе или одна СЛЦ с нормальным к/л отношением и повышенной суммой ($k+\lambda=57,4\pm 14$). У 4 больных не было выявлено повышения концентраций СЛЦ, а измененное к/л отношение по λ -клональному типу (0,18) было связано со снижением концентрации к-СЛЦ за пределами нижних значений. Следовательно, здесь не было истинной клональности. В то же время, к/л отношение нормальных антителопродукторов было смещено в сторону λ изотипа. У одного больного было снижение концентрации СЛЦ-к без клонального изменения к/л отношения. Наличие истинного клона СЛЦ (рестрикция одной СЛЦ и клональное изменение к/л отношения) в изучаемой группе больных сопровождалось сравнительно низкой частотой ПО (28,5% и 48%, $p<0,05$). Это положение, полученное в наших исследованиях, находит подтверждение в данных литературы [8]. Следовательно, случаи ХЛЛ с истинным клональным типом СЛЦ по сравнению с поликлональным, характеризуются большими прогностическими рисками.

Изучение изменений поликлональных СЛЦ в связи с клиническими характеристиками болезни было следующим этапом работы. В качестве клинических критериев были взяты частота ПО, а также ВБП и

ВДХИТ, которые сравнивали с суммой ($k+\lambda$) и к/л отношением поликлональных СЛЦ. Не было выявлено различий между двумя подгруппами больных, разделенных относительно средних значений по группе (Ме 23,5 мг/л) и изучаемыми клиническими показателями. При изучении к/л отношения СЛЦ между двумя подгруппами, разделенными по среднему значению (Ме=0,64), у больных с меньшими показателями ($<0,64$) ВДХИТ было короче ($4,4\pm 1,7$ и $20,1\pm 5,1$ мес., $p<0,05$). Это означает, что смещение к/л отношения в сторону преобладания λ изотипа антителопродукторов имеет неблагоприятное прогностическое значение [7]. При анализе суммы $k+\lambda$ поликлональных СЛЦ в двух подгруппах больных – с большими ($57,4\pm 9$ мг/л) и меньшими значениями ($23,6\pm 5$ мг/л) – ВДХИТ было достоверно короче ($6,2\pm 0,8$ и $14\pm 4,47$, $p<0,05$) в первой подгруппе с большими значениями суммы. Сравнительное изучение ОВ двух подгрупп больных, разделенных по Ме суммы СЛЦ (23,5 мг/л) и к/л отношению, не выявило достоверных различий по этим показателям.

Заключение. В исследуемой группе больных ХЛЛ истинная (или опухолевая) клональность, определяемая по повышению концентрации СЛЦ выше предельных значений ($k>19,4$; $\lambda>26,4$ мг/л) и измененным к/л отношениям $>1,65$ (для к-типа) и $<0,26$ (для λ -типа) опухолевого клона, установлена у 19 из 42 больных (45,2%). У 23 больных установлен поликлональный тип изменений СЛЦ. Сравнительный анализ клинических показателей (ПО, ВБП, ВДХИТ, ОВ) показал, что истинная (опухолевая) клональность является фактором неблагоприятного прогноза по сниженному количеству ПО. В группе больных ($n=23$) с поликлональным (неопухолевым) типом изменений СЛЦ неблагоприятный клинический прогноз был связан с высокой суммой $k+\lambda$ СЛЦ ($>57,4\pm 9$) и уменьшением времени до начала терапии ВДХИТ ($6,2\pm 0,8$ и $14\pm 4,7$, $p<0,05$). В подгруппе больных с нормальными концентрациями СЛЦ отклонение к/л отношения с акцентом на λ изотип (отношение $<0,64$) достоверно связано с уменьшением ВДХИТ. Метод определения СЛЦ может быть использован в качестве теста, прогнозирующего активное клиническое течение ХЛЛ [9,10], что подтверждается нашим исследованием.

Конфликт интересов отсутствует

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голенков А.К., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Митина Т.А.// Лечение множественной миеломы. — М. — 2009. — С. 125.
2. Голенков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Катаева Е.В. и соавт. Сравнительный анализ концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови и спинномозговой жидкости при множественной миеломе, осложненной опухолевой миелорадикулопатией.// Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2016. — Т 2, №1. — С. 24-31.
3. Голенков А.К., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В., Чуксина Ю.Ю. и соавт. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии.// Вестник гематологии. — 2021. — Т XVII, №3. — С. 10-18.
4. Бессмельцев С.С. Современные методы диагностики и лечения больных хроническим лимфолейкозом.// Вестник гематологии. — 2011. — №1. — С. 137-156.
5. Катаева Е.В., Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф. и соавт. Клинические аспекты определения свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом.// Гематология и трансфузиология. — 2017. — №3. — С. 62, 153—157.
6. Maurer M.J., Cerhan J.R., Katzman J.A. et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia.// Blood. —2011. — Sep.8; 118 (10). — P. 2821-2826.
7. Ruchlemer R., Reinus C., Paz E. et al. Free light chains, monoclonal protein and chronic lymphocytic leukemia.// Blood. — 2007. — 110, article 4697a.
8. Moralito F., De Filippi R., Laurenti L. et al. The cumulative amount of serum-free light chain is strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia.// Blood. — 2011. — 118 (24). — P. 6353-6361.
9. Perdigao J., Cabrai M.J., Costa N. et al. Prognostic factors in CLL: is serum free light chain ratio a new biological marker?// Annals of oncology. — 2008. — 19, article 204.
10. Martin W., Abraham R., Shanafelt T. et al. Serum free light chain- a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.// Translational Research. — 2007. — Vol. 149, N4. — P. 231-235.

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»,
ПОСВЯЩЕННАЯ 90-ЛЕТИЮ РОССИЙСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
30 ИЮНЯ – 1 ИЮЛЯ 2022 Г.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

*А.В. Абакумова, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Старцев, Е.А. Мамаева, Г.А. Клясова,
Л.П. Менделеева*

**СПЕКТР ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
НА ЭТАПЕ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва*

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток крови (ауто-ТГСК) входит в стандарт терапии множественной миеломы (ММ). Для ее выполнения необходимо успешное проведение мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). К наиболее распространенным схемам мобилизации ГСК относят сочетание химиотерапевтических препаратов с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (ХТ+Г-КСФ) и применение Г-КСФ в монорегиме (на фоне стабильного состояния кровотока). Включение высокодозной химиотерапии (ВД ХТ) в процесс мобилизации ГСК характеризуется развитием миелотоксического агранулоцитоза и инфекционных осложнений (ИО), однако, обеспечивает успешный сбор ГСК.

Цель. Определить частоту ИО и спектр возбудителей у больных ММ на этапе мобилизации ГСК.

Пациенты и методы. В исследование было включено 130 больных ММ (58 - мужчины, 72 - женщины) в возрасте от 19 до 65 лет (медиана 53 года), которым с 2019 по 2020 гг. была выполнена мобилизация ГСК. Диагноз ММ устанавливали согласно критериям IMWG 2014г. Стадия заболевания по Durie-Salmon была расценена как I-II у 13 (10%) пациентов, III стадия - у 117 (90%). Миеломная нефропатия была документирована у 29 (22%) больных, из них 5 (17%) проводилась заместительная почечная терапия. После завершения индукционной терапии 89 (68%) больным мобилизация ГСК проводилась с использованием циклофосамида (ЦФ) в дозе 4г/м²+Г-КСФ, было заготовлено 2,5-23,15 CD34+ клеток/кг (медиана 8,6 кл/кг). На стабильном состоянии кровотока у 42 больных (32%) было заготовлено 2,1-10,2 CD34+ клеток/кг (медиана 5,4 кл/кг).

Всем пациентам при развитии фебрильной лихорадки проводили исследования согласно алгоритму, принятому в НМИЦ Гематологии [Савченко В.Г., 2019]. При подтверждении пневмонии выполняли фибробронхоскопию с исследованиями бронхоальвеолярной жидкости. Выделение из гемокультуры коагулоазонегативных стафилококков подтверждали двумя исследованиями. В период нейтропении всем пациентам проводили противовирусную профилактику валацикловиrom. При

развитии ИО назначали антибиотики 1 линии, (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). При отсутствии эффекта проводилась модификация антибактериальной терапии согласно микробиологическим или клиническим данным.

Результаты. ИО возникали на этапе мобилизации ГСК при использовании ЦФ у 30% (n=27) больных. Медиана длительности лейкопении (лейкоциты < 1,0x10⁹/л) составила 3 дня (от 2 до 10 дней). ИО были представлены фебрильной нейтропенией в 20 (74,1%) случаях, инфекциями кровотока у 3 (11,1%) больных, пневмонией также в 3 (11,1%) случаях и инфекцией мочевыводящих путей у 1 (3,7%) больного. При идентификации возбудителей инфекций кровотока в 2 случаях были выявлены грамположительные бактерии (Staphylococcus epidermidis n=1, Staphylococcus aureus n=1) и грамотрицательные бактерии (Escherichia coli) у 1 больного. Пневмония была диагностирована у 3 (11,1%) пациентов, в 1 случае была обусловлена Mycoplasma pneumoniae (детекция ДНК M. pneumoniae в БАЛ). Цистит у 1 (3,7%) больного был обусловлен Escherichia coli (10*5 КОЕ/мл). Среди всех вышеописанных ИО у 1 больного было констатировано развитие сочетанных осложнений в виде пневмонии и инфекции кровотока, вызванной E. coli. ИО вирусной или грибковой этиологии не было зафиксировано. Антибиотики 1 линии были эффективны у 70% больных. Остальным больным были назначены антибиотики из группы карбапенемов (меропенем n=1, имипенем n=1), гликопептидов (ванкомицин n=2), липопептидов (даптомицин n=3), аминогликозидов (амикацин n=2), фторхинолонов (моксифлоксацин n=1, ципрофлоксацин n=1). Все ИО были успешно купированы.

Выводы. Наше исследование показало высокую эффективность мобилизации ГСК с использованием ЦФ (медиана заготовленных CD34+ клеток составила 8,6 кл/кг). Развитие ИО было отмечено у 30% больных. Наиболее частым ИО была фебрильная нейтропения, а у 6 (4,6%) больных возникли тяжелые ИО, такие как пневмония и инфекции кровотока. Летальных осложнений отмечено не было.

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

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕФЕРЕНСНОГО ЦЕНТРА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО
МАСТОЦИТОЗА**

ФГБОУ высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Введение. Мастоцитоз является редким заболеванием из группы миелоидных новообразований. Распространенность этого заболевания в США и Европе составляет 0,89 случая на 100 000 населения. Данные об эпидемиологии мастоцитоза в

Российской Федерации в настоящее время отсутствуют. Сложности в диагностике мастоцитоза обусловлены гетерогенностью клинических проявлений, отсутствием значимых изменений гематологических показателей, а также необходимостью

комплексного обследования с выполнением сложных молекулярно-генетических, морфологических исследований не всегда доступных в рутинной клинической практике. В связи с появлением новой таргетной терапии системного мастоцитоза, которая позволяет добиться значимого улучшения качества жизни и редукции опухолевой массы, комплексный диагностический подход является крайне важным.

Цель. Проанализировать результаты работы референсного центра, основанные на комплексном диагностическом подходе у пациентов с мастоцитозом.

Материалы и методы. Диагноз мастоцитоза устанавливался на основании критериев ВОЗ 2017. Для подтверждения диагноза выполнялись исследования клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, миелограмма, гистологическое исследование костного мозга, определения уровня сывороточной триптазы, мутации C-Kit, карiotипирование, FISH-исследования, низкодозная компьютерная томография костей всего тела. Выбор терапевтической тактики в зависимости от типа мастоцитоза на основании национальных рекомендаций.

Результаты. В исследование включен 31 пациент, которые прошли обследования и лечение в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2019 по 2022 года. До 2019 года было зафиксировано 4 обращения по поводу системного мастоцитоза (СМ). С 2019 по 2020 год в центр обратилось 3 пациента, за 2021 и 2022 года 17 и 7 обращений, соответственно. 3 пациента были направлены дерматологами на дообследование, 15 – гематологами, 0 – аллергологами. 5 обратилось с подтвержденным диагнозом СМ, который соответствовал критериям ВОЗ 2017. У 11 пациентов подтвержден диагноз в результате дообследования. В пяти случаях наблюдался индолентный СМ, в трех СМ ассоциированный с гематологическим заболеванием (СМ+АГЗ): хронический миеломоноцитарный лейкоз, истинная полицитемия, множественная миелома; два агрессивных СМ (АСМ), два тучноклеточных

лейкоза (ТКЛ) и один тлеющий СМ (ТСМ); кожный мастоцитоз выявлен в 4 случаях. У 4 пациентов установлены другие диагнозы: эссенциальная тромбоцитемия с васкулитом, гиперпаратиреоз, 1 случай в процессе подтверждения конституциональной костномозговой недостаточности, и 1 неverified гастронтерологическая патология. Медиана возраста на момент обращения составила 48 лет (от 30 до 69 лет), 6 мужчин и 10 женщин. Медиана времени от появления симптомов до подтверждения диагноза составила 10 лет. Медиана уровня триптазы на момент диагноза 50 мкг\мл. Симптомы заболевания наблюдались у всех 16 пациентов, кожные 13, общие 13, эпизоды анафилаксии 0, проявления со стороны костной системы у 4. До обращения в центр 13 пациентов получали симптоматическую терапию, 3 гидроксикарбамид, 1 интерферон, 1 глюкокортикостероиды, 1 кладрибин, 2 дазатиниб, после обращения в центр 16 на симптоматической терапии, мидостаурин в 4 случаях, гидроксикарбамид у 1 пациента.

За время наблюдения зафиксирована трансформация из ТСМ в ТКЛ (n=1), прогрессия ТСМ (n=1), резистентность к симптоматической терапии ИСМ n=2, все описанные пациенты (n=4) находятся на таргетной терапии мидостаурином в дозе 200мг\сут. Медиана длительности терапии составила 6 месяцев (от 7 до 5 месяцев). У 2 больных наблюдалось уменьшение распространенности высыпаний на 50%, уменьшение симптомов заболевания на 45%, снижение триптазы до 186 мкг\мл (в дебюте выше 200мкг\мл). Гематологическая токсичность не отмечена, негематологическая в рамках диареи и тошноты до G3, с разрешением через 2-4 недели.

Выводы. Комплексный подход к диагностике мастоцитоза позволяет своевременно установить диагноз и вовремя назначить адекватную терапевтическую тактику в зависимости от формы мастоцитоза.

Л.Р. Алексанян, Л.П. Рыбакова, Ю.С. Дрижун, С.И. Капустин

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ

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

Введение. Венозный тромбоз (ВТ) сопровождается развитием воспалительных реакций, способных вызывать эндотелиальную дисфункцию. Воспаление приводит к выбросу в кровь активных свободных радикалов (СР). В связи с этим в развитии ВТ очевидно участие СР и противодействующих им антиоксидантов. Основные рассматриваемые причины тромбозоморфных проявлений – генетические и приобретенные дефекты в плазменном звене гемостаза. Связь между ними недостаточно изучена. Известны случаи генетически детерминированного снижения и повышения активности супероксиддисмутазы (СОД). Изменение активности фермента может привести к развитию патологических процессов: повышение способствует усилению цитотоксического действия перекиси водорода (H₂O₂), снижение – недостаточной защите клеток от СР. Устранение повышенного содержания H₂O₂ происходит под действием антиоксидантов каталазы (Кат) и пероксидаз. Детоксикации H₂O₂ способствуют также тиолы. Таким образом, антиоксидантная система (АОС) представляет собой сложный каскад биохимических реакций, последовательно приводящих к инактивации СР.

Цель. Изучить состояние АОС крови у лиц молодого возраста, перенесших один или более эпизодов тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также возможную зависимость активности Кат от наличия мутации гена каталазы C-262T.

Материалы и методы. В работе было проведено изучение активности антиоксидантных ферментов Кат и СОД, содержание церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови, содержание небелковых тиоловых групп (НТГ), 90% которых составляет восста-

новленный глутатион, в эритроцитах у больных с ВТ (средний возраст пациентов 34+4 года). Была обследована кровь 51 больного с ВТ. Контролем служила группа из 25 доноров крови. Проведена попытка сопоставления активности Кат с наличием мутации гена каталазы C-262T. Пациенты были разделены на 3 группы: I – с отсутствием мутации, II – с наличием гетерозиготы, III – с мутацией по 2-м аллелям. В работе были использованы биохимические и молекулярные методы исследования. Активность Кат определяли на основании ее способности разлагать H₂O₂, о чем судили по величине неутилизированной H₂O₂, образующей стойкий окрашенный комплекс с солями молибдата аммония. Активность плазменной СОД оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина, содержание ЦП определяли по окислению фенилендиаминдигидрохлорида в присутствии ЦП, содержание небелковых тиоловых групп (НТГ) – по способности низкомолекулярных тиоловых соединений при взаимодействии с дитионитробензойной кислотой образовывать стойкое окрашенное соединение. Наличие или отсутствие мутации гена каталазы C-262T – с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У больных с венозным тромбозом наблюдается значительное повышение активности Кат (в среднем в 2 раза), снижение активности СОД (на 20%) и содержания НТГ (на 30%). Содержание ЦП в среднем было в пределах нормы, однако в случаях острого тромбоза отмечено снижение его содержания (на 30%). Во всех трех группах больных с ВТ, разделенных по генетическому признаку, активность Кат была выше нормы, однако наименьший рост ферментативной активности наблюдался

при наличии мутации гена каталазы C-262T. Мутация наблюдалась в 10% случаев.

Выводы. Полученные данные дают возможность предположить, что при ВТ усиливается перекисидация липидов и наблюдается дисбаланс во взаимодействии СОД и Кат по утилизации

H2O2, а также позволяют сделать заключение о необходимости продолжения исследований по изучению патогенеза ВТ и вкладу генотипических и фенотипических признаков в развитие данной патологии.

Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьев, Н.П. Соболева, Л.П. Менделеева

ПЕРЕДАЧА ПАРАПРОТЕИНА ЧЕРЕЗ ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР У БЕРЕМЕННОЙ БОЛЬНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Формирование пассивного гуморального иммунитета плода осуществляется через трансплацентарную передачу иммуноглобулинов (Ig) от матери, после рождения - посредством грудного вскармливания. Перенос материнских антител начинается на 13-й неделе беременности и достигает максимума к 32-й неделе. Значительную роль в защитных механизмах играют Ig класса G. Материнское антитело IgG имеет период полураспада около 48 дней, однако может обнаруживаться в сыворотке детей в возрасте от 4 до 6 месяцев. С грудным молоком передаются в основном Ig класса A, обеспечивающие локальный иммунитет новорожденного.

Цель. Описать клинический случай, демонстрирующий передачу парапротеина через трансплацентарный барьер у беременной больной множественной миеломой.

Материалы и методы. Пациентка 39 лет наблюдалась по месту жительства в женской консультации с 11 недель беременности, перинатальные скрининги без патологии. В связи с анемией получала препараты железа и фолиевую кислоту без эффекта. С 24-25 недели (ноябрь 2021г.) в общем анализе мочи протеинурия 11 г/сут. В январе 2022г. выполнено электрофоретическое исследование: в крови выявлен M-градиент 14,2 г/л, в моче - белок Бенс-Джонса. После телемедицинской консультации госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ на сроках беременности 36-37 недель, установлен диагноз множественная миелома. При поступлении беспокоила общая слабость. В анализах крови нормохромная нормоцитарная анемия 85 г/л, общий белок 80 г/л, альбумин 32 г/л, глобулин 47,9 г/л, креатинин 34,1 мкмоль/л, кальций общий 2,11 ммоль/л, ЛДГ 152 Ед/л. При иммунохимическом анализе белков в сыворотке крови выявлена моноклональная секреция G λ 25,2 г/л, СЛЦ- λ 473 мг/л, соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ 115, экскреция с мочой белка Бенс-Джонса λ 11,7 г/сутки. Также исследована популяция нормальных иммуноглобулинов: IgA - 15 МЕ/мл (55-250), IgM 41 МЕ/мл (60-405), IgG 12

МЕ/мл (95-235). В миелограмме 8,5% плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом CD138+CD38+CD319dimCD19-CD45-CD27+CD20-CD269-CD56+. По данным цитогенетического исследования плазматических клеток в 88% ядер выявлена транслокация t(4;14), что ассоциировано с неблагоприятным течением множественной миеломы. Рентгенологическое исследование костей скелета, которое выполнено после родоразрешения, выявило диффузный остеопороз и множественные литические очаги без формирования костных плазмцитом. Учитывая зрелость плода, а также отсутствие жизнеугрожающих клинических симптомов заболевания, было принято решение первым этапом выполнить оперативное родоразрешение. В феврале 2022 г. проведено кесарево сечение, извлечен живой доношенный мальчик, вес 3150 грамм, рост 50 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Послеродовой период протекал без осложнений, была начата специфическая терапия по схеме D-RVd (даратумумаб, леналидомид, бортезомиб, дексаметазон).

Результаты. После рождения выполнено иммунохимическое исследование крови и суточной мочи младенца: выявлена моноклональная секреция G λ 4,6 г/л, увеличения концентрации СЛЦ не обнаружено, в моче белок Бенс-Джонса отсутствовал, определено повышение содержания IgA - 75 МЕ/мл (0-3,6) и IgM - 47 МЕ/мл (12-38). В биохимическом анализе крови креатинин 51,6 мкмоль/л, мочевины 1,4 ммоль/л, в общем анализе мочи белок отрицательный. В пуповинной крови также выявлен патологический белок G λ . Исследовано грудное молоко роженицы, выявлен парапротеин G λ и белок Бенс-Джонса λ .

Выводы. Полученные результаты демонстрируют тот факт, что белок Бенс-Джонса не проникает через трансплацентарный барьер. Клинико-лабораторные данные первых дней жизни младенца также исключают проявления миеломной нефропатии. При этом моноклональный белок G λ транспортируется через трансплацентарный барьер, однако патологического воздействия не оказывает.

Е.А. Атрошенко, И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева

СКЛЕРОДЕРМОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Склеродермоподобный синдром диагностируется при наличии отдельных клинических признаков системной склеродермии, однако при отсутствии всех необходимых критериев заболевания. Патогенез развития этого синдрома остается не ясным. В течение длительного времени пациенты обследуются в ревматологических центрах, получают терапию глюкокортикоидами без значимого клинического эффекта.

Цель. Представить клинические наблюдения плазмноклеточных опухолей, протекающих со склеродермоподобным синдромом.

Материалы и методы. Описаны 2 клинических случая пациентов с плазмноклеточной дискразией, которые длительное

время обследовались и лечились в связи со склеродермоподобным синдромом.

Результаты и обсуждение. В отделении химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ наблюдалось 2 пациента с дебютом плазмноклеточной опухоли, протекающей под маской ревматического заболевания. Случай №1. Больная А.О.Ю., 55 лет, в течение 2 лет обследовалась в связи с развитием клинических проявлений, напоминающих системную склеродермию: утолщение кожи, маскообразность лица, «кисетный» рот, тяжелая периферическая полинейропатия, двустороннее поражение IX, X, XII пар черепных нервов. Отмечались контрактуры крупных суставов, нарушение глотания и

функции речи. В течение 6 месяцев пациентка получала метилпреднизолон в дозе 32 мг в сутки. При дообследовании в крови выявлена моноклональная секреция белка Бенс-Джонса-к в следовом количестве, экскреция с мочой 5,26 г/л. В миелограмме - 41,5% плазматических клеток. В биоптатах десны и двенадцатиперстной кишки выявлены отложения амилоида (AL-тип). Также выявлены признаки CRAB-синдрома (остеодеструктивный процесс по данным компьютерной томографии). Таким образом, пациентке было установлено два диагноза: множественная миелома III ст (R-ISS) с секрецией белка Бенс-Джонса-к и системный AL-амилоидоз с поражением IX, X, XII пар черепно-мозговых нервов, крупных суставов. Пациентке было проведено 10 курсов химиотерапии по программе Rcd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон), в результате достигнута полная ремиссия заболевания. На фоне ремиссии отмечался частичный регресс основных клинических проявлений: увеличился объем движений во всех крупных суставах, улучшились функции глотания и речи. Случай №2. Больной Ж.Д.В., 45 лет, 3 года обследовался в ревматологическом центре в связи с развитием очаговой склеродермы на коже, васкулита на ногах с формированием трофических язв, окклюзирующего ретиноваскулита с прогрессирующим снижением зрения. В течение 5 месяцев пациент получал микофенолата мофетил в дозе 2000 мг в сутки, 4 месяца метилпреднизолон – 8 мг в сутки. На основании наличия моноклонального парапротеина Gк 17,8 г/л, 12,8% плазматических клеток, но при отсутствии CRAB-синдрома и биомаркеров высокого риска был установлен диагноз тлеющей множественной миеломы. Однако в связи с развитием склеродермоподобного синдрома, который был ассоциирован с плазмоклеточной

опухолью, пациенту было проведено 6 курсов по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), в результате чего была достигнута частичная ремиссия заболевания, вместе с этим регрессировали признаки васкулита, окклюзирующего ретиноваскулита, улучшилось зрение. В дебюте заболевания пациентам были исследованы ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антиядерные антитела к Ro/La, Sm, Scl-70, RNP-70, Centr-B, Jo-1, dsDNA, pANCA и cANCA антигенам. Антител выявлено не было. Диагноз системной склеродермии был исключен в связи с отсутствием проксимальной склеродермии, склеродактилии, дигитальных рубчиков, двустороннего базального фиброза (критерии Американской коллегии ревматологов). Также симптомы не соответствовали диагнозу лимитированной склеродермии (CREST-синдрому, для которого характерны кальциноз, синдром Рейно, дисфункция пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии). В связи с тем, что наши пациенты не подходили под критерии данных заболеваний, им был установлен диагноз склеродермоподобный синдром. После успешной терапии плазмоклеточной опухоли с применением ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, у больных отмечался существенный регресс проявлений аутоиммунного синдрома.

Выводы. Представленные случаи подтверждают возможность развития склеродермоподобного синдрома при парапротеинемических гемобластозах. Эффективная терапия множественной миеломы приводит к регрессу проявлений аутоиммунного синдрома.

К.С. Афанасьева, Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, А.Г. Смирнова, И.М. Бархатов, Т.Л. Гиндина, И.С. Мусеев, С.Н. Бондаренко, А.Д. Кулагин

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С RH-ПОЗИТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. По сравнению с историческими данными, результаты терапии Rh-позитивного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) значительно улучшились после внедрения в протоколы лечения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с последующей алло-ТГСК. Хотя данная терапия обладает излечивающим потенциалом, относительно высокая частота рецидивов по-прежнему ограничивает пользу алло-ТГСК для значительной части пациентов.

Цель. Оценить, является ли профилактическое назначение ИТК эффективным терапевтическим подходом для снижения частоты рецидивов после алло-ТГСК с учетом факторов, связанных с характеристиками заболевания и трансплантационной стратегией.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ когорты из 106 пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ после алло-ТГСК с медианой возраста 30 лет (диапазон 18-59). Для оценки взаимосвязи факторов и безрецидивной выживаемости (БРВ) была использована модель пропорциональных рисков Кокса. В качестве независимых факторов были выбраны: год алло-ТГСК, тип донора, факт профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК и статус заболевания перед алло-ТГСК в двух вариантах (1 - порядковый номер полной ремиссии и статус МОБ; 2 - статус МОБ и факт назначения ИТК). Для оценки влияния хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) на БРВ в контексте профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК был выполнен лэндмарк анализ для Д+180, +270, +360. К Д+360 почти

все пациенты со статусом вне ремиссии перед алло-ТГСК умерли по причине прогрессирования, и соответствующий фактор был исключен из модели. Расчеты проводились средствами языка программирования R версии 4.0.5.

Результаты. На момент анализа среднее время наблюдения составило 713 дней (диапазон 4-4587). 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и БРВ составили 54,4% (95% ДИ 43,6-65,2) и 40,2% (95% ДИ 29,8-50,6), соответственно, при этом в однофакторном анализе наблюдалась тенденция к более высокому уровню частоты рецидивов для МОБ-позитивных пациентов (52,2% (95% ДИ 34,6-69,8) против 34,5% (95% ДИ 17,5-51,5), $p = 0,067$). Тем не менее, в многофакторном анализе для БРВ, проведенном для оценки влияния МОБ и рецидивирующего/рефрактерного (р/р) характера заболевания при профилактическом назначении ИТК, следующие факторы были ассоциированы со снижением рисков рецидива/смерти: алло-ТГСК после 2012 года (HR = 0,49, 95% ДИ 0,27-0,89, $p=0,019$), любой статус заболевания, кроме активного заболевания, до алло-ТГСК с близкими значениями HR (0,16 - 0,21), профилактика с использованием ИТК после алло-ТГСК (HR = 0,26, 95% ДИ 0,14-0,48, $p<0,001$). В модели с другим распределением группы (в зависимости от статуса МОБ и профилактики ИТК), мы подтвердили данные о благоприятном влиянии более позднего года алло-ТГСК (HR=0,46, 95% ДИ 0,26-0,83, $p=0,009$) и возможности снижать негативное влияние МОБ-позитивного статуса в случае профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК. Кроме того, выполнение алло-ТГСК от

гаплоидентичного донора способствует более высоким рискам смерти/рецидива после алло-ТГСК в обеих моделях (HR = 2,49, 95% ДИ 1,08-5,75, p=0,032 и HR = 2,71, 95% ДИ 1,20-6,13, p=0,016, соответственно). В данной выборке пациентов при проведении анализа на Д+180 и Д+270 взаимосвязь хронической РТПХ и БРВ была статистически незначимой (HR = 0,43, 95% ДИ 0,13-1,45, p=0,17 и HR = 0,5, 95% ДИ 0,19-1,32, p=0,161, соответственно). Более того, для пациентов, доживших до Д+360, все перечисленные факторы утратили статистическую значимость для БРВ.

Выводы. Данное исследование демонстрирует, что ИТК после алло-ТГСК представляют собой важный компонент профи-

лактики рецидива для пациентов с Rh-положительным ОЛЛ. При профилактическом использовании ИТК после алло-ТГСК МОБ-негативный статус и r/p ОЛЛ не повышают риски рецидива, что подтверждено в многофакторном анализе на двух моделях. Более того, совершенствование трансплантационной стратегии с 2013 года (в первую очередь, за счет широкого внедрения в клиническую практику посттрансплантационного циклофосфида) способствует улучшению исходов. Для оценки влияния хронической РТПХ на БРВ в различные сроки после алло-ТГСК в контексте профилактического назначения ИТК необходимо исследовать группу с включением большего количества пациентов.

З.Б. Ахмедова, Д.С. Маткаримова

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии»; Ташкентская медицинская академия, Ташкент

Введение. Среди общей патологии человека одно из важных мест отводится патологиям системы крови, в частности апластической анемии (АА). АА является тяжелым заболеванием, которое развивается вследствие нарушений в пролиферации и гибели стволовых кроветворных клеток, проявляется панцитопенией из-за замещения функционально активного красного костного мозга жировой тканью. АА представлена с географической изменчивостью, с вариацией диапазона заболеваемости от 0,7 до 7,4 случая на миллион населения в год. По результатам ряда зарубежных исследований, частота встречаемости АА в странах Европы и Азии весьма вариабельно, но при этом считается, что заболевание чаще встречается в Азиатских странах. Встречаемость АА в республике Узбекистан до настоящего времени не изучена.

Цель. На основе ретроспективного анализа изучить особенности заболеваемости апластической анемии в Хорезмской области Республики Узбекистан.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с АА (n=64) в возрасте от 20 до 83 лет (медиана возраста 47,1±3,4 лет), находившихся на обследовании и лечении в Хорезмском областном многопрофильном медицинском центре в период с 2015 по 2021 г.г. Статистический анализ проведен на персональном компьютере с использованием пакета стандартных статистических программ "Statistic for Windows".

Результаты. Проведенный анализ показал, что за период с 2015 по 2021 г.г. среднее число первично зарегистрированных больных с АА составило 64 (мужчин - 35, женщин -29) случая. При этом, среднее количество больных по Хорезмской области Республики Узбекистан составило в среднем 9,1 новых случая в год. В частности, в 2015 г. показатель первичной заболеваемости АА составил 16 случаев в год, в 2016 г. и 2017 г. - по 9 случаев, в 2018 г. - 11, в 2019 г. - 6 случаев, в 2020 г. - 6 случаев, а в 2021 г. - 7 случаев в год при численности населения - 1872,2 тыс. Вместе с этим, нам представилось интересным изучение особенностей встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории на момент установления диагноза. В результате проведенного нами

исследования отмечено, что медиана возраста пациентов на момент верификации диагноза составила 47,1±3,4 лет (мужчины - 44,2±3,6 лет, женщины - 50,7±3,0 лет). Вместе с тем, установлено, что большая частота заболеваемости АА приходится на возрастные категории от 21 до 30 лет (n=12), от 51 до 60 лет (n=9) и 61 до 71 лет (n=9), тогда как наименьшая встречаемость зарегистрирована среди больных до 20 лет (n=2). В свою очередь, это является доказательством того, что развитие АА наблюдается среди всех возрастных категорий взрослых лиц, но при этом наиболее характерна для категории людей старших возрастных групп. Анализ количества зарегистрированных больных АА в отделе по районам Хорезмской области Республики Узбекистан позволил определить, что наиболее высокая заболеваемость за период с 2015 по 2021 г.г. регистрировалась в Багатском районе (n=14), далее в убывающем порядке зарегистрирована в Ургенчском (n=12) и Хазараспском районах (n=9), Янгибазарском (n=7) и Кушкуньском районах (n=7), в Шаватском (n=6), Гурленском (n=4) и Ханкинском районах (n=3). Обобщая вышеприведенные данные, можно заключить, что проведенный анализ особенностей заболеваемости АА в Хорезмской области Республики Узбекистан позволяет прежде всего проводить мониторинг эпидемиологической ситуации в отношении данной патологии. Между тем, необходимо отметить, что число зарегистрированных случаев АА в Хорезмской области Республики Узбекистан связано с недостоверной его диагностикой вследствие того, что основным проявлением заболевания является анемический синдромом, и заболевание зачастую регистрируется под другими формами анемии (железодефицитной, витамин В12 дефицитной и т.д.). Несомненно, учет этих фактов является важным в своевременном и правильном установлении диагноза АА.

Выводы. Проведенный ретроспективный анализ позволил установить, что среднегодовой показатель вновь выявленных случаев в Хорезмской области Республики Узбекистан за период с 2015 по 2021 г.г. составляет 9,1. При этом, АА чаще встречается среди категории людей старших возрастных групп и регистрируется среди населения Багатского (n=8) района Хорезмской области.

Д.В.Барам¹, Ю.А.Криволапов²

ПРИЧИНЫ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ БИОПСИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Синдром генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции до настоящего времени остается недоста-

точно изученным, а результаты статистического анализа этиологических причин отличается у различных исследователей.

Основные причины, приводящие к увеличению лимфатических узлов: инфекционный процесс (в том числе собственно ВИЧ), гемобластозы, метастатическое поражение.

Цель. Изучить причины возникновения лимфаденопатий у пациентов с ВИЧ-инфекцией путем анализа результатов гистологических исследований биопсий лимфатических узлов.

Материалы и методы. Проведен анализ 93 гистологических исследований биопсий лимфатических узлов у пациентов с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, выполненных в период с 2013 по 2021 год, в одном патологоанатомическом отделении.

Результаты. Структура причин лимфаденопатий у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена следующими нозологическими формами: ВИЧ-ассоциированная лимфаденопатия – 51% (n=47); диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКБКЛ) – 23% (n=23); классическая лимфома Ходжкина (смешанно-клеточный вариант) – 5,5% (n=5); полиморфноклеточное лимфопролиферативное заболевание (подобное посттрансплантационному) – 5,5% (n=5); атипичный микобактериоз – 4% (n=4); саркома Капоши – 3% (n=3); туберкулез, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома (Gr 3a), лимфома с иммуно-

фенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная по 2% (n=2). У одного пациента присутствовало комбинированное поражение лимфатического узла: полиморфноклеточным лимфопролиферативным заболеванием (подобным посттрансплантационному) и саркомой Капоши.

Выводы. Наиболее частой причиной лимфаденопатии был вирусный лимфаденит (ВИЧ-ассоциированная лимфаденопатия) с различными морфологическими изменениями лимфоидной ткани (паттерны А, В, С), которые коррелируют со стадиями заболевания (острая, субхроническая, хроническая). Самой частой лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции была ДКБКЛ, характеризующаяся агрессивным течением. Обращают на себя внимание случаи поражения лимфатических узлов полиморфноклеточным лимфопролиферативным заболеванием (подобным посттрансплантационному) и лимфомой Ходжкина, которые зачастую диагностируются несвоевременно. Среди инфекционных причин преобладали атипичный микобактериоз и туберкулез. Необходимо помнить о возможности поражения лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции саркомой Капоши, которая может иметь метастатическую природу.

А.С. Беркос, М.А. Терентьева, М.В. Табак, В.В. Протопопова, Е.В. Беляева

СЛУЧАЙ HLA-РЕКОМБИНАЦИИ, ВЫЯВЛЕННОЙ ПРИ ПОДБОРЕ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. В основе кроссинговера лежит рекомбинация гомологичных хромосом, которая происходит, как правило, в профазе первого деления мейоза (реже при митотическом делении). Рекомбинантное наследование служит одним из факторов генетического разнообразия, стимулирующих процесс эволюции. Относительно системы HLA кроссинговер может выявляться на уровне специфичностей определенных локусов или аллельных вариантов отдельных специфичностей. В популяции наблюдается примерно в 1% случаев, при этом у здоровых сиблингов обнаруживается почти в 2 раза чаще, чем у пациентов.

Цель. Анализ случая HLA-рекомбинации при подборе родственного донора ГСК.

Материалы и методы. Проведено молекулярное HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 типирование методом PCR-SSP (базовое разрешение) пациента и членов его семьи – брата и обоих родителей. Для подтверждения результатов обследования осуществлялось повторное типирование с использованием новых образцов крови.

Результаты. Обнаружено различие фенотипов пациента и его брата только по одному HLA-антигену, наиболее вероятно обусловленное кроссинговером в локусе А.

Фенотипы обследуемой семьи: Пациент: HLA-A*68, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05/

A*02, B*07, C*07, DRB1*15, DQB1*06

Брат пациента: HLA-A*26, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05/

A*02, B*07, C*07, DRB1*15, DQB1*06

Отец пациента: HLA-A*01, B*18, C*07, DRB1*04, DQB1*03/

A*02, B*07, C*07, DRB1*15, DQB1*06

Мать пациента: HLA-A*68, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05/

A*26, B*51, C*15, DRB1*11, DQB1*03 или

HLA-A*26, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05/

A*68, B*51, C*15, DRB1*11, DQB1*03

Рекомбинация произошла в материнских хромосомах в области локуса А, при этом невозможно определить какой из гаплотипов является рекомбинантным (A*68, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05 или A*26, B*40, C*03, DRB1*01, DQB1*05).

Выводы. При поиске родственного донора ГСК кроссинговер может стать препятствием для подбора HLA-идентичного сиблинга. В описанном случае пациент и его сиблинг не только HLA-гаплоидентичны, но и имеют расхождение всего по одному антигену, что может позволить использование сиблинга в качестве донора при отсутствии совместимого неродственного донора ГСК в объединенной базе регистров. При этом благоприятным фактором является то, что рекомбинантный антиген унаследован по материнской линии и к нему у пациента может иметь место врожденная толерантность. В связи с относительно редкой встречаемостью HLA-рекомбинации целесообразно фиксировать каждый случай её проявления для последующего обобщения, а также для оценки степени совместимости пары донор-реципиент при родственном подборе.

Н.А. Большова¹, И.А. Искров², И.Ю. Лендина¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПРИИМЧИВОСТИ К АНТИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹ Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»;

² Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» г.

Минск, Республика Беларусь

Введение. Пациенты с острым лейкозом подвержены повышенному риску развития инфекций как в результате самого лейкоза, так и в результате его лечения. Наблюдаются периодические изменения в эпидемиологии инфекций у пациентов

с острыми лейкозами. В настоящее время в структуре возбудителей инфекций кровотока отмечена тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов, включая энтеробактерии. Одним из важных механизмов устойчивости энтеро-

бактерий является продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), цефалоспориноаз AmpC и карбапенемаз.

Цель: Определение профиля антибиотикорезистентности возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами и оценка эффективности стартовых режимов антибактериальной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 75 эпизодов инфекций кровотока, подтвержденных бактериологическим исследованием крови, у пациентов с острыми лейкозами в период с января 2020 по февраль 2022 года, 49.3% составляли мужчины, 50.7% - женщины, медиана возраста составляла 44 года. Детекция возбудителей инфекций кровотока осуществлялась при помощи автоматических бактериологических анализаторов серии VacT/ALERT (BioMerieux, Франция). Идентификация микроорганизмов, чувствительность к антимикробным препаратам и подтверждение продукции БЛРС осуществлялись на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Результаты. За период исследования по результатам бактериологического исследования крови были выделены 60 штаммов *E. coli* и *Kl. pneumoniae* (80.0%).

Инфекция кровотока, вызванная *E. coli*, была выявлена в 24 случаях (32.0%), при этом продукция БЛРС была выявлена у 45.8% штаммов *E. coli*. В качестве эмпирической антибактериальной терапии использовалась комбинация цефалоспорино IV поколения (цефепим) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 37.5% случаев и комбинация карбапенема (меропенем) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 62.5% случаев, при этом проводимую эмпирическую антибактериальную терапию можно было расценивать как рациональную в 79.2% слу-

чаев. Использование цефалоспорино IV поколения (цефепим) в схеме эмпирической терапии показало себя неэффективным в 55.6% случаев. Инфекция кровотока, вызванная *Kl. pneumoniae*, была выявлена в 36 случаях (48.0%), при этом устойчивость к карбапенемам (меропенем) была зарегистрирована у 69.44% штаммов *Kl. pneumoniae*. Доля штаммов *Kl. pneumoniae*, БЛРС-продуцирующих составила 33.3%, при этом доля штаммов энтеробактерий, чувствительных к цефалоспорино расширенного спектра и карбапенемам составила 5.6%. Во всех случаях летального исхода возбудителем инфекций кровотока являлись карбапенем-резистентные штаммы, в том числе панрезистентные.

Выводы. Наиболее частыми возбудителями инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза являются грамотрицательные бактерии *E. coli* и *Kl. pneumoniae*. Продукция БЛРС была выявлена у 45.8% выделенных штаммов *E. coli*, в связи с чем назначение схем эмпирической антибактериальной терапии, включающей цефалоспорино III поколения показало себя неэффективным в 55.6% случаев, что в свою очередь повышает востребованность в использовании карбапенемов. Устойчивость к карбапенемам была зарегистрирована у 66.7% штаммов *Kl. pneumoniae*, что указывает на невысокую эффективность эмпирической антибактериальной терапии, включающей как цефалоспорино, так и карбапенемы. Важно проводить периодические эпидемиологические исследования и исследования профиля антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в гематологических отделениях, поскольку эмпирическая терапия в значительной степени основана на этой информации.

С.Н. Бондаренко¹, Б.И. Аюбова¹, А.Г. Смирнова¹, Ю.Ю. Власова¹, Е.В. Карягина², Р.К. Ильясов³, Н.А. Зорина⁴, С.С. Беляева⁵, Ю.С. Нередько⁶, И.А. Самородова⁷, Ю.Б. Черных⁸, М.Ю. Лазарев⁹, А.П. Кочергина¹⁰, З.К. Симавонян¹¹, Е.А. Украинченко¹², Ю.В. Шатохин¹³, И.С. Усанкин¹⁴, С.А. Черныш¹⁵, А.Ю. Терехова¹⁶, Е.Н. Мисюрин¹⁷, Е.С. Павлюченко¹⁸, О.Г. Смыкова¹, Н.Ю. Цветков¹, М.М. Канунников¹¹, Ю.Д. Олейникова¹, Д.К. Жоголев¹, И.М. Бархатов¹, Т.Л. Гиндина¹, И.С. Моисеев¹, А.Д. Кулагин¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГИЛТЕРИТИНИБОМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ FLT3 + У ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

²Городская больница №15, г. Санкт-Петербург;

³Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, г.Симферополь;

⁴ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», г.Киров;

⁵Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, г. Белгород;

⁶Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, г. Ставрополь;

⁷Городская клиническая больница №31 г. Санкт-Петербург;

⁸Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, г. Москва;

⁹Городская клиническая больница №40, г. Москва;

¹⁰Краевой Клинической больницы г. Барнаул 11ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Барнаул;

¹¹Городская больница №17, г. Санкт-Петербург;

¹²Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов;

¹³Центральная городская больница №7, г. Екатеринбург;

¹⁴Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ, г. Москва;

¹⁵Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба г. Обнинск;

¹⁶Городская клиническая больница №52 ДЗ, г. Москва;

¹⁷ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Введение. Около 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) имеют мутации гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Эти мутации чаще всего наблюдаются и имеют прогностическое значение у пациентов с нормальным кариотипом. При рецидиве (Рец) ремиссии редко достигаются с помощью химиотерапии и обычно бывают короткими. В 2021 в РФ зарегистрирован гилтеритиниб (Гилт), ингибитор FLT3 второго поколения, для лечения рецидивирующего и

рефрактерного(р/р) ОМЛ FLT3 +.

Цель. Оценить эффективность и безопасность Гилт у взрослых р/р ОМЛ до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента (медиана возраста 49(18-79) лет) с р / р ОМЛ, получавших терапию Гилт в дозе 120 мг/сут. Медиана наблюдения составила 10(1-29) мес. Мутация FLT3-ITD обнаружена у

49(91%), FLT3-TKD - у 4(7%), (Leu601del) (Lys602Arg) - у 1(2%) пациента. Кроме того, NPM1 и KMT2A были обнаружены у 10 и 1, гиперэкспрессия WT1 и BAALC у 19 и 2 пациентов, соответственно. В промежуточную прогностическую группу ELN2017 (ПГ-ELN2017) вошли 39(72%) пациента, из них 25 с нормальным кариотипом. В неблагоприятную группу вошли 15(28%) пациентов, из них 4 - со сложным кариотипом, 5 - с t(6;9)(p23;q34). Восемнадцать (33%), 29(54%) и 7(13%) пациентов имели первичную рефрактерность (ПервРефр), Рец1 и Рец≥2, соответственно. Средняя продолжительность терапии составила 5(1-18) циклов. Алло-ТГСК после терапии Гилт выполнена 12(39%) пациентам в общем положительном ответе (ОПО). В качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК Гилт получили 13 пациентов, медиана назначения 55(30-173) день.

Результаты. Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 39% (95%ДИ 24-54) и 32% (95%ДИ 15-49). ПР достигнуто у 16(34%), полной ремиссии с неполным гематологическим восстановлением(нПР) - у 15(32%) пациентов. ОПО составил 64% (31/54). Все, кроме пяти пациентов, достигших ПР, ответили на первый цикл. Десять пациентов достигли нПР после первого и 5 пациентов после второго цикла. ОПО не зависел от ПГ-ELN2017 и количества blastов. ОПО составлял 61% (11/18) для ПервРефр, 57% (17/29) для Рец1 и только 43% (3/7) для Рец≥2. Средняя длительность ПР составила 14,6(1,3-27)

мес., а нПР - 4,1(1-7,7) месяца. ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с ОПО составляли 54% (95%ДИ 34-74) и 38% (95%ДИ 17-59), частота Рец 23%(7/31), среднее время возникновения Рец 6,9 (1,5-19,3) мес. Причинами смерти были прогрессирование ОМЛ (n15), в том числе у двух пациентов после алло-ТГСК на фоне приема Гилт, инфекции (n11), тромбоэмболия легочной артерии и кровоизлияние в мозг по (n1). При сравнении пациентов, достигших ОПО после терапии Гилт, которым в последующем проведена алло-ТГСК (n11) и без алло-ТГСК (n13). ОВ составляли 81%(95%ДИ 51-99) против 30% (95%ДИ 3-57), p=0.03, и БРВ - 58%(95%ДИ 25-91) против 23%(95%ДИ 1-46), p=0.04. Побочные эффекты: одышка 5%(3/54), повышение артериального давления 3%(2/54), повышение АЛТ/АСТ 2-3 ст. и тошнота по 13%(7/54), боли в костях/суставах и отеки по 9% (5/54), кожный зуд 11% (6/54), фебрильная нейтропения 39% (21/54), нейтропения 3-4 ст. 72%(39/54), тромбоцитопения 3-4 ст. 44%(24/54), инфекционные осложнения 33% (18/54), из них 6 пневмоний, 4 COVID19, 8 сепсисов. Случаев синдрома дифференцировки не наблюдалось. Отмены препарата не потребовалось.

Выводы. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности Гилт в терапии пациентов р/р ОМЛ до и после алло-ТГСК.

*Гилт предоставлялся в рамках программы раннего доступа

С.Н. Бондаренко¹, А.Г. Смирнова¹, Б.И. Аюбова¹, Е.В. Карягина², О.С. Успенская³, Ю.С. Нередько⁴, Е.А. Пашнева⁵, А.П. Кочергина⁶, Н.Б. Есефьева⁷, Т.И. Бражкина⁸, Р.К. Ильясов⁹, Ю.Б. Черных¹⁰, Ю.А. Дунаев¹¹, И.А. Самородова¹², Е.А. Пашнева¹³, Т.И. Бражкина¹⁴, И.А. Новокрещенова¹⁵, З.К. Симавонян¹⁶, Т.И. Поспелова¹⁷, Ю.В. Шатохин¹⁸, В.И. Бахтина¹⁹, Т.И. Ольховик²⁰, Л.А. Мазурок²¹, В.Н. Черткова²², С.С. Беляева²³, Е.Е. Зинина²⁴, И.А. Митрюкова²⁵, М.Т. Савинова²⁶, О.Д. Сердюк²⁷, Т.А. Башкатова²⁸, О.Г. Смыкова¹, К.С. Юровская¹, Н.Ю. Цветков¹, М.М. Канунников¹, Ю.Д. Олейникова¹, И.М. Бархатов¹, Т.Л. Гиндина¹, И.С. Мусеев¹, А.Д. Кулагин¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ «7+3+ МИДОСТАУРИН» У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ FLT3+ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

²Городская больница №15, г. Санкт-Петербург;

³Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург;

⁴Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, г. Ставрополь;

⁵Областной клинический онкологический диспансер, г. Волгоград;

⁶Краевая клиническая больница, г. Барнаул;

⁷Областная больница, г. Ульяновск;

⁸Областная больница, г. Иваново;

⁹Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, г. Симферополь;

¹⁰Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, г. Москва;

¹¹Областная клиническая больница, г. Архангельск;

¹²Городская клиническая больница №31, г. Санкт-Петербург;

¹³Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

¹⁴Областная клиническая больница, г. Ульяновск;

¹⁵Клиническая больница "РЖД-Медицина", г. Смоленск;

¹⁶Центр научный медицинский биофизический федеральный им. А. И. Бурназяна, г. Москва

¹⁷Городская клиническая больница №2 г. Новосибирск;

¹⁸Ростовский государственный медицинский университет, Ростов;

¹⁹Краевая клиническая больница г. Красноярск;

²⁰Красноярская межрайонная клиническая больница №7 г. Красноярск;

²¹Областная клиническая больница г. Курган;

²²Областная клиническая больница г. Курск;

²³Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа;

²⁴Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут;

²⁵Городская больница №2, г. Магнитогорск;

²⁶Городская клиническая больница №16, г. Казань;

²⁷Клинический онкологический диспансер №1, г. Краснодар;

²⁸Областная клиническая больница, г. Оренбург;

Введение. Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Выявление мутации FLT3 ассоциировано с более низкой частотой достижения полных ремиссий

(ПР) и высокой частотой рецидивов, что приводит к ухудшению общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости данной группы пациентов. В 2019 г. в РФ зарегистрирован первый ингибитор FLT3-киназы мидостаурин (Мидо) для терапии впервые вы-

явленных ОМЛ FLT3+ в сочетании с химиотерапией (ХТ).

Цель. Оценить эффективность и безопасность Мидо в рамках программной ХТ у взрослых пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 57 пациентов, которые получали программную ХТ по схеме «7+3» в сочетании с Мидо. Медиана возраста составила 46(18-74) лет. Медиана наблюдения 10(1-32) мес. Медиана уровня лейкоцитов 51,3(1,6-448,7)х 10⁹/л. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 48(84%) пациентов. Также были выявлены следующие дополнительные мутации: NPM1 у 11, IDH1 и DNMT3A по 1, гиперэкспрессия WT1 у 10 и BAALC у 2 пациентов. Промежуточной прогностической группе риска согласно классификации ELN 2017 относились 41(75%) пациентов, из них с нормальным кариотипом у 30 пациентов. Благоприятная прогностическая группа у 2 пациентов. Неблагоприятная – у 5, из них у 3 комплексный кариотип. У 9 пациентов цитогенетическое исследование не проводилось.

Результаты. ПР достигнута у 38(67%) пациентов. Ранняя летальность составила 10%(6 пациентов) (инфекционные осложнения (сепсис, инфекционно-токсический шок, нейтропеническая энтеропатия). Первично-рефрактерными (без ответа на 2 курса индукционной ХТ в сочетании с Мидо) оказались 13(23%)

пациентов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) проведена 13(25%) пациентам, у 7 из них Мидо был назначен в поддерживающей терапии для профилактики рецидива с медианой начала 75(32-247) день. Медиана продолжительности ПР составила 7,3 (1-31,9) мес. ОВ 48 (95%ДИ 31-65) и БСВ 47 (95%ДИ 31-63). У 10 (26%) пациентов в последствие развился рецидив с медианой 6,9 (3,4-13) мес. Фебрильная нейтропения отмечалась у 99% пациентов, сепсис, пневмония – у 38%, энтеропатия на фоне нейтропении у 3% пациентов. Диспептические расстройства на фоне приема Мидо: тошнота и рвота у 20% пациентов, диарея – у 28% пациентов. По 2 пациента имели головные боли, боли в суставах, сыпь на коже и повышение артериального давления. Отмена препарата потребовалась одному пациенту в связи с развитием наджелудочковой тахикардии. Восстановление показателей периферической крови после комбинированной терапии было следующим: медиана уровня нейтрофилов более 0,5х 10⁹/л на 24 (14-42) день, тромбоцитов более 100х 10⁹/л на 22 (10-40) день.

Выводы. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении Мидо как в комбинации с ХТ, так и после алло-ТГСК.

Л.Н. Бубнова¹, Е.В. Кузьмич¹, И.Е. Павлова¹, М.А. Терентьева¹, А.Л. Алянский², А.С. Беркос¹, Н.Е. Иванова², И.С. Мусеев², А.Д. Кулагин², С.В. Сидоркевич¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*- ГАПЛОТИПОВ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРОВ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Санкт-Петербург является третьим по численности городом Европы, в котором в настоящее время проживает более 5 млн. человек. По данным Всероссийской переписи населения 2010 года, в составе жителей города насчитывалось более 200 национальностей и народностей. Создание регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в мегаполисе с широким представительством различных этнических групп позволяет не только постоянно увеличивать численность, но и формировать генетически разнообразный пул потенциальных доноров.

Цель. Сравнительный анализ распределения HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у потенциальных доноров регистров доноров ГСК г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. В исследование включены 2853 потенциальных донора ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Первичное иммуногенетическое обследование доноров выполнено с помощью метода полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфичными праймерами (PCR-SSP) производства Protrans (Германия) и метода полимеразной цепной реакции с олигонуклеотидными сиквенс-специфичными пробами (PCR-SSOP) производства BAG HEALTH CARE (Германия). В составе обследованной группы потенциальных доноров ГСК регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России 10000 человек. Первичное иммуногенетическое обследование проведено с помощью методов PCR-SSP с использованием реагентов фирмы «Protrans» и PCR-SSOP с применением реагентов фирмы «One Lambda» (США). Статистическая обработка данных: частоты HLA-гаплотипов установлены методом максимального правдоподобия с помощью алгоритма максимизации ожидания с использованием программного обеспечения Arlequin 3.5.

Результаты. В процессе анализа пятилокусных HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у потенциальных доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России определены 1702 HLA-гаплотипа из 25563 потенциально возможных. С максимальной частотой определялись следующие 10 HLA-гаплотипов: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0366), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0269),

A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0238), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0204), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0184), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0127), A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (0,0126), A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03 (0,0123), A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 (0,010⁹), A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0099). В результате анализа пятилокусных HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у потенциальных доноров регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России определены 4873 HLA-гаплотипа из 115989 потенциально возможных. Наиболее распространенными были следующие HLA-гаплотипы: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0373), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0293), A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0277), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0203), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0179), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0123), A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0099), A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0098), A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (0,0094). Первые шесть наиболее распространенных HLA-гаплотипов у доноров двух регистров совпадают и практически не отличаются по частоте. Гаплотип A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03, принадлежащий к 10-ти наиболее распространенным у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, реже встречается у доноров регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (частота 0,0123 против 0,0068). Гаплотип A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 также принадлежит к числу 10-ти наиболее распространенных у доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, но у доноров регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России определяется с более низкой частотой (0,010⁹ против 0,0074). Гаплотип A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06, принадлежащий к 9-ти наиболее распространенным (частота – 0,0098), у доноров регистра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, является 14-м в рейтинге у доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (частота – 0,0082).

Заключение. Сравнительный анализ распределения HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов показал, что первые шесть наи-

более распространенных HLA-гаплотипов у потенциальных доноров ГСК регистров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России совпадают по позиции в рейтинге и частоте. Отмечаются различия в позиции и частоте менее распространенных HLA-гаплотипов (A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03, A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03,

A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06). Широкий спектр выявленных HLA-гаплотипов свидетельствует о значительном генетическом разнообразии донорского пула в двух регистрах мегаполиса. Этот факт позволяет предположить высокую эффективность поиска совместимого донора для больных, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК, в регистрах г. Санкт-Петербурга.

В.В. Бураков, В.Е. Солдатенков, К.А. Комиссаров, С.С. Бессмельцев, О.А. Смирнова, О.В. Солдатенкова, Н.Б. Салтыкова, А.Г. Титов

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СУСТАВАХ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ ПОЛИАРТРОПАТИЕЙ

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

Введение. Поражение суставов (полиартропатия) является сегодня основным проявлением заболевания у больных с наследственным дефицитом факторов свертывания (гемофилией А/В). Рецидивирующие гемартрозы способствуют развитию хронического синовита, остеоартроза, что в конечном итоге приводит к разрушению хряща и суставных поверхностей, нарушению функции сустава и последующей инвалидизации.

Цель. Повысить эффективность малоинвазивных хирургических вмешательств на суставах у больных с гемофилической артропатией.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 119 больных гемофилией А/В в клиническом отделении хирургической гематологии ФГБУ РНИИГТ ФМБА России в период с 2017 по 2021 год. У большинства больных отмечено тяжелое течение гемофилии, уровень фактора VIII/IX менее 1%, у 6 больных – среднетяжелое и у одного больного легкое течение. Гемофилия А у 102 пациентов, гемофилия В у 17 пациентов, у 5 больных выявлен ингибитор к фактору VIII. Возраст пациентов составил от 18 до 78 лет (медиана - 38,5 лет). Гемофилическая полиартропатия (изменения двух и более суставов) выявлена у всех 119 больных, остеоартроз II-III стадии подтвержден рентгенологически. Хронический синовит диагностирован у 22 больных. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у трех пациентов выявлена осумкованная синовиальная полость. Для лечения выраженного болевого синдрома и острого воспаления выполнялись пункции суставов с введением дипроспана. При хроническом синовите - проводился рифампициновый синовиртез. От 4 до 6 внутрисуставных введений рифампицина в локтевой сустав (150 мг), в коленный сустав (600 мг) до редукции синовита по результатам УЗИ. Протезы синовиальной жидкости (препараты гиалуроновой кислоты) внутрисуставно вводились для лечения остеоартроза (от 3 до 5 инъекций). Все малоинвазивные хирургические вмешательства осуществлялись под

контролем УЗИ. Предварительно из полости коленного сустава потребовалась аспирация геморрагической или синовиальной жидкости (от 20 до 140 мл). В трех случаях с осумкованной синовиальной полостью потребовались полипозиционные пункции под ультразвуковым контролем, аспирация содержимого и введение рифампицина. Заместительная гемостатическая терапия фактором VIII/IX выполнялась по стандартной схеме. Всем пациентам был осуществлен лабораторный контроль уровня АПТВ, факторов свертывания крови и показателей теста генерации тромбина.

Результаты. Внутрисуставное введение дипроспана (279) у 41 больного привело к уменьшению болевого синдрома. Рифампициновый синовиртез проведен у 22 больных с хроническим синовитом коленного (29), локтевого (14) и голеностопных (11) суставов. Проведение рифампицинового синовиртеза под контролем УЗИ, визуализация иглы в полости сустава, позволило минимизировать болевой синдром за счет исключения внесуставного распределения препарата, в сравнении с историческим контролем больных, которым вводился рифампицин без ультразвукового контроля и отмечался выраженный болевой синдром. Внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости (1472) в коленные (692), голеностопные (607) и в локтевые (173) суставы позволило уменьшить боли в суставах на срок от 6 месяцев до 2 лет, редуцировать стартовые боли и увеличить объем движений в суставе.

Выводы. Ультразвуковой контроль малоинвазивных хирургических вмешательств на суставах позволяет визуализировать ход операции, оценить степень аспирации жидкости из полости, контролировать распределение лекарственного препарата в полости сустава, исключить внесуставное введение препарата и соответственно снизить болевой синдром и предотвратить развитие осложнений хирургической манипуляции, повысить эффективность хирургического лечения.

Е.В. Ванеева, А.Н. Турубанова, М.В. Сарпова, В.А. Росин, Д.А. Дьяконов

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ЭКСПРЕССИИ P53 И P16 ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом. В настоящее время для определения прогноза течения болезни применяется ряд клинических систем стратификации (международные прогностические индексы, стадирование и другие). Однако они не позволяют точно оценить индивидуальный риск неудач терапии. В связи с этим представляет интерес поиск дополнительных биологических критериев, определяющих прогноз заболевания. Одним из представителей семейства ингибиторов циклин-зависимых ки-

наз (INK4; Cdk) является белок p16. Он участвует в регуляции клеточного цикла путем разрушения комплексов Cdk4/Cdk6 с циклинами D, останавливая переход клетки из G1 в S фазу. Протеин кодируется геном-супрессором опухоли CDKN2A (9p21), абберрации которого выявляются в 15-30% случаев ДВККЛ. Белок p53 представляет собой транскрипционный фактор, активация которого приводит к остановке клеточного цикла, репликации поврежденной ДНК или апоптозу клетки. Мутации гена TP53, кодирующего данный белок, встречаются у 20% больных. Известно, что высокая изолированная экспрессия p16, p53 ассо-

цируется с низкой общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемостью пациентов с ДВККЛ. Однако данные о значении сочетанной экспрессии этих белков отсутствуют.

Цель. Оценить прогностическое значение коэкспрессии белков p16 и p53 при ДВККЛ.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовали биоптаты опухолевой ткани (парафиновые блоки), полученные от 66 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ (медиана возраста - 58 лет). Все больные получали химиотерапию по схеме R-CHOP. Определение относительного количества экспрессирующих p16, p53 опухолевых клеток проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. ОВ и БПВ рассчитывали по методу Каплана-Мейера (log-rank test). Пороговое значение экспрессии p16, p53 вычисляли с применением ROC-анализа: для p16 порог составил 10% позитивных опухолевых клеток, для p53 - 30%. Согласно установленным критериям, всех обследуемых разделили на группы с высокой (+) [$\geq 10\%$ для p16; $\geq 30\%$ для p53] и низкой (-) [$< 10\%$ для p16; $< 30\%$ для p53] экспрессией белков. Проанализирована взаимосвязь различных вариантов коэкспрессии p16 и p53 с течением ДВККЛ.

Результаты. Наиболее высокая ОВ (84%) зафиксирована в группе пациентов с одновременно низкой экспрессией маркеров (p16-/p53-; n=25). В группах с высокой экспрессией одного из белков (p16+/p53- и p16-/p53+; n=34) она составила 55,9%. Наиболее низкие значения ОВ (28,6%) наблюдались у больных с одновременным сочетанием высокой экспрессии маркеров (p16+/p53+; n=7), что значимо отличалось от других вариантов их коэкспрессии (p=0,03; HR=3,4; 95% CI=1,13-10,4). Доля пациентов без прогрессии заболевания в группе с одновременно низкой экспрессией белков (p16-/p53-; n=25) составила 72%, а с комбинациями p16+/p53- и p16-/p53+ (n=34) соответствовала 55,9%. Самая низкая БПВ (42,9%) зарегистрирована у обследованных с высокой экспрессией обоих маркеров (p16+/p53+; n=7). Однако межгрупповые различия по этому показателю не достигли статистической значимости (p=0,087).

Вывод. Сочетанная коэкспрессия биомаркеров p16 и p53 ассоциирована с более низкой ОВ больных ДВККЛ по сравнению с другими сочетаниями их экспрессии. Оценка коэкспрессии обоих белков в опухолевых клетках может использоваться при прогнозировании течения заболевания.

С.В. Волошин^{1,2}, А.Д. Гарифуллин^{1,3}, А.А. Кузьева¹, Н.Н. Сеницына¹, Н.Н. Алексеева¹, А.В. Шмидт¹, С.Ю. Линников¹, А.Ю. Кувишинов¹, М.Н. Зенина¹, А.В. Сельцер¹, В.А. Балашова¹, Ж.В. Чубукина¹, С.В. Сидоркевич¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является стандартом лечения «молодых» и «сохранных» пациентов с множественной миеломой (ММ). Наличие этапа криоконсервации является ключевым неблагоприятным фактором, влияющим на количество и функциональное состояние жизнеспособных ГСК и, как следствие, на успех трансплантации. Это подталкивает к поиску новых безопасных подходов в проведении высокоэффективного лечения больных.

Цель. Оценить безопасность проведения и терапевтический эффект аутологичной трансплантации у больных ММ в зависимости от метода хранения ГСК.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 78 пациентов с ММ. Аутооттрансплантация ГСК (аутоТГСК) проводилась после достижения > частичного ответа. Продукт афереза ГСК для группы пациентов, у которых использовали некриоконсервированные ГСК (не-КРИО), хранился в медицинском холодильнике при температуре от +4 до +6°C в полимерном пакете в присутствии многокомпонентного раствора антикоагулянта на основе цитрата натрия (типа ACD Solution, formula A® (ACD-A) сроком до 72 часов. Для группы пациентов, у которых использовали криоконсервированные ГСК (КРИО), аферезный продукт с присутствием диметилсульфоксида криоконсервировали и хранили при сверхнизких температурах в условиях криобанка. Кондиционирование осуществлялось при использовании стандартного режима MEL200.

Результаты. Не было достоверных различий в количестве CD34+ клеток x 106/кг массы тела пациента, в уровне 7AAD-клеток, в показателях общей колониобразующей способности. Типичные для диметилсульфоксида (ДМСО) явления (тошнота и рвота, тахикардия, повышение общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов) полностью отсутствовали при реинфузии в группе пациентов не-КРИО (p<0,05), в то время как

у 29 (67,4 %) из 43 пациентов группы КРИО были отмечены ≥ 1 реакции на ДМСО. Восстановление количества нейтрофилов было достигнуто на 11-й (9-14-й) день и тромбоцитов - на 12-й (8-19-й) день в группе не-КРИО, на 10-й (8-14-й) и 12-й (8-20-й) день соответственно в группе КРИО. Выявлено отсутствие достоверных различий в частоте развития осложнений в группах не-КРИО и КРИО, за исключением увеличения эпизодов энтеропатии, не превышающей 2 степени по СТС-АЕ, в группе не-КРИО. В итоге проведение аутоТГСК позволило увеличить «глубину» ответа у 25 больных ММ, при этом достоверных отличий между однотипными категориями в группах не-КРИО и КРИО отмечено не было. Так после аутоТГСК частичный ответ в группе не-КРИО был констатирован у 23 % (8/35), очень хороший частичный ответ - у 40 % (14/35), полный ответ - у 37 % (13/35), в группе КРИО - у 47 % (20/43), 21 % (9/43) и 32 % (14/43), соответственно. ПЭТ-КТ-ответ был проанализирован у 22 пациентов на день +100 после аутоТГСК: 13 - в группе не-КРИО и 9 - в КРИО. ПЭТ-КТ-негативный ответ констатирован у 53,8 % (7/13) и у 44,4 % (4/9) пациентов соответственно. Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость от момента трансплантации составила 96% и 82% в группах не-КРИО и КРИО, соответственно (p = 0,2). Все пациенты были живы на момент проведения анализа.

Выводы. Использование некриоконсервированных ГСК при аутологичной трансплантации позволяет проводить лечение безопасно, достигая высокой эффективности лечения и сократить фактические расходы вследствие исключения этапов криоконсервирования, длительного хранения и разморозки трансплантата. Отсутствие побочных эффектов ДМСО в группе не-КРИО улучшает переносимость пациентами реинфузии ГСК. Дополнительно открывается возможность применения трансплантации некриоконсервированных ГСК в ЛПУ, не имеющих в своей структуре криобанка.

*С.В. Волошин, С.Ю. Линников, А.Д. Гарифуллин, А.Ю. Кувшинов, А.А. Кузьева, А.В. Шмидт,
А.Н. Богданов, И.С. Мартынкевич, М.Н. Зенина, С.В. Сидоркевич*

РОЛЬ ПОМАЛИДОМИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

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

Введение. Введение в клиническую практику новых классов лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела) и высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) значительно увеличило продолжительность жизни пациентов с множественной миеломой (ММ). Однако выбор препаратов для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ (РРММ) ограничен и зависит от варианта и эффективности предшествующей схемы терапии, продолжительности ответа, коморбидности пациента и осложнений, возникших при проводимом лечении. Поиск новых, безопасных и эффективных терапевтических программ, которые могут быть использованы для лечения пациентов с РРММ, остается важной и актуальной задачей.

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования помалидомид-содержащих программ терапии при РРММ.

Материалы и методы. Проведено лечение 18 больных с РРММ (медиана возраста 56 лет, соотношение мужчины/женщины – 1/1,2) с использованием различных помалидомид-содержащих режимов (Pd, PomVD, DaraPD, IsaPD, EloPD), оценены частота достижения ответа и развития нежелательных явлений, описана возможность редукции дозы помалидомид при развитии нежелательных явлений без явного снижения эффективности.

Результаты. Частота общего ответа при использовании по-

малидомид-содержащих программ составила 66% (по данным мировой литературы от 38 до 82%). У 4 пациентов (22%) удалось достичь полного ответа (у одного – строгий полный ответ и МОБ-негативный статус), у 1 (5%) – очень хорошего частичного, у 7 (39%) – частичного ответа. Одному пациенту после 4 циклов DaraPD после достижения строгого полного ответа проведена аутоТГСК. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения 3-4 степени (n=5, 28%) и новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (n=4, 22%). Трем пациентам в связи с нейтропенией 4 степени (17%) проводилась терапия гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) с отменой и последующей коррекции дозы помалидомид со снижением до 2 мг в сутки. У 2 (11%) пациентов терапия была прекращена в связи с развитием тромбоза ветвей легочной артерии и двусторонней пневмонии. Среди 4 пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, 2 умерли от инфекции и ее осложнений, 2 перенесли инфекцию и продолжают лечение.

Выводы. Применение помалидомид-содержащих программ у пациентов с РРММ является эффективным вариантом лечения. Применение Г-КСФ позволяет нормализовать уровень нейтрофилов (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), а снижение дозы помалидомид – продолжить проведение противомиеломной терапии и сохранить терапевтический эффект.

Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева, П.С. Денисова

В ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБИНЕМИИ В УСЛОВИЯХ НАХОЖДЕНИЯ В ВЫСОКИХ ШИРОТАХ АРКТИКИ

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, Минздрав РФ, Архангельск

Введение. Существуют данные об активации системы гемостаза в виде формирования гиперкоагуляции при вахтовой работе в циркумполярных территориях. Новым перспективным методом, способным оценить как гипер-, так и гипокоагуляционные состояния, является тест генерации тромбина (ТГТ).

Цель. Анализ динамики параметров ТГТ в условиях транширотного морского арктического рейса.

Материалы и методы. Выполнено проспективное клинико-лабораторное исследование во время транширотной экспедиции «ТрансАрктика-2019». Отбор образцов плазмы для ТГТ у 52 членов экспедиции выполнен в нулевой точке (г. Архангельск, 64°33' с. ш., 40°32' в. д.) до выхода судна в рейс и в самой высо-

кой точке экспедиции (остров Хейса, архипелаг Франца-Иосифа, 80°34' с. ш., 57°41' в. д.) на 18–20-е сутки арктического рейса. Параметры кинетики тромбина определены на анализаторе Severon-alpha с TGA-модулем (Technoclone, Австрия).

Результаты. В высокой точке транширотного рейса время лаг-фазы (tLag) и время достижения пика тромбина (tPeak) были значимо меньше, чем в исходной нулевой точке, что указывало на состояние тромбинемии. Значения эндогенного потенциала тромбина (AUC) у членов экспедиции были существенно больше в высокой точке экспедиции.

Заключение. Нахождение в высоких широтах, возможно, связано с формированием состояния тромбинемии.

А.И. Воробьева, Н.А. Воробьева

ЭНДОТЕЛИН И ОБЩАЯ ОКСИДАТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ КАК МАРКЕРЫ ДЕЗАДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО РЕЙСА

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, Минздрав РФ, Архангельск

Введение. Одним из направлений клинической медицины является исследование механизмов адаптации сосудистого эндотелия к экстремальным условиям Арктической зоны.

Цель. Определить возможную взаимосвязь развития дис-

функции эндотелия и антиоксидантной системы с модифицируемыми факторами риска тромбоза в условиях транширотного рейса в Арктике.

Материалы и методы. В исследование включено 32 члена

экипажа судна «Михаил Сомов» во время морской научной экспедиции «ТрансАрктика-2019». Забор образцов венозной крови осуществлялся до выхода судна в рейс (нулевая точка) – г. Архангельск (64°33' северной широты 40°32' восточной долготы) и в самой высокой точке экспедиции – остров Хейса (80°34' северной широты 57°41' восточной долготы). Определена концентрация эндотелина-1 и общей антиоксидантной способности сыворотки иммуноферментным методом. Исследование поддержано Государственным заданием.

Результаты. Получены значимые различия в концентрации эндотелина-1 в нулевой ($M=4,79 \pm 2,1$) pg/ml и высокой точке ($M=7,02 \pm 2,42$) pg/ml ($t = -3,6532$, $df = 31$, $p < 0,001$), что

свидетельствует о ранних признаках формирования дезадаптации сосудистого эндотелия в виде вазоконстрикции. У 84,4 % членов экипажа в высокой точке выявлена высокая общая антиоксидантная способность, что, возможно, свидетельствует о компенсации механизмов антиоксидантной защиты. Общая антиоксидантная способность сыворотки в исследуемой группе у курящих моряков была статистически значимо выше, чем у некурящих.

Выводы. Преобладание среди членов экипажа высокой активности свидетельствует о повышенной окислительной нагрузке на организм моряков, направленной на нейтрализацию избыточного количества активных форм кислорода.

Л.Ю. Герасименко, Л.Ю. Жигулева

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ

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

Введение. В настоящее время в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии осуществляется реформирование лабораторной службы с целью совершенствования ее организации и деятельности на основе современных достижений науки, лабораторной практики и логистики. Хотя специалисты лабораторий клинической биохимии работают в новых условиях только с января 2022 г., уже сейчас можно подвести некоторые предварительные итоги. Необходимость оценить достигнутое, выявить приоритеты, наметить перспективы дальнейшего развития определяют актуальность темы исследования.

Цель. Оценить эффективность структурных, организационных и материально-технических преобразований в работе лабораторий клинической биохимии института.

Материалы и методы. Журналы регистрации проведенных исследований и отчеты заведующих биохимическими лабораториями за 2 периода: 3 месяца 2021 года (до реорганизации) и три месяца 2022 года (после реорганизации).

Результаты исследования. Структура лабораторной службы института включала в себя две биохимические лаборатории: лабораторию клинической биохимии (ЛКБХ) и экспресс лабораторию (ЭЛ). Задача ЛКБХ – обеспечить находящихся на лечении пациентов (двух клиник института, приемного отделения, амбулаторно-поликлинического отделения и др.) полным объемом клинико-биохимических исследований в плановом порядке (АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота, электролиты, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, общий белок, сывороточное железо, ОЖСС, кальций общий, фосфор, амилаза – в крови и моче; проба Реберга). Материально-техническое оснащение лаборатории включало в себя автоматический биохимический анализатор BioChem FC-360, анализаторы электролитов AVL 9180. Задача ЭЛ – обеспечить находящихся на лечении пациентов необходимыми диагностическими исследованиями в экстренных ситуациях, в нерабочее время, в праздничные и выходные дни. В ЭЛ, кроме исследований, осуществляемых в ЛКБХ, проводились исследования СРБ, креатинкиназы, магния, щелочной фосфатазы, альбумина, белковых фракций, ГГТ, ЛДГ, липазы, хлоридов, исследования витальности, исследование биоматериалов (сыворотка, моча) методом иммунофиксации в агарозном геле. Оснащение ЭЛ включало в себя анализатор автоматический биохимический SAPPHIRE 400 Premium, автоматический

гематологический анализатор SYSMEX KX-21N, анализатор электролитов AVL 9180, оборудование для электрофореза серии SAS. Несмотря на современное оснащение и достаточно широкий спектр проводимых исследований, анализ результатов деятельности лабораторий выявил ряд организационных проблем и недостатков: дублирование исследований (многие исследования назначались параллельно в ЛКБХ и в ЭЛ, что осложняло оценку и интерпретацию состояния пациента, так как единицы измерения на биохимических анализаторах в лабораториях отличаются); отсутствие единой базы для регистрации и учета пациентов и проводимых исследований; забор большего объема крови у пациентов, зачастую страдающих анемией тяжелой степени (за счет дублирования). В целях совершенствования лабораторной службы с января 2022 года проведена реорганизация лабораторий. Создан Центр Лабораторных Исследований Клиники. Центр состоит из нескольких отделов. ЛКБХ и ЭЛ объединены в отдел аналитических исследований. Отдел дооснащен современным диагностическим оборудованием: биохимические анализаторы из лабораторий заменены более современным автоматическим биохимическим анализатором COBAS INTEGRA 400 plus. Внедрен новый метод исследования – определение уровня ферритина. За период с января по март 2022 года общее количество исследований уменьшилось на 18,3% по сравнению с аналогичным периодом 2021 г., среднее количество исследований на одного пациента возросло на 20%.

Выводы. 1. В результате проведенной реорганизации уменьшилось общее количество исследований при увеличении числа исследований на одного пациента. 2. Сократился объем забираемой у пациента крови за счет исключения дублирующих исследований. 3. Обеспечено более рациональное использование приборов за счет увеличения их загруженности в течение рабочего дня. 4. Обеспечена единая система исчисления биохимических показателей. 5. Созданы условия для ведения единой базы регистрации данных на каждого пациента. Таким образом, первые предварительные итоги реформирования лабораторной службы свидетельствуют о ее целесообразности и эффективности. В перспективе – расширение спектра проводимых исследований, изучение затрат рабочего времени персонала, мониторинг маршрутизации пациентов, совершенствование логистических путей движения лабораторного материала и другие.

О.В. Герасимович, И.А. Искров, И.Ю. Лендина

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПЕРИОД ПОСТЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ЦИТОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, Минск

Введение. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию (ХТ), отмечается высокая частота инфекций, на профиль которых влияют различные факторы, в том числе нейтропения. Начальные стадии заболевания (скрининг и индукционная терапия) очень часто сопровождаются развитием инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом.

Цель. Целью нашего исследования было определение у взрослых пациентов с впервые выявленными острыми миелодисплазиями (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) возможного влияния клинико-лабораторных показателей на этапе скрининга на развитие инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2021 г.) включено 49 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный этап терапии: 33 пациента с ОМЛ, 2 пациента со смешанно-клеточным вариантом с миелодисплазией, 6 пациентов с ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, 8 пациентов с ОЛЛ. В исследуемой выборке 30 пациентов получили индукционный курс полихимиотерапии высокими дозами («7+3», FLAG-Ida, HyperCVAD/HMA), 19 — курсы химиотерапевтических препаратов в стандартных дозах («7+3», CALGB, VCE-2009). Для сравнения качественных признаков использовали парный критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для сравнения количественных признаков использовали U-критерий Манна-Уитни. Изучение связи влияния факторов скрининга на развитие инфекционного осложнения в период цитопении изучали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирме-

на. Различия считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза в 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты. Среди всех субъектов исследования у 30 пациентов наблюдались инфекционные эпизоды в период цитопении. По результатам исследования наличие у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и ОЛЛ на этапе скрининга таких факторов, как температурная реакция ($U=178,0$; $p=0,0289$), инфекционный процесс ($U=164,5$; $p=0,0138$), результаты микробиологического исследования материала с задней стенки глотки ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) являются статистически значимыми предикторами развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении. Эти результаты подтверждаются количественной оценкой связи между явлениями по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. При этом статистически значимого влияния входных показателей периферической крови и костного мозга пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы. Наличие у пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ в период атаки заболевания таких факторов, как инфекционный процесс, температурная реакция, результат микробиологического исследования материала с задней стенки глотки или ануса с наличием этиологически значимой микрофлоры, являются предикторами развития инфекционных процессов в период постцитостатической цитопении и в результате формируют группу пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Е.В. Глаз, И.А. Искров, А.Л. Усс

РЕКРУТИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на сегодняшний день является хорошо отработанной технологией, основной составляющей и особенностью которой является наличие донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Родственные доноры, полностью совместимые по HLA системе с пациентом, являются золотым стандартом для трансплантации ГСК. В случае отсутствия совместимого родственного донора, проводится поиск неродственного донора с так называемым совпадением 10/10, т.е. по HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1- генам.

Цель. Увеличения антигенного разнообразия главного комплекса гистосовместимости потенциальных доноров Центрального реестра доноров ГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены результаты HLA-типирования 216 пациентов, имеющих показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 289 родственных доноров, 27885 фенотипов доноров ГСК Центрального реестра Республики Беларусь. Тканевое типирование по HLA-системе пар донор-реципиент выполнялось на базе лаборатории HLA-типирования ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Учитывая широкий полиморфизм генов глав-

ного комплекса гистосовместимости, нами было принято, что при частоте встречаемости антигена менее 1,0% антиген относился к «редким».

Результаты. Имеются региональные различия в распределении частоты встречаемости фенотипов с «редкими» антигенами. Частота встречаемости фенотипов с «редкими» антигенами в Гродно была ниже, чем в других регионах ($p < 0,05$). В Могилеве частота встречаемости выше, чем в Витебске, Гомеле и Гродно ($p < 0,05$). Распределение «редких» антигенов среди мужчин и женщин с поправкой по регионам гомогенно (критерий Бреслоу-Дей гомогенности отношения шансов $p = 0,452$) и неразличимо: оценка Кохрана-Мантеля-Хензеля (SMH-метод) равна 1,05 (95% ДИ 0,97-1,12), $p = 0,215$. Вероятность нахождения в регистре доноров с «редкими» фенотипами снижается с увеличением количества «редких» антигенов, при увеличении количества «редких» антигенов в фенотипе пациента частота встречаемости снижается с 13,91% (5 частых + 1 редкий антиген в фенотипе) до 0,01% (2 частых + 4 редких антигена в фенотипе). Наличие в фенотипе пациента антигенов A*34, A*36, A*43 делает поиск потенциального донора ГСК малоэффективным. В группе из 216 пар донор (сблинг)-реципиент идентичность по системе HLA определялась в 38,4% случаев. Среди совмести-

мых по HLA-системе пар сиблинг-пациент у 28,9% реципиентов было более 1 сиблинга. Частота совпадений пациента и сиблинга в паре, где имеется только один потенциальный родственный донор, составила 36,2%, в то время как в парах, где имеется более одного потенциального родственного донора - 45,2%. В ходе сравнительного анализа пациентов и сиблингов было выявлено, что различия в частоте встречаемости антигенов в фенотипах между пациентами и сиблингами статистически незначимые. Различия в фенотипах пациентов и доноров ГСК Центрального реестра выявлены в частоте встречаемости следующих антигенов: A33 ($p=0,001$), A68 ($p<0,001$), B15 ($p<0,001$), B40 ($p<0,001$). Среди сиблингов и доноров ГСК Центрального реестра антигенные различия в частоте выявлены по A26 ($p=0,045$), A68 ($p<0,001$), B14 ($p=0,026$), B15 ($p<0,001$), B40 ($p<0,001$).

Выводы. Одним из самых главных факторов, влияющим на исход трансплантации является наличие доступного совмести-

мого родственного или неродственного донора ГСК. Наличие фенотипических различий, позволяет сформировать алгоритм рекрутирования потенциальных доноров ГСК с преимущественным привлечением:

- сиблингов с «редкими» антигенами в фенотипе;
- потенциальных доноров, проживающих в Могилеве и Могилевской области (учитывая частоту встречаемости «редких» антигенов), без учета пола;
- молодых мужчин в возрасте до 40 лет, проживающих в других городах.

Выявленное распределение частоты «редких» антигенов HLA является научным обоснованием к разработке информационно-аналитических программ поиска доноров ГСК, учитывающих вероятность обнаружения потенциального донора в зависимости от предполагаемого фенотипа.

Т.В. Глазнова, Е.Р. Шилова, Ж.В. Чубукина, И.Е. Павлова, О.Е. Розанова, Л.Н. Бубнова

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

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

Введение. Известно, что проявления постковидного синдрома могут наблюдаться в течение 6 и более месяцев после перенесенного заболевания при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях. Постковидный синдром в настоящее время является самостоятельным диагнозом и включен Международную классификацию болезней МКБ-10, а пациенты с постковидным синдромом подлежат наблюдению и лечению. Если клинические постковидные проявления служат предметом активного изучения в последние годы, то отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо установлены и однозначных данных о характере и выраженности изменений основных иммунологических показателей на настоящий момент не получено. При этом известно, что длительно поддерживаемая повышенная активность иммунной системы может способствовать развитию аутоиммунных реакций и осложнений.

Цель: Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у лиц, перенесших инфекцию COVID-19, в различные сроки.

Материалы и методы. Нами обследовано 95 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 (19 мужчин и 76 женщин), в возрасте от 25 до 83 лет (медиана 57 лет), в сроки от 1 до 11 мес. после перенесенного заболевания. По степени тяжести перенесенной COVID-инфекции пациенты были поделены на следующие группы: I – с легкой формой заболевания ($n=47$, медиана возраста 45,1 лет (20 – 67)), II – со среднетяжелой формой ($n=45$, медиана возраста 58,2 года (36 – 83)) и III – с тяжелой формой ($n=8$, медиана возраста 64,9 (52 – 78)). По срокам обследования с момента клинического выздоровления в рамках общей группы были выделены следующие группы: со сроком менее 3 месяцев ($n=65$; медиана возраста 50 лет) и со сроком 3-11 мес. ($n=23$; медиана возраста 50,1 год). Определяли субпопуляции лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, Т-регуляторных клеток (Treg) методом проточной цитометрии, уровень общих сывороточных иммуноглобулинов классов G, A и M методом турбидиметрии, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) низкой (ЦИКнизк) и средней (ЦИКсредн) молекулярной массы методом измерения оптической плотности. Контрольную группу составили 52 здоровых донора крови.

Результаты. Сравнение групп, выделенных по степени тяжести заболевания, с контролем, показало достоверное увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+) в группе I (с легкой формой заболевания) – 75,0% и 68,6% соответственно ($p<0,001$), Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) – 27,5% и 24,0% соответственно ($p<0,05$), Treg (CD25+CD4+) – 3,5% и 1,9%

соответственно, и снижение содержания В-лимфоцитов (CD19+) – 9,5% и 13,9% соответственно ($p<0,0001$). В группе II (со среднетяжелой формой заболевания) также наблюдалось достоверное ($p<0,001$) увеличение относительного содержания Treg по сравнению с группой контроля, – 3,9% и 1,9% соответственно, и, кроме того, увеличение содержания клеток с фенотипом CD3+DR+, соответствующим поздней активации Т-лимфоцитов – 9,1% и 3,9% соответственно ($p<0,005$), и повышение иммунорегуляторного индекса (соотношения Т-хелперы:Т-цитотоксические клетки) – 2,5 и 2,0 соответственно ($p<0,05$). Следует отметить, что в группе III (с тяжелым течением заболевания) показатели клеточного иммунитета, за исключением возрастания содержания Treg, аналогичного таковому в группах I и II, достоверно не отличались от показателей в группе контроля, что может быть связано со сниженной иммунной реактивностью у пациентов, перенесших тяжелую форму инфекции COVID-10. Кроме того, данная группа обследованных пациентов, относилась к более старшей возрастной категории (медиана возраста в 1,4 раза превышала таковую в группе с легким течением), что тоже может обуславливать сниженную реактогенность Т-клеток. Результаты сравнения двух групп пациентов, выделенных в зависимости от срока, прошедшего от клинического выздоровления до момента обследования, не показали каких-либо значимых различий изученных показателей. Из показателей гуморального иммунитета наблюдалось снижение концентрации в сыворотке иммуноглобулина А, в среднем составлявшее 2,3 г/л и 2,0 г/л в группах с легким и тяжелым течением соответственно, против 2,8 г/л в контроле. Во всех группах отмечено достоверное ($p<0,001$) и значительное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с группой контроля, в особенности – малого размера (низкомолекулярных). Уровень ЦИКсредн. был повышен в 1,56, 1,78 и 1,82 раза в группах I, II и III соответственно, а уровень ЦИКнизк – в 2,67, 2,85 и 2,57 раза в группах I, II и III соответственно. Иммуноглобулин класса А играет роль в развитии инфекционно-воспалительных, в том числе аутоиммунных реакций, также как и ЦИКнизк, и их изменения могут свидетельствовать о риске развития аутоиммунных процессов у лиц, перенесших COVID-19.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о длительном сохранении изменений в отдельных показателях клеточного и гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19 инфекцию, целесообразности проведения исследований показателей иммунитета в динамике и необходимости дальнейшего изучения особенностей нарушений иммунного статуса в постковидном периоде.

О.Д. Гурьева¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, М.И. Савельева²

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Введение. Несмотря на существование современных эффективных протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, 75% пациентов испытывают побочные эффекты, связанные с терапией, и 1-3% имеют летальные осложнения. Метотрексат является одним из базовых препаратов в протоколах терапии ОЛЛ у детей. Аномальная функция ферментов фолатного метаболического пути и белков-транспортеров метотрексата вследствие генетических aberrаций приводит к усугублению побочных эффектов. В данном исследовании мы рассмотрели взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов SLC01B1 (T521C rs4149056) и ABCB1 (rs4148738 C>T, rs2032582, rs1128503, C3435T rs1045642) с развитием клинически значимых нежелательных реакций (НР) (гепатотоксичности, гематологической токсичности, орофарингеального мукозита, инфекционных осложнений) у детей, получавших терапию высокодозным (>1г/м²) метотрексатом.

Цель. Оценить связь фармакогенетических (ФГ) показателей с основными видами токсичностей метотрексата при лечении ОЛЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 67 детей с диагнозом ОЛЛ, получавшие терапию по протоколам группы BFM (2002/2009) с включением метотрексата. Для оценки НР применялись лабораторные методы с использованием шкал токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года). Для исследования полиморфизмов генов ABCB1 и SLC01B1 использован метод ПЦР в режиме реального времени. Материал исследования – периферическая кровь. Забор материала производился однократно, независимо от сроков терапии метотрексатом. Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 21.0. Анализ ассоциаций выполнен с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты. Были исследованы образцы периферической крови 67 пациентов, муж (n=33) в соотношении 1:1. Возрастные группы больных: < 1года – 1,5%, 1-3г. – 16,4%, 4-5л. – 28,4%, 6-12л. – 22%, 13-18л. – 14%. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ – 74,6%, Т-линейный – 25,4%. Среди частот полиморфизмов гена SLC01B1 T521C rs4149056 в исследуемой популяции чаще встречался ТТ – 80,6%, остальные вари-

анты составили: СС – 1,5% и ТС – 17,9%. Среди частот полиморфизмов гена ABCB1C 3435T rs1045642 преобладал вариант ТС – 41,8%, остальные составили: ТТ – 31,3% и СС – 26,9%. Из полиморфизмов rs1128503 преобладал СС – 41,8%, а варианты СТ, ТТ и ТС составили 31,3%, 25,4% и 1,5% соответственно. Среди полиморфизмов rs2032582 преобладал GG – 46,3%, а варианты GT и ТТ составили 25,4% и 28,4% соответственно. Полиморфизмы rs4148738 были представлены следующим образом: ТТ – 47,8%, СС – 29,9%, СТ – 20,9%, ТС – 1,5%. Распределение частот степени тяжести гепатотоксичности (ГТ) в исследуемой популяции составило: 1-2ст. 44,8% и 3-4ст. 55,2% пациентов. Гематологическая токсичность (ГемТ) 1-2ст. отмечена у 4,5%, 3-4ст. – у 95,5% пациентов. Орофарингеальный мукозит (ОМ) 1-2ст. встречался у 31,3%, 3-4ст. – у 68,7% больных. Инфекционные осложнения (ИО) 0-2ст. регистрировались в 68,7%, 3-5ст. – 31,3% больных. Оценка токсичности проводилась в постцитостатическом периоде, а взаимосвязь с полиморфизмами указанных генов оценена с помощью таблиц сопряженности: для ABCB1C 3435T rs1045642 и ГТ $\chi^2=3,433$ (p=0,180), ГемТ – $\chi^2=0,107$ (p=0,948), ОМ – $\chi^2=3,104$ (p=0,212), ИО – $\chi^2=0,651$ (p=0,722). Для ABCB1 rs1128503 и ГТ $\chi^2=2,690$ (p=0,442), ГемТ $\chi^2=0,183$ (p=0,980), ОМ – $\chi^2=3,153$ (p=0,369), ИО – $\chi^2=8,43$ (p=0,037). Для ABCB1 rs2032582 и ГТ $\chi^2=2,491$ (p=0,288), ГемТ – $\chi^2=0,219$ (p=0,896), ОМ – $\chi^2=1,206$ (p=0,547), ИО – $\chi^2=4,645$ (p=0,098). Для ABCB1 rs4148738 и ГТ $\chi^2=2,583$ (p=0,461), ГемТ – $\chi^2=0,429$ (p=0,934), ОМ – $\chi^2=2,042$ (p=0,564), ИО – $\chi^2=5,738$ (p=0,125). Для SLC01B1 T521C rs4149056 и ГТ – $\chi^2=3,380$ (p=0,185), ГемТ – $\chi^2=0,540$ (p=0,764), ОМ – $\chi^2=2,286$ (p=0,319), ИО – $\chi^2=7,364$ (p=0,025).

Выводы. Развитие инфекционных осложнений при лечении ОЛЛ у детей значимо ассоциировано с полиморфизмами генов ABCB1 rs1128503 и SLC01B1 T521C rs4149056. Настоящее исследование подтверждает целесообразность дальнейшего изучения полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, поскольку исследование дополнительных геномных и клинических данных позволят помочь врачам прогнозировать и своевременно профилактировать побочные эффекты терапии.

Е.И. Давлятханова¹, О.А. Герова¹, А.В. Андрюшкина¹, Ю.Г. Иоффе², Р.Ф. Гайфуллина³

АНАЛИЗ ПОБОЧНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА

¹БФ «Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова», Москва

²БФ «Карельский регистр неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток», Петрозаводск

³АНО «Приволжский Регистр Доноров Костного Мозга», Казань

Введение. С февраля 2019 года по апрель 2022 от доноров Благотворительного Фонда «Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова» проведено 54 заготовки гемопоэтических стволовых клеток периферической крови методом афереза с предшествующей мобилизацией клеток с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Для мобилизации использовались четыре препарата: лейкостим, зарсио, нейпоген, нейпомакс, в дозировке от 6,7 до 10.1 мкг/кг массы тела донора (медиана дозировки-8,87

мкг/кг) в течение пяти дней, два раза в сутки, с интервалом в 12 часов, подкожно. В течение всего периода стимуляции доноры заполняли анкету «Исследование самочувствия доноров костного мозга в период мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови». В анкете доноры оценивали следующие симптомы: боль в костях, слабость, головная боль, бессонница, мышечная боль, тошнота, потеря аппетита, головокружение. Также доноры отмечали проявление других симптомов, отличных от перечисленных. Всем донорам из группы про-

ведены процедуры афереза гемопоэтических стволовых клеток периферической крови с достижением целевого значения по запросу трансплантационного центра. У 12 доноров было проведено по две процедуры афереза.

Цель. Провести оценку побочных симптомов при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Материалы и методы: Обследованная группа включала в себя 50 доноров гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в возрасте от 21 года до 46 лет (медиана возраста – 35 лет), 27 женщин, 23 мужчины, заполнивших анкету по исследованию самочувствия при стимуляции Г-КСФ.

Результаты. 27 доноров (54%) отметили боль в костях, 14

(28%) – слабость, 14 (28%) – головную боль, 13 (26%) – мышечную боль, 6 (12%) – бессонницу, 4 (8%) – головокружение, 3 (6%) – потерю аппетита, 3 (6%) – повышение температуры до 37,2 °С, 2 (4%) – одышку, 1 (2%) – тошноту.

Выводы. В результате исследования определено, что наиболее часто встречающийся симптом – боль в костях. Второй и третий по частоте встречаемости симптомы – головная боль и слабость. Приблизительно такую же распространенность имела мышечная боль. 12% доноров отметили бессонницу в период стимуляции. Самыми редко встречаемыми симптомами являлись головокружение и потеря аппетита. Данные симптомы не имели по оценке доноров значимых отрицательных эффектов. В настоящее время исследование продолжается.

П.С. Денисова, Н.А. Воробьева

СКРИНИНГ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВО ВРЕМЯ ТРАНСШИРОТНОГО РЕЙСА В АРКТИКЕ

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, Минздрав РФ, Архангельск

Введение. Работа вахтовым методом в условиях Арктики занимает важную нишу в социально-экономическом развитии страны по ряду многих причин. Необходимость работы на отдаленных малоисследованных арктических территориях обусловлена потребностью государства в геологической разведке для поиска источников полезных ископаемых, возведением объектов инфраструктуры нефтяной и газовой промышленности, прокладкой систем коммуникаций и др. Согласно нормативам, указанным в Трудовом Кодексе РФ, продолжительность вахты не должна превышать одного месяца, в исключительных случаях этот срок может быть продлен до двух месяцев, для минимизации негативного влияния экстремальных климато-геофизических условий Арктики. Несмотря на это, рабочие испытывают адаптационный стресс, который при неизменном продолжительном влиянии стрессогенных факторов может привести к истощению адаптационных резервов организма. Это может привести к развитию патологических состояний различных систем организма – нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной – с последующим снижением или утратой работоспособности. С целью минимизации негативного влияния экстремальных факторов окружающей среды на организм и оценки готовности рабочих к вахтовому труду в условиях Арктики будет целесообразно применять скрининговые методы, в их числе тест генерации тромбина (TGA) как метод оценки состояния системы гемостаза.

Цель. Выявить закономерности изменения показателей генерации тромбина, связанные с адаптацией к условиям арктического рейса. Объект исследования – динамика показателей генерации тромбина у членов экспедиции трансширотного арктического рейса «Трансарктика-2019». Гипотеза – в процессе адаптации к условиям крайнего Севера формируется состояние гиперкоагуляции, характеризующееся ускорением достижения

пика тромбина, уменьшением лаг-фазы, повышением эндогенного тромбинового потенциала и повышением индекса скорости образования тромбина.

Материалы и методы. Для исследования использовались образцы плазмы крови членов экспедиции «Трансарктика-2019», в исследовании приняли участие 68 человек. Забор образцов проводился в 3 точках: в нулевой точке — г. Архангельск 64°33' с.ш. 40°32' в.д., в первой точке — о. Хейса 80°34' с.ш. 57°41' в.д. в начале рейса, во второй точке – на 18-20 день экспедиции. Тест генерации тромбина (TGA) проводился с использованием автоматического анализатора Severon Alpha TGA с использованием реагентов Severon TGA RC High. Были определены такие параметры, как время лаг-фазы (tLag), время достижения пика тромбина (tPeak), пик тромбина (Peak), эндогенный тромбиновый потенциал (AUC), индекс скорости образования тромбина (VI). Статистический анализ данных проведен с помощью программного пакета STATA. Для анализа данных был использован критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты исследования. В условиях трансширотного рейса у членов экспедиции в точке «1» и «2» по сравнению с точкой «0» уменьшается время лаг-фазы и время достижения пика концентрации тромбина, увеличивается пиковое содержание тромбина и индекс скорости его генерации, увеличивается эндогенный тромбиновый потенциал. При сравнении точки «1» и точки «2» статистически значимых изменений параметров кинетики тромбина не выявлено.

Закключение. В показателях кинетики тромбина между точками «0» и «1» наблюдаются статистически значимые изменения, а именно развитием состояния тромбинемии, что связано с процессом адаптации организма к экстремальным условиям внешней среды и напряжением адаптационных механизмов

И.А. Докшина, Н.В. Минаева, Н.А. Зорина, О.Р. Лагунова, Е.С. Фокина, А.И. Эндакова, Ф.С. Шерстнев, М.А. Логинова, И.В. Парамонов

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФОРМАМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), проблема терапии резистентных/рецидивирующих (р/р) форм остается актуальной.

Современной общепринятой тактикой лечения этой категории пациентов считается применение циторедуктивной терапии II и последующих линий, за которыми, как правило, следует высо-

кодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Рецидив – основная причина неудачи терапии и смертности пациентов, перенесших аутоТГСК. Медиана выживаемости при этом не превышает 2 лет. Более высокая токсичность аллоТГСК не позволяет рассматривать её как стандартную терапию больных с р/р течением КЛХ, в том числе после аутоТГСК. Поскольку ответ на редукционную терапию до проведения ТГСК является одним из важных прогностических факторов, необходим дальнейший поиск альтернативных режимов с применением новых лекарственных средств, обладающих приемлемой токсичностью. С появлением моноклональных антител против CD30 (брентуксимаб ведотин) и PD-1-ингибиторов (ниволумаб, пембролизумаб) требуется определение их роли при проведении аллоТГСК.

Цель. Проанализировать опыт применения иммунотерапии в сочетании с аллоТГСК при р/р формах КЛХ.

Материал и методы. В ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России в период с 2014 по 2021гг аллоТГСК выполнена 7 пациентам, в возрасте 21-39 лет (Ме возраста 31,5 года), мужчин – 4, женщин – 3. Инициальное лечение КЛХ у 6 больных представляло собой комбинированную химиолучевую терапию, у 1 – только ПХТ (BEACOPP-21, 14). Медиана предшествующих линий терапии составила 4 (3-6), аутоТГСК была в анамнезе в 4 (57%) случаях. У 6 (86%) больных течение КЛХ носило рецидивирующий характер,

у 1 (14%) - резистентное течение.

Иммунотерапия до аллоТГСК проводилась с применением брентуксимаба ведотина (Bv) у 5 (71%) больных, пембролизумаб - у 2 (29%). Количество предтрансплантационных курсов варьировало от 4 до 17 (Ме курсов 7).

Результаты. Период времени от начала заболевания до аллоТГСК составил от 40 мес. до 90 мес. (Ме 57,7 мес. = 4,8 года). Клеточный материал от полностью HLA-совместимого родственного донора использовали у 4 пациентов, гаплоидентичного донора – у 3. В соответствии с критериями Lugano по ПЭТ/КТ, полный метаболический ответ (D1-2) удалось достичь у 6 (86%) пациентов, частичный ответ (D3) – у 1 (14%). В качестве режима кондиционирования применяли следующие схемы: с мелфаланом 120 мг/м² (n=1), флударабин 30 мг/м², бендамустин 130 мг/м² (n=6,86%). Трансплантационная летальность – 0%. В посттрансплантационном периоде иммунотерапию брентуксимаб ведотином 1,8 мг/мг в/в 1 раз в 3 недели получили 4 (57%) больных КЛХ. Период наблюдения после аллоТГСК составил от 42 до 1945дней (Ме 582 дня).

Выводы. АллоТГСК в сочетании с иммунотерапией у пациентов с крайне неблагоприятными формами КЛХ дает возможность достижения ремиссии в этой категории пациентов, практически не имеющих шансы на долгосрочную выживаемость.

Д.А. Дьяконов, Е.А. Перфилова, В.А. Росин, М.С. Минаев

ВЗАИМОСВЯЗЬ VCL-2 ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ОТВЕТом НА ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НОДУЛЯРНОГО СКЛЕРОЗА ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУН “Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства”, г. Киров.

Введение. Протеин VCL-2 относится к семейству внутриклеточных белковых факторов, контролирующих апоптоз. Процесс регулирования запрограммированной гибели клеток зависит от баланса между про- и антиапоптотическими протеинами этого семейства. В большинстве случаев активация VCL-2 способствует подавлению апоптоза и увеличению продолжительности жизни опухолевых клеток, а также повышению их резистентности к химиотерапии. При некоторых неопластических процессах с высокой экспрессией белка отмечается обратный эффект. Способность блокировать апоптоз является отличительной чертой многих злокачественных новообразований, включая гематологические. Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) относится к опухоли кроветворной системы и имеет относительно хороший ответ на лечение. Однако в 15-20% случаев отмечается отсутствие эффективности стандартной химиотерапии первой линии. Данные современной литературы, касающиеся взаимосвязи экспрессии VCL-2 в опухолевых клетках с ответом на лечение, противоречивы. Ряд авторов указывает, что выявление этого белка в клетках Ходжкина и/или Рид-Штернберга служит независимым фактором неблагоприятного исхода КЛХ. Однако имеются работы, опровергающие такие результаты. Противоречивость данных указывает на целесообразность дальнейшего изучения ассоциации экспрессии указанного белкового фактора апоптоза с эффективностью терапии первой линии у больных КЛХ.

Цель. Исследовать взаимосвязь экспрессии VCL-2 с ответом на терапию первой линии при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. В работе использованы парафиновые блоки лимфатических узлов 37 пациентов с диагнозом КЛХ, нодулярный склероз, проходивших лечение в клинике ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России в период с 2006 по 2018 гг. В зависимости от ответа на 1 линию терапии по схеме BEACOPP-14 об-

следуемые разделены на 2 группы: группу 1 (n=17) составили больные, достигшие полной ремиссии (условно благоприятное течение заболевания). Во 2 группу (n=20) включены пациенты, рефрактерные к химиотерапии или с минимальным ответом на нее и последующие линии, впоследствии получившие аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (условно неблагоприятное течение КЛХ). Для идентификации VCL-2 экспрессирующих опухолевых клеток в исследуемом материале использовали иммуногистохимический метод окрашивания по стандартной методике (VCL-2, клон 124, «Dako»). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с частичным ответом на лечение число позитивных клеток статистически значимо выше, чем у больных, имевших полный ответ: 80% (58-88) против 24% (8-42) соответственно, $p < 0,001$. По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение VCL-2 позитивных опухолевых клеток составило 46%. На основании установленного порога всех обследуемых разделили на две категории: с высокой ($\geq 46\%$) и низкой ($< 46\%$) экспрессией белка. У пациентов со значением VCL-2 позитивных клеток $> 46\%$ риск развития частичного ответа заболевания в 18,4 раза (95% ДИ: 3,495-97,055) выше, чем у больных с низкой экспрессией, $p < 0,05$. Высокая экспрессия VCL-2 статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с неудачами терапии первой линии, чем у обследованных с достигнутым полным ответом: 17 (81%) против 4 (19%) больных соответственно, $p < 0,001$.

Выводы. Количество злокачественных клеток, маркированных антителом VCL-2, может использоваться в качестве дополнительного морфологического критерия прогноза течения заболевания уже на этапе диагностики, а также в целях персонализированного подхода в терапии ингибиторами антиапоптотических белков VCL-2.

Л.Ю. Жигулева

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЛИМФОИДНОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И РОДСТВЕННЫХ ИМ ТКАНЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2020 ГОДУ

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

Введение. Анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (далее ЗНО системы крови) в динамике позволяет планировать медицинскую помощь, выявлять недостатки в ее организации, оценивать ее качество. В настоящее время особый интерес представляет изучение уровня заболеваемости ЗНО системы крови в период пандемии вирусной инфекции COVID-19 (2020-2021 гг.) и установление возможного влияния данной ситуации на показатели заболеваемости ЗНО системы крови.

Цель исследования: изучить первичную заболеваемость ЗНО системы крови в Санкт-Петербурге в 2020 году, выявить тенденции изменения уровня заболеваемости за 5 лет.

Материалы и методы. Форма федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за 2016-2020 гг., данные популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики.

Результаты. В 2020 году в Санкт-Петербурге было выявлено 1467 новых случаев заболеваний ЗНО системы крови (640 среди мужчин, 827 среди женщин). Преобладание женщин среди впервые заболевших объясняется аномально высокой смертностью мужчин трудоспособного возраста от других причин. Доля ЗНО системы крови в общем числе впервые выявленных случаев заболеваний всеми ЗНО в Санкт-Петербурге за 5 лет осталась неизменной – 6,2%. Неизменным остался и состав впервые выявленных пациентов по полу (мужчины 43,6%, женщины 56,4%) и возрасту (средний возраст впервые заболевших составлял 57,1 года; в женской популяции средний возраст снизился с 59 до 58,3 года). Стандартизованный показатель заболеваемости составил в 2020 г. 17,340/0000 (в 2016 г. – 19,70/0000, в 2019 г. – 21,350/0000). Заболеваемость мужчин превышала заболеваемость женщин: 19,160/0000 и 16,260/0000. Данная тенденция сохранялась в течение всего времени наблюдения. В структуре заболеваемости ЗНО системы крови в 2020 г. преобладали лимфопролиферативные опухоли, среди которых наиболее часто встречались неходжкинские лимфомы (стандартизованный показатель первичной заболеваемости составлял 5,940/0000), лимфома Ходжкина (2,34 0/0000), острый лимфобластный лейкоз (2,04 0/0000), множественная миелома и иммунопролиферативные новообразования (2,010/0000), хронический лимфо-

лейкоз (1,730/0000). Заболеваемость острыми миелоидными лейкозами составила 1,440/0000, хроническим миелолейкозом – 1,230/0000. Прирост заболеваемости за исследуемый период выявлен только при остром лимфобластном лейкозе – на 14,0% (с 1,790/0000 до 2,040/0000). Стандартизованные показатели заболеваемости остальными ЗНО системы крови в 2020 г. снизились: максимально при острых миелоидных лейкозах – на 24,6%, минимально – при лимфоме Ходжкина – на 9,7%. Хотя уровень заболеваемости в различные годы подвержен вполне объяснимым колебаниям, данные популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, Петростата и собственный опыт изучения заболеваемости ЗНО системы крови свидетельствуют об устойчивом тренде роста заболеваемости в предыдущие годы. В 2020 г. многолетний тренд изменил свое направление. Пока трудно судить об устойчивости данной тенденции и о том, повлияла ли на нее пандемия COVID-19. Наибольшие трудности в связи с пандемией система здравоохранения испытывала в 2021 г. Поэтому окончательные выводы можно будет сделать, когда станут известны данные о заболеваемости за 2021-2023 гг. Однако уже сейчас можно предположить, что снижение стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО системы крови может быть в значительной степени обусловлено экстраординарной нагрузкой на систему здравоохранения в период пандемии COVID-19 за счет снижения обращаемости в медицинские организации первичной медико-санитарной помощи, снижения доступности специализированной медицинской помощи, ненадлежащего учета вновь выявленных ЗНО системы крови, возможного снижения выявляемости за счет снижения качества диагностики.

Выводы. 1. Первичная заболеваемость ЗНО системы крови в Санкт-Петербурге в 2020 г. составила 17,340/0000, снизившись с 2016 г. на 12%, а с 2019 г. – на 18,8%. 2. Заболеваемость мужчин превышала заболеваемость женщин. 3. Максимальный уровень заболеваемости выявлен при неходжкинских лимфомах, минимальный – при хроническом миелолейкозе. 4. В динамике с 2016 прирост заболеваемости установлен только при остром лимфобластном лейкозе, при остальных заболеваниях показатели снизились. 5. Изменение направления многолетнего тренда роста показателей заболеваемости ЗНО системы крови может быть обусловлено экстраординарной нагрузкой на систему здравоохранения в период пандемии COVID-19 и требует дальнейшего наблюдения и изучения его причин.

Е.В. Ефремова¹, Е.С. Милеева¹, Л.П. Папаян¹, И.С. Мартынкевич¹, Н.Н. Силина¹, Н.Е. Корсакова¹, О.Ю. Матвиенко¹, С.В. Волошин^{1,2}

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

*1 ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург
2 ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург*

Введение. К наиболее частым Rh-негативным миелопролиферативным новообразованиям (Rh-МПН) относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Проблема тромботических осложнений при данных заболеваниях не теряет актуальность уже в течение многих лет, ввиду большого количества нерешенных вопросов, включающих поиск ведущих патогенетических механизмов, предикторов и эффективных

методов профилактики тромбообразования со снижением риска геморрагических осложнений. Несмотря на общие молекулярные механизмы развития трех нозологических форм, очевидно, что в ходе тромботических процессов при разных заболеваниях превалируют разные механизмы. В частности, при ИП тромбозы встречаются чаще, а основными причинами являются высокий гематокрит и лейкоцитоз, при ПМФ преобладает системное воспаление и, как следствие, активация

каскада из провоспалительных цитокинов, факторов адгезии, нарушения противосвертывающей системы. Этим можно объяснить результаты клинических исследований руксолитиниба, и имеющихся на сегодняшний день системных анализов, при которых частота тромботических осложнений при ПМФ на терапии руксолитинибом ниже, чем в контрольной группе, а у больных ИП на терапии руксолитинибом частота тромбозов не отличается от пациентов, получающих стандартную цитотоксическую терапию.

Цель. Определить частоту тромбозов и кровотечений у пациентов с миелофиброзом, получающих терапию руксолитинибом.

Материалы и методы. В исследование было включено 38 пациентов с миелофиброзом (ПМФ, постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз), получавшими терапию руксолитинибом, из которых 26 женщин и 12 мужчин). Медиана наблюдения составила 24,2 (1-57,6) мес. Пятнадцать пациентов получали только специфическую терапию руксолитинибом, 21 больной получал комбинацию руксолитиниб и антиагрегант, 2 пациента получали руксолитиниб, антиагрегант и пероральные антикоагулянты (ПОАК) (в обоих случаях ривараксбан). В выбранной когорте не было пациентов, получающих терапию руксолитинибом и антикоагулянтом.

Результаты. Из всех пациентов только у 3 (8 %) развились первичные артериальные тромботические осложнения (1 – ИМ, 1 – ОНМК, 1 – инфаркт селезенки с разрывом). Одна паци-

ентка при этом находилась в фазе бластной трансформации и получала высокодозную химиотерапию. Также двое пациентов из выборки получают антикоагулянтную терапию в качестве вторичной профилактики тромботических осложнений, без повторных тромбозов за время наблюдения. Более половины пациентов (55 %) получали профилактику антиагрегантами, отсутствие антиагрегантов во второй половине выборки (45 %) во многом было обусловлено тромбоцитопенией, связанной с течением заболевания и/или проводимым лечением. В группе пациентов, получавших руксолитиниб и антиагреганты, тромбоз (артериальный) развился лишь у 1 (4,7 %), а в группе пациентов, получавших только руксолитиниб, у 2 (13,3 %) несмотря присутствовавшую тромбоцитопению. При этом в 46 % (n = 10) случаев у пациентов наблюдались кровотечения (не более 2 степени по шкале токсичности NCTCAE ver. 5.0).

Выводы. Таким образом, несмотря на малый объем выборки пациентов и времени наблюдения, отмечено, что на фоне приема руксолитиниба имеется тенденция к снижению частоты развития тромботических осложнений, особенно выраженная при сочетанном применении руксолитиниба и антиагрегантных препаратов. Однако возможность использования антиагрегантных препаратов ограничена тромбоцитопенией и рисками геморрагических осложнений, что не оставляет сомнения в актуальности разработки схем риск-адаптированной терапии Ph- МПН с использованием таргетных лекарственных препаратов, антиагрегантов, ПОАК и их комбинаций.

**Е.А. Зеркаленкова¹, А.Н. Борковская¹, Е.В. Волчков¹, А.Н. Казакова¹, О.И. Солдаткина¹,
Е.В. Матвеев^{1,2}, М.Д. Казанов^{1,2,3}, Ю.В. Ольшанская¹**

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ Т(10;11) (P12;Q21)/PICALM::MLLT10 У ДЕТЕЙ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

² ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, Москва;

³ Сколковский институт науки и технологий, Москва

Введение. Транслокация t(10;11)(p12;q14)/PICALM::MLLT10 является редкой, но рекуррентной перестройкой при некоторых острых лейкозах (ОЛ) с широким спектром линейной принадлежности. Причина такой гетерогенности при одинаковом ведущем событии остается неясной.

Цель. Целью данной работы явился анализ структуры химерного гена PICALM::MLLT10, репертуара перестроек генов иммуноглобулинов (IGH) и Т-клеточных рецепторов (TCR), спектра дополнительных мутаций и дифференциально экспрессирующихся генов при острых лейкозах с t(10;11)(p12;q14) у детей.

Материалы и методы. В исследование вошли 36 пациентов (3-16 лет, медиана 10) с диагнозами Т-клеточный лимфобластный ОЛ (Т-ОЛЛ; n=16, соотношение м:ж=3:1), миелоидный ОЛ (ОМЛ; n=16, соотношение м:ж=1,29:1) и другими ОЛ (n=4, соотношение м:ж=3:1). Всем пациентам было проведено стандартное карiotипирование и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) с пробой PICALM::MLLT10 DCDF (CytoCell, Великобритания). Молекулярное профилирование включало анализ полного транскриптома (NEBNext Ultra II Directional RNA, NEB, США; n=30), полного экзона (Agilent SureSelect Human All Exon V7 enrichment kit, Agilent, США; n=23) и клонального репертуара перестроек TCR и IGH (n=24; Komkov et al., 2020). Химерные транскрипты анализировали с помощью алгоритма Arriba (Uhrig et al. 2021). Патогенные экзонные и сплайсинг-ассоциированные варианты определяли в данных полного транскриптома (алгоритмы Pisces, FreeBayes) и полного экзона (алгоритм Pisces). Анализ дифференциальной экспрессии генов проводили с помощью алгоритма Deseq.

Результаты. В составе химерного гена PICALM::MLLT10 точки разрыва PICALM лежали в интронах с 17 по 19, в MLLT10

– в интронах с 3 по 9. Структура PICALM::MLLT10 была более гетерогенной у ОМЛ, чем у Т-ОЛЛ (6 вариантов транскрипта против 3). Преобладающего варианта транскрипта не было выявлено ни при одной нозологии. При анализе сопутствующих мутаций в данных полного экзона и транскриптома (n=38) выявили от 0 до 4 патогенных экзонных либо сплайсинг-ассоциированных соматических вариантов на образце, медиана 1,5. Наиболее часто были затронуты гены белков семейства RAS (NRAS, n=14; HRAS, n=2; HRAS, n=1) Также были выявлены мутации в PTPN11 (n=3), MTOR (n=2), JAK-киназы (n=2), IKZF1 (n=2), NOTCH1 (n=2) и CDKN2A и TP53 (n=1 каждый). При этом ассоциации спектра дополнительных мутаций с линейной принадлежностью ОЛ не наблюдалось. Клональные перестройки TCR и/или IGH были обнаружены у всех исследованных Т-ОЛЛ (n=12 из 12) и у большинства ОМЛ (n=8 из 12). Практически все образцы с мажорными клонами имели перестройки D-цепи, что говорит об их раннем происхождении. В результате анализа дифференциально экспрессирующихся генов оказалось, что PICALM::MLLT10-ассоциированные ОЛ характеризуются повышенной экспрессией генов HOXA-кластера, особенно HOXA3 и HOXA5. Наиболее существенное снижение экспрессии при ОЛ по сравнению с нормой показывал ген длинной некодирующей РНК LINC00472 (опухолезный супрессор, для которого было показано подавление адгезии, миграции и инвазии при некоторых типах рака) и ген металлопротеиназы внеклеточного матрикса ADAM23, для которой было показано участие в диссеминации опухолевых клеток при раке молочной железы.

Выводы. PICALM::MLLT10-ассоциированные ОЛ характеризуются высокой гетерогенностью химерного гена, малой мутационной нагрузкой с преимущественным вовлечением RAS-

пути, наличием клональных перестроек TCR и IGH как в Т-ОЛЛ, так и в ОМЛ, а также увеличением экспрессии генов НОХА3 и

НОХА5 и уменьшением экспрессии генов LINC00472 и ADAM23. Исследование выполнено за счет гранта РФ №22-25-00367.

Э.З. Иругова, М. В. Фирсова, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ DARA-VMP У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Сочетание бортезомиба, мелфалана и преднизолона (VMP) является стандартным методом лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Однако данная схема в комбинации с даратумумабом (Dara-VMP) в рамках рандомизированного исследования 3 фазы «ALCYONE» доказывает наибольшую эффективность, обеспечивая длительную ремиссию при приемлемой переносимости.

Цель. Изучить эффективность и переносимость индукционной терапии по схеме Dara-VMP у пожилых пациентов с впервые выявленной ММ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2020г по 2022г трем больным ММ (1 мужчина и 2 женщины) пожилого возраста (70, 75, 80 лет) проведена индукционная терапия по схеме Dara-VMP. Диагноз был установлен согласно критериям IMWG 2014г. У всех пациентов определялась IIIA стадия по системе Durie-Salmon. По системе ISS у двух больных отмечена II стадия, у одного - III стадия. Двум пациентам было выполнено FISH-исследование клеток костного мозга: в одном случае выявлен высокий цитогенетический риск - del(17p), в другом - стандартный (полисомия 5, 9, 15). Распространенный остеодеструктивный процесс отмечен у всех больных, у двух из них обнаружены костные плазмцитомы. Гипервискозный синдром на фоне гиперпротеинемии, клинически проявляющийся спутанностью сознания (с необходимостью проведения плазмафереза), был диагностирован у одного пациента, глубокий анемический синдром (гемоглобин <80 г/л) - еще у одной больной. Иммунохимические варианты секреции были представлены парапротеинами G и A, в одном случае в сочетании со свободными легкими цепями иммуноглобулинов. Экскреция белка Бенс-Джонса определялась у двух пациентов. Из значимых сопутствующих заболеваний в анамнезе отмечались: аденокарцинома желудка с гастрэктомией и лимфодиссекцией, гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа, полиартрит

с длительной терапией глюкокортикостероидами. Общее состояние больных по шкале ECOG соответствовало 1, 2 и 3 баллам. Для оценки коморбидности пациентов был использован индекс R-MCI, который у двух больных определен как 5 и 6 баллов, что соответствовало промежуточному физическому состоянию, у одного пациента 80 лет - 7 баллов (старческая астения).

Редукция доз бортезомиба, мелфалана и преднизолона была выполнена двум пациентам 75 и 80 лет на 1 и 2 уровня соответственно, одной больной 70 лет индукционная терапия проводилась в полных дозах. Доза даратумумаба не снижалась ни в одном случае.

Результаты. Одному из трех пациентов проведено 8 курсов по схеме Dara-VMP, остальным - 9 курсов. У двух больных осложнений не отмечалось, межкурсовые интервалы не удлинялись. У одной пациентки после 1-го курса развился миелотоксический агранулоцитоз с инфекционными осложнениями (инфекция кровотока, вызванная *S. aureus*, двусторонняя пневмония), что потребовало прерывания курса и проведения массивной противомикробной терапии. После купирования осложнений индукционная терапия была продолжена со снижением доз препаратов на 2 уровня: это позволило реализовать программное лечение. Инфузионные реакции не были отмечены ни в одном наблюдении. После 2-х курсов терапии Dara-VMP проводилась оценка противоопухолевого ответа: у одной пациентки была достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у двух других - частичная ремиссия. После завершения терапии у двух пациентов диагностирована полная ремиссия заболевания, у одной - ОХЧР. Продолжено динамическое наблюдение за больными.

Выводы. Dara-VMP – это новый эффективный и безопасный режим терапии 1 линии пожилых пациентов с ММ. Однако следует помнить, что необходима проспективная оценка коморбидности с учетом возраста больного для подбора оптимальных доз лекарственных препаратов с целью минимизации осложнений лечения.

Н.В. Исаева, Н.В. Минаева, С.В. Утемов, Е.А. Попонина, Ф.С. Шерстнев, Н.А. Зорина

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК В РАЗМОРОЖЕННЫХ ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТАХ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Эффективность восстановления гемопоэза после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при онкогематологических заболеваниях зависит от количественных и качественных характеристик трансплантационного материала. Важнейшим показателем служит оценка жизнеспособности ядродержащих клеток (ЯСК) в лейкоконцентрате (ЛК), особенно после проведения манипуляций с трансплантатом (криоконсервирования, оттаивания и др.). Известно, что применяемый для криоконсервирования клеток диметилсульфоксид (ДМСО) обладает токсическим действием в отношении разных органов и систем пациента, поэтому разрабатываются методы профилактики реакций и осложнений,

связанных с его использованием. Одним из возможных подходов является отмывание ГСК-содержащих ЛК от ДМСО, выполняемое сразу после размораживания.

Цель. оценить жизнеспособность ЯСК в размороженных ГСК-содержащих ЛК.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы ГСК-содержащих ЛК (n = 82), полученные от 35 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которые проходили лечение в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с 2018 по 2021 гг. ЛК криоконсервировали следующим образом: их предварительно смешивали с раствором ДМСО и раствором полиглюкина до достижения конечной концентрации ДМСО 5 %,

замораживали в парах жидкого азота и хранили при температуре минус 196 оС до трансплантации. ЛК размораживали непосредственно перед трансплантацией. Сразу после размораживания ЛК отмывали от ДМСО смесью альбумина и полиглобина, центрифугируя (2000g) в течение 5 мин., затем вводили внутривенно пациенту. К оценке жизнеспособности ЯСК в образцах ЛК приступали сразу после окончания технологических этапов: перед замораживанием (смесь нативных ЛК с ДМСО), после декриоконсервирования (образцы неотмытых ЛК) и отмывания (образцы отмытых ЛК). Методом проточной цитометрии определяли процент клеток, негативных по содержанию ДНК-тропного красителя 7-актиномицина D (жизнеспособных) среди ЯСК и в популяции, отвечающей за восстановление гемопоэза, ГСК. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [I квартиль; III квартиль]). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия сдвига (положения) Вилкоксона, при этом использовали программу STADIA (Россия),

Результаты. Жизнеспособность ЯСК в ЛК больных после

смешивания с ДМСО перед замораживанием составила 96,1 [94,0; 98,8] %, популяции ГСК - 96,2 [94,8; 98,5] %; после размораживания ЛК наблюдалось существенное снижение числа 7-AAD-негативных ЯСК (80,6 [76,0; 89,4] %, $p = 0,002$) и ГСК (86,7 [67,6; 92,9] %), $p = 0,005$). После отмывания ЛК от ДМСО число жизнеспособных ЯСК и популяции ГСК также было меньше, чем в ЛК после смешивания с ДМСО и до замораживания: 92,2 [85,2; 96,4] % ($p = 0,008$) и 94,4 [94,5; 95,2] % ($p = 0,045$) соответственно. Показано, что процедура отмывания не оказала негативного влияния на жизнеспособность ЯСК и популяции ГСК. После трансфузии отмытых клеточных продуктов отсутствовали гистаминоподобные реакции, обусловленные токсичностью ДМСО (кожные, сердечно-сосудистые, неврологические, желудочно-кишечные).

Выводы. Жизнеспособность ЯСК существенно уменьшается в размороженных ЛК по сравнению с таковой в нативных ЛК. Отмывание от ДМСО ГСК-содержащих ЛК, позволяющее нивелировать токсическое влияние криоконсерванта на организм больного, не снижает качества трансплантационного материала.

*С.И. Капустин, С.П. Святина, Н.Е. Корсакова, Е.В. Ефремова, Ж.Ю. Сидорова, Н.Н. Силина,
Л.П. Папаян, С.В. Волошин, С.С. Бессмельцев*

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

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

Введение. Тромботические осложнения остаются важной клинической проблемой при Рн-негативных хронических миелопролиферативных новообразованиях (ХМПН) и нередко приводят к инвалидизации и летальному исходу. Высокий риск развития тромботических осложнений – особенность течения многих ХМПН, но чаще они встречаются у пациентов с истинной полицитемией (ИП) – 12–39 % случаев на момент диагностики и 10–25% по мере прогрессирования заболевания, что связано с резким увеличением числа форменных элементов крови, гематокрита и повышением вязкости крови. Среди пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) частота тромбозов достигает 7–26% на момент диагностики, 8–31% по мере прогрессирования. При первичном миелофиброзе (ПМФ) она составляет 4–7% в дебюте и 2–4% по мере прогрессирования. Увеличение риска тромбозов у больных ХМПН может быть обусловлено целым рядом причин – наличием основного заболевания, применением определенных видов его терапии, сопутствующей патологией, классическими факторами риска тромбоза, а также наследственной предрасположенностью к протромботическим сдвигам в системе гемостаза. На сегодняшний день значение генетических факторов риска в развитии тромботических осложнений у больных ХМПН до конца не выяснено.

Цель. Определить частоту встречаемости (ЧВ) аллельных вариантов некоторых генов, кодирующих факторы плазменного звена гемостаза, в группе больных ХМПН.

Материалы и методы. Объектом исследования явилась группа из 88 больных ХМПН (34 мужчины и 54 женщины, средний возраст – 54,4 ± 14,4 лет), проходивших лечение в клиническом отделении химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В исследование были включены 33 пациента с ИП, 25 больных ЭТ, 20 человек с ПМФ и 10 – со вторичным миелофиброзом. Наличие тромботических осложнений в анамнезе выявлено у 27 (30,7 %) больных ХМПН. При этом венозные тромбозы наблюдались у 11 (12,5%) пациентов, артериальные

– у 16 (18,2 %) человек. Контрольную группу (КГ) составили 200 здоровых лиц, не имевших в анамнезе тромботических осложнений и соответствовавших по полу и возрасту группе обследованных больных. Все лица, включенные в настоящее исследование, являлись жителями Северо-западного региона Российской Федерации. В качестве материала исследования использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Для типирования аллельного полиморфизма генов плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FII, FV, FXII, FXIII-A, TPA, PAI-1) использовали метод ПЦР-ПДРФ, основанный на анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР, полученных с помощью обработки специфической эндонуклеазой рестрикции. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью точного критерия Фишера для определения коэффициента «отношения шансов» (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval), а также р-значения.

Результаты. В группе больных ХМПН было выявлено статистически значимое увеличение доли гомозигот по варианту 312Ala гена F1-A (13,6% против 5,5% в норме; OR=2,7; 95% CI: 1,1–6,4; $p=0,031$). Кроме того, в обследованной группе пациентов была обнаружена выраженная тенденция к увеличению ЧВ протромбогенного генотипа FXII 46TT (11,4% против 6,5% в КГ; OR=1,8; 95% CI: 0,8–4,4; $p=0,16$). Интересно, что в ходе исследования не было обнаружено корреляции между присутствием у больных ХМПН изученных протромботических генетических вариантов, в том числе таких известных факторов риска тромбоза, как мутации FII 20210 G/A и FV 1691 G/A, и наличием тромботических эпизодов в анамнезе.

Выводы. Увеличение ЧВ генотипа F1-A 312 Ala/Ala в группе больных ХМПН свидетельствует о возможном вовлечении данного варианта в патогенез заболевания, что требует дальнейшего изучения. Для установления роли полиморфизма изученных генов в развитии тромботических осложнений у больных ХМПН также необходимо проведение дополнительных исследований.

Д.В. Карпенко¹, А.Е. Бигильдеев¹, А.С. Артюхов²

ВЫЖИВАНИЕ НЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КРОВЕТВОРНОЙ ТЕРРИТОРИИ IN VIVO У МЫШЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Москва

Введение. Основными моделями для изучения мезенхимных стволовых клеток (МСК) костного мозга (КМ) являются длительные культуры костного мозга (ДККМ) декстеровского типа, метод формирования очагов эктопического кроветворения (ОЭК) и колониеобразующие единицы фибробластные (КОЕф) – ближайшие из известных потомков МСК. Считается, что после имплантации стромального подслоя ДККМ под капсулу почки исключительно МСК формируют строму ОЭК de novo, дифференцированные стромальные клетки нетрансплантатбельны, а кроветворные клетки ОЭК принадлежат только реципиенту. Комбинация классических и современных методов позволяют получить новые данные о функциях МСК.

Цель. Оценить количество индивидуальных МСК и их пролиферативную активность, а также их потомков, при построении кроветворной территории ОЭК.

Материалы и методы. ДККМ (n = 10) из КМ бедра мыши F1(CBA x C57Bl/6) трансдуцировали самоинактивирующимся лентивирусным вектором системы LeGO на основе HIV-1. Случайные сайты интеграции (СИ) провирусов являются уникальными для клетки генетически наследуемыми маркерами. Трансдуцированные стромальные подслои ДККМ имплантировали под капсулу почки сингенным реципиентам. Из фрагментов ОЭК, полученных спустя 42 дня, сажали КОЕф, оценивали эффективность маркирования исходных ДККМ и КОЕф с помощью ПЦР. Из ДНК ОЭК таргетно, с использованием ПЦР, готовили библиотеки для секвенирования СИ на Illumina MiSeq (NGS). Биоинформатический анализ проводили с помощью оригинального алгоритма на языке Python, картирование СИ было выполнено с применением инструмента NCBI BLAST.

Результаты. Среднее количество провирусов на клетку в ДККМ составило $1,6 \pm 0,2$. Однако ни одна из 309 КОЕф из 10 ОЭК не была маркирована согласно данным цифровой ПЦР. Это подтверждается NGS-анализом, который показал, что наиболее крупных маркированных клонов, соответствующих 40-100 клеткам, было 10 из 2165 во всех исследованных образцах. Это означает, что активно делящиеся клетки, а значит и их предшественники, не были эффективно заражены. Кроме того, ретроспективный анализ показал схожую картину эффективной трансдукции стромального подслоя ДККМ и КОЕф из него, но низкую долю зараженных КОЕф, следовательно, и МСК в ОЭК, сформированных из таких ДККМ. Таким образом, применение

лентивирусных векторов системы LeGO является неэффективным для маркирования МСК. Регистрируемые маркированные клетки соответствуют не стволовым стромальным клеткам, которые переживают процедуру имплантации. Доля таких клеток от всех стромальных клеток ОЭК оценивается в среднем как 30% (диапазон значений 5% - 72%). Картирование прочтений NGS показало, что СИ распределены по всему геному мыши, с небольшими предпочтениями к областям генов. Задача анализа индивидуально меченных клеточных клонов на уровне отдельных клеток подразумевает строгий контроль маркирования индивидуальных молекул, поступающих в анализ, и их кластеризации. Это осложняется наличием стадий ПЦР в самой платформе Illumina и при пробоподготовке. Так анализ данных показал значительное содержание ошибок копирования и химерных прочтений (index hopping), возникновение которых неизбежно при ПЦР. Их наличие заметно запутывает данные, а их эффективное отсеивание требует предвидения их идентификации и введения соответствующих меток в библиотеку на стадии дизайна эксперимента. В процессе работы разработана оригинальная методика (пайплайн) для анализа СИ и сформулированы ключевые замечания по улучшению протоколов исследований индивидуально маркированных клеток. Использование цифровой ПЦР при анализе эффективности маркирования имеет значительное преимущество над ПЦР в реальном времени и тем более традиционной гнездовой ПЦР, а в случае применения последних необходимо учитывать возможность поднятия сигнала с индивидуальных молекул.

Выводы. Результаты показывают, что при формировании кроветворной территории de novo в месте имплантации КМ выживают не стволовые клетки трансплантируемой стромы, которые составляют порядка 30% стромы ОЭК. Эффективность заражения МСК в составе подслоя ДККМ заметно ниже, чем эффективность заражения КОЕф и более дифференцированных стромальных клеток. Это может быть обусловлено совокупностью молекулярных процессов, которые определяют стволовый статус клетки. Целесообразен дальнейший поиск стратегий эффективного индивидуального маркирования МСК. NGS анализ интеграций лентивекторов третьего поколения системы LeGO не выявил наличия горячих точек интеграции в геноме.

Часть работы по биоинформатическому анализу поддержана грантом РФФ № 22-25-00459

Д. В. Карпенко, Н. М. Капранов, А. Е. Бигильдеев

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА СОХРАНЯЮТ СВОЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИММУНИТЕТА В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ МЫШАХ НЕСМОТЯ НА НАЛИЧИЕ КСЕНОГЕННОГО МАРКЕРА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. До настоящего времени не было представлено прямых доказательств того, что мезенхимные стволовые клетки (МСК) костного мозга (КМ) обладают иммунными привилегиями. Эксперименты на иммунокомпетентных мышях показали угасание сигнала генетически флуоресцентно меченных аллогенных МСК, введенных внутривенно, на 20-й день. В большинстве клинических исследований с использованием

мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) донорские аллогенные ММСК или не обнаруживаются вовсе, или обнаруживаются в течение короткого времени. В подтверждение предположения об иммунных привилегиях, присущих МСК, говорят результаты по введению аллогенных МСК в костную полость у крыс и внутрикостному введению аллогенных ММСК человеку: в этих исследованиях установлено длитель-

ное присутствие аллогенных клеток в месте введения. Однако эти работы проводились на реципиентах, у которых на момент инъекции клеток иммунитет был подавлен, а функциональный анализ МСК не проводился, поэтому они не могут быть строгим доказательством. Несмотря на имеющиеся противоречия, МСК считаются иммунопривилегированными стволовыми клетками.

Цель. Получение прямых экспериментальных свидетельств того, что МСК костного мозга, маркированные ксеногенным белком, являются иммунопривилегированными *in vivo* и сохраняют свою функциональность после длительного воздействия иммунной системы.

Материалы и методы. КМ трансгенных мышей линии Nestin-GFP имплантировали в виде фрагмента ткани под капсулу почки изогенным иммунокомпетентным реципиентам линии C57Black/6 ($n = 14$) для формирования очагов эктопического кроветворения. Nestin-GFP мыши были предоставлены исследовательским фондом государственного университета Нью-Йорка. Линия Nestin-GFP характеризуется усиленным зеленым флуоресцентным белком (eGFP) под регуляторными элементами гена Nestin, что обеспечивает флуоресцентный иммуногенный маркер для небольшой фракции клеток КМ, включая CD45–Nes-GFP+ МСК. Через 42 дня после имплантации трансгенного КМ у части реципиентов ($n = 8$) оценивали наличие первичных очагов, выделяли клетки внутренней клеточной массы очагов. Клетки окрашивали моноклональными антителами против CD45, ядерным красителем Syto41, а также интеркалирующим ДНК красителем 7-AAD для исключения клеток с нарушенной целостностью поверхностной мембраны. С помощью многоцветной цитофлуориметрии измеряли долю CD45–Nes-GFP+ и

CD45+Nes-GFP+ клеток среди ядерных живых клеток. Остальные первичные очаги ($n = 6$) ретрансплантировали вторичным реципиентам линии Nestin-GFP. Вторичные очаги анализировали аналогично первичным.

Результаты. Несмотря на воздействие иммунитета, первичные очаги эктопического кроветворения сформировались. В них были обнаружены как CD45–Nes-GFP+, так и CD45+Nes-GFP+ клетки. Доля CD45–Nes-GFP+ клеток составила $1,6 \times 10^{-5}$ (среднее геометрическое со стандартной ошибкой в 2,4 раза). Не было установлено статистически значимых отличий от сингенного контроля трансплантации в Nestin-GFP реципиентов, где доля таких клеток составила $1,2 \times 10^{-5}$ (среднее геометрическое со стандартной ошибкой в 1,9 раза). Вторичные очаги также сформировались. В них доля CD45–Nes-GFP+ клеток составила 12×10^{-5} (среднее геометрическое со стандартной ошибкой в 1,5 раза), что не имело статистически значимых отличий от интактного КМ Nestin-GFP.

Выводы. Согласно современным представлениям, иммунная система реципиентов должна была элиминировать клетки eGFP+, включая все Nes-GFP+ МСК. Эти результаты показывают, что МСК, маркированные ксеногенным белком, уклоняются от иммунных реакций. Результаты демонстрируют способность МСК к самообновлению и сохранению своей функциональности после длительного воздействия иммунитета, несмотря на наличие ксеногенного маркера. Успех этого исследования, вероятно, обусловлен имплантацией цельного фрагмента КМ без предварительной диссоциации клеток и того факта, что подавляющее большинство клеток были иммунологически эквивалентны клеткам реципиента.

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-25-00459.

¹А.Н. Кириченко, ¹Е.В. Мотыко, ¹Д.В. Кустова, ¹Е.В. Ефремова, ³Е.В. Морозова, ²Д.И. Шихбабаева, ²О.Ю. Виноградова, ¹В.А. Шуваев, ¹С.В. Волошин, С.В. ¹Сидоркевич, ¹И.С. Мартынкевич

СЕКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) В ДИАГНОСТИКЕ, ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА И ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У Rh-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОИДНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

²ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва;

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Введение. За последнее десятилетие высокопроизводительное секвенирование (NGS) расширило наши представления о геномном ландшафте гематологических злокачественных новообразований. Обнаруженные при NGS новые биомаркеры сегодня широко используются в клинической практике для улучшения диагностики, стратификации больных в прогностические группы и выборе современной, в том числе таргетной, терапии у Rh-негативных пациентов с МПН.

Цель. Оценить возможности использования NGS технологии в диагностике и определении прогностических особенностей течения заболевания у Rh-негативных пациентов с МПН.

Материалы и методы. В пилотное исследование включены 36 пациентов (17 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 27 до 79 лет (медиана Me=55 лет). Диагноз МПН (ИП, ЭТ, ПМФ, МДС, ОМЛ), не ассоциированный с филадельфийской хромосомой (Ph- МПН), был ранее установлен у всех 36 больных. У 20 из 36 исследованных пациентов (55%), у которых при цито- и молекулярно-генетической диагностике определен нормальный кариотип, не обнаруживались драйверные в генах CARL, MPL, JAK2 и другие соматические мутации, NGS исследование проводилось с целью установления клональной природы заболевания. Вместе с этим у всех больных NGS анализ позволил выявить дополнительные прогностически значимые мутации. У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием миелоидной панели из 116 генов со средней глубиной прочтения 200х или

1000х на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля (VAF). Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и ClinVar.

Результаты. В ходе выполнения NGS анализа были выявлены генетические аномалии у всех исследуемых пациентов, в среднем определялись 10 мутаций (от 4 до 43 у одного больного). При этом мутации соматической природы выявлены в 92% случаев (33/36) в количестве от 1 до 13 (в среднем 4 мутации у одного пациента). В 70% исследуемых проб (25/36) обнаруживались от 1 до 3 мутаций с известной клинической значимостью. У всех больных из группы без драйверных и соматических мутаций, без хромосомных aberrаций с использованием дополнительного метода исследования NGS были найдены соматические мутации (как клинически значимые, так и с неизвестной клинической значимостью), что позволило подтвердить клональность заболевания. Для уточнения прогноза заболевания все пациенты были разделены на две группы – с благоприятным (пациенты с драйверными мутациями (16/36), нормальным кариотипом) и неблагоприятным прогнозом течения заболевания (с тринегативным мутационным статусом (20/36), с мутациями в генах эпигенетической регуляции (4/36)). У 8/16 (50%) пациентов с драйверными мутациями в генах CALR и JAK2 наблюдались дополнительные мутации в генах эпигенетической регуляции (ASXL1, EZH2, IDH1), у 3/16

(19%) в гене-регуляторе процесса транскрипции (TET2), что является фактором неблагоприятного прогноза. У пациентов с диагнозом Ph-МПН с неблагоприятным прогнозом также обнаруживали мутации в генах эпигенетической регуляции (ASXL1, IDH1, SRSF2), в генах, ответственных за передачу сигнала (RAS-гены, RPTN11), TET2. Стоит отметить мутацию в гене ATM (R2912G), обнаруженную у пациентки с диагнозом ПМФ (JAK2-ассоциированный) и трансформацией в ОМЛ. По литературным данным, мутации в гене ATM влияют на прогрессию заболевания предположительно за счет накопления поврежде-

ний ДНК и геномной нестабильности.

Выводы. Данные, полученные при применении NGS технологии, позволяют подтвердить клональную природу заболевания, оценить прогноз течения заболевания и подобрать персонализированную терапию для Ph-негативных пациентов с диагнозом МПН. На сегодняшний день актуальным является расширение панели секвенируемых генов для пациентов с диагнозом Ph-МПН, а также исследование иных генетических механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания, например, изменения уровня

В.А. Кобильская, Т.В. Морозова, Л.Р. Тарковская, Е.Р. Шилова

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИЕЙ

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

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое клональное, прогрессирующее, инвалидирующее заболевание, характерным проявлением которого является неконтролируемая активация системы комплемента. Характерным клиническим проявлением при значительном ПНГ - клоне (обычно более 10 % от общего числа клеток крови) является хронический внутрисосудистый гемолиз, приводящий при его высокой активности к развитию анемии, повышенной склонности к тромбозам и ряду органных нарушений. Тромботические события могут иметь место при небольшом размере ПНГ-клона, минимальном гемолизе, легкой анемии. Существенно то, что стандартная антикоагулянтная терапия не предотвращает развитие тромботических осложнений. Вошедший в современную клиническую практику препарат Экулизумаб на сегодняшний день является единственным эффективным средством патогенетической терапии и представляет собой моноклональное антитело, блокирующее образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента и формирования мембран-атакующего комплекса. Клинически это проявляется значительным уменьшением частоты жизнеугрожающего тромбоза, поражения почек и легочной гипертензии. В связи с этим представлялось важным оценить влияние Экулизумаба на состояние системы гемостаза у пациентов с ПНГ в динамике лечения.

Цель. Оценить изменения в системе гемостаза у пациентов с ПНГ под влиянием терапии Экулизумабом.

Материалы и методы. Обследовано 5 пациентов, страдающих ПНГ. Из них 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 29 до 50 лет. На момент проведения исследований у всех пациентов определена гемолитическая ПНГ, в том числе у 2 пациентов, как трансформация из апластической анемии с полной ремиссией после комбинированной иммуносупрессивной терапии и у одной пациентки – сочетанная форма нетяжелой апластической анемии и ПНГ. Диагноз классической гемолитической ПНГ установлен исходно у 2 пациентов. Длительность заболевания от момента диагностики ПНГ до назначения таргетной терапии колебалась от 3 месяцев до 20 лет.

Результаты. У всех 5 пациентов до начала терапии Экули-

зумабом показатели общепринятых в клинической практике скрининговых тестов таких, как активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время и концентрация фибриногена не отличались от нормы и сохранялись на таком же уровне через 2 месяца лечения. Аналогичная картина отмечалась и в отношении естественных антикоагулянтов: активность антитромбина, протеина С и уровень свободного протеина S, оставались в пределах нормальных значений на всем протяжении исследования. В то же время у всех пациентов до начала терапии Экулизумабом имело место значительное повышение активности фактора VIII – от 204 до 254 % (норма 58-180 %) и уровня D-димера - от 357 до 531 нг/мл (норма <243 нг/мл), что, как известно, отражает состояние гиперкоагуляции. В ходе лечения Экулизумабом были получены данные, свидетельствующие о достижении нормальных значений уровня D-димера у всех обследованных пациентов и активности фактора VIII у 4 из 5 пациентов.

Исследование функциональной активности тромбоцитов с различными агрегирующими агентами было проведено у 5 пациентов. Только у 2 из 5 перед началом лечения наблюдалось повышение агрегации с АДФ в конечной концентрации 5 мкМ и коллагеном (максимальная амплитуда, МА) по сравнению с нормой. Эти пациенты отличались от других и более выраженными признаками гиперкоагуляции (отмечены самые высокие значения активности фактора VIII и уровня D-димера). На фоне лечения Экулизумабом отмечалась нормализация исходно повышенной агрегации тромбоцитов, равно как и снижение до нормальных значений плазменных показателей. У остальных пациентов различий показателей агрегации (МА) до и после лечения не обнаружено

Вывод. Лечение экулизумабом оказывает нормализующее действие на систему гемостаза пациентов с ПНГ. Об этом свидетельствуют снижение до нормальных значений уровня D-димера, активности фактора VIII и функциональной активности кровяных пластинок. Выявленные особенности действия Экулизумаба на систему гемостаза открывают новые возможности предупреждения развития опасных для жизни тромботических событий у больных ПНГ.

К.А. Комиссаров, В. . Солдатенков, С.И. Капустин, О. . Кузакбирдиева, О.В. Солдатенкова, В.В. Бураков, Н.Б. Салтыкова, Л.П. Папаян

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ТРОМБООБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АРТЕРИЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург

Введение. Тромбооблитерирующие заболевания артерий и их осложнения в настоящее время являются одной из основ-

ных причин смертности и инвалидизации населения в цивилизованных странах. Несмотря на то, что феномен тромбофилии

преимущественно связывают с развитием венозного тромбоза, в последние годы интенсивно проводятся исследования по поиску факторов риска артериального тромбоза. В основе патогенеза последнего лежат два процесса: атеросклероз и последующий тромбоз периферических артерий. Актуальным представляются исследования, направленные на улучшение диагностики и лечения тромботических заболеваний у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ТОЗАНК).

Цель. Оценить прогностическую значимость показателей состояния системы свертывания крови у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (74% составили мужчины, Me возраста 64,4 лет и 26% – женщины, Me возраста 57,8 лет). В первой группе 42 пациента (Me возраста 58 лет) перенесли тромбоз шунтов или зон реконструкции после оперативных вмешательств на бедренно-подколенном или подколенно-тибиальном артериальном сегменте, в том числе ампутацию конечности в возрасте до 50 лет, вследствие критической ишемии нижних конечностей. Во второй группе 52 пациента (Me возраста 66,4 лет) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей без оперативного лечения в анамнезе. Степень хронической артериальной недостаточности (ХАН) варьировалась IIa-III стадии по Покровскому – Фонтейну. С целью определения локализации и распространенности процесса использовалось УЗДС артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно – плечевой индекса (ЛПИ). Методами лабораторной диагностики выполнены: развернутая коагулограмма (АПТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген, определение активности фактора VIII (FVIII), FIX, фактора Виллебранда (FW), активность антитромбина III, протеина С и протеина S, определение плазменного гомоцистеина. Молекулярно-генетическое исследование включало определение мутации в генах факторов V G1691A (Лейденская мутация), II G20210A (Протромбина). Генотипирование проводили с помощью метода ПЦР-ПДРФ, основанного на анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов полиме-

разной цепной реакции (ПЦР). Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 10.0. Для представления результатов использовали медиану (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий между независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Характерным признаком гиперкоагуляции во всех группах оказалась гиперфибриногенемия 33,2% пациентов, при этом средний показатель концентрации фибриногена у обследованных пациентов составил 4,28 г/л. Отмечалось так же значимое увеличение активности фактора VIII, активности и содержания фактора Виллебранда. Наиболее агрессивное течение атеросклероза артерий нижних конечностей, проявляющееся артериальными тромбозами, наблюдалось у 18 (19,4%) пациентов первой группы, имеющих в генотипе сочетание мутация в гене V (G1691A) с гипергомоцистеинемией и 7 (7,44%) пациентов во второй группе. Данное сочетание определяло неэффективность реконструктивных операций, увеличение количества тромбозов артерий или шунтов после оперативных вмешательств. Наличие уже известных факторов риска венозного тромбоза/эмболических осложнений может являться своеобразным «триггером» прогностически неблагоприятного течения для артериального тромбоза. Повышенная концентрация фибриногена, активности FW и FVIII у пациентов с облитерирующим атеросклерозом отражают протромботический статус системы гемостаза и выраженность дисфункции эндотелия.

Выводы. Неэффективность реконструктивных операций и консервативного лечения может быть обусловлена наличием показателей системы гемостаза и маркеров-кандидатов тромбоза/эмболизма, требующих дальнейшего изучения. Выявленные гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза требуют ранней, интенсивной и пролонгированной антиромботической терапии. Индивидуализация лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей может дать возможность улучшить результаты и исходы реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей.

Е.А. Коновалова, Н.С. Вильданова, Е.С. Кормщикова, Е.Н. Калинина, Е.С. Фокина

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГАЛАКТОМАННАНА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Инвазивный аспергиллез (ИА), возбудителями которого являются грибы рода *Aspergillus*, относится к тяжелым осложнениям, возникающим у пациентов с гематологическими заболеваниями. Частота ИА неоднородна при различных нозологиях, зависит от ряда факторов, способствующих развитию инфекции, и варьирует от 0,5 до 24 %. По данным научной литературы, при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) она может достигать 24 %, при лимфообластной лейкозе – 10 %, при множественной миеломе (ММ) – 5 %. Одним из методов диагностики ИА служит иммуноферментное определение его маркера – галактоманнанового антигена (ГМАГ), в сыворотке крови или в бронхоальвеолярном смыве.

Цель – определить частоту выявления ГМАГ в зависимости от диагноза, возраста и пола пациентов.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования гематологических больных клиники ФГБУН КНИ-ИГиПК ФМБА России на наличие маркера ИА за период с октября 2019 г. по декабрь 2021 г. В ретроспективное исследование включены данные 397 пациентов (228 женщин и 169 мужчин) 5 возрастных групп: до 17 лет (12), 18-44 года (141), 45-59 лет (98), 60-74 года (137), 75-90 лет (9). Медиана возраста – 50 лет (диапазон от 3 до 82 лет). В общей выборке выделены следу-

ющие нозологии: хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) (20), ММ (68), другие неходжкинские лимфомы (НХЛ) (77), лимфома Ходжкина (ЛХ) (52), ОМЛ (99), острый лимфообластный лейкоз (ОЛЛ) (36), апластическая анемия (АА) (14), гемолитическая анемия (2), миелодиспластический синдром (МДС) (15), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (4), хронический миелоидный лейкоз (8), хронический эозинофильный лейкоз (1), остеомиелофиброз (1). Определение антигена проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов PLATELIA® *Aspergillus Ag Plus* (BIO-RAD Laboratories Inc., Франция) и комплекта оборудования для ИФА (BIO-RAD Laboratories Inc., США). Результат считали положительным при отношении оптических плотностей испытуемого и контрольного образцов выше 0,5. Обработку полученных данных проводили в программе MS Excel.

Результаты. Частота выявления ГМАГ составила 11 % – 44 из 397 обследованных пациентов. Из 44 положительных результатов 2 (5 %) зарегистрировано у лиц в возрасте до 17 лет, 20 (45 %) – от 18 до 44 лет, 7 (16 %) – от 45 до 59 лет, 14 (32 %) – от 60 до 74 лет, 1 (2 %) – от 75 до 90 лет. У женщин антиген обнаружен в 55 % (24 из 44), у мужчин – в 45 % (20 из 44) случаев. Из 44 пациентов с выявленным маркером ИА у 2 (5 %) диагностирова-

ли ХЛЛ, 4 (9 %) – ММ, у 6 (14 %) – другие НХЛ, у 5 (11 %) – ЛХ, у 16 (36 %) – ОМЛ, у 6 (14 %) – ОЛЛ, у 3 (7 %) – АА, у 2 (5 %) – МДС. Встречаемость ГМАГ отличалась в зависимости от заболевания и имела следующее распределение: ХЛЛ – 2 из 20 (10 %), ММ – 4 из 68 (6 %), другие НХЛ – 6 из 77 (8 %), ЛХ – 5 из 52 (10 %), ОМЛ – 16 из 99 (16 %), ОЛЛ – 6 из 36 (17 %), АА – 3 из 14 (21 %), МДС – 2 из 15 (13 %).

Выводы. В гематологической клинике ФГБУН КНИИГиП

ФМБА России в период с октября 2019 г. по декабрь 2021 г. ГМАГ чаще встречался у лиц молодого (от 18 до 44 лет) и пожилого (от 60 до 74 лет) возраста. Пол обследуемых не играл существенной роли. Среди пациентов с положительным результатом преобладали больные с ОМЛ. При анализе распространенности антигена в различных нозологических группах выявлено, что наиболее часто ГМАГ выявлялся у больных с АА, ОМЛ, ОЛЛ и МДС.

Н.Е. Корсакова, Н.Н. Силина, Е.В. Ефремова, О.Г. Головина, Л.П. Папаян, С.С. Бессмельцев

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

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

Введение. Тромбозы являются одним из существенных осложнений у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН), в том числе эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), истинной полицитемией (ИП) и первичным миелофиброзом (ПМФ). Сосудистый эндотелий представляет собой неотъемлемый компонент системы гемостаза, нарушение функциональности которого играет важную роль в развитии протромботических состояний. Реологические нарушения кровотока, взаимодействие с активированными тромбоцитами и лейкоцитами, воспалительные цитокины, активные формы кислорода и внутриклеточные протеазы, высвобождаемые нейтрофилами, способствуют активации эндотелия при МПН и могут индуцировать открепление или лизис эндотелиоцитов, нарушая целостность эндотелиального монослоя. Определение избыточной активации и дисфункции эндотелия как начального патогенетического звена в развитии тромбозов, имеет существенное значение для выявления протромботических состояний и предупреждения тромботических осложнений у пациентов с МПН.

Цель. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с Rh-негативными МПН.

Материалы и методы. Исследование включало 121 пациента с Rh-негативными МПН: 34 больных ЭТ, 47 больных ИП и 40 больных ПМФ. Контрольная группа состояла из 67 здоровых лиц. Определение уровня фактора Виллебранда (фВ) проводили хемилюминесцентным двухстадийным иммуноферментным методом при помощи набора реагентов HemosIL с использованием автоматического коагулометра ACL TOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory). Определение растворимого тромбомодулина (ТМ) осуществляли при помощи твердофазного фермент-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) (HycultBiotech). Для оценки функционального состояния эндотелия также применяли неинвазивный метод периферической артериальной тонометрии с использованием аппарата EndoPAT 2000 (Itamar Medical), который позволяет оценить эндотелий-зависимую вазодилататорную реакцию микрососудистого

русла при развитии реактивной гиперемии, вызванной проведением окклюзионной манжеточной пробы. Функциональную активность эндотелия при этом характеризует величина индекса реактивной гиперемии (reactive hyperemia index, RHI), значения которого ниже 1,67 свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции. Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного интервала. Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень фВ у пациентов с ИП и ПМФ существенно превышал контрольные значения (135,3; 10⁹,5-153,0% и 134,5; 114,7-198,1% против 107,0; 91,0-134,5%, $p = 0,0004$ и $p = 0,001$ соответственно). У больных ЭТ обнаруживалась лишь некоторая тенденция к увеличению данного параметра (124,4; 93,6-137,1%, $p = 0,155$). Уровень растворимого ТМ у пациентов всех обследованных нозологических групп был значительно выше показателей здоровых лиц (2,63; 2,29-3,17 нг/мл у больных ЭТ, 3,24; 2,33-3,58 нг/мл у больных ИП и 3,13; 2,40-4,12 нг/мл у больных ПМФ против 1,59; 1,45-1,82 нг/мл, $p = 0,000003$, $p = 0,000001$ и $p = 0,000001$ соответственно). Определение RHI позволило выявить наличие эндотелиальной дисфункции у 36,7% обследованных пациентов с МПН. При рассмотрении отдельных нозологических групп нарушение вазомоторной функции эндотелия было наиболее выражено у больных ИП (47,1%) и в меньшей степени среди пациентов с ЭТ (31,8%) и ПМФ (30,0%).

Выводы. У пациентов с Rh-негативными МПН выявлено существенное повышение уровня таких растворимых маркеров активации и повреждения эндотелия, как фактор Виллебранда и растворимый тромбомодулин. Кроме того, у 36,7% обследованных больных обнаружена вазомоторная дисфункция эндотелия, наиболее выраженная у пациентов с ИП. Представленные особенности подтверждают развитие хронической эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь усиливает состояние приобретенной тромбофилии, ассоциированной с МПН.

Т.М. Корзо

РОЛЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С РИСКОМ ТРОМБОЗОВ

ООО «Мать и дитя Санкт-Петербург», группа компаний «Мать и дитя», Санкт-Петербург

Введение: в настоящее время для коррекции бесплодия широко применяются различные методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако пациентки в цикле ВРТ и далее на фоне беременности после ЭКО имеют более высокий риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с женщинами, принимающими гормональные контрацептивы,

и беременными естественным путем. Поэтому в цикле ЭКО и далее на фоне беременности при наличии факторов риска тромбозов пациенткам назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Эффективность тромбопрофилактики с применением НМГ доказана, в тоже время вопрос о положительном влиянии НМГ на исходы беременности остается дискуссионным.

Цель: оценить влияние НМГ на исходы беременности после

ЭКО у женщин с риском тромботических осложнений.

Материалы и методы: в течение 2021 под наблюдением гематолога в клинике «Мать и дитя Санкт-Петербург» находились 185 пациенток в цикле ЭКО в возрасте от 25 до 47 лет. При наличии факторов риска тромбозов (синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), отягощенный личный и семейный тромботический анамнез, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФС), ожирение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, старший репродуктивный возраст) женщины получали НМГ в цикле ЭКО и далее по показаниям на фоне беременности. Клиническая беременность имела место в 56,8% (n=105). Данные о дальнейших исходах беременности удалость получить в 65 случаях. Именно в этой группе были проанализированы акушерские и перинатальные исходы. Пациентки имели следующие факторы риска ВТЭО: тромбозы в анамнезе – 12,3% (n=8), мутация фактора V Лейден в гетерозиготной форме – 10,7% (n=7), мутация в гене протромбина G20210A, гетерозигота – 9,2% (n=6), дефицит антитромбина в одном случае (1,5%), АФС – 3% (n=2), носительство АФА – 46,2% (n=30), семейный тромботический анамнез – 46,2% (n=21), ожирение – 18,5% (n=12), варикозная болезнь – 33,8% (n=22).

Результаты: в 96,9% (n=63) беременность закончилась родами, все дети живы. У пациенток, получавших НМГ на фоне

беременности и в послеродовом периоде, тромботических осложнений не было. Роды в срок произошли в 87,7% случаев (n=57). Из них 53 пациентки получали НМГ в цикле ЭКО и далее в течение беременности. В этой группе не было акушерских осложнений, у новорожденных лучше оценка по шкале Апгар (7-9 баллов) и больше масса тела ($3517,44 \pm 58,1$ г). В четырех случаях, где пациентки не получали НМГ в цикле ЭКО и в течение беременности, несмотря на то что роды произошли в срок, существенно ниже была масса тела новорожденных (2190 – 2850 г) и оценка по шкале Апгар (3-7/5-8 б). Преждевременные роды (28 – 36 недель) имели место в 6 случаях (8,2%), причем в четырех из них пациентки не получали терапию НМГ. В двух случаях беременность закончилась самопроизвольным выкидышем (в сроках 11 и 18/19 недель), эти пациентки также не получали НМГ.

Выводы: полученные результаты позволяют сделать вывод, что НМГ эффективны не только в качестве профилактики тромботических осложнений в программах ВРТ у пациенток с риском ВТЭО, но и возможно, улучшают акушерские и перинатальные исходы беременности. Однако для подтверждения этого заключения необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов.

О.В. Кудяшева, О.В. Пирогова, В.В. Порунова, С.В. Толстова, А.Г. Смирнова, И.С. Мусеев, А.Д. Кулагин

СРАВНЕНИЕ РЕЖИМОВ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL АМИЛОИДОЗОМ.

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

Введение. Системный амилоидоз легких цепей (AL) характеризуется гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками и их отложением в органах и тканях в виде нерастворимого фибриллярного белка-амилоида. Основная цель терапии – быстрое и глубокое подавление продукции амилоидогенных легких цепей. Терапия на основе бортезомиба, циклофосфида и дексаметазона (CyBoRD) стандарт для пациентов с системным AL амилоидозом. Однако, количество исследований режима CyBoRD с оценкой долгосрочного гематологического и органного ответа ограничено. Мы проанализировали ответ на индукционную терапию у 105 впервые выявленных пациентов, не являющимися кандидатами на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапия была разделена на 3 группы: 1-CyBoRD 26% (n=28), 2 – другие схемы на основе бортезомиба (бортезомиб/дексаметазон, бортезомиб/мелфалан/дексаметазон) 59% (n=62), 3 – схемы без включения бортезомиба (мелфалан/дексаметазон) 14% (n=15).

Цель. Оценить эффективность включения ингибиторов протеасом в программы индукционной терапии AL-амилоидоза, оценить динамику органных ответов после противоклоновой терапии и влияние органных поражений AL-амилоидоза на выживаемость.

Пациенты и методы. Медиана возраста пациентов составила 63 года (31–81). Стадия поражения сердца по классификации клиники Mayo по уровню NT-proBNP и Тропонина-I, была определена у 91 пациента, из них 26% составляли пациенты с тяжелым поражением сердца: IIIa – 10% (n=9) и IIIb – 16% (n=15) стадии. Поражение почек выявлено у 94-х пациентов на уровне: I – 23% (n=22), II – 48% (n=45) и III – 29% (n=27) стадий.

Результаты. 3-х общая выживаемость (ОВ) составила 74,3%. Медиана наблюдения 27,8 месяцев. Неблагоприятными факторами 3-хлетней ОВ в однофакторном анализе были: возраст >70 лет (p=0,007), мужской пол (p=0,015), IIIb ст. Mayo (p=0,07) и III ст. поражения почек (p<0,0001). ОВ у пациентов, достигших гематологического ответа (ГО) и органного ответа (ОО) была значительно выше и оставила 93% против 40% у пациентов с ГО (p<0,001), 93% против 55% (p=0,0003) с кардиальным ответом, 92% против 77% (p<0,001) с почечным ответом и 100% против 33% (p=0,0002) с печеночным. Процент ГО был статистически значимо выше в группе CyBoRD, 94% против 80% и 44% в группах 2 и 3 соответственно (p=0,033). Медиана времени до гематологического ответа составила 10,3 (9-14,6) мес. В многофакторном анализе применение любых других режимов помимо CyBoRD негативно сказывалась на показателях ОВ (4,9, 95% ДИ 1,4-17,2, p=0,012). 3-летняя БПВ на схеме CyBoRD составила 82% против 52% и 61% в группах 2 и 3 (p=0,28). Процент ОО также был выше в группе терапии CyBoRD. Сердечный ответ достигли 78% против 53% и 16% на других схемах (p=0,0003). Почечный ответ зарегистрирован у 90% против 87% и 50% (p=0,0021). Медиана времени до сердечного ответа составила 19,3 (12,8-70) мес. (на терапии CyBoRD 13 месяцев), почечного 12 (9,5-18,3) мес. (на терапии CyBoRD 7 месяцев), печеночного 25,5 (13,3-70,7) мес.

Выводы. Выживаемость у пациентов с AL амилоидозом вне зависимости от терапии определяются тяжёлым поражением сердца. Наличие, как гематологического ответа, так и органных ответов определяет выживаемость пациентов, необходима комплексная оценка ответов. Применение схемы CyBoRD демонстрирует высокую частоту ГО и ОО, улучшение ОВ в сравнении с другими режимами.

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

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АСЦИМИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ДВУМ И БОЛЕЕ ЛИНИЯМ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Развитие тромбоцитопении и нейтропении 3-4 степени на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) и обусловленные данными нежелательными явлениями (НЯ) перерывы в лечении нередко приводят к неудаче терапии у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). К причинам развития цитопении можно отнести как резистентность опухолевого клона к терапии ИТК, так и отсутствие резервов здорового кроветворения. Оценка частоты развития тяжелой гематологической токсичности и возможности преодоления гематологической резистентности при применении нового аллостерического ИТК асциминиба, обладающего иным механизмом ингибирования BCR:ABL1-тирозинкиназы, требует отдельного изучения у больных ХМЛ.

Цель. Оценить степень и динамику нейтропении и тромбоцитопении у больных ХМЛ, получающих асциминиб.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2018 по 2022 гг. 33 пациента с ХМЛ получало терапию асциминибом в дозе 80 мг/сут (n=19) и 400 мг/сут (n=14) в рамках программы расширенного доступа и клинических исследований после 2-6 линий терапии другими ИТК. Медиана (Ме) длительности ХМЛ до начала лечения асциминибом составила 5,5 лет (диапазон 1-24 года). Оценка молекулярного ответа (МО) проводилась по результатам ПЦР в реальном времени. Достижение МО2 на фоне терапии констатировали при BCR::ABL1 ≤ 1% IS. Оценка степени (ст) нейтропении и тромбоцитопении выполнялась по критериям CTCAE v.5.0 каждые 3 месяца на фоне проведения терапии.

Результаты. В группе больных, получающих асциминиб, гематологические НЯ суммарно отмечены у 9 (27%) из 33 больных (8 с хронической фазой, 1 с фазой акселерации). Доза препарата составила 80 мг/сут (n=7) и 400 мг/сут (n=2). У 7 из 9 больных на момент начала терапии асциминибом уже была гематологическая токсичность после предыдущей терапии: у 3 – нейтропения 2-3 ст (из них у 2 - в сочетании с тромбоцитопенией 1-3 ст), у 4 – только тромбоцитопения 1-2 ст. У 2 из 9 пациентов тромбоцитопения 3 ст и нейтропения 3 ст появились в первые 3 мес терапии асциминибом и полностью разрешились после 7-10 дней перерывов; терапия была продолжена в полных дозах. За время терапии асциминибом степень нейтропении уменьшилась у 2 больных с 2-3 ст до 0-1 ст, у 1 – сохранялась на уровне 3 ст. Степень тромбоцитопении уменьшилась с 2-3 ст до 0-1 ст у 4 больных, у 3 – осталась на прежнем уровне 1-2 ст. При последней оценке на фоне терапии асциминибом при Ме срока терапии 2 года (от 3 мес до 3 лет) доля больных с нейтропенией составила 6% (2 из 33): 1 пациент -1 ст, 1 пациент – 3 ст; доля больных с тромбоцитопенией – 15% (5 из 33): 4 больных – 1 ст, 1 пациент – 2 ст. Таким образом, только у 1 (3%) пациента отмечалась гематологическая токсичность 3 ст на фоне терапии. Введение препаратов для стимуляции гемопоэза не понадобилось никому из пациентов. При оценке эффекта от терапии асциминибом у 8 из 9 больных с гематологическими НЯ отмечено улучшение ответа: у 5 из 9 больных без изначального полного гематологического ответа этот ответ был получен; у 4 из 8 без МО2 – достигнут МО2.

Выводы. Анализ результатов лечения у больных ХМЛ с гематологическими НЯ, получавших асциминиб в ≥3 линии терапии, свидетельствует о безопасности и эффективности препарата в этой группе пациентов. Нейтропения и тромбоцитопения любой степени выявлены у 27% больных в группе, однако после терапии > 3 мес. гематологическая токсичность 3 ст отмечена только у 3% больных. Никто из пациентов не прекратил лечение из-за гематологической токсичности, а частота развития цитопении при длительной терапии постепенно снижалась. У 4 из 8 пациентов с гематологическими НЯ был достигнут МО2, что является предиктором длительной выживаемости. Применение нового аллостерического ИТК асциминиба может быть перспективной опцией для пациентов с тяжелыми гематологическими НЯ, развившимися после терапии другими ИТК.

*А.А. Кузьяева, А.В. Шмидт, А.Д. Гарифуллин, А.Ю. Кувшинов, Ж.В. Чубукина, А.В. Сельцер,
В.А. Балашова, С.В. Сидоркевич, С.В. Волошин*

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЖИМА МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ГСК) ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕМЦИТАБИНА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ЛПН)

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. В качестве подготовительных режимов перед сбором ГСК стандартно используются режимы мобилизации с преимущественным использованием циклофосфида в дозе от 1,5 до 6 г/м² в 1-й день и филграстим 10 мкг/кг с 4-го дня мобилизации. По данным группы исследователей из университета Берна (Швейцария) использование в мобилизационных режимах химиотерапевтических агентов с менее выраженной миелотоксичностью (винорелбин или гемцитабин) у больных множественной миеломой (ММ) сравнимо по эффективности со стандартными методами, снижая при этом количество осложнений.

Цель. Изучение клинической эффективности мобилизации

ГСК с использованием схемы «гемцитабин с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором» у больных ЛПН.

Материалы и методы. У 18 больных (ММ – 16, лимфома Ходжкина – 2) при достижении ремиссии заболевания после 1-3 линий терапии (Ме – 1 линия) проведена первичная мобилизация ГСК. Использовался режим: гемцитабин 1250 мг/м² в/в 1-й день и филграстим 10 мкг/кг подкожно ежедневно с 4-го дня мобилизации. Аппаратный сбор ГСК с использованием автоматической аферезной системы Spectra Optia с 7-го дня мобилизации при уровне CD34+ периферической крови выше 20 в мкл (Ме – 80 (диапазон 20-120) в мкл).

Результаты. У 94,4% (17) пациентов максимальный уровень

ГСК в периферической крови отмечался на 8-й день мобилизации – Ме количества CD34+ клеток составила 220 (26-470) в мкл. Уровень лейкоцитов в периферической крови на 8-й день составлял от 9,0 до 43,2 x 10⁹/л (Ме – 18,4 x 10⁹/л). Первый день афереза состоялся на 8-й день мобилизации у 17 (94,4%) пациентов. За 1-й день достаточное количество ГСК было заготовлено у 83,3 % (n=15) пациентов – от 2,8 до 14,6x10⁶/кг CD34+ клеток (медиана 5,8 x10⁶/кг). У 22,2 % (n=4) пациентов, которым потребовалось проведение 2-го сеанса афереза суммарно заготовлено от 2,14 до 8,54x10⁶/кг CD34+ клеток (медиана 7,34x10⁶/кг). Не было зарегистрировано ни одного случая «пустого сбора». В период мобилизации не было отмечено случаев

гематологической токсичности глубже 1-й степени. Минимальный уровень нейтрофилов – 3,4x 10⁹/л, тромбоцитов – 170x 10⁹/л. Проявлений гепатотоксичности, нефротоксичности, а также инфекционных и геморрагических осложнений не отмечалось. Гипертермия, связанная с введением гемцитабина (max 38,1°C) отмечена у 2-х пациентов. Длительность койко-дня при проведении мобилизации составила от 9 до 11 дней (Ме – 9).

Выводы. Персонифицированный выбор различных режимов мобилизации при ЛПН представляется важной и перспективной задачей при трансплантации ГСК направленной на снижение частоты «пустых сборов», сокращение затрат на заготовку и снижение рисков развития осложнений.

*Е.О. Куневич¹, С.В. Волошин^{1,2}, И.С. Мартынкевич¹, С.Ю. Линников¹, А.Ю. Кувшинов¹,
М.А. Михалева¹, С.В. Сидоркевич¹*

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ ГЕНА EZH2 У БОЛЬНЫХ Фолликулярной лимфомой

¹ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург
²ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является одним из наиболее частых гистологических вариантов лимфом (11%) в структуре лимфопролиферативных новообразований (ЛПН). Это клональное заболевание, возникающее из клеток герминального центра лимфатических фолликулов, основополагающими событиями которого, помимо сверхэкспрессии гена BCL2, являются мутации в генах эпигенетической регуляции транскрипции (в том числе в гене EZH2), выявляемые с частотой от 5% до 80%. Было продемонстрировано, что мутации гена EZH2 обуславливают благоприятное течение заболевания у пациентов с ФЛ. Мутации гена EZH2 могут служить возможным предиктором эффективности иммунохимиотерапии (ИХТ) и одной из потенциальных мишеней таргетного терапевтического воздействия при ФЛ.

Цель. Целью работы является определение прогностической значимости мутаций гена EZH2, их влияние на эффективность ИХТ и выживаемость больных ФЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 160 пациентов старше 18 лет с морфологически подтвержденной ФЛ. Соотношение М:Ж составило 1:1,58, средний возраст – 60,6±13,92 лет. За период наблюдения (медиана 1,7 (1-67,5) месяцев) у 152 пациентов появились или присутствовали в дебюте заболевания GELF-критерии. В 55,1% (n=88) случаев отмечался 2-ой цитологический тип ФЛ. Поражение костного мозга выявлено у 49,6 % больных (n=79), медиана объема поражения составила 18,2 (5-95) %. По данным ИГХ-исследования медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 33,8 (0-90) %. В независимости от статуса мутации EZH2 (секвенирование 16 и 18 экзонов) все пациенты получили в качестве терапии 1 линии ИХТ с включением анти-CD20-моноклональных антител

(RCHOP, RB, GB). ИХТ по протоколу R-CHOP являлась вариантом выбора у 52,7 % (n=84) пациентов, по протоколу RB – у 31,3 % (n=50), ритуксимаб в монорежиме – у 8,4 % (n=13), обинутузумаб с бендамустином (GB) – у 3,8 % (n=6) пациентов, остальные режимы ИХТ (R-CVP, G-CVP, FCR, RChI) применялись у 4,6% (n=7) больных.

Результаты. Молекулярно-генетическое исследование выполнено 28 пациентам. Перестройки гена BCL2 по данным FISH исследования отмечены у 37,1 % (n=13/35) пациентов, BCL6 – у 3,6 % (n=1/28), del17p/TP53 выявлена у 1 больного (3,6 %, n=1/28). По данным стандартного цитогенетического исследования изменения кариотипа выявлены у 14,3 % (n=4/28) больных, среди которых del20q, +18, +1q. Мутации гена EZH2 методом секвенирования по Сэнгеру не были выявлены ни у одного из 28 обследуемых пациентов (0/28), при использовании метода NGS (высокочувствительное секвенирование нового поколения) мутация гена EZH2 (Y646F) была обнаружена у 1 больного – 3,6 % (1/28). Пациенты, получавшие терапию R-CHOP, в 63,8 % (n=54/85) случаев достигли полного ответа (ПО), время до достижения ПО составило 9,6 мес. Из пациентов, получивших терапию по протоколу RB, у половины (50 %, n=25/50) констатирован ПО, время до ПО составило 7,1 мес.

Выводы. Частота мутаций гена EZH2 составила 3,6 % (n=1/28), что существенно ниже ранее опубликованных литературных данных (15-25 %). Оценка «реальной» частоты встречаемости мутаций гена EZH2 в отечественной когорте больных ФЛ и её влияние на особенности клинического течения заболевания, а также эффективность используемых в настоящее время режимов ИХТ требует продолжения работы, накопления данных и их дальнейшего анализа.

*Д.В. Кустова, Е.В. Мотыко, А.Н. Кириенко, М.П. Бакай, Е.В. Ефремова, С.В. Волошин, В.А. Шуваев,
С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич*

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ BCR-ABL-НЕЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИТК У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ

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

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелолипролиферативное заболевание, характеризующееся наличием реципрокной транслокации (филадельфийской хромосомы), в результате которой образуется химерный ген BCR-ABL. Продуктом химерного гена является белок, обладающей тирозинкиназной активностью. Синтез этого белка влияет на

усиление пролиферации опухолевых клеток с блокированием их апоптоза. Хотя ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) успешно применяются для лечения ХМЛ, у части пациентов развивается резистентность к лечению. В основном устойчивость возникает из-за мутаций в тирозинкиназном домене гена BCR-ABL. Однако все еще остается много случаев с неизвестными причинами

резистентности к ИТК, поскольку этиопатология ХМЛ до конца не изучена.

Цель. Используя метод секвенирования следующего поколения (NGS) определить BCR-ABL-независимые биомаркеры резистентности к ИТК у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы крови 24 пациентов с резистентным течением ХМЛ (12 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 26 до 72 лет (Me=43). В качестве контрольной группы использовались образцы крови 5 пациентов, ответивших на лечение ИТК (3 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 33 до 72 лет (Me=54). Отсутствие мутаций в гене BCR-ABL у пациентов с резистентным течением ХМЛ подтверждалось прямым секвенированием по Сэнгеру. Наличие резистентности к терапии оценивали по критериям ELN 2021. Пациентам было проведено NGS исследование миелоидной панели, включающей 116 генов, со средней глубиной прочтения 1000x на приборе MiSeq (Illumina). Клиническая значимость мутаций определялась по базам данных COSMIC, ClinVar и VarSome.

Результаты. У всех исследуемых пациентов выявлены генетические аномалии: в среднем по 5 мутаций (от 1 до 10 у одного пациента). Суммарно выявлено 110 мутаций: из них 78 миссенс-мутаций, 1 – нонсенс-мутация, 25 – синонимичных мутаций, 4 варианта со сдвигом рамки считывания, а также 2 мутации в области интрона гена BCR. 101 (92%) мутация имеет неясную клиническую значимость. Наиболее часто аномалии встречались в опухолевом супрессоре NF1 (10), генах-регуляторах процесса транскрипции TET2 (10) и ATRX (7), гене когезионного комплекса STAG2 (6), гене эпигенетической регуляции ASXL1 (6). У двух пациентов обнаруживалась патогенная мутация в гене ASXL1 (р. G646Wfs*12), ассоциированная со снижением восприимчивости к терапии ИТК. Несмотря на то, что мутации в генах NF1 и

ATRX чаще других встречаются у резистентных к терапии пациентов с неблагоприятным течением заболевания, в нашем исследовании эти мутации отмечались у пациентов, ответивших на лечение. У одного пациента было выявлено сочетание двух патогенных мутаций в генах DNMT3A и RUNX1. Большой молекулярный ответ у данного пациента не был достигнут в течение четырех лет терапии, а в дальнейшем развился бластный криз. Отмечается, что мутации в гене RUNX1 встречаются у больных с резистентной формой ХФ ХМЛ и ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания. Несмотря на важную роль метода NGS в определении патогенных мутаций, влияющих на резистентность к ИТК, необходимо искать дополнительные маркеры. Так наличие мутаций в некодирующей области гена BCR, может влиять на его регуляцию экспрессии. Вместе с этим, как известно, регуляторами экспрессии генов, связанных с патогенезом ХМЛ, являются также микроРНК. МикроРНК – короткие некодирующие последовательности РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В литературе упоминается, что микроРНК регулируют экспрессию генов сигнальных путей, участвующих в клеточной пролиферации, апоптозе и подавлении опухолей.

Выводы. У пациентов с резистентным течением ХМЛ наиболее часто выявляются методом NGS мутации в генах NF1, TET2, ATRX, STAG2 и ASXL1. При этом мутации в генах DNMT3A и RUNX1 ассоциируются с развитием бластной трансформации. Сочетание полученных результатов исследования с применением NGS и изучения влияния микроРНК является перспективной областью исследования не только для поиска новых диагностических маркеров, но и оценки прогрессии заболевания, ответа на лечение и для разработки инновационных схем терапии.

И.Ф. Лесниченко, С.В. Грицаев, И.И. Кострома, А.А. Жернякова, С.С. Бессмельцев, С.И. Капустин

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ПЛАЗМЕ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) значительно 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 аспириатов костного мозга (ПАКМ) больных ММ при выполнении ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Исследован уровень ММП-9 в ПАКМ 71 больного ММ. Аспират заготавливали до и после ауто-ТГСК. Медиана периода наблюдения за больными составила 100 (30-270) дней. Использована иммуноферментная тест-система Human MMP-9 immunoassay (США).

Результаты. Содержание ММП-9 было выявлено во всех ис-

следованных пробах и варьировало от 0,512 до 19,132 нг/мл. Различия в концентрации ММП-9 до и после ауто-ТГСК было значимым: $4,088 \pm 0,546$ нг/мл и $5,729 \pm 0,725$ нг/мл соответственно; $p=0,045$. 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 двое больных из группы с низкими значениями ММП-9 умерли через 6 и 11 месяцев после ауто-ТГСК от осложнений, связанных с прогрессией заболевания.

Выводы. 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 ауто-ТГСК.

А.А. Лялюхина, О.А. Майорова, К.С. Момотюк, Е.А. Ватагина

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ РУТИННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ДОНОРОВ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ ПЕРЕД ДОНАЦИЕЙ

ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Введение. Анемия является одной из наиболее частых причин временного отвода от донорства крови и ее компонентов. С целью предотвращения развития железодефицитных состояний у доноров в обязательном порядке перед донацией прово-

дится предварительное исследование показателей общего анализа крови с целью оценки состояния здоровья, необходимого для осуществления донорской функции. По данным литературы повышение показателя анизцитоза RDW можно рассматри-

вать как ранний признак анемии даже в отсутствии отклонений других показателей в анализе крови. В качестве альтернативы биохимическим показателям обмена железа, используемым для уточнения диагноза анемии, а также как подтверждение развития железодефицитного состояния в нашем исследовании были использованы ретикулоцитарные параметры, которые исследуются при использовании гематологических анализаторов последнего поколения.

Цель. Определить возможность использования показателя анизоцитоза RDW, как раннего вспомогательного маркера развития железодефицита у доноров и оценить его диагностическую значимость.

Материалы и методы. Исследования капиллярной крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN 1000. Всего было отобрано 43 донора, которые были распределены в 2 группы.

Результаты. В первую группу были включены 22 человека с нормальными показателями общего анализа крови, у всех доноров было незначительное превышение $RDW > 15\%$, в 32% случаев было выявлено повышенное содержание гемоглобина в ретикулоцитах $> 36,4 \text{ пг}$, в 50% – повышение дельта-гемоглобина $> 4,4 \text{ пг}$. Полученные ретикулоцитарные показатели позволили исключить железодефицитные состояния у лиц данной группы. Во второй группе, в которую был включен 21 донор с признаками нормохромной нормоцитарной анемии, показатель анизоцитоза RDW, дельта-гемоглобин и Ret-He (содержание ге-

моглобина в ретикулоцитах) находились в пределах нормы. По данным зарубежной литературы Ret-He $< 28 \text{ пг}$ является основным показателем железодефицитного эритропоэза. В нашем исследовании параметр Ret-He $> 28 \text{ пг}$ свидетельствует о нормальном насыщении гемоглобином ретикулоцитов. Ретикулоцитарные параметры в пределах нормы свидетельствуют об эффективном эритропоэзе и возможности продолжать участвовать в донорстве через определенный временной интервал.

Выводы. В службе крови достаточно часто возникают вопросы об отводах доноров в связи с развитием анемии. Поэтому оценка ранних диагностических маркеров развития железодефицитных состояний необходима для дальнейшей тактики работы с донорами и сохранения донорского контингента. В ходе исследования мы пришли к выводу, что отклонения показателя RDW для ранней диагностики железодефицита среди донорского контингента желательнее рассматривать в совокупности с другими показателями анализа крови. Измерение содержания Ret-He отражает фактический метаболизм железа в эритропоэзе и позволяет оценить качество будущих эритроцитов, поэтому нарушения в обмене железа могут быть выявлены гораздо раньше, чем при определении содержания гемоглобина в эритроцитах. Необходимо дальнейшее углубленное исследование по данному вопросу с целью определения возможной комбинации отклонения параметров для более раннего выявления изменений в здоровье доноров.

*Е.А. Мамаева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина,
Т.П. Данилина, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ МИЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОСТНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ И ЭКСПРЕССИЕЙ ЦИКЛИНА D1

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Циклин D1 – это белок-продукт онкогена, усиливающий пролиферативную активность клетки. Наиболее изученным механизмом гиперэкспрессии циклина D1 при плазмноклеточной миеломе (ПМ) является перенос гена CCND1 под влияние сильного 5' энхансера IGH в результате $t(11;14)(q13;q32)$. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия циклина D1 в плазматических клетках костного мозга определяется в 16-47% случаев. Прогностическое значение экспрессии циклина D1 при ПМ продолжает изучаться. Особый интерес представляет изучение влияния экспрессии циклина D1 на клиническое течение ПМ, осложненной костными плазмоцитомами.

Цель. Определить клинико-лабораторные особенности течения ПМ при экспрессии циклина D1 в субстрате костной плазмцитомы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 12 пациентов с впервые выявленной ПМ (3 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 36 до 64 лет (медиана 55 лет), у которых в субстрате костной плазмцитомы определялась экспрессия циклина D1. Диагноз ПМ установлен в соответствии с критериями IMWG (2014). Всем пациентам проводились иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи с определением концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов, цитологическое исследование костного мозга, низкодозная КТ костей скелета. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга выполнено у 58,3% больных. Иммуногистохимическое исследование биоптатов костных плазмцитом и трепанобиоптатов костного мозга проведено с использованием иммуностейнера Leica Bond-Max, реакций с антителом к CCND1 (клон SPA4, Cell Marque). Экспрессия CCND1 считалась положительной при выявлении 5% и более

позитивных клеток в поле зрения. Микроскопия гистологических и иммуногистохимических препаратов проводилась на световом микроскопе Leica 3000.

Результаты. Субстрат костной плазмцитомы во всех случаях был представлен зрелыми плазматическими клетками, в ряде случаев с наличием единичных двухъядерных форм. При гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга в 85,7% выявлен субстрат ПМ. Среди элементов миелопоэза интерстициально и в виде многочисленных мелких скопления располагались зрелые плазматические клетки. При иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга во всех случаях в опухолевых клетках определялась экспрессия циклина D1. Уровень секреции парапротеина в этой когорте больных относительно невысок – 7,4 г/л (следовые значения – 22 г/л). В 41,6% случаев отмечена секреция только свободных легких цепей иммуноглобулинов. Течение заболевания не характеризовалось глубокой анемией (гемоглобин 127 г/л) и гиперкальциемией (2,48 ммоль/л). У 1 пациента диагностирована миеломная нефропатия. По системе стадирования ISS регистрировались преимущественно начальные стадии заболевания: у 75% больных диагностирована I стадия, у 25% больных – II стадия. При оценке состояния костной системы выявлено от 1 до 5 костных плазмцитом (медиана 2). Чаще всего костные плазмцитомы локализовались в позвонках, линейные размеры не превышали 6 см.

Выводы. Экспрессия циклина D1 в субстрате костной плазмцитомы коррелирует с низким уровнем секреции парапротеина, частой секрецией только свободных легких цепей иммуноглобулинов и начальными стадиями заболевания по системе стадирования ISS.

Д.С. Маткаримова

ИМУННЫЙ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ И ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. Среди различных патологий особую актуальность в связи с увеличением частоты встречаемости, утяжелением течения и высоким риском опасных осложнений приобретают иммунные нарушения системы гемостаза. Причины расстройств этой системы достаточно разнообразны, среди них особое место занимают мультифакторные патологии приобретенного характера: иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) и иммунная тромбоцитопения (ИТП).

Цель. Провести анализ особенностей встречаемости и клинических проявлений иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ) и иммунной тромбоцитопении (ИТП).

Материал и методы. В исследование включено 240 неродственных пациентов узбекской национальности, обратившиеся в консультативную поликлинику республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ), где с учетом международных рекомендаций клинически и лабораторно верифицированы диагноз ИМТВ (n=105) и ИТП (n=135). В методы исследования входили: клинический (опрос, общий осмотр больных по органам и системам по традиционной схеме с детализацией жалоб гематологического характера), лабораторный (общий анализ крови, коагулограмма, миелограмма) и статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03».

Результаты. Среди обследованных пациентов как с ИМТВ (64,8% против 35,2%), так и с ИТП (72,6% против 27,4%) наибольший процент составили лица женского пола (соотношение мужчин и женщин равнялось 1:1,8 и 1:2,6, соответственно заболеваниям). Важным моментом представилось изучение особенностей встречаемости заболеваний в зависимости от возрастной категории на момент установления диагноза. Так, большая частота заболеваемости как ИМТВ, так и ИТП приходилась на

возрастную категорию от 18 до 44 лет, в тоже время наименьшая встречаемость ИМТВ и ИТП (2,0% и 1,5%, соответственно) зарегистрирована среди больных старческого возраста (75 и более лет). В свою очередь, это является доказательством того, что данные заболевания наиболее характерны для молодой категории людей. Дальнейшее изучение анамнестических данных больных ИМТВ и ИТП показало, что несмотря на появление первых кожных признаков заболеваний в виде кожных высыпаний 12,4% больных ИМТВ и 18,6% больных ИТП к врачам не обращались и не придавали этому особого внимания. Вместе с этим 39,0% пациентов с ИМТВ и 28,0% с ИТП обратились к непрофильным специалистам и получали лечение по поводу других заболеваний. Лишь 48,6% (ИМТВ) и 53,4% (ИТП) больных сразу после появления симптомов заболевания были направлены на диагностику к гематологу. При клиническом обследовании их гематологами у большего процента больных выявлялась средняя степень заболеваний. Так, I степень тяжести ИМТВ установлена в 22,9% (24) больных, а II и III степень тяжести – у 53,3% (56) и 23,8% (25), соответственно. У больных ИТП степень тяжести оценивалась по выраженности геморрагического синдрома (ВОЗ, 2012): I степень тяжести заболевания выявлена у 17,0% (23), II степень тяжести у 56,3% (76) и III – у 26,7% (36).

Выводы. Таким образом, выявленные данные свидетельствуют о том, что ИМТВ и ИТП чаще регистрируются среди лиц женского пола. Более того больные с ИМТВ и ИТП часто лечатся у непрофильных специалистов по поводу различных других заболеваний, что свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о проявлениях ИМТВ и ИТП, результатом чего является поздняя их диагностика, утяжеление общего состояния больных с повышением риска развития грозных осложнений этих заболеваний.

Д.С. Маткаримова, Х.Я. Каримов, К.Т. Бобоев

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИМУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ В УЗБЕКИСТАНЕ

Ташкентская медицинская академия;

«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии», Ташкент, Узбекистан

Введение. Особый интерес ученых привлекает одно из самых распространенных заболеваний среди группы гиперчувствительных васкулитов – иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ, пурпура Шенлейн-Геноха, геморрагический васкулит), протекающий с преимущественным поражением микрососудов кожи, желудочно-кишечного тракта, почек и т.д. Гетерогенность клинических проявлений ИМТВ обусловлена многообразием патогенетических, в частности молекулярно-генетических механизмов, участвующих в формировании заболевания. В настоящее время все большую актуальность приобретает изучение молекулярно-генетической вариабельности ИМТВ. В литературе приведены результаты немалочисленных исследований по изучению роли различных генетических маркеров в развитии этой патологии, однако эти результаты носят противоречивый характер.

Цель. Изучить особенности встречаемости полиморфизма A1166C гена AGTR1 у больных с иммунным микротромбоваскулитом.

Материал и методы. Исследование полиморфизма A1166C гена AGTR1 проведено у 75 неродственных пациентов узбекской национальности с установленным диагнозом ИМТВ в возрасте от 16 до 80 лет. Контрольную группу составили 73

здоровых неродственных лиц узбекской национальности сопоставимого возраста. Тестирование полиморфизма A1166C гена AGTR1 проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. Анализ изучения распределения частот аллелей А (59,3% против 57,5%; OR=0,93 95%CI=0,58-1,47) и С (40,7% против 42,3%; OR=0,93 95%CI=0,58-1,47) полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группе пациентов и контроля показал почти одинаковую долю их носительства. Наряду с этим доля носительства генотипа А/А в группе пациентов ИМТВ и контроля составила 38,7% против 32,9% (OR=1,29 95%CI=0,66-2,53), генотипа А/С – 41,3% против 49,3% (OR=0,71 95%CI=0,35-1,47) и генотипа С/С – 20,0% против 17,8% (OR=0,95 95%CI=0,38-2,39). Эти данные свидетельствуют об отсутствии роли полиморфизма A1166C гена AGTR1 в развитии ИМТВ.

Выводы. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 не ассоциируется с риском развития ИМТВ у лиц узбекской национальности.

Д.С. Маткаримова, Х.Я. Каримов, К.Т. Бобоев

СВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТА

Ташкентская медицинская академия;

«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии», Ташкент, Узбекистан

Введение. Иммунонный микротромбоваскулит (ИМТВ, пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагический васкулит) – иммунокомплексное заболевание, представляет собой васкулит с поражением микрососудов, проявляющийся клинически кожной симметричной геморрагической сыпью в сочетании с поражением крупных суставов и различных внутренних органов. Зачастую болезнь характеризуется тяжелым течением и может стать причиной летальности больных, что непосредственно связано с поражением желудочно-кишечного тракта и почек. Заболевание встречается в любой возрастной категории (от 5 месяцев до 90 лет), и составляет от 13 до 30 случаев на 100000 населения в год. В генезе развития иммунокомплексных патологий весомая роль отводится провоспалительным цитокинам, таким как фактор некроза опухолей (TNF) и интерлейкины (IL). TNF α и IL-1b синтезируются параллельно, обладают способностью индуцировать продукцию друг друга и проявляют многочисленные общие эффекты. Они могут принимать участие как в развитии, так и в предотвращении иммунной патологии. Это в свою очередь свидетельствует об актуальности изучения их роли в формировании ИМТВ.

Цель. Изучить роль полиморфизма rs 1800629 гена TNF α и rs 1143627 гена IL-1b в формировании иммунного микротромбоваскулита.

Материал и методы. Исследование генетического полиморфизма rs 1800629 TNF α и rs 1143627 IL-1b проведено у 75 неродственных пациентов узбекской национальности с клинически и лабораторно верифицированным ИМТВ (А – пациенты в стадии разгара ИМТВ, n=41 и Б – пациенты в стадии ремиссии, n=34) в возрасте от 16 до 80 лет. Контрольную группу составили 73 условно здоровых неродственных лиц узбекской национальности. Тестирование полиморфизма rs 1800629 TNF α и rs 1143627 IL-1b проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1800629 гена TNF α в объединенной группе пациентов определило увеличение частоты неблагоприятного аллеля А в сравнении контрольной группой (19,0% против 11,0%; $\chi^2=3,21$; P=0,073; RR=1,34; 95% CI 1,02-1,78; OR=2,0 95%CI=0,93-4,31). Частота данного аллеля в подгруппе А по отношению к контролю увеличивалась и составила 12,0% ($\chi^2=4,89$; P=0,027; OR= 2,53 95% CI = (1,09-5,89), а в подгруппе Б этот показатель составил 7,0% ($\chi^2=0,46$; P=0,50; OR=1,41; 95%CI 0,52-3,81 по отношению к контролю). Увеличение доли носительства аллеля А в объединенной группе пациентов ИМТВ соответственно сопровождалось значимым увеличением носительства гетерозиготного генотипа G/A в отношении к контролю (19,0% против 11,0%; $\chi^2=3,65$; P=0,056; RR=1,41; 95% CI 1,03-1,94; OR=2,19; 95%CI 0,97-4,96). В частности в подгруппе А частота генотипа G/A достоверно значимо повышалась и составила 12,0% ($\chi^2=5,58$; P=0,018; RR=1,85; 95% CI 1,15-2,95; OR=2,92; 95% CI 1,18-7,26), тогда как в подгруппе Б этот показатель составил 7,0% ($\chi^2=0,51$; P=0,48; RR=1,28; 95% CI 0,66-2,48; OR=1,46; 95% CI 0,51-4,18). Наряду с этим изучение ассоциации неблагоприятного аллеля С полиморфизма rs 1143627 гена IL-1b не выявило статистически значимой ассоциации (24,0% против 23,0%; $\chi^2<3,8$; P=0,95; RR=1,01; 95% CI 0,74-1,37; OR=1,02; 95% CI 0,55-1,90 по отношению к контролю). Соответственно, как следствие отсутствия значимой ассоциации аллеля С полиморфизма rs 1143627 гена IL-1b частота гетерозиготного генотипа T/C данного гена в объединенной группе ИМТВ статистически незначимо повышалась в 1,14 (24,0%; $\chi^2=0,14$; P=0,71; RR=1,07; 95% CI 0,76-1,49; OR=1,14; 95% CI 0,57-2,31) раза в сравнении с контролем (21,0%).

Выводы. Носительство неблагоприятного аллельного варианта А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs 1800629 гена TNF α ассоциировано с риском развития ИМТВ, тогда как для носительства аллеля С и генотипа T/C полиморфизма rs 1143627 IL-1b связь с риском развития ИМТВ не значима.

Г.З. Махамадалиева, Х.Я. Каримов, Д.С. Маткаримова, Ш.Г. Сабирова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В УЗБЕКИСТАНЕ

*«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии»;
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан*

Введение. Проблема продления выживаемости и качества жизни больных множественной миеломой (ММ) представляет особый интерес ученых во всем мире. Одним из перспективных методов, способствующих увеличению выживаемости больных ММ, является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Анализ литературных данных показывает, что аутоТГСК значительно позволяет снизить объем клеток патологического клона и повысить качество ответа на лечение, и тем самым способствует улучшению качества жизни и продлению общей выживаемости больных ММ. В Узбекистане такого рода исследования не проводились, в связи с чем изучение отдаленных результатов применения аутоТГСК в лечении больных ММ представляет особый интерес и актуальность.

Цель. Провести оценку эффективности применения аутоТГСК у больных множественной миеломой в Узбекистане.

Материалы и методы. В исследование включено 107 больных ММ в возрасте от 28 до 80 лет, находившихся на диспансерном учете и лечении в клинике научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗРУЗ (г.Ташкент). Все обследуемые в соответствии с целью исследования разделены на две группы: 1-я группа (n=87) – получившие 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу VCD (Бортезомиб (PS-341) по 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни; циклофосфамид по 300 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15 дни и дексаметазон по 20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12) и 2-я группа (n=20) – получившие 4 курса ПХТ по протоколу VCD + аутоТГСК. Для аутоТГСК использовались собственные ГСК из костного мозга и периферической крови больных ММ. Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office

Excel» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической достоверности служило $p < 0,05$.

Результаты. Анализ результатов проведенного исследования показал следующее: при медиане наблюдения 60 месяцев (диапазон 1 – 96 месяцев) общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных с ММ имела некоторые различия. Так в 1-ой группе, получавшей только ПХТ, БРВ до 1 года составила в среднем 33,3%, до 3 лет – 58,7% и до 5 лет и более – 8,0%, тогда как ОВ составила до 1 года – 11,5%, до 3 лет – 51,7% и до 5 лет и более – 36,8%. Во 2-й группе больных, получивших 4 курса ПХТ по протоколу VCD с последующим проведением аутоТГСК, БРВ

до 1 года составила в среднем 35,0%, до 3 лет – 50,0% и до 5 лет и более – 15,0%, тогда как ОВ составила до 1 года – 25,0%, до 3 лет – 30,0% и до 5 лет и более – 45,0%. Эти данные свидетельствуют, что во 2-й группе больных БРВ и ОВ до 5 лет превышает таковые в 1-ой группе в 1,9 и 1,4 раза соответственно.

Выводы. У больных множественной миеломой проведение полихимиотерапии с последующей аутотрансплантацией гемопозитических стволовых клеток увеличивает их безрецидивную и общую выживаемость до 5 лет и более в 1,9 и 1,4 раза соответственно.

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

РЕЦИДИВЫ И РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА – НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

НИИ ДОГ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия, Москва

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – это гетерогенная группа злокачественных новообразований гемопозитической системы, с вовлечением в процесс медуллярного и экстрамедуллярных локусов. Субстратом ОМЛ является клональная пролиферация клеток-предшественниц миелопоэза.

Несмотря на успехи последних десятилетий в понимании патофизиологии лейкозов, интенсификации современных протоколов терапии и широкое применение трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК), результаты долгосрочной выживаемости первично диагностированных ОМЛ не превышают 70%. Факторами, существенно влияющими на общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОМЛ, являются первично рефрактерные формы (частота которых достигает 18%) и рецидивы заболевания (30-40%). Выживаемость при рецидивах/рефрактерных формах ОМЛ (р/р ОМЛ) не превышает 40%. Современной терапевтической опцией при р/р ОМЛ является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Однако эффективный стандарт ВДХТ для достижения повторной ремиссии не разработан.

Цель. Изучить эффективность различных схем химиотерапии при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 54 пациента с морфологически, цитохимически, иммунологически и цитогенетически верифицированным диагнозом р/р ОМЛ за период с 1998 по 2021гг. Средний возраст детей, получивших противорецидивную программу, составил $9,2 \pm 4,6$ лет. Самому младшему пациенту на момент постановки рецидива ОМЛ было 13 месяцев, самому старшему – 17 лет. Мальчиков было несколько больше ($n=32$; 59,3%), чем девочек ($n=22$; 40,7%). Сравнительный анализ проведен для следующих противорецидивных программ ВДХТ: FLA+FLA; HAM+флударабин, вепезид; HAM+FLA; FLA+азацитидин. Среди 54 пациентов 50% получили противорецидивную ВДХТ в сочетании с эпигенетическими препаратами. При условии достиже-

ния ремиссии каждому пациенту была проведена ТГСК (алло-/ауто-). Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Мейера с использованием пакета статистических программ SPSS 21.00.

Результаты. Выявлено достоверное влияние времени возникновения рецидива на показатель долгосрочной выживаемости. Так, отмечена тенденция к увеличению 10-летней ОВ среди пациентов с поздним рецидивом 43,8%, по сравнению с ранним рецидивом – 15,8% ($p=0,02$). Десятилетняя ОВ для пациентов с благоприятными цитогенетическими аномалиями ($t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$) составила 42,1%, для пациентов с неблагоприятными – 0% ($p=0,1$). Сравнительный анализ 4 программ терапии позволил выделить две схемы, при которых выживаемость пациентов была выше. Пятилетние БСВ у пациентов, получивших программу FLA+FLA ($36,4 \pm 14,5\%$) и у пациентов, получивших программу HAM + FLA ($40,0 \pm 17,5\%$) оказались выше по сравнению с HAM+флударабин, вепезид и FLA+азацитидин. ($p=0,6$). Включение эпигенетических препаратов в противорецидивную ВДХТ выявило тенденцию к улучшению 5-летней ОВ до 40%, в сравнении с больными, для лечения которых, применялась только ВДХТ (ОВ=23%, $p=0,3$). Достоверно важно для улучшения выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ применение алло-ТГСК (ОВ пациентов выше в группе пациентов, получивших алло-ТГСК – $50,1 \pm 9,8\%$, в сравнении с $37,5 \pm 17,1\%$ после ауто-ТГСК и 0% у пациентов, не получивших ТГСК ($p < 0,001$)).

Выводы. Пациенты с поздним рецидивом ОМЛ и благоприятными хромосомными aberrациями имеют более высокие шансы на получение повторной ремиссии. Наиболее эффективными схемами противоопухолевого лекарственного лечения являются FLA+ FLA и HAM + FLA с эпигенетическими препаратами и последующей алло-ТГСК. Результаты работы сопоставимы с данными международных исследовательских групп (COG AAML07P1, AML-BFM-REZ-97, AML-BFM-REZ-2001).

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

СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ С АССОЦИИРОВАННЫМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ НЕТУЧНОКЛЕТОЧНОЙ ПРИРОДЫ

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

Введение Мастоцитоз представляет собой редкое гематологическое новообразование, характеризующееся пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток (ТК) в коже и/или во внутренних органах. Этиология заболевания неизвестна, патогенез в большинстве случаев связан с клональной анома-

лией гена C-KIT. В современной классификации ВОЗ мастоцитоз выделен в самостоятельную нозологическую группу, объединяющую кожные, системные формы заболевания и тучноклеточную саркому.

Клинические проявления системного мастоцитоза (СМ)

разнообразны. У части пациентов с СМ имеется сопутствующее, либо ассоциированное клональное гематологическое новообразование нетучноклеточной природы (СМ-АГЗ), что вызывает трудности при диагностике и выборе программы терапии.

Цель. Описать частоту встречаемости СМ-АГЗ.

Материалы и методы В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2022 гг. наблюдались 60 больных с различными клиническими вариантами системного мастоцитоза. Среди них у 14 (23%) пациентов диагностировано второе онкогематологическое заболевание. Соотношение мужчины: женщины 2,5:1,0 (10:4). Диапазон возраста на момент установления диагноза составил от 33 до 69 лет.

Результаты Сочетание СМ и другого онкогематологического заболевания отмечено в 14 случаях (23%). Ассоциированное миелоидное новообразование диагностировано в 8 наблюдениях: хронический миеломоноцитарный лейкоз – 3, истинная полицитемия – 3, острый лейкоз – 1, миелодиспластический синдром – 1. Во всех случаях диагноз установлен в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. Лимфоидное новообразование диагностировано у 6 пациентов: фолликулярная лимфома (ФЛ) – 2, лимфома Ходжкина (ЛХ) – 1, Т-клеточный лейкоз из больших

гранулярных лимфоцитов (БГЛ) – 1, болезнь Вальденстрема – 1, моноклональная гаммапатия неясного генеза – 1. У пациентов с ФЛ, болезнью Вальденстрема не было клинических проявлений СМ, а тучноклеточная инфильтрация костного мозга обнаружена после проведения курсов химиотерапии по поводу лимфопролиферативного заболевания. В случаях сочетания с ЛХ, Т-БГЛ показанием для проведения повторного обследования служило атипичное течение заболевания.

Выводы У пациентов с СМ должна быть настороженность в отношении второго гематологического заболевания (как лимфолиферативного, так и миелолиферативного). В настоящее время точные критерии установления диагноза СМ-АГЗ не разработаны. Все вторые новообразования принято считать ассоциированными с системным мастоцитозом. Исключение составляют нодальные (первично не костномозговые) лимфолиферативные заболевания и случаи клонального гемопоэза неясного генеза, такие как моноклональная гаммапатия неясного генеза или моноклональный В-лимфоцитоз, их не учитывают как ассоциированное гематологическое заболевание.

А.М.Михайлов¹, С.С.Бессмельцев², Н.Ю.Семёнова², Н.М.Хмельницкая¹

СОСУДИСТЫЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА И РОЕМС-СИНДРОМА

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова

²ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России

Введение. Болезнь Кастлемана (БК) - крайне редкое заболевание, проявляющееся локальным (уницентрическая форма) или множественным (МБК) увеличением лимфатических узлов за счёт гипертрофии фолликулов и прогрессирующего увеличения сосудов лимфоузла. Очень часто БК связана с инфицированием вирусом герпеса человека 8 типа (ВГЧ8) при одновременном инфицировании вирусом иммунодефицита (ВИЧ). Такие случаи предлагают называть вирусно-опосредованные, именно их подавляющее большинство. Случаи с недоказанным вирусным возбудителем предложено называть идиопатической формой БК. По морфологии идиопатическая форма БК является гиалиново-васкулярной с пролиферацией лимфоцитов в фолликулах лимфатических узлов. Однако, имеется вариант БК с отсутствием вирусной инфекции, но с преобладанием или значительным присутствием в ткани узлов плазматических CD138+клеток – плазмклеточный тип. При этом более редком морфологическом варианте довольно часто развивается так называемый РОЕМС-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин в крови, изменения кожи) и такую форму БК предложено называть формой с РОЕМС-синдромом.

Цель. Определить плотность развития сосудистой сети в ткани лимфатических узлов при идиопатической форме БК и форме с РОЕМС-синдромом, выявить наличие дополнительных морфологических феноменов.

Материалы и методы. Состояние сосудистого русла было исследовано у 30 больных в возрасте от 30 до 62 лет с морфологическим и гистохимическим подтверждением БК и исключением фолликулярной и мантийно-клеточной лимфомы. Плазмклеточный тип БК был установлен у 10 больных, с развитием РОЕМС-синдрома – у 9 человек. У 20 больных наблюдался идиопатический или гиалиново-васкулярный тип БК. Исследовались биопсированные лимфатические узлы. В 2 секционных случаях исследовались сосуды внутренних органов. Использовалась первичная окраска гематоксилин+эозин. Сосуды маркировались антителами к CD34 с последующим сплошным сканированием Panogamic (Zeis) с определением процента площади сосудов по программе Panogamic viewer. Плазматические клетки выявляли окраской антителами к CD138+. Для подтверждения РОЕМС-синдрома у всех больных проводили электронейромиографию. Контролем служили 3 биопсированных лимфоузла при

раке молочной железы без признаков метастазирования. Результаты обработаны статистически для группы с малым числом наблюдений.

Результаты. В перинодальной ткани всех лимфатических узлов определялся продуктивный васкулит, наиболее выраженный у больных с РОЕМС-синдромом, у которых развивалась облитерация микрососудистого русла плазматическими клетками, в том числе со склерозом нескольких близлежащих сосудов с формированием причудливых фигур в виде «масок настроения». В обоих секционных случаях погибших больных с РОЕМС-синдромом во всех внутренних органах определялся продуктивный плазмклеточный васкулит микроциркуляторного русла, наиболее выраженный в почках с полным склерозированием клубочков, печени, сердца, лёгких.

При определении процента площади сосудистого русла в контрольной группе данный показатель составил $10,6 \pm 1,0\%$, у больных БК с РОЕМС-синдромом он был увеличен до $15,1 \pm 1,4\%$ ($p \leq 0,05$). Больные идиопатической формой БК, гиалиново-васкулярным типом морфологических изменений, оказались гетерогенной группой: у 15 человек площадь сосудов не превышала данные контрольной группы $6,8 \pm 2,3\%$, но была ниже, чем у больных с РОЕМС-синдромом ($p \leq 0,05$), а у остальных пяти больных процент площади сосудов составил $12,3 \pm 1,5$, что было выше ($p \leq 0,05$) по сравнению с лицами предыдущей подгруппы идиопатической БК.

Выводы. Сосудистый компонент играет существенную роль в морфологии, течении и терапии больных идиопатической формой БК, и БК с РОЕМС-синдромом. Предлагаемое разделение БК на клинические формы (идиопатическую и с РОЕМС-синдромом) мало учитывает клеточный состав лимфатического узла. При развитии РОЕМС ведущую роль играет плазматическая клетка, что является важнейшим критерием его диагностики, которая требует для своей функции усиленного развития сосудистого русла. Идиопатический вариант оказался более разнородным по площади сосудов в ткани лимфоузла. Несмотря на прежнее название «гиалиново-васкулярный», у подавляющего большинства больных (у 15 против 5) площадь сосудов при цифровой гистоморфометрии не превышала таковую в группе контроля. Отложение ИГГ4 в стенке сосудов позволяет их просто лучше визуализировать в оптическом микроскопе.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ЖИТЕЛЕЙ ОСТРОВА ВАЙГАЧ

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск

Введение. На сегодняшний день общераспространенным остается полногеномный анализ кандидатных генов, т.е. генов, продукты которых потенциально вовлечены в патогенез заболевания. При этом значительную важность играет выбор генов, которые участвуют в определенных биохимических и патофизиологических механизмах. Патология сердечно-сосудистой системы у коренных народов Севера занимает 2 место по смертности, из-за этого многие авторы изучают негативное влияние климатических факторов Крайнего Севера на сердечно-сосудистую систему и именно эти заболевания, протекают с выраженными нарушениями окислительного метаболизма. Таким образом, представляет интерес получение данных о «генетической защищенности» данных популяций, изучение генетической основы окислительного стресса: генов, обладающих прооксидантной и антиоксидантной активностью, митохондриальных генов, оказывающих влияние на функционирование митохондриальной ДНК.

Цель. Определение частот полиморфизмов генов CYP1A1 (4889A>G), PON1 (575A>G), SOD1 (7958G>A), CAT (262C>T), SOD2 (Ala16Val, 58T>C), GSTP1 (313A>G) в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа (НАО).

Материалы и методы. Исследованием охвачены 44 жителя НАО острова Вайгач. Исследование проводилось на базе лаборатории ДНК-диагностики ЦНИЛ СГМУ. Объектом исследования являлась геномная ДНК, полученная из лейкоцитов периферической венозной крови. Молекулярно-генетический анализ с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией методом электрофореза в 3% агарозном геле для определения полиморфизма в генах CYP1A1, PON1, SOD1, SOD2, CAT, GSTP1. Рассчитывались частоты аллелей и генотипов изучаемых маркеров оксидативного стресса.

Результаты и обсуждение. Средний возраст лиц изучаемой выборки составил 29 лет, среди них женщин – 52,3 % (23 человека), мужчин – 47,7 % (21 человек). Частоты полиморфизмов

по указанным генам составили: CYP1A1 (4889A>G): AA 79,54%, AG 18,18%, GG 2,27%; PON1 (575A>G): AA 54,54%, AG 43,18%, GG 2,27%; SOD1 (7958G>A): GG 79,54%, GA 18,18%, AA 2,27%; CAT (262C>T): CC 86,36%, CT 13,64%, TT 0%; SOD2 (Ala16Val): Val16Val 56,82%, Ala16Val 31,82%, Ala16Ala 11,36%; SOD2 (58T>C): TT 97,73%, TC 2,27%, CC 0%; GSTP1 (313A>G): AA 52,27%, AG 38,64%, GG 9,09%. Частоты аллелей по данным генам: CYP1A1 (4889A>G): p(A)=0,886, q(G)=0,114; PON1 (575A>G): p(A)=0,761, q(G)=0,239; SOD1 (7958G>A): p(G)=0,886, q(A)=0,114; CAT (262C>T): p(C)=0,932, q(T)=0,068; SOD2 (Ala16Val): p(Ala)=0,25, q(Val)=0,75; SOD2 (58T>C): p(T)=0,989, q(C)=0,011; GSTP1 (313A>G): p(A)=0,716, q(G)=0,284.

Выводы. Среди ненцев, проживающих на о. Вайгач, установлена очень высокая частота гомозиготного носительства гена SOD2 Ala16Val (rs4880), в отличие от полиморфизма 58T>C того же гена, где 98% аллелей «дикого типа». Стоит уделить внимание также гену PON1 A575G (rs662), где частота гетерозиготного носительства составила 43%. Проверка частот аллелей на соответствие равновесному распределению Харди-Вайнберга не выявила статистически значимых отклонений от такового в группе исследуемых ненцев, что свидетельствует о стабильности полиморфизма в популяциях. Лишь по локусу SOD2 Ala16Val (rs4880) наблюдается тенденция к отклонению от равновесия Харди-Вайнберга, что, вероятно, может указывать на какое-либо преимущество данного генотипа, закрепляющее его представленность в ненецкой популяции. Возможно и другое объяснение, в силу маленькой выборки (44 человека).

Полученные результаты исследования частот аллелей и генотипов в популяции коренных жителей НАО, на наш взгляд, представляют интерес для популяционной генетики, а кроме того, являются основой дальнейшего анализа ассоциаций данных полиморфизмов с функциональными показателями антиоксидантной систем.

М.А. Михалева¹, Е.В. Ефремова¹, Е.А. Милеева¹, А.В. Разумный¹, А.М. Раджабова¹, Т.В. Овчинникова¹, Н.Н. Немсверидзе¹, А.А. Пирхало¹, М.В. Лагунова¹, М.О. Башкова¹, Б.Б. Баходиров¹, Д.О. Оразханов¹, Л.А. Коваль¹, Т.А. Березовская¹, А.Ю. Кувшинов¹, С.В. Волошин^{1,2}

ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Введение. Согласно литературным данным, летальность от инфекции вызванной SARS-Cov-2 (новая коронавирусная инфекция, COVID-19) в относительно здоровой популяции составляет 0,95 %, в то время как у коморбидных пациентов она значительно выше: при наличии опухолевой патологии составляет 7,6 %, а у пациентов с гемобластозами достигает 20 %. Данные по летальности от COVID-19 в г. Санкт-Петербург сопоставимы с мировыми. При этом течение новой коронавирусной инфекции сопровождается высоким риском тромботических осложнений, а в комплексной терапии «цитокинового шторма», обусловленного COVID-19, помимо моноклональных антител используют и ингибиторы киназ.

Цель. Анализ течения COVID-19 у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН), получающих терапию JAK-ингибиторами.

Материалы и методы. С ноября 2021 г. по январь 2022 г. со-

брана информация о 382 больных МПН, лечившихся и наблюдающихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА. Распределение по нозологиям было следующим: 48 (12,6 %) – хронический миелолейкоз (ХМЛ), 36 (9,4 %) – эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), 67 (17,5 %) – истинная полицитемия (ИП), 73 (19,1 %) – первичный миелофиброз (ПМФ), 14 (3,7 %) – пост-ЭТ/ИП миелофиброз, 144 (37,7 %) – МПН неклассифицируемое. Статус заболевания: 90,6 % – общий ответ, 5,5 % – неизвестный статус, 2,1 % – этап диагностики, 1,8 % – прогрессия. Активное лечение проводилось 298 больным (78 %): 179 (46,8 %) – гидроксикарбамид, 48 (12,6 %) – ингибиторы тирозинкиназ, 40 (10,5 %) – JAK-ингибитор, 31 (8,1 %) – интерферон. Без специфической терапии – 84 (22 %) пациента. Для оценки влияния терапии JAK-ингибитором – руксолитинибом на течение COVID-19 было отобрано 40 пациентов. Из 40 пациентов у 19 выявлен COVID-19, в 16 случаях (40 %) инфекция была подтверждена ПЦР тестированием. Выполнен

анализ данной группы пациентов (n = 16).

Результаты. Диагноз ПМФ верифицирован у 14 пациентов, пост-ЭТ/ИП МФ у 2. Возрастной интервал от 61 до 75 лет. Медиана линий терапии – 1 (1-3). Медиана длительности приема руксолитиниба составила 11,42 месяца. Средняя доза руксолитиниба – 28,5 мг (от 15 до 45 мг). Распределение основных симптомов COVID-19 характеризовалось: 87,5 % – общая слабость, 81,3 % – лихорадка, 75 % – кашель, 56,3 % – аносмия, 50 % – головная боль, 43,8 % – одышка, 37,5 % – насморк, 12,5 % – тошнота/рвота, 12,5 % – миалгия, 12,5 % – потеря более 10 % массы тела, 6,3 % – диарея, 6,3 % – боли в животе, 6,3 % – спутанность сознания. Обращает внимание отсутствие случаев венозных/артериальных тромбозов любой локализации. Пневмония задокументирована у 11 (68,7 %) пациентов со степенями тяжести КТ-1 – 30 %, КТ-2 – 60 %, КТ-3 – 10 %. Было госпитализировано 11 (68,7 %) больных: в инфекционное отделение – 8 (72,7 %), в ОРИТ – 3 (27,3 %), из которых двоим проводилась искусственная вентиляция легких. Амбулаторно наблюдались 5 больных (31,3

%). Общая летальность в группе составила 18,75 %. Лечение COVID-19 получило 13 (81,2 %) пациентов. Терапию антибактериальными препаратами (азитромицин/другие антибиотики), фавипиравиром, глюкокортикостероидами, низкомолекулярными гепаринами и оральными антикоагулянтами получили все 13 пациентов (100 %). Никто из указанных пациентов не получал конвалесцентную плазму, хлорохин, тофацитиниб/барицитиниб, ремдесивир. Три пациента (18,8 %) не получили лечения: один пациент не обращался за медицинской помощью, двое не соблюдали назначения лечащего врача. Все пациенты, перенесшие COVID-19, непрерывно продолжали терапию руксолитинибом.

Выводы. Руксолитиниб был предложен в качестве возможной терапии цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Однако механизмы влияния JAK-ингибиторов на течение COVID-19 не изучены настоящее время, что требует дальнейшего сбора данных и их анализа.

Д.А. Момот¹, А.П. Момот^{1,2}, Тараненко И.А.², Осипова И.В.¹

НОВЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный медицинский университет, Барнаул.

² Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Барнаул

Введение. Растворение стабилизированного фибрина происходит под действием плазмина, который расщепляет фибрин на фрагменты, имеющие различные молекулярные массы (до нескольких тысяч кДа) и при этом образует так называемые продукты деградации фибрина (ПДФ). Стабильным конечным продуктом протеолиза фибрина плазмином является D-димер с молекулярной массой около 180 кДа. Последний состоит из двух субъединиц (D-доменов, обозначаемых как «фрагменты D-D-E»), связанных двумя изопептидными связями, образующихся под действием фактора XIIIa. Количественное определение D-димера широко используется в клинической практике для решения вопросов, связанных с диагностикой различных видов внутрисосудистого свертывания крови и слежения за антитромботической терапией. Однако признается, что измерение данного показателя до сих пор не стандартизировано, разные клиники получают мало сопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, отсутствием международного стандарта D-димера и, что главное, зависимости получаемых результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина (X-олигомеров) плазмином в кровотоке.

Цель. Провести сравнительную оценку результатов определения D-димера в классическом варианте и после дополнительно индуцированного «in vitro» «терминального» фибринолиза (с максимальным содержанием фрагментов D-D-E) в плазме крови и на этой основе предложить новый подход к стандартизации определения данного маркера в клинической практике.

Материалы и методы. Исследованы 41 человек контрольной группы (студенты) и 44 пациента с тяжелым течением COVID-19, приведшим к летальному исходу в первые две недели пребывания в ковидном госпитале. Фибринолиз «in vitro» стимулировали стрептокиназой (Белмедпрепараты). Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее обозначенного выше активатора фибринолиза. Количественное определение D-димера осуществлялось с помощью тест-системы «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience), предусматривающей использование моноклональных антител MA8D3, показавших, по данным наших предварительных исследований, наибольшую чувствительность к финальным вариантам D-димера – фрагментам D-D-E. Исследования проводились

на коагулометре «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation).

Результаты. Устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза. В контрольной группе при определении по стандартной процедуре медиана (Me) концентрации D-димера составила 50,0 нг/мл (95% ДИ 46,0-72,0 нг/мл), ни в одном из случаев не превысив верхнюю границу нормы (300 нг/мл). После стимуляции фибринолиза Me содержания D-димера увеличилась в 1,52 раза до 129 нг/мл, что также было в пределах нормальных колебаний. Тем не менее, в 9 случаях из 41 (21,9%) уровень D-димера увеличился в 4,4-28,7 раза (в диапазоне от 315 до 1433 нг/мл). В ряде случаев у данных лиц были найдены увеличение активности тканевого фактора или фактора XIII, а также известных факторов тромбогенного риска (по результатам анкетирования). У больных с COVID-19 найдено, что исходно (по стандартной процедуре) уровень D-димера составил по ME 714 нг/мл (95% ДИ 477,1-1371,8 нг/мл). После стимуляции в плазме фибринолиза уровень данного маркера увеличился в 1,3 раза, по ME до 924,5 нг/мл (95% ДИ 683,8-1422,9 нг/мл). При этом в 8 случаях из 44 (18,2%) концентрация D-димера увеличивалась более чем в 2 раза. Отдельные наблюдения у больных представлены ниже: 481 нг/мл → 1432 нг/мл (кратность прироста 2,98); 501 нг/мл → 1420 нг/мл (кратность прироста 2,83); 261 нг/мл → 650 нг/мл (кратность прироста 2,49); 111 нг/мл → 429 нг/мл (кратность прироста 3,86); 254 нг/мл → 730 нг/мл (кратность прироста 2,87); 336 нг/мл → 1050 нг/мл (кратность прироста 3,12); 97 нг/мл → 365 нг/мл (кратность прироста 3,76)

Выводы. Представленные результаты дают основания к рассмотрению нового подхода к стандартизации определения уровня D-димера основанного на целенаправленной оценке терминальных, с точки зрения протеолиза плазмином, вариантов или фрагментов данной молекулы. Ведь, по большому счету, все эти фрагменты являются продуктом коллективной ферментативной атаки тромбина, фактора XIIIa и плазмина на фибриноген. Предложенная технология может способствовать уменьшению вероятности получения ложноотрицательных результатов при анализе D-димера в реальной клинической практике и увеличению диагностической значимости соответствующих исследований.

М.Л. Морозова, Н.В. Исаева, А.С. Лучинин

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ГЕМОДИЛЮЦИИ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ АНАЛИЗЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. В онкогематологической практике костный мозг является основным объектом лабораторных исследований при оценке минимальной остаточной болезни (МОБ). Определение МОБ имеет ключевое значение для выбора лечебной тактики и оценки прогноза при всех заболеваниях системы крови. Для установления МОБ используют метод проточной цитометрии, который обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Проблема гемодиллюции (разбавление образца костного мозга периферической кровью) принципиальна при оценке МОБ, так как искажает представление о реальном количестве резидуальных опухолевых клеток в аспирате.

Цель. Оценить влияние степени гемодиллюции аспириатов костного мозга на точность анализа МОБ у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Материалом служили образцы костного мозга 41 пациента, наблюдавшегося в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2022 г. с диагнозом множественная миелома, которые окрашивали флуорохром-мечеными моноклональными антителами CD16-FITC, CD13-PE-Cy7, CD45-Per-CP. Исследования проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II (BD Biosciences, США) с использованием программного обеспечения "BD FACS Diva" версии 7.0 (BD Biosciences, США). Степень гемодиллюции костного мозга оценивали с помощью различий профилей экспрессии CD16 на мембранах клеток из региона гранулоцитов, в том числе: зрелых клеток крови с высокой экспрессией CD16 (CD16high) и созревающих элементов костного мозга со слабой экспрессией CD16 (CD16dim). Коэффициент разбавления костного мозга периферической кровью рассчитывали с учетом интенсивности экспрессии CD16dim по формуле: 80% / Процент клеток CD16dim. Полученный коэффициент умножали на процент МОБ, тем самым корректируя содержание остаточных опухолевых плазматических клеток. Статистическую значимость показателей оценивали при помощи непара-

метрического критерия Мак-Немара для парных сравнений с поправкой Эдвардса при $p < 0,05$.

Результаты. Полностью непригодными были признаны 8 (19,5%) образцов костного мозга с крайне высокой степенью гемодиллюции из 41, а именно, с содержанием клеток с характеристикой CD16high в регионе гранулоцитов более 90%. Причиной гемодиллюции является использование первой порции аспириата для оценки морфологии клеток при приготовлении мазков. Для иммунофенотипирования в пробирку забирается следующая порция аспириата. В 33 (80,5%) образцах костного мозга из 41 относительное содержание клеток с CD16high варьировало от 23,7 до 90%, данные образцы пригодны для дальнейшего анализа. Только в 1 образце (2,4%) относительное содержание клеток с характеристикой CD16high не превышало 40%, что согласно критериям M.R. Loken, 2008, позволило считать образец не разбавленным периферической кровью. В 32 аспириатах костного мозга (78,0%) относительное содержание клеток с характеристикой CD16high составило более 40%, полученные значения МОБ были пересчитаны с коэффициентом гемодиллюции от 1,38 до 7,14, что позволило сделать корректное заключение о МОБ-статусе с учетом погрешности анализа за счет разведения периферической кровью. Без введения поправки на гемодиллюцию МОБ-негативный статус (на уровне менее 10-4) мог быть присвоен 14 образцам (43,8%) из 32. После применения коэффициента гемодиллюции МОБ-негативный статус присвоен 5 (15,6%) аспириатам ($p=0,013$) за счет перевода 9 (28,1%) образцов с необоснованно заниженными результатами в категорию МОБ-позитивных.

Выводы. Внедрение метода оценки степени гемодиллюции аспириатов костного мозга при исследовании МОБ позволяет избежать ложно-негативных результатов, что повышает точность и корректность данных.

Е.В. Мотыко, А.Н. Кириенко, Д.В. Кустова, М.П. Бакай, О.С. Успенская, Е.В. Карягина, В.А. Шуваев, С.В. Волошин, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич

АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ СВФ-ОМЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург
ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург*

Введение. Подгруппу острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) с хромосомными перестройками t(8;21) и inv(16)/t(16;16) обозначают как СВФ-ОМЛ. Несмотря на то, что СВФ-лейкозы в различных классификациях относят к группе с благоприятным прогнозом, у 30-50% пациентов наблюдается рецидив заболевания. Группа достаточно гетерогенна в отношении длительности полных ремиссий (ПР), что может быть обусловлено наличием дополнительных факторов риска – пожилой возраст, гиперлейкоцитоз, изменения в кариотипе, и наличие широкого спектра мутаций генов, которые находят у более 90% пациентов с СВФ-ОМЛ.

Цель. Охарактеризовать мутационный профиль пациентов с СВФ-ОМЛ используя метод высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы. Проведено исследование больных,

наблюдавшихся в гематологических клиниках с 2015-2021гг. Всего 28 больных СВФ-ОМЛ: 13 больных с inv(16) и 15 больных с t(8;21), все больные с de novo ОМЛ, 18 (64,2%) мужчин и 10 (35,8%) женщин, медиана возраста составила 39 лет (18-74). Для всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием панели из 121 гена на секвенаторе Miseq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля (VAF).

Результаты. Обнаружены 74 мутации в 39 из 121 генов-мишеней: у больных ОМЛ с t(8;21) – 48 мутаций, с inv(16) – 26 мутаций. В 20 генах мутации были найдены повторно ($\geq 2x$ раз). У 93% больных с t(8;21) и 92% пациентов с inv(16) выявили по крайней мере 1 мутацию. В среднем, у больных ОМЛ с t(8;21) находили значительно больше мутаций, чем у пациентов ОМЛ с inv(16) – 3,2 против 2 мутаций, соответственно ($p=0,001$). У

больных ОМЛ с t(8;21) мутированы 31 различных гена, с inv(16) – 17 генов содержали мутации. Из 39 поврежденных генов, мутации в 9 генах были общими в обеих подгруппах CBF-ОМЛ, в то время как пациенты с t(8;21) имели значительно более высокую долю частных мутаций (70% (22) против 47% (8), соответственно; $p=0,012$). Что касается типа обнаруженных мутаций – это точечные мутации и инсерции/делеции (в генах KIT, ASXL1, EZH2, CBL, KMT2C, MYC, FAT1, RAD21, MGA). Мутации в RTK/RAS сигнальных путях были наиболее распространенными событиями при двух типах CBF-ОМЛ, с наибольшей частотой встречаемости в NRAS+KRAS (18%; t(8;21) - 20%; inv(16) - 15%), KIT (21%; t(8;21) - 20%; inv(16) - 23%) и FLT3 (7%; t(8;21) - 0%; inv(16) - 15%). Охарактеризовали молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ с t(8;21): найдены мутации в генах эпигенетической регуляции – ASXL1 (20%) и EZH2 (7%), метилирования ДНК – DNMT3A (7%), комплекса когезии – RAD21 (13%) и SMC3 (7%), MGA (20%), вовлеченный в сигнальный путь MYC, KMT2C (27%), SETBP1 (13%), которые отсутствовали при ОМЛ с inv(16). Молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ с inv(16): абберации генов вовлеченных в модификацию хроматина, были редкими событиями (в гене ASXL1 – 0%), как и мутации относящихся к комплексу когезии, которые отсутствовали

во всех случаях. У одного больного обнаружена мутация в транскрипционном корепрессоре BCORL1. При анализе влияния на прогноз мутаций в генах, активирующих сигнальные пути обнаружена тенденция увеличения риска возникновения рецидива у больных с такими мутациями по сравнению с пациентами без них ($p=0,07$). У больных с мутациями в гене KIT безрецидивная выживаемость была значимо хуже, чем у больных без мутации ($p=0,02$).

Выводы. Молекулярно-генетический профиль пациентов с CBF-ОМЛ высоко гетерогенен. Несмотря на принадлежность ОМЛ с t(8;21) и inv(16) к одной группе CBF-ОМЛ, у каждой подгруппы имеются свои характерные биологические и клинические особенности. Активирующие мутации в генах рецепторов тирозинкиназ (KIT, RAS) являются частыми событиями в обеих подгруппах CBF-ОМЛ. Мутации генов, участвующих в активации сигнальных путей и, в частности, в гене KIT, увеличивают риск развития рецидива у больных CBF-ОМЛ. Применение метода высокопроизводительного секвенирования целесообразно для диагностики CBF-ОМЛ из-за возможности проанализировать массивный объем данных и получить обширную характеристику мутационного профиля для каждого больного.

Е. Н. Никитин

ЗНАЧЕНИЕ ГЕПЦИДИНА ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России», г. Ижевск

Введение. Продукция гепцидина контролируется железом, но механизмы регуляции во многом остаются противоречивыми.

Цель. Оценка содержания гепцидина в крови больных железодефицитной анемией (ЖДА) и его взаимосвязей с эритропоэтином и параметрами обмена железа.

Материалы и методы. Наблюдались 33 больных ЖДА (25 женщин и 8 мужчин) в возрасте $47,74 \pm 2,23$ года. Показатели периферической крови исследовались с помощью гематологического анализатора. Концентрации в сыворотке крови гепцидина, ферритина (СФ), эритропоэтина (ЭПО), В12 исследовались иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем, соответственно, DRG Hepcidin-25 (bioactive) ELISA (Германия), Ferritin EIA (VEDA.LAB., Франция), Biomerica EPO ELISA (США). Определение концентрации сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) с вычислением коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) проводилось наборами реактивов IRON liquidcolor, TIBC (Human, Germany). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты. У больных до лечения наблюдалось снижение в крови уровня гемоглобина (HGB), СЖ, КНТ, СФ и повышение ОЖСС. Содержание гепцидина также было снижено ($0,80 \pm 0,15$ нг/мл при норме $1,90 \pm 0,45$ нг/мл). Выявлено повышение концентрации ЭПО до $78,24 \pm 7,47$ МЕ/л с колебаниями в пределах от 11,68 до 186,5 МЕ/л (при норме $0,57-10,11$ МЕ/л, $p < 0,001$). Между HGB в крови и ЭПО прослеживалась тесная обратная связь ($\rho = -0,80$, $p < 0,002$), что свидетельствует о развитии гемической гипоксии в организме и об адекватном степени анемии повышении продукции ЭПО. В то же время обнаруживалась тесная

обратная взаимосвязь гепцидина с содержанием ЭПО ($\rho = -0,96$, $p = 0,001$), указывающая на регулируемую роль анемической гипоксии и эритропоэтической активности костного мозга над синтезом гепцидина. Повышенные уровни ЭПО стимулировали эритропоэз, повышая потребности последнего в железе и гемопоэтических витаминах. На это указывали возрастание транспортного потенциала циркулирующей крови (ОЖСС) по переносу железа трансферрином к эритроидным клеткам костного мозга для синтеза HGB и мобилизация витамина В12 для обеспечения в них синтеза ДНК. Содержание этого витамина в крови было снижено и составило $148,2 \pm 20,72$ пмоль/л при норме $329,56 \pm 48,47$ пмоль/л, $p < 0,05$. Между гепцидином и СФ выявлена положительная зависимость ($\rho = 0,626$, $p = 0,05$, а между гепцидином и ОЖСС – отрицательная ($\rho = -0,545$, $p < 0,047$), объясняющие влияние запасов железа и повышенных потребностей эритропоэза в железе на продукцию гепцидина в печени. В результате лечения больных ЖДА препаратами железа восстанавливались показатели гемограммы и феррокинетики, исчезли клинические проявления анемии (гемической гипоксии). Это сопровождалось нормализацией уровней гепцидина и ЭПО в крови.

Выводы: 1. Железодефицитная анемия приводит к уменьшению продукции гепцидина для обеспечения повышенных потребностей эритрона в железе. 2. Продукция гепцидина в печени контролируется запасами железа в организме, анемической гипоксией и повышенной эритропоэтической активностью костного мозга. 3. Курсовое лечение больных ЖДА препаратами железа сопровождается исчезновением клинических симптомов анемии, восстановлением показателей красной крови и обмена железа параллельно с нормализацией продукции эритропоэтина и гепцидина.

Е.Н. Никитин, А.Н. Жданов, А.А. Ворсин

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России», г. Ижевск

Введение. Изменения слизистой оболочки гастроудоденальной зоны, механизмы язвообразования и формирования её осложнений, активность репаративного процесса у больных язвенной болезнью во многом зависят от состояния свертывающей системы крови.

Цель. Оценка показателей системного гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в динамике противоязвенного лечения.

Материалы и методы. Обследованы 56 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯБ ДПК (39 мужчин и 17 женщин) в возрасте $36,13 \pm 2,23$ лет с длительностью язвенного анамнеза 1–15 лет. Диаметр язвенных дефектов составил в среднем $0,54 \pm 0,04$ см. В динамике лечения исследовали количество и функцию тромбоцитов в крови (агрегометр Solar, Белоруссия), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена, плазминогена, антитромбина-III (АТ-III) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с использованием тест-систем фирмы «Технология – Стандарт» (г. Барнаул).

Результаты. До лечения количество тромбоцитов было достоверно снижено по сравнению с показателями нормы. Параметры АДФ-, адреналин-, коллаген- и ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов у большинства больных были в пределах нормы или повышены. Время свертывания крови в АЧТВ-тесте было укорочено до $29,51 \pm 0,8$ с при норме $31,8 \pm 0,73$ с ($p < 0,05$). Показатели ПВ и ТВ свертывания крови и уровень фибриногена крови не отличались от параметров здоровых лиц. Концентрация РФМК в 4,3 раза превышала контрольные значения. Достоверное снижение активности плазминогена в крови до $92,2 \pm 2,05\%$ по сравнению с контролем ($99,8 \pm 1,2\%$, $p < 0,01$)

указывало на усиление процессов фибринолиза. Активность основного естественного антикоагулянта АТ-III в крови составила $90,38 \pm 1,66\%$ против $107,75 \pm 2,75\%$ у здоровых лиц ($p < 0,001$), что свидетельствовало о снижении антитромботического потенциала свертывающей системы крови. Однако это снижение не достигало критических значений (менее 70%). Изменения тромبوцитарно-плазменного гемостаза аналогичного характера были более выражены в группе больных с дуоденальными язвами на фоне сопутствующих эрозивных гастроудоденитов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. После комплексного противоязвенного лечения количество и функциональное состояние тромбоцитов демонстрировали нормальный агрегационный потенциал. Время свертывания крови в АЧТВ-тесте и уровень плазминогена в крови на фоне терапии нормализовались. Не наблюдалось восстановления уровня РФМК и активности АТ-III, что, возможно, было связано с недостаточно полной излеченностью ЯБДПК (отсутствием достижения стадии белого рубца язвенного дефекта, неэффективной эрадикацией хеликобактериоза и неполным устранением воспалительного процесса).

Выводы. 1. Обострение ЯБДПК сопровождается повышением функциональной активности тромбоцитов и гиперкоагуляционным синдромом, характеризующимся укорочением времени свертывания крови в АЧТВ-тесте, повышением уровня РФМК, снижением активности плазминогена и АТ-III в крови. 2. Изменения системного гемостаза носят компенсаторный характер, направленный на предупреждение кровотечений из дуоденальных язв. 3. Комплексное противоязвенное лечение оказывает в целом благоприятное влияние на показатели системного гемостаза.

М.Г. Николаева^{1,2}, А.П. Момот^{1,2}, В.Ю. Терехина¹, А.В. Кудинов^{1,2}

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА РАННЕЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул
² Алтайский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул

Введение. Женщины с тяжелой преэклампсией (ПЭ) в анамнезе – группа высокого риска рецидива заболевания, которое реализуется в 10-25% случаев. С учетом теории патогенеза ПЭ, перспективным выглядит изучение циркулирующих в крови биомаркеров эндотелиальной дисфункции, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1) и экстраклеточные микровезикулы (EVs) эндотелиального происхождения.

Цель: изучить роль биологических маркеров системного эндотелиоза в рецидиве ранней тяжелой преэклампсии на прегравидарном этапе.

Материалы и методы: проведено проспективное одноцентровое рандомизированное наблюдательное исследование, включающее 127 женщин с тяжелой ранней ПЭ в анамнезе. Точка включения в исследование – прегравидарный (ПГ) этап. Конечная точка – родоразрешение, суррогатные точки – уровень ЕТ-1 и эндотелиальных EVs на ПГ этапе и в сроках гестации 11-12, 19-21 и 27-28 недель. До окончания работы 30 пациенток были выведены из исследования согласно критериям включения/исключения. Оставшиеся 97 по исходам наблюдаемой бе-

ременности рандомизированы на 2 группы: с благоприятным течением и родами в срок (группа сравнения, $n=59$) и с рецидивом тяжелой ПЭ в настоящей беременности (основная группа, $n=38$).

Результаты. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту ($p=0,4052$), индексу массы тела ($p=0,1561$), паритету ($p=0,2513$), соматической патологии ($p=0,1339$). При анализе биологических маркеров на ПГ этапе установлено, что медиана (Me) уровня ЕТ-1 в основной группе составила $0,55$ [95%CI $0,39-0,90$] пмоль/мл против Me= $0,40$ [95%CI $0,27-0,65$] в группе сравнения ($p=0,0382$). Те же, однонаправленные, данные, были получены и при исследовании на ПГ этапе эндотелиальных EVs, уровень которых у женщин с реализованной ПЭ был значимо выше. При этом медианы определены как Me= $21,8$ [95%CI $20,2-32,6$] в группе с реализованным рецидивом ранней тяжелой преэклампсии и Me= $14,5$ [95%CI $13,4-17,3$] ($p=0,0021$) в группе пациенток, у которых преэклампсия не реализовалась. Для определения порогового значения уровня ЕТ-1 и EVs эндотелиального происхождения, при котором возможно про-

гнозирование рецидива тяжелой ПЭ на ПГ этапе, был проведен ROC-анализ. В результате установлено, что уровень эндотелина >0,514 (AUC-0,609; 95%CI: 0,559-0,745), так же, как и уровень EVS эндотелиального происхождения >1,71 (AUC-0,648; 95%CI: 0,453-0,813), обладают предсказательной способностью уме-

ренной силы.

Вывод. Полученные результаты видятся предпосылкой для использования биологических маркеров дисфункции эндотелия в качестве прогностического предиктора рецидива ПЭ, начиная с прегравидарного этапа.

М.Г. Николаева^{1,2}, А.П. Момот^{1,2}, К.В. Щеклеина^{1,3}, А.В. Кудинов^{1,2}

СИСТЕМНЫЕ И ЛОКАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА И ЕГО ИНГИБИТОРА ПРИ РАННЕЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул;

²Алтайский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул;

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул

Введение. Согласно современным представлениям, вклад нарушений в системе гемостаза определяет 5-15% гестационных осложнений, включая преэклампсию (ПЭ). Ключевая роль в инициации патологического процесса в последнем случае принадлежит тканевому фактору (TF), повышенный синтез которого, в основном, осуществляется моноцитами при системном воспалительном ответе матери и/или тканями плаценты. Предполагается, что активация TF инициирует синтез цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, усиливая процессы воспаления, ангиогенеза и апоптоза, что является ключевыми моментами развития ПЭ.

Цель. Определение роли тканевого фактора и его ингибитора в реализации ранней тяжелой преэклампсии в группе пациенток низкого риска ее развития.

Материалы и методы: выполнено проспективное наблюдательное исследование, с включением 81 пациентки. В основную группу вошла 41 женщина низкого риска развития ПЭ (по результатам вычислений в программе Astraia в первом триместре), но с реализованной ранней тяжелой ПЭ, в сроки гестации 26-32 недели. Группа контроля – 40 беременных с физиологическим течением и родами в срок. Точка включения в исследование – 19-21 неделя гестации, конечная точка – родоразрешение. Суррогатные точки: уровни TF и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в сроках гестации 19-21 и 27-28 недель. По факту родоразрешения исследовалась экспрессия TF и TFPI тканями плаценты методом иммуногистохимии.

Результаты. При анализе уровня прокоагулянтной актив-

ности TF определено, что в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ она превышает аналогичный показатель в группе контроля в сроке гестации 19-21 неделя в 9,2 раза (48,8 против 5,33 пмоль/л, $p < 0,0001$) и в сроке 27-28 недель в 10,6 раза (56,7 против 5,33 пмоль/л, $p < 0,0001$). При анализе уровня ингибитора TF – TFPI, выявлена обратная тенденция: в сроке гестации 19-21 неделя уровень TFPI в основной группе определен в 1,5 ниже, чем в группе контроля (1,1 против 1,56 U/ml, $p < 0,0001$), а к сроку 27-28 недель, т.е. за 1-3 недели до реализации ПЭ, показатель TFPI по медиане сопоставим с таковым в группе контроля (2,01 против 1,56 v/мл, $p < 0,0001$), при этом его уровень увеличился на 82,0% ($p = 0,0001$) относительно точки исследования 19-21 неделя. Анализ экспрессии TF и TFPI тканями плаценты показал, что экспрессия TFPI является идентичной в контрольной и основной группах: Me=10,82% (95%CI:9,51-12,44) против Me=10,00% (95%CI:8,59-11,80), соответственно ($p = 0,4534$). При этом экспрессия TF плацентой в случае реализованной ПЭ оказалась статистически значимо ниже: Me=3,99% (95%CI:3,27-4,85) против контрольных значений – Me=2,76% (95%CI:2,14-3,86) ($p = 0,0113$).

Выводы. 1. Для ранней тяжелой ПЭ характерно значимое повышение проагулянтной активности TF в системной циркуляции, начиная с 19-21 недель гестации. 2. В случае реализации ранней тяжелой преэклампсии, на локальном уровне определяется снижение экспрессии TF и неизменная экспрессия TFPI тканями плаценты в сроке родов.

З.А. Очирова, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОБИЛИЗАЦИИ И СБОРА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПО СХЕМАМ VCD И VRD ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является ключевым методом лечения соматически сохраненных больных множественной миеломой (ММ) в возрасте до 65-70 лет. Первый этап процедуры включает в себя мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Одним из факторов риска неэффективной мобилизации является применение на индукционном этапе большого количества леналидомидсодержащих курсов.

Цель. Сопоставить эффективность мобилизации и сбора ГСК у больных ММ после индукционной терапии в объеме 6 курсов по схеме VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон) или 4 курсов по схеме VRd (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 24 пациента (18 мужчин, 6 женщин) в возрасте от 27 до 63 лет (медиана 54 года) с впервые диагностированной ММ. Диагноз был установлен в соответствии с критериями IMWG 2014. У большинства больных (83%) была диагностирована ША ст. по Durie-Salmon, более чем у трети пациентов (36%) – III ст. по ISS. Содержание плазматических клеток в миелограмме составляло от 0,5% до 70,2% (медиана 20,8%), количество моноклонального белка в сыворотке крови варьировало от следового количества до 100,9 г/л (медиана 41 г/л). 15 пациентам на индукционном этапе перед процедурой мобилизации и сбора ГСК было проведено 6 курсов по схеме VCD (I группа) и 9 пациентам – 4 курса по схеме VRd (II группа). 23 пациентам процедура

мобилизации и сбора аутологичных ГСК проводилась по схеме: циклофосфамид (ЦФ) $4\text{г}/\text{м}^2$ + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) $5\text{ мкг}/\text{кг}/\text{сут}$ и 1 пациенту по схеме: ЦФ $4\text{г}/\text{м}^2$ + пэгилированный Г-КСФ 6 мг . У всех больных в день предполагаемого лейкофереза определяли абсолютное число CD34+ клеток в периферической крови. Лейкаферез начинали, если их содержание превышало 10 тыс. клеток в 1 мкл. Эффективность мобилизации и сбора ГСК оценивали по количеству заготовленных CD34+ клеток в лейкоконцентрате.

Результаты. У 23 больных (96%) было заготовлено достаточное для проведения трансплантации количество ГСК: от $2,1 \times 10^6$ кл/кг до $23,2 \times 10^6$ кл/кг (медиана $9,2 \times 10^6$ кл/кг) CD34+ клеток. Медиана количества заготовленных CD34+ клеток в I группе больных составила $9,1 \times 10^6$ кл/кг, что практически не отличалось от сбора II группы – $8,3 \times 10^6$ кл/кг. Среднее число проведенных лейкоферезов в обеих группах составило 2. У 1 пациента из I группы мобилизация ГСК оказалась неэффективной. У больных обеих групп (87% и 88% случаев, соответственно) удалось заготовить ГСК в количестве, достаточном для проведения двух ауто-ТГСК (более 4×10^6 кл/кг). Число лейкоцитов в периферической крови в день проведения лейкофереза было ниже в I группе больных и варьировало от $2,0 \times 10^9$ кл/л до $21,1 \times 10^9$ кл/л (медиана $8,1 \times 10^9$ кл/л) по сравнению с II группой больных: от $2,6 \times 10^9$ кл/л до $20,3 \times 10^9$ кл/л (медиана $11,2 \times 10^9$ кл/л) ($p > 0,05$).

Несмотря на это, абсолютное число CD34+ клеток в периферической крови было выше в I группе и составляло от 12 тыс. кл/мкл до 303 тыс. кл/мкл (медиана 77 тыс. кл/мкл) против II группы: от 14 тыс. кл/мкл до 146 тыс. кл/мкл в 1 мкл (медиана 56 тыс. кл/мкл) ($p > 0,05$). Количество заготовленных за одну процедуру лейкофереза CD34+ клеток было также выше в I группе и варьировало от $0,9 \times 10^6$ кл/кг до $23,1 \times 10^6$ кл/кг (медиана $6,2 \times 10^6$ кл/кг), чем в II группе: от $0,5 \times 10^6$ кл/кг до $11,9 \times 10^6$ кл/кг (медиана $4,1 \times 10^6$ кл/кг) ($p > 0,05$). Кратность введения Г-КСФ и длительность мобилизации от дня введения ЦФ до 1 процедуры сбора оказались одинаковыми в обеих сравниваемых группах: кратность введения от 5 до 11 (медиана 7), день выхода на первую процедуру лейкофереза – 13.

Выводы: Количество заготовленных ГСК в обеих группах больных (VCDN^{№6} и VRd^{№4}) было сопоставимо ($9,1 \times 10^6$ кл/кг и $8,3 \times 10^6$ кл/кг). Прослеживается тенденция к меньшему выбросу CD34+ клеток в периферическую кровь у пациентов после 4 VRd по сравнению с больными после 6 VCD (56 тыс. клеток в 1 мкл против 77 тыс. клеток в 1 мкл), и, соответственно, меньшему количеству заготовленных за 1 процедуру сбора ГСК ($4,1 \times 10^6$ кл/кг против $6,2 \times 10^6$ кл/кг). Однако эти данные не были достоверными, возможно, ввиду малой выборки больных.

А.О. Пестрикова, Е.А. Попонина, М.А. Бутолина, Е.С. Фокина, Н.А. Зорина, Е.С. Осипова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПОСОБОВ ВЫДЕЛЕНИЯ МИЕЛОКАРИОЦИТОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются важным средством регенеративной медицины, клеточной терапии и тканевой инженерии. Материал для культивирования МСК получают путем фракционирования костного мозга (КМ) с выделением миелокариоцитов (МКЦ). Вопрос выбора метода получения МКЦ в зависимости от особенностей исходного материала недостаточно изучен.

Цель. Сравнить эффективность выделения МКЦ методом центрифугирования в градиенте плотности «Lympholite-N» и с использованием метилцеллюлозы у здоровых лиц и больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. МКЦ выделяли из КМ 45 пациентов с ММ, получавших лечение в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2018 по 2021 гг. (возраст от 38 до 80, медиана 57 лет), а также 23 доноров гемопоэтических стволовых клеток с 2018 по 2021 гг. (возраст от 14 до 48, медиана 30 лет). Выделение МКЦ (15 больных ММ; 17 доноров) с использованием «Lympholite-N» (Cedarline, Канада) осуществляли путем наслаивания на него образца костного мозга в объемном соотношении 2:1 соответственно и последующего центрифугирования при 400 g в течение 20 мин для создания градиента плотности. Далее извлекали средний слой ядерных клеток из градиента. Отмывание клеток от «Lympholite-N» производили питательной средой «Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)» (StemCells Technologies, Канада) трехкратным центрифугированием и ресуспендированием полученного осадка. Процедура выделения МКЦ (30 больных ММ; 6 доноров) с использованием метилцеллюлозы включала в себя смешивание образца КМ с 0,2% раствором полимера в объемном соотношении 2:1 и последующей седиментацией клеток в течение 1 часа при температуре 20-25 °С. После разделения смеси на 2 слоя, верхний, содержащий фракцию МКЦ, собирали с последующим двукратным отмыванием питательной средой DMEM от остаточных количеств полимера. Подсчет концентрации ядерных клеток в исходном образце и в пробе после выделения МКЦ осуществляли унифицированным методом в камере Горяева. Для оценки эффективности выделения фракции МКЦ

рассчитывали процентное соотношение конечного содержания клеток. Культивирование МСК осуществляли в питательной среде «Minimum Essential Medium Eagle (StemCells Technologies, Канада) с добавлением богатой тромбоцитами плазмы (4%), гепарина («Sigma», 2 Ед/мл), L-глутамин 2 мМ («StemCells Technologies»). Культуру МСК инкубировали при температуре 37° С в атмосфере 5% углекислого газа (CO₂-инкубатор Sanyo MCO-5AC). На 14 сутки культивирования производили подсчет фибробластных колониеобразующих единиц (КОЕ-Ф) с использованием инвертированного микроскопа MC-700 (I) Micro. Результаты представлены в виде медианы и квартилей. Для сравнения показателей групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Исходные образцы КМ больных ММ и здоровых лиц отличались по количеству ядродержащих клеток, клеточность КМ у пациентов была ниже и составила $8,0 \times 10^6$ /мл [5,9; 10,9] в сравнении с $19,5 \times 10^6$ /мл [11,4; 23,4] у доноров ($p < 0,05$). У здоровых лиц, как на градиенте плотности, так и с применением метилцеллюлозы, получены сопоставимые результаты эффективности выделения МКЦ (49,8% [41,2; 61,5] против 53,0% [43,1; 57,8], $p > 0,05$). У больных ММ процент МКЦ при выделении на «Lympholite-N» был ниже, чем с использованием полимера (42,7% [28,6; 53,0] против 51,3% [33,6; 69,1], $p < 0,05$). Выделение МКЦ способом седиментации у пациентов с ММ по эффективности сравнимо с результатами здоровых лиц. Колониеобразующая способность клеток после посева фракции МКЦ не зависела от метода их выделения и равнялась $10,95$ [6,10; 17,87] на 1×10^6 МКЦ при использовании «Lympholite-N», а для культур, полученных из МКЦ с применением метилцеллюлозы, - $8,65$ [5,25; 17,72] на 1×10^6 МКЦ ($p > 0,05$).

Выводы. При сравнении эффективности фракционирования КМ здоровых лиц с применением градиента плотности «Lympholite-N» и 0,2 % раствора метилцеллюлозы достоверных различий не установлено. У больных ММ предпочтителен седиментационный метод с использованием метилцеллюлозы.

М.О. Попова¹, А.М. Чекалов¹, И.В. Цыганков¹, Ю.А. Рогачева¹, Н.П. Волков¹, А.В. Бейнарлович¹, К.В. Лепик¹, М.В. Демченкова², М.В. Григорьева², Т.В. Шнейдер³, О.С. Успенская³, В.Г. Потапенко⁴, Н.В. Медведева⁴, И.С. Зюзгин⁵, М.А. Колесникова⁶, Т.И. Поспелова⁶, Е.Е. Зинина⁷, А.А. Мясников⁸, К.Д. Капланов⁹, Т.И. Ксензова¹⁰, А. Н. Леванов¹¹, Е.С. Павлюченко¹², О.С. Самойлова¹³, Н.Б. Михайлова¹, В.В. Байков¹, А.Д. Кулагин¹

РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург;

⁴СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

⁵НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, Ленинградская обл.;

⁶Городской гематологический центр, Новосибирск;

⁷Сургутская окружная клиническая больница, Сургут;

⁸Республиканская клиническая больница им.В.А. Баранова, Петрозаводск;

⁹Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, отделение гематологии, Волгоград; Боткинская больница, Москва;

¹⁰Областная клиническая больница №1, Тюмень;

¹¹Клиника проктологии и гематологии СГМУ, Саратов;

¹²СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

¹³ГБУЗ НО "НОКБ им Н.А. Семашко", Н. Новгород

Введение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития злокачественных опухолей, в особенности неходжкинских лимфом (НХЛ), значительно выше, чем в общей популяции. Однако в эпоху широкого применения антиретровирусной терапии (АРВТ), отмечается снижение, как риска развития НХЛ, так и летальности, связанной с течением и лечением лимфом у пациентов, инфицированных ВИЧ. При применении АРВТ, противоопухолевая терапия (ПХТ) может быть проведена в полном объеме у ВИЧ-инфицированных пациентов, так же как у пациентов в общей популяции. Эпидемиологические данные о НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в России ограничены. Данные о лимфомах у пациентов с ВИЧ отсутствуют в отчетах онкологического регистра и недостаточно представлены в бюллетене Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Цель. Изучить эпидемиологию и оценить эффективность терапии первой линии НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Пациенты и методы. В исследование было включено 218 пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 13 российских центрах в период с 2006 по 2021 гг. Медиана наблюдения составила 7 месяцев (1-103). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение двух лет от момента начала терапии первой линии, с использованием метода Каплан-Мейер.

Результаты. Структура нозологий НХЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 58% (n=126), лимфома Беркитта (ЛБ) – 18% (n=39), плазмобластная лимфома (ПБЛ) – 11% (n=25), другие типы лимфом – 13% (n=28). Медиана возраста составила 41 год (21-69), мужчины – 62% (n=136), женщины – 38% (n=82). Распространенная стадия заболевания наблюдалась у 82% па-

циентов, В-симптомы в дебюте заболевания – 59,5%, поражение ЦНС – 20%. Большинство пациентов (94,3%) получали АРВТ. Медиана количества CD4+ клеток/мкл в дебюте НХЛ составила 226,3 (17-1105): ДВККЛ – 228,2 (17-839), ЛБ – 192 (29-381), ПБЛ – 177 (49-374). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0-1 – 69% (n=127), ECOG≥2 – 31% (n=58). В качестве первой линии терапии пациенты с НХЛ преимущественно получали EPOCH-подобную (49%) и CHOP-подобную (35,3%) схемы терапии. Ритуксимаб был назначен у 58% пациентов с CD20+ НХЛ. Медиана курсов ПХТ составила 4 (1-8). Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ – 45,8%, частичный ответ – 32,7%, стабилизация заболевания – 5,9%, прогрессирование заболевания – 15,6%. ОВ в группе исследования составила 67%, ВБП – 50% (медиана ВБП – 18,7 мес). Общесоматический статус ECOG≥2 статистически значимо ухудшал 2-х летнюю ОВ и ВБП (p=0,001), поражение ЦНС в дебюте заболевания ухудшало БПВ (p=0,013). Уровень CD4+ клеток/мкл в дебюте НХЛ менее 100 значимо ухудшал результаты терапии, ОВ: 76% vs 20%, p=0,0058 и БПВ: 65% vs 19%, p=0,033. В группе пациентов с CD20+ В-клеточными лимфомами назначение ритуксимаба улучшало 2-х летнюю ОВ (76% vs 58%, p=0,043) и ВБП (57% vs 41%, p=0,017).

Выводы. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является самой частой лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции. НХЛ у инфицированных ВИЧ диагностируются в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составил 78,5%. Общесоматический статус ECOG≥2, поражение ЦНС, уровень CD4+ <100 клеток/мкл в дебюте НХЛ ассоциированы с худшим прогнозом. Назначение ритуксимаба в группе пациентов с CD20+ НХЛ улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Возраст, В-симптомы и стадия заболевания не влияют на результаты терапии.

В.Г. Потапенко, Э.Н. Дулаева, Ю.В. Забутова, О.В. Небелицкая, В.В. Рябчикова, И.А. Скороход, Д.А. Чагинская, Н.А. Котова, И.А. Самородова, Н.В. Медведева

ОПТИМИЗАЦИЯ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ ФИЛГРАСТИМА В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург

Введение. Филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут применяется для сокращения периода постцитостатической нейтропении.

Практический интерес представляет безопасное уменьшение кратности введения препарата с редукцией суточной дозы с це-

лю снижения рисков нежелательных явлений и оптимизации финансовых затрат.

Цель. Оценить частоту инфекционных осложнений, сроков восстановления гранулопоэза и возможность соблюдения графика химиотерапии лимфом при снижении дозы филграстима.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 36 пациентов, получавших терапию с 2009 по 2014 гг. Все завершили программу химиотерапии. В исследуемой группе (n=13) было 4 мужчин и 9 женщин, медиана возраста – 31 (19-52) год, с лимфомой Ходжкина (ЛХ, n=11) и первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ПМВККЛ, n=2). Всего проведено 77 курсов: «ВЕАСОРР эскалированный» (n=4), «R-СНОР-14» (n=12), «ВЕАСОРР-14» (n=61). Филграстим вводился в дозе 480 мкг в режиме «через день». В

группу контроля включены 23 пациента, медиана возраста 33 (18-59) года, 14 мужчин и 9 женщин, с ЛХ (n=22) и с ПМВККЛ (n=1). Всего проведено 96 курсов химиотерапии: «ВЕАСОРР эскалированный» (n=80), «ВЕАСОРР-14» (n=10) и «R-СНОР-14» (n=6). Филграстим вводился в дозе 480 мкг ежедневно.

Результаты. Количество инфекционных осложнений в исследуемой и в контрольной группах составило 16 (20.3%) и 12 (12.5%) соответственно (p=0.21). Количество эпизодов увеличения межкурсового интервала составило 23 (29.1%) и 24 (25%) соответственно (p=0.6).

Вывод. Использование филграстима в сниженной дозе позволило проводить химиотерапию без увеличения риска инфекционных осложнений и без нарушения графика.

Ф.А. Ризаева, Х.Я. Каримов, К.Т. Бобоев, Д.С.Маткаримова, Ш.Г. Сабирова

ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПАРВОВИРУСНОЙ В19 (PV В19) ИНФЕКЦИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии; Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент

Введение. Рост инфицированности парвовирусом В19 (PV В19), обладающим патогенным действием, что приводит к усугублению течения основного заболевания в результате повреждения в костном мозге всех гемопоэтических клеток кровяной системы, является актуальной проблемой системы здравоохранения во всех странах мира. Результаты многочисленных исследований показали, что у пациентов с иммунодефицитом или нарушением эритроидного роста, весьма характерным для гематологических больных, PV В19 нередко приводит к развитию гемолитической анемии, тромбоцитопении, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга и других нарушений и осложнений. Это в свою очередь свидетельствует о необходимости изучения частоты встречаемости парвовирусной В19 инфекции у гематологических больных.

Цель. Изучить частоту встречаемости парвовирусной В19 (PV В19) инфекции у гематологических больных.

Материал и методы. В исследование включен 191 пациент, наблюдавшийся в онкогематологическом отделении РСНПМЦГ за период с 2015 по 2018 гг., и 385 условно-здоровых лиц (194 – дети и подростки и 191 – взрослые доноры). Все обследованные лица распределены на группы: I группу (n=385) составили условно-здоровые лица; далее в зависимости от нозологии во II группу (n=36) вошли пациенты с апластической анемией (АА); в III группу (n=16) – с наследственной (врожденной) гемолитической анемией (НГА); в IV группу (n=48) – с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ); в V группу (n=14) – с острым миеломонобластным (ОММЛ); в VI группу (n=77) – с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). С помощью ИФА определяли вирусспецифические иммуноглобулины классов М и G к различным белкам PV В19, с использованием коммерческих тест-систем, для определения титров IgM и IgG к PV В19 «rescomWell Parvovirus В19 IgG и rescom Well Parvovirus В19 IgM», согласно инструкции производителя (Mikrogen Diagnostik, Германия), с реализацией твердофазного двухступенчатого непрямого метода ИФА с измерением на микропланшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай). Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. В проведенном исследовании частоты выявления серопозитивных лиц по IgM среди обследованных были выявлены определенные различия. Так, среди лиц с АА, доля пациентов, у которых был обнаружен положительный ответ на специфичный к PV В19 IgM, превышал таковую долю серопозитивных лиц среди условно-здоровых лиц в среднем в 2,9 раз, при этом у лиц мужского и женского пола не было выявлено значимых различий в частоте выявления данного маркера среди лиц с АА, в сравнении с группой контроля. В то же время, по сравнению с условно-здоровыми лицами, частота выявления положительных ответов по IgM к PV В19 среди пациентов с НГА была выше в 2,1 раза, при этом среди женщин частота выявления данного показателя превышала в 2,4 раза, относительно контрольной группы, среди мужчин с НГА – в 1,9 раз, что свидетельствует об отсутствии значительных гендерных различий между III и I группами, а имеющиеся отличия обусловлены небольшим размером выборки. Частота встречаемости серопозитивных по специфичному к PV В19 IgM пациентов в группе больных с ОМЛ была в 2,2 раза выше, по сравнению с контрольной группой. Причем, как среди мужской, так и женской половины пациентов с ОМЛ данный маркер (IgM к PV В19) встречался в 2,2 раза чаще, относительно значений популяционной группы. Доля пациентов с ОММЛ, у которых были выявлены положительные результаты тестирования на специфичный к PV В19 IgM, в 3,7 раза превышала долю серопозитивных по данному показателю условно-здоровых лиц. При этом, среди мужчин с ОММЛ выявляемость данного серологического маркера, была выше по сравнению с контрольной группой в 3,5 раза, незначительно отличаясь от пациенток с ОММЛ. Среди последних частота выявления IgM к PV В19 была выше в 3,8 раза, что свидетельствует об отсутствии существенных различий при сравнении больных ОЛЛ мужского и женского пола с группой контроля.

Выводы. Таким образом, сравнение исследуемых групп пациентов гематологического стационара с различными диагнозами показало различия в степени выявления специфичного к PV В19 IgM. Наиболее высокие показатели частот выявления положительных результатов тестирования по специфичному к PV В19 IgM были обнаружены среди пациентов с АА и среди больных с ОММЛ.

Ф.А. Ризаева, Ш.Г. Сабирова, Д.С. Маткаримова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В19 СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии; Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент

Введение. Во всем мире результаты проведенных исследований по изучению эпидемиологического статуса показывают, что пациенты в тяжелом состоянии, остро нуждающиеся в переливании препаратов, полученных в результате переработки донорской крови, имеют высокий риск заражения PV B19 из-за его устойчивости к любой температуре.

Цель. Изучить и провести анализ частоты встречаемости парвовирусной инфекции В19 специфичного к PV B19 IgG среди доноров и гематологических больных в зависимости от гендерной принадлежности и возрастной категории.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили следующие группы: взрослые доноры крови, а также больные дети (n=191), наблюдаемые в онкогематологическом отделении РСНПМЦГ. Вирусспецифические иммуноглобулины класса G к различным белкам PV B19 определяли с помощью ИФА, с использованием коммерческих тест-систем, для определения титров IgG к PV B19 «recomWell Parvovirus B19 IgG», согласно инструкции производителя (Mikrogen Diagnostik, Германия), с реализацией твердофазного двухступенчатого непрямого метода ИФА с измерением на микропланшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай). Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. При исследовании частоты обнаружения серологических маркеров инфицированности парвовирусом В19, в качестве которого была выбрана повышенная концентрация IgG сыворотки крови, существенных различий в выявляемости данного показателя между представителями мужского и женского пола в изученных группах (доноров и больных) не обнаружено. В тоже время, в зависимости от возрастной категории среди обследованных также были выявлены незначительные отличия. К примеру, в возрастной группе больных до 3,5 лет от-

мечалось незначимо большая величина изученного показателя среди девочек, у которых встречаемость данного индикатора инфицированности парвовирусной инфекцией была больше в 1,1 раза ($\chi^2=0,02$; RR=1,05; OR=1,10; 95% ДИ (CI): 0,31-3,95). У детей от 3,5 до 12 лет частота выявления положительного ответа при исследовании на специфические к парвовирусу В19 антитела класса G (IgG) была статистически незначимо, на 0,5%, выше среди мальчиков ($\chi^2=0,002$; RR=0,99; OR=0,98; 95% ДИ (CI): 0,36-2,67). У подростков, юношей и девушек в возрасте от 12 до 18 лет выявляемость изучаемого индикатора была незначимо, в 1,1 раза, выше у лиц женского пола ($\chi^2=0,20$; RR=1,14; OR=1,29; 95% ДИ (CI): 0,42-4,0). В группе доноров крови от 18 до 35 лет частота выявления повышенного титра специфического к PV B19 IgG была также незначимо, в 1,1 раз, выше у женщин, превосходя величину данного показателя у мужчин всего лишь на 6,2%. У представителей самой старшей возрастной группы от 45 до 65 лет частота распространенности выявляемых положительных результатов исследования данного показателя была статистически незначимо выше среди женщин в 1,2 раза, превосходя значение данного показателя у мужчин ($\chi^2=0,91$; RR=1,50; OR=2,14; 95% ДИ (CI): 0,44-10,54). Исходя из выше приведенных данных, можно заключить, что между представителями мужского и женского пола в частоте выявляемости серологического маркера инфицированности парвовирусом В19 существенных отличий не обнаружено.

Выводы. Таким образом, по полученным результатам были выявлены незначимые, описанные выше, отличия среди обследованных доноров и гематологических больных в зависимости от гендерной принадлежности и возрастной категории. Наличие данных несущественных различий может быть объяснено особенностями иммунного статуса, связанного с гормональным фоном, а также с особенностями исследуемой выборки.

Ю.А. Рогачева¹, В.В. Маркелов¹, М.О. Попова¹, А.Г. Волкова¹, И.Ю. Николаев¹, О.Н. Пинегина¹,
С.М. Игнатьева², Т.С. Богомолова², С.Н. Бондаренко¹, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Климко^{1,2},
А.Д. Кулагин¹

ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ RAESILOMYCES SPP. У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Клиника «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

²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Введение. Инвазивные микозы (ИМ), обусловленные редкими возбудителями, приобретают все большее значение у пациентов с гематологическими заболеваниями. Грибы рода Raesilomyces являются сапрофитными грибами и редкими патогенами, которые могут вызывать серьезные инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. В настоящее время стандарты лечения ИМ, вызванных Raesilomyces spp., отсутствуют.

Цель. Изучить эпидемиологию и результаты терапии ИМ, обусловленных Raesilomyces spp.

Методы: С 2012 по 2021 гг. в клинике НИИДОГиТ были зарегистрированы, в соответствии с критериями EORTC/MSG, восемь случаев вероятных ИМ, обусловленных Raesilomyces spp. В течение 10-летнего периода выполнено 2236 алло-ТГСК у детей и взрослых.

Результаты. Все случаи ИМ, обусловленных Raesilomyces spp., зарегистрированы у реципиентов алло-ТГСК. Частота ИМ,

обусловленных Raesilomyces spp., после алло-ТГСК в течение 10-летнего периода составила 0,003%. В анализ включены 8 пациентов (мужчины – n=7; женщина – n=1) с острым миелоидным (n=3) и лимфоидным (n=3) лейкозом, тяжелой апластической анемией (n=1) и хроническим лимфолейкозом (n=1). Медиана возраста составила 26 (6-59) лет (ребенок – n=1; взрослый – n=7). Алло-ТГСК в зависимости от донора: совместный родственник (n=1), полностью (n=1) и частично (n=2) совместный неродственный, и гаплоидентичный (n=4) донор. У 1 пациента ИМ, обусловленный Raesilomyces spp., развился после повторной алло-ТГСК, выполненной по причине первичного непривития трансплантата. На момент проведения алло-ТГСК у 6 реципиентов отсутствовала ремиссия заболевания. Противогрибковая профилактика и терапия на момент диагностики ИМ: флуконазол в качестве первичной противогрибковой профилактики – 5 пациентов, эхинокандины – 1; вторичная про-

филактика с использованием вориконазола (вори) – 1, и один пациент с инвазивным аспергиллезом получал лечение вори в комбинации с эхинокандином. ИМ, вызванные *Raecilomyces* spp. развились у 7 пациентов после алло-ТГСК и у 1 пациента - за 9 дней до проведения трансплантации. Медиана дня развития ИМ составила Д+46 (9-298) после алло-ТГСК. Органами поражения являлись: легкие (n=7) и диссеминированное поражение (n=1). *Raecilomyces variotii* являлся возбудителем ИМ у 5 пациентов, *Raecilomyces* spp. – у 3. У 3 пациентов наблюдалась комбинация *Raecilomyces* с другим плесневым грибом (микст-ИМ): *Aspergillus fumigatus* (n=1), *Rhizopus* spp. (n=1), *Fusarium* spp. (n=1). Первая линия терапии включала вори (n=3), позаконазол (n=1), изавуконазол (n=1), липосомальный амфотерицин В в монотерапии (n=2) или в комбинации с эхинокандином (n=1). Вторую линию терапии назначали двоим пациентам: вори и вори

в комбинации с липосомальным амфотерицином В. После установления диагноза ИМ, обусловленного *Raecilomyces* spp. или микст-ИМ 6 пациентов умерли в течении 11–77 дней. Причинами смерти пациентов являлись: прогрессирование основного заболевания (n=4), первичное неприживление трансплантата (n=1), сепсис (n=1). Один пациент, получавший терапию вори, жив на протяжении более чем 8 лет. Пациент, получающий изавуконазол, жив на протяжении 45 дней и продолжает лечение.

Заключение. Инвазивные микозы, обусловленные *Raecilomyces* spp., являются крайне редкими инвазивными микозами. Встречаются у крайне иммунокомпрометированных реципиентов алло-ТГСК, преимущественно у взрослых, с частотой 0,003%. У 50% пациентов в сочетании с другими возбудителями ИМ, и поражением легких. Прогноз пациентов с инвазивными микозами, обусловленными *Raecilomyces* spp. неблагоприятный.

Н.А. Романенко, М.Н. Зенина, Е.Р. Шилова, С.С. Бессмельцев

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ

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

Введение. Анемия – это частое проявление и осложнение химиотерапии (ХТ) при злокачественных новообразованиях, включая и опухолевые заболевания лимфатической ткани, которая ухудшает общую выживаемость и качество жизни (КЖ). Для коррекции анемии используют трансфузии донорских эритроцитов (ТЭ) и препараты рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Эффективность коррекции анемии оценивают на основании изменений гематокрита и гемоглобина в периферической крови, а также газотранспортной функции крови. Однако исследованию КЖ в настоящее время не уделяется должного внимания.

Цель. Сравнить динамику качества жизни пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани в ходе коррекции анемии с помощью переливаний эритроцитов и назначения препаратов рЭПО.

Методы исследования. В исследование включены больные опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани с анемией (уровень гемоглобина менее 100 г/л), получившие не менее 2-х циклов противоопухолевой терапии, у которых причиной анемии в большинстве случаев был токсический эффект ХТ. Эффективность коррекции анемии оценивали на основании клинических, лабораторных методов (прибавка гемоглобина), а также качества жизни, оцениваемое с помощью опросника (анкеты) FACT-An. Коррекцию анемического синдрома проводили с помощью переливаний донорских эритроцитов (первая группа больных) и назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина – эпоэтин альфа (эральфон) в сочетании с препаратами парентерального железа – железа (III) гидроксид олигомальтозат – вторая группа пациентов.

Результаты исследования. В первую группу вошли больные (n=54) с тяжелой или средней степенью тяжести анемии с исходным содержанием Hb 70,0±1,6 г/л. Для коррекции анемии им назначались переливания донорских эритроцитов. После трансфузий эритроцитов (Me=3 дозы) уровень гемоглобина у них повысился до 93,1±1,2 г/л. Во вторую группу включены

пациенты (n=77) с легкой и средней степенью тяжести анемии с исходным уровнем гемоглобина 88,4±1,4 г/л. Эти больные получали лечение препаратами рекомбинантного эпоэтина альфа по 150 МЕ/кг массы тела (12 000 МЕ) подкожно 3 раза в неделю. Положительный ответ на препараты рЭПО в виде повышения уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л констатирован у 52 (67,5%) из 77 больных. При этом у больных с положительным ответом на препараты рЭПО концентрация Hb увеличилась до 123,1±2,4 г/л. Оценка КЖ у больных после переливаний донорских эритроцитов позволила выявить значительное изменение в шкалах «Физическое благополучие», «Эмоциональное благополучие», «Благополучие в повседневной жизни» и «Анемия» опросника FACT-An. На фоне проведения терапии препаратами рЭПО у пациентов также улучшилось КЖ, но статистически значимо в шкалах «Физическое благополучие» и «Анемия». При сравнительном анализе КЖ обеих групп (получавших ТЭ и рЭПО) максимальное улучшение констатировано по шкалам «Физическое благополучие» (в группе ТЭ – с 12,9±0,7 до 11,0±0,8 баллов; p<0,001, в группе рЭПО – с 11,6±0,7 до 9,6±0,7 баллов; p<0,02) и «Анемия» (в группе ТЭ – с 41,1±2,0 до 34,2±2,1 баллов; p<0,001, в группе рЭПО – с 34,5±1,7 до 30,1±1,6 баллов; p<0,001).

Заключение. Таким образом, коррекция анемии (как заметительным методом, так и с помощью патогенетического лечения) позволяет существенно увеличить содержание гемоглобина и улучшить качество жизни пациентов. Однако КЖ больных на фоне терапии препаратами рЭПО значительно лучше, чем после ТЭ в связи с тем, что терапия препаратами эритропоэтина позволяет достичь нормальной концентрации гемоглобина (> 120 г/л), а основная задача ТЭ — в короткие сроки обеспечить безопасный уровень гемоглобина (80-100 г/л). Тем не менее, оба метода коррекции анемии эффективны. Важно подчеркнуть, что терапия рЭПО может быть назначена не только для нормализации гемоглобина, но и для профилактики прогрессирования анемии, обеспечивая поддержание уровня гемоглобина в ходе противоопухолевого лечения.

Ш.Г. Сабирова

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕЗАГРЕГАЦИОННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, Ташкент

Введение. Одними из наиболее распространенных форм геморрагических диатезов (ГД) во всем мире являются тромбоци-

топатии (ТП), в частности дезагрегационные формы (ДТП) как наследственного, так и приобретенного характера. Заболевание

представляет довольно серьезную проблему для практического здравоохранения, т.к. до 80 % всех случаев кровоточивости, в том числе и неясного происхождения, у пациентов связано именно с нарушениями тромбocyтарного звена гемостаза. ТП проявляются геморрагическим синдромом характеризующимся синячковым типом кровоточивости, носовыми, десневыми кровотечениями, меноррагиями. По литературным данным ТП в 72,6% случаев являются причиной «спонтанных» носовых кровотечений и в 12% – ювенильных «дисфункциональных» маточных кровотечений.

Цель. Анализ клинических проявлений у больных с наследственной и приобретенной формой дизагрегационных тромбоцитопатий.

Материал и методы. Клиническим материалом для исследования послужили 90 больных с дизагрегационной тромбоцитопатией (ДТП), которые были подразделены на 2 подгруппы: 1-я (n=50) – пациенты с наследственной формой ДТП (НДТП (тромбастения Гланцмана)) и 2-я (n=40) – пациенты с приобретенной формой ДТП (ПДТП). Полученные данные исследований обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической изучаемых показателей и ее стандартной ошибки, с использованием критерия достоверности по Стьюденту-Фишеру. Достоверными данными считали различия, при которых значение p было равно или меньше 0,05 ($P < 0,05$).

Результаты. Клинические исследования, проведенные у 90 больных с дизагрегационной тромбоцитопатией (ДТП) выявило некоторые особенности. При этом среди обследованных групп

больные женского пола составили 66,7%, а мужского – 33,3%. Полученные данные показали, что чаще всего ДТП проявляется носовым кровотечением, которое выявлялось в 42,2% случаях. Вместе с этим, кожный симптом в виде петехии отмечался у 27,8% пациентов, десневое кровотечение и меноррагии наблюдались у 17,8% и 11,1%, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 1,1% обследованных больных ДТП. Сравнительный анализ частоты клинических симптомов между группами НДТП и ПДТП показал их выраженность у больных с наследственной формой заболевания. Так, в группе больных НДТП частота встречаемости петехиальных высыпаний составила 20,0%, носовое кровотечение – 41,2%, десневое кровотечение – 42,9%, меноррагии – 14,0%, кровотечения из ЖКТ – 2,4%, при этом у больных ПДТП в сравнении с подгруппой НДТП частота петехиальных высыпаний и носовое кровотечение отмечались чаще в 1,9 и 1,0 раз, тогда как, десневое кровотечение и меноррагии наблюдались реже в 1,8 и 2 раза соответственно. Кровотечения из ЖКТ в этой группе практически не наблюдались. Таким образом, на основании общего клинического обследования, установлена частая регистрация ДТП у взрослых в возрасте от 18 до 44 лет (71,1%). Заболевание в основном проявляется носовым кровотечением (42,0%) и петехиальной сыпью на кожных покровах (28,0%).

Выводы. Клинические исследования показали, что основными симптомами геморрагических проявлений при дизагрегационных тромбоцитопатиях, независимо от формы заболевания, являются носовые кровотечения и кожные геморрагии.

Ш.Г. Сабирова, К.Т. Бобоев

ОЦЕНКА РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS2243093 ГЕНА НРА 2 В РАЗВИТИИ ДЕЗАГРЕГАЦИОННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Ташкентская медицинская академия, Ташкент

Введение. Тромбоцитопатии (ТП) - группа заболеваний, характеризующиеся качественной неполноценностью и нарушением функции тромбоцитов. Кровоточивость неясного генеза во многих случаях связана именно с ТП, наблюдающаяся в практике врачей всех специальностей, и, в связи с несвоевременной и точной диагностикой, пациенты с ТП, часто получают лечение у непрофильных врачей (ЛОР, гинекологи и др.). В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение различных аспектов механизмов развития и формирования ТП. Однако, несмотря на достигнутые успехи в этой области, многие их стороны, в частности при дизагрегационных формах тромбоцитопатий (ДТП) (вклад молекулярно-генетических полиморфизмов в развитие заболевания), до настоящего времени остаются до конца не изученными. Вместе с тем, существующие данные по изучению генетических особенностей при дизагрегационных ТП в доступной литературе довольно скудны. Тогда как, для лучшего понимания патогенеза ДТП, чрезвычайно важно изучить вклад генетических полиморфизмов в механизмы формирования заболевания.

Цель. Изучение роли генетического полиморфизма rs2243093 гена НРА 2 в развитии дизагрегационных тромбоцитопатий (ДТП).

Материал и методы. Детекция генетического полиморфизма rs2243093 гена НРА 2 проведена у 71 больного узбекской национальности с клинически и лабораторно установленной ДТП (наследственная дизагрегационная ТП, n=39 и приобретенная дизагрегационная ТП, n=32). Контрольную группу составили 48 здоровых неродственных лиц узбекской национальности без патологии гемостаза. Тестирование проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Bio systems» 2720 (США) с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ ре-

зультатов проведен с использованием пакета статистических программ «Open Epi, Version 9.3».

Результаты. Анализ изучения распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2243093 гена НРА 2 в общей группе больных показал, что в основной группе больных и у условно-здоровых лиц доля благоприятного аллеля Т регистрировалась почти одинаково (91,5% против 93,7%). В то же время частота неблагоприятного аллеля С в исследуемых группах также мало отличалась (8,5% против 6,3%). Так, дикий и гетерозиготный генотипы Т/Т и Т/С в группе больных составили 83,1% и 16,9%, соответственно, а в контрольной группе 87,5% и 12,5%, соответственно, при этом носительство мутантного генотипа С/С как в группе больных ДТП, так и в контрольной группе не определялось. Далее нами проведен анализ различий в распределении частот аллелей и генотипов, который показал, что частота неблагоприятного аллеля С в основной группе больных в 1,38 раз превышала частоту в контрольной группе ($\chi^2=0,40$; $P=0,53$; $OR=1,38$; 95% CI:0,50-3,83), тогда как доля гетерозиготного генотипа Т/С у больных ДТП в сравнении с контролем была выше в 2,1 раза ($\chi^2=1,69$; $P=0,19$; $OR=2,1$; 95% CI:0,68-6,53). Таким образом, полученные результаты проведенного исследования по изучению особенностей распределения частот аллелей и генотипов генетического полиморфизма НРА 2 (rs 2243093) у больных ДТП и условно здоровых лиц узбекской национальности показало отсутствие статистически значимой ассоциации неблагоприятных аллелей С ($\chi^2=1,53$; $P=0,22$ и $\chi^2=4,18$; $P=0,04$) и генотипа Т/С ($\chi^2=1,69$; $P=0,19$ и $\chi^2=0,19$; $P=0,66$) с повышенным риском развития наследственной и приобретенной форм ДТП.

Выводы. Генетический полиморфизм НРА 2 (rs 2243093) у больных ДТП узбекской национальности не ассоциируется с повышенным риском развития наследственной и приобретенной форм заболевания.

В.В. Саломашкина¹, О.С. Пшеничникова¹, Ф.Г. Перина², В.Л. Сурин¹
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ А В РОССИИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Введение. Гемофилия А (ГА) – распространенное X-сцепленное генетическое заболевание (около 1 на 5000 мужчин), обусловленное отсутствием или дефектами фактора свертываемости крови FVIII, кодируемого геном F8. Генетические нарушения, приводящие к ГА, в большинстве своем уникальны за исключением двух часто повторяющихся инверсий в области интронов 22 (inv22) и 1 (inv1), обуславливающих около 50% и 5% случаев тяжелой ГА, соответственно.

Цель. Определение спектра мутаций в гене F8, характерного для больных ГА в России, и оптимизация на его основе алгоритма молекулярной диагностики этого заболевания.

Материалы и методы. Материал от больных ГА и представителей их семей был собран в рамках многолетней работы по молекулярной диагностике ГА в России. Тотальную ДНК выделяли из цельной крови и сухих пятен крови с помощью фенол-хлороформного метода. При поиске мутаций в гене F8 у больных с тяжелой формой ГА сначала проверяли наличие инверсий inv22 и inv1, после чего для тех, у кого они не были выявлены, проводили секвенирование по методу Сэнгера всех экзонов и экзон-интронных сочленений гена F8. У пациентов со средней и легкой формами ГА сразу начинали поиск мутаций секвенированием. Протяженные делеции определяли по устойчивому отсутствию амплификации отдельных экзонов при успешной амплификации других.

Результаты. В исследование были включены 275 семей, затронутых ГА. Семьи были представлены пробандами (250), облигатными носителями заболевания в случаях, когда материал от пробандов был недоступен (21), а также в четырех случаях – женщинами, больными ГА. Форма ГА была известна для 249 семей, большинство из них имело тяжелую форму ГА (N=220, 88%), в то время как больных с легкой и средней формами было значительно меньше (N=6 (3%) и N=23 (9%), соответственно). В 84 случаях (30% выборки) было известно о наличии семейной истории ГА, в остальных случаях данных о других больных ГА в составе семьи не было. Для 270 пациентов из 275 нам удалось выявить нарушения в гене F8, оставшиеся пять пациентов страдали тяжелой формой ГА, однако секвенирование всех функционально значимых участков гена F8 не выявило никаких отклонений от нормы; также у них не были обнаружены inv22 и inv1. Таким образом, согласно нашим данным, сочетание проверки на inv22 и inv1 с секвенированием по методу Сэнгера

позволяет успешно идентифицировать генное нарушение в 98% случаев ГА. В тех случаях, когда нарушение не было выявлено, ГА может вызываться глубокими интронными мутациями, нестандартными инверсиями и дупликациями фрагментов гена. В исследованной выборке пациентов было выявлено 137 случаев inv22; для 123 из них установлена тяжелая форма ГА, т.е. частота inv22 составила 56% от числа случаев тяжелой ГА в выборке, что соответствует литературным данным. Было выявлено 9 случаев inv1 и 3 случая inv1, сопряженной с делецией или дупликацией прилежащих регионов. Помимо частых инверсий, выявлено 96 различных генетических нарушений, 90 из них представляли собой точечные дефекты (миссенс-мутации, микроделеции, микроинсерции, indel варианты), 61 из которых не были ранее описаны в мировой литературе. Также выявлено пять больших делеций (1,8% от общей выборки или 2,3% от числа больных с тяжелой ГА) с удалением от одного до восьми экзонов; в трех случаях из пяти в формирование делеции был вовлечен интрон 6, в двух оставшихся – интрон 22. У одного из пациентов было выявлено генетическое нарушение неясной природы, включающее разрыв в экзоне 14; возможно, имела место крупная инверсия. Только 12 мутаций, помимо частых инверсий, встречались более одного раза, остальные нарушения были уникальны. У семи из восьми пациентов из Свердловской области с легкой формой ГА была выявлена замена p.His634Arg в экзоне 12, уникальная для этого региона. Также несколько раз встретились инсерции и делеции нуклеотидов в составе полиадениновых трактов в экзоне 14, найденные суммарно в 10 семьях. Из четырех женщин, имевших клинические проявления ГА, в трех случаях нам удалось выявить мутацию в сочетании с асимметричной инактивацией X-хромосомы. В одном случае были выявлены две мутации.

Выводы. Определенные нами частоты встречаемости инверсий inv22 и inv1 соответствуют описанным для других популяций. Частота мутаций, не выявляемых сочетанием поиска inv22 и inv1 и секвенированием по Сэнгеру составляет 2%. Частота больших делеций среди больных с тяжелой формой ГА также составляет около 2%. Для пациентов с легкой формой ГА, происходящих из Уральского региона, секвенирование экзона 12 представляется целесообразным первым шагом.

С. И. Сафцуллина, Н. Г. Евтюгина, И. А. Андрианова, Р. Р. Хисматуллин, О. А. Кравцова, А. И. Хабирова, А. Г. Даминова, А. Д. Пешкова, Р. И. Литвинов

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МУТАЦИИ ГЕНА MYN9, СВЯЗАННОЙ С НАРУШЕНИЕМ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

ФГАОУВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань

Введение. Мутации в гене MYN9, кодирующего субъединицу немышечного миозина IIA, нарушают динамику цитоскелета в мегакариocyтах, вызывая макротромбоцитопению, часто с кровотечением, механизм которого связан с тромбоцитами, но до конца не ясен.

Цель. Изучить структуру и функциональное состояние тромбоцитов у членов семьи с документированной мутацией гена MYN9.

Методы. Обследованы пробанд, ее сестра и их мать с признаками семейной макротромбоцитопении и геморрагического синдрома. Гематологическое обследование включало ОАК, мазок крови, проточную цитометрию тромбоцитов (экспрессия

P-селектина и активного интегринa αIIbβ3 до и после TRAP-индуцированной активации), кинетику ретракции сгустков крови, а также сканирующую и трансмиссионную электронную микроскопию тромбоцитов. Генетический анализ основан на секвенировании экзонов гена MYN9.

Результаты. Несмотря на тромбоцитопению (36x 10⁹/л у пробанда, 55x 10⁹/л у сестры, 83x 10⁹/л у матери), на момент обследования ни у кого из пациенток не было кровоточивости, хотя в анамнезе были обильные менструации, спонтанные экхимозы и послеродовые кровотечения. В мазках периферической крови обследованных присутствовали тромбоциты большого и гигантского размеров. В единичных сегментоядерных

клетках встречались пенистость и базофилия цитоплазмы, а также светло-голубые цитоплазматические включения веретеновидной или неправильной формы, часто прилегающие к мембране клетки (тельца Деле). Семейная макротромбоцитопения в сочетании с цитоплазматическими включениями в лейкоцитах типичны для дефектов гена МҮН9 и послужили основанием для молекулярно-генетического исследования. Обнаружена гетерозиготная мутация R1933X в гене МҮН9, характерная для аномалии Мэя-Хегглина или синдрома Себастьяна. Степень контракции сгустков крови была умеренно сниженной у пробанда и ее сестры и нормальной у матери. Проточная цитометрия выявила фоновую активацию нестимулированных тромбоцитов у всех пациенток, выявленную по аномально высокой экспрессии Р-селектина и активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. После стимуляции, наоборот, доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, у пробанда и ее сестры была ниже, чем в контроле, что указывает

на частичную рефрактерность, или сниженную реактивность, тромбоцитов. Электронная микроскопия выявила увеличение размера тромбоцитов у обследованных пациенток и выраженные ультраструктурные изменения, такие как множественные филоподии и расширение открытой канальцевой системы, со-державшей нитевидные и везикулярные включения.

Выводы. Мутация гена МҮН9, даже гетерозиготная, связана не только с тромбоцитопенией, но и с качественными структурно-функциональными дефектами тромбоцитов. Признаки фоновой активации тромбоцитов парадоксальным образом сочетаются с их частичной рефрактерностью, а также с нарушением контракции сгустков крови, что может способствовать кровоточивости при заболеваниях, ассоциированных с мутацией гена МҮН9. Обследование проведено с информированного согласия обследованных и разрешения Этического комитета КФУ.

Д.С. Селиванова, Е.Ю. Демидова, В.В. Саломашкина, Н.В. Цветаева, А.Л. Меликян, В.Л. Сурин

СПЕКТР АНОМАЛЬНЫХ ГЕМОГЛОБИНОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Наследственные гемоглобинопатии являются наиболее распространенными моногенными заболеваниями во всем мире. Они чаще встречаются в странах Средиземноморья, Передней и Юго-Восточной Азии, Африки, что, как считается, исторически сопряжено с распространением малярии в этих регионах. Однако в связи активными процессами миграции населения патологии гемоглобина распространились во всем мире, в частности в России. Аномальные гемоглобины являются одной из форм гемоглобинопатий и возникают в результате мутаций в генах разных цепей глобина (HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2, HBD). Вследствие мутации изменяется стабильность гемоглобина (Hb) и/или его сродство к кислороду, а также его электрофоретическая подвижность из-за видоизмененной структуры белка.

Цель. Описать спектр мутаций, приводящих к возникновению аномальных гемоглобинов, у пациентов разной этнической принадлежности.

Материалы и методы. В лаборатории генной инженерии ФГБУ «НМИЦ гематологии» за период с 1999 по 2022 гг. были выявлены 758 неродственных пациентов с дефектами глобиновых генов. Мутации, приводящие к образованию аномальных гемоглобинов, были найдены у 63 из них, у остальных мутации обуславливали талассемию. Пациенты – носители аномального гемоглобина этнически происходили из России, стран Закавказья и Средней Азии. Также были обследованы единичные представители Юго-Восточной Азии и Африканского континента. Работа проводилась на ДНК, выделенной и клеток периферической крови. Секвенирование ключевых участков генов HBA1, HBA2, HBB осуществлялось по методу Сэнгера.

Результаты. Были выявлены 28 разных мутаций, приводящих к образованию аномальных глобинов. Из них 26 локализованы в гене бета-глобина (HBB), одна – в гене альфа-глобина (HBA2), еще одна является крупной делецией, элиминирующей гены HBB и HBD, в результате чего образуется гибридный (химерный) вариант глобина (Hb Lepore). Одна треть пациентов (31,7%) являлись носителями гемоглобина S, обуславливающего развитие серповидноклеточной анемии. Данный вариант Hb - HbS (p.Glu6Val) – встречался в гетерозиготной форме (8), в гомозиготной форме (3), в сочетании с бета-талассемическими мутациями (7), а также в сочетании с другим аномальным Hb – Hb D-Los Angeles (p.Glu121Gln) (2). Носителями гемоглобина S предсказуемо были выходцы из африканских стран, но большинство

пациентов с этой патологией в изучаемой группе являлись представителями кавказских народов (азербайджанцы, народы Дагестана, чеченцы и др.). Второе место по частоте встречаемости принадлежало гемоглобинам Hb Monroe (p.Arg30Thr) и Hb D-Los Angeles (по 9.5% соответственно). Один из носителей Hb Monroe был также носителем Hb Knossos (p.Ala27Ser). И как было упомянуто выше, два пациента сочетали в себе Hb D-Los Angeles и Hb S. Оба эти пациента имели азербайджанские корни. Аномальный гемоглобин E (p.Glu26Lys) идентифицирован у 5 пациентов (7,9%). Только один из них был гетерозиготным носителем мутации (из России), двое были гомозиготными носителями, а ещё двое представляли собой компаунды Hb E и бета-талассемических мутаций. Последние 4 больных происходили из стран Азии (Тайланд, Афганистан, Таджикистан, Вьетнам). Мутации, приводящие к образованию Hb Köln (p.Val98Met) и Hb Hasharon (HBA2: p.Asp47His), встретились по три раза. Гемоглобин Hasharon был единственным аномальным Hb, обусловленным мутацией в гене альфа-глобина. По имени ourselves данным, Hb Hasharon распространен среди евреев Ашкенази. Аномальный гемоглобин Hb Showa-Yakushiji (p.Leu110Pro) был обнаружен у двух пациентов с Кавказа. Двадцать один вариант гемоглобина отмечен единожды в представленной когорте больных. Две модификации бета-глобина – p.Thr50Ile и p.31_37delLeu-Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Tyr ранее в мировой популяции не встречались. Интересен случай обнаружения мутации HBB: p.Leu141Arg (Hb Olmsted) у мальчика из грузинской семьи. Его родители не являлись носителями мутации, то есть она возникла у ребенка de novo. Аналогичные случаи для этого и некоторых других аномальных гемоглобинов были описаны ранее.

Выводы. Выявленный в данном исследовании спектр аномальных гемоглобинов представлен 53-мя различными вариантами. Нуклеотидные замены, вызывающие аномальные гемоглобины, встретились как в гетерозиготной форме, так и в гомозиготной, а также в сочетании с талассемическими мутациями, что более характерно для регионов «эндемичных» по талассемии. Наиболее распространенным вариантом аномального гемоглобина оказался Hb S, среди населения России он особенно часто встречается у кавказских народов. Аномальный гемоглобин E характерен для выходцев из азиатских государств. Описан случай возникновения de novo гемоглобина Olmsted, а также два новых аномальных Hb.

С.П. Свитина, Ю.С. Дрижун, Ж.Ю. Сидорова, И.И. Кострома, С.В. Грицаев, С.И. Капустин

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО И МЕТИОНИНОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЦИКЛОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

Введение. Множественная миелома (ММ) — распространенная форма гемобластозов, которая характеризуется неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток, продуцирующих патологический иммуноглобулин. Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) не утратила свое место в лечении больных ММ, а поиски новых прогностических критериев её эффективности, безусловно, представляют немалый интерес для исследователей. Мутации в генах ферментов фолатного и метионинового метаболических циклов способствуют формированию дефицита метаболически активных форм фолиевой кислоты, блокируют превращение гомоцистеина в метионин, тем самым вызывая накопление гомоцистеина в организме. Высокий уровень этого метаболита приводит к окислительному стрессу. В то же время, накопление гомоцистеина способствует повышению уровня некоторых цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 6 и 1 β (ИЛ6 и ИЛ1 β). На сегодняшний день значение цитокинов в регуляции гемопоэза и иммунного ответа при ММ сложно переоценить. Повышенная продукция ИЛ1 β влияет на диссеминацию опухолевых клеток и их контакт с клетками стромы, сосудами, в то время как высокий уровень интерлейкина 6 выявляется при прогрессии заболевания. Последний действует как фактор роста для многих клеточных линий миеломы, способствует пролиферации и выживанию плазматических клеток. Более высокий уровень ИЛ6 связывают с поздней стадией заболевания и менее благоприятным прогнозом.

Цель. Изучить взаимосвязь частоты встречаемости (ЧВ) аллелей и генотипов основных ферментов фолатного и метионинового метаболических циклов с выбранным критерием эффективности аутоТГСК у больных ММ.

Материалы и методы. Было обследовано 68 больных ММ (28 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 38 до 69 лет, всем пациентам была проведена аутоТГСК. В зависимости от количества

CD34+ клеток, заготовленных в день первого сеанса лейкоцитафереза, пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 39 пациентов с количеством клеток выше субоптимального (для проведения аутоТГСК) уровня: 2,5x10⁶/кг. Вторая группа включала в себя 29 больных, у которых число заготовленных клеток было ниже 2,5x10⁶/кг. Идентификацию полиморфизма генов метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR, C677T и A1298C), метионин синтазы (MS, A2756G), редуктазы метионин синтазы (MTRR, A66G) и метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (MTHFD, G1958A) осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism 5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера.

Результаты. В первой группе среди пациентов с «нормальным» генотипом 677CC гена MTHFR был обнаружен лишь 1 пациент с «мутантным» генотипом 66GG гена MTRR, тогда как, в соответствующей группе у пациентов с низким количеством CD34+ клеток доля носителей мутантного генотипа 66GG гена MTRR была значительно выше (5,9% против 31,3% соответственно, OR=7,3; 95%CI: 0,7-71; p=0,085). Кроме того, в группе больных с количеством клеток ниже субоптимального уровня зафиксировано двукратное увеличение ЧВ «мутантного» генотипа 677TT гена MTHFR (10,3% против 5,1% в группе с количеством CD34+ клеток выше 2,5x10⁶/кг; OR=2,13; 95%CI: 0,3-13,7; p=0,16).

Выводы. Аллельный полиморфизм генов MTHFR (C677T) и MTRR (A66G) может оказывать влияние на эффективность заготовки CD34+ клеток в результате первого сеанса лейкоцитафереза. Для уточнения значимости вариантов указанных генов в прогнозировании эффекта противомиеломной терапии необходимы дальнейшие исследования с расширением группы больных.

Н.Ю. Семенова¹, Н.И. Енукашвили^{1,2}, Л.А. Белик^{3,4}, А.В. Чубарь^{1,4}, О.В. Супильникова^{3,4}, И.И. Масленникова^{3,4}, Д.В. Барам¹, И.И. Кострома¹, С.В. Грицаев¹, С.С. Бессмельцев¹, С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МСК ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. Мечникова», Санкт-Петербург

³ ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

⁴ ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург

Введение. Множественная миелома (ММ) – моноклональная гаммапатия, заболеваемость которой неуклонно возрастает и, несмотря на внедрение новых лекарственных препаратов, до сих пор остается неизлечимым заболеванием. Развитие, поддержание и лекарственная устойчивость миеломных клеток в костном мозге (КМ) опосредуется их взаимодействием с микроокружением, в котором мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются ключевыми участниками как здоровой, так и малигнизированной гемопоэтической ниши. Находясь в контакте с опухолевыми клетками, МСК приобретают опухоль-ассоцииро-

ванный фенотип (ОА-МСК), позволяющий этим клеткам стимулировать пролиферацию опухолевых клеток и защищать их от действия противоопухолевых препаратов. Изучение особенностей МСК КМ позволяет расширять особенности патобиологических механизмов формирования патологического клона клеток ММ. Понимание механизмов реорганизации гемопоэтической ниши в ходе развития онкологического заболевания и после проведенного лечения необходимо для поиска новых методов предотвращения рецидивов заболевания.

Цель. Оценить морфофункциональные особенности основ-

ных компонентов гемопозитической ниши КМ, включая МСК КМ, у пациентов с ММ с различным ответом на терапию.

Материалы и методы. В исследование были включены здоровые доноры (ЗД, n=2) и пациенты с различным статусом ответа на терапию (бортезомибсодержащие индукционные схемы): полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), ответ не достигнут (НД) (n=24). Для исследования заготавливали костномозговой пунктат и трепанобиоптаты КМ. Проводили гистологические и иммуногистохимические исследования КМ. В культурах МСК, полученных из материала стерильной пункции, проводили оценку скорости пролиферации, остеогенной дифференцировки, наличия маркеров опухолевых МСК (α SMA-актин, β -галактозидаза), резистентности к бортезомибу, а также оценивали уровни транскрипции прицентромерной tandemно-повторяющейся ДНК (ТП-ДНК) – нового маркера ОА-МСК. Процесс формирования опухоль-ассоциированного фенотипа МСК имитировали в экспериментах по сокультивированию МСК и ММ-клеток клеточной линии RPMI8226 с бортезомибом и без него. Профиль транскрипции ТП-ДНК был получен *in silico* методом анализа транскриптомных данных на уровне одной клетки. Результаты анализа *in silico* были проверены *in vitro* с помощью qPCR и *in situ* с помощью ДНК-ФНХ FISH.

Результаты. Морфологически были определены изменения сосудистого компонента гемопозитической ниши у пациентов с ЧО и НД ответом – плотность микрососудов в паренхиме КМ и, в частности, в субэндостальной зоне выше, чем в группе ЗД. Так же количество α -SMA+ клеток (маркер ОА-МСК) было значительно выше, чем в группе ЗД. В экспериментах по совместному

культивированию было показано, что МСК от пациентов, получавших бортезомиб, в культуре более эффективно защищали опухолевые ММ-клетки от воздействия препарата, чем МСК из группы ЗД. Культуры клеток МСК, полученные из образцов пациентов ЧО и НД групп, различались по своим функциональным свойствам. Все МСК группы НД и 62,5% МСК группы ЧО имели более низкую способность к пролиферации, чем МСК группы ЗД. Остеогенный потенциал уменьшился, в то время как проявление маркеров ОА-МСК увеличилось в порядке ЗД \leq ЧО \leq НД. Анализ транскриптома выявил активацию транскрипции ТП-ДНК в клетках негемопозитического происхождения из КМ пациентов группы НД. В срезах трепанобиоптатов транскрипты HS2/HS3 были обнаружены в α SMA+ МСК, но не в опухолевых клетках. По результатам qPCR самый высокий уровень транскрипции наблюдался в МСК группы НД. Транскрипция HS2/HS3 не была обнаружена у МСК группы ЗД, если только они не были совместно культивированы с опухолевыми клетками ММ и не приобрели опухоль-ассоциированный фенотип.

Выводы. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что компоненты гемопозитической ниши КМ больных ММ претерпевают морфофункциональные и генетические изменения, которые остаются после бортезомибсодержащих схем терапии, и в комплексе сильнее выражены у пациентов с худшим ответом.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект 15.BRC.21.0011, Соглашение № 075-15-2021-1063).

Ж.Ю. Сидорова, С.П. Свитина, Ю.С. Дрижун, И.И. Кострома, С.В. Грицаев, С.И. Капустин

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ GSTM1, GSTT1 И ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

Введение. Цитокины и цитокиновые рецепторы являются важными регуляторами кроветворения. Сверхэкспрессия цитокинов наблюдается при миелоидных заболеваниях, таких как миелодиспластический синдром (МДС). Глутатион S-трансферазы (GST) модулируют эффекты воздействия различных цитотоксических и генотоксических агентов, в том числе связанных с повышенным риском развития МДС. Полиморфизмы в канцероген-метаболизирующих генах могут влиять на активность ферментов и впоследствии влиять на активацию канцерогенов.

Цель. Целью данного исследования была оценка особенностей распределения аллелей и генотипов генов GSTM1, GSTT1 и цитокинов IL-6, IL-1 β у пациентов с МДС.

Материалы и методы. Тридцать девять пациентов с МДС (17 мужчин и 22 женщины, средний возраст 62,4 года) и 150 доноров (контрольная группа КГ, 102 мужчины и 48 женщин, средний возраст 52,1 года) из Северо-Западного региона России были генотипированы по полиморфизмам GSTM1, GSTT1, IL-6 G174C, IL-1 β T31C методом ПЦР и ПЦР-ПДРФ. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами пациентов и КГ оценивались точным тестом Фишера с вычислением соотношений шансов (OR), их 95% доверительных интервалов (CI) и р-значений.

Результаты. Частоты нулевых аллелей GSTM1 и GSTT1 незначительно различались как у пациентов с МДС, так и в кон-

трольной группе. При этом, одновременное наличие аллеля IL-6 174C и нулевого аллеля GSTM1 достоверно чаще выявлялось в мужской группе МДС по сравнению с мужчинами КГ (58,8% против 26,4%, OR=3,9, 95% CI: 1,4-11,5, p=0,011), в то время как у пациентов с МДС женского пола не было выявлено отличий от женской КГ (36,3%, против 33,3% соответственно). Частота аллеля IL-1 β 31C у пациентов с нулевым аллелем GSTM1 была почти в 2 раза выше, чем в КГ (41% против 23,3% соответственно, OR=2,3, 95% CI: 1,1-4,8, p=0,04). Интересно, что аллель IL-1 β 31C наблюдался в 5,5 раз выше в КГ мужчин по сравнению с мужчинами в группе МДС с нормальным аллелем GSTM1 (33,3% против 5,9%, OR=8,0, 95% CI: 1,0-63,0, p=0,022). В группе пациентов мужского пола с МДС и генотипом IL-6 174CC носительство нулевого аллеля GSTT1 было обнаружено чаще, чем в такой же группе доноров (КГ) (11,8% против 1%, OR=13,0 95% CI: 1,1-157, p=0,053 соответственно). Генотип IL-1 β 31CT в присутствии нормального аллеля GSTT1 достоверно чаще встречался в женской группе МДС пациентов по сравнению с группой женщин КГ (50% против 22,9%, OR=3,4, 95% CI: 1,1-9,8, p=0,03).

Выводы. Мы считаем, что распределение аллелей и генотипов генов GSTM1, GSTT1 и цитокинов IL-6, IL-1 β у пациентов с МДС является многофакторным и требует дальнейшего изучения для выявления факторов риска развития заболевания и объяснения причин их возникновения.

П.С. Смирнов, Н.А. Воробьева

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННОГО ЭТНОСА АРКТИКИ

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, Минздрав РФ, Архангельск

Введение. Система свертывания — одна из основополагающих систем организма, так как ее функция состоит в поддержании постоянного состояния крови путем баланса систем свертывания, противосвертывания и тромболитика. Тромбин — один из основных ферментов системы гемостаза, так как согласно клеточной модели именно образованием тромбина заканчивается первая фаза образования фибринового сгустка — инициация. Соответственно, измерение кинетики тромбина позволяет комплексно оценить состояние системы свертывания и выявить нарушение. Патология сердечно-сосудистой системы занимает первое место по смертности как во всем мире, так и в Российской Федерации, и нарушения в системе свертывания играют не последнюю роль в развитии патологий кровообращения, так как способны вызывать такие серьезные и зачастую жизнеугрожающие случаи как тромбоз, тромбоэмболия, геморрагические синдромы и так далее. Коренное население высоких широт более подвержено риску развития патологии системы гемостаза, существует ряд исследований, свидетельствующих о нарушении системы свертывания данного этноса. Проведение теста генерации тромбина позволяет выявить эти нарушения и предотвратить развитие серьезных патологий и летальных исходов.

Цель. Анализ кинетики тромбина у коренного этноса Крайнего Севера.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 41 человек из числа коренного населения (ненецкий этнос) острова Вайгач, предоставивших добровольное согласие, прошедших анкетирование, отрицающих прием биологически активных добавок, лекарственных форм витаминов и лекарственных

препаратов, непосредственно влияющих на систему гемостаза. Тест генерации тромбина проводился на автоматическом анализаторе Severon-alpha TGA, статистическая обработка данных осуществлялась программой Stata 14.2.

Результаты исследования. В результате статистической обработки информации были выявлены следующие наблюдения. Показатель tLag (время инициации свертывания в минутах) в выборке ненцев в единичных случаях проявляет себя как выше, так и ниже референсного интервала, однако отклонения не являются статистически значимыми и центр распределения находится в пределах физиологической нормы ($W=347$, $Z=-1,082$, $p=0,2792$). Кроме того, показатель tPeak (время достижения пиковой концентрации тромбина в минуту) также имеет случай отклонения от референсного интервала, но значимых нарушений выявлено не было. При анализе показателей ETP (эндогенный тромбиновый потенциал, нмоль х мин) и Peak (максимальная концентрация тромбина, нмоль) были выявлены значительные превышения физиологической нормы, что позволяет говорить о наличии состояния тромбинемии, свидетельствующей о повышенной готовности системы гемостаза к свертыванию у коренного народа Арктики.

Выводы. Тест генерации тромбина, как интегральный метод оценки системы гемостаза, указывает на повышенную генерацию тромбина в популяции коренного населения Крайнего Севера, что может привести к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и увеличению риска развития тромбозов. Данный эффект может быть объяснен как генетическими полиморфизмами в структуре системы свертывания у коренного этноса, так и особенностями условий проживания.

М.В. Смольникова, Е.В. Бутина, А.В. Йовдий, Н.А. Зорина

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДОНОРСКОГО ХИМЕРИЗМА, ОПРЕДЕЛЯЕМОГО ПО АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Кондиционирование перед трансплантацией костного мозга – важнейший этап подготовки пациента к трансфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), заключающийся в проведении интенсивной противоопухолевой (химио- и лучевой) терапии, направленной на эрадикацию опухоли, создание нового плацдарма кроветворения и оптимальных условий для приживления и функционирования трансплантата.

Цель. Оценить влияние режимов кондиционирования на время возникновения донорского химеризма, определяемого по антигенам эритроцитов.

Материалы и методы. В исследование вошли 57 пациентов гематологической клиники ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (27 женщин и 30 мужчин), перенесших аллоТГСК в 2013-2021 гг. Возраст больных – от 3 до 60 лет (медиана возраста 34 года). У 42 пациентов диагностирован острый лейкоз (22 – острый миелобластный лейкоз, 14 – острый лимфобластный лейкоз, 6 – острый миеломоноцитарный лейкоз), у 8 больных – лимфопролиферативные заболевания (1 – хронический лимфолейкоз, 6 – лимфома Ходжкина, 1 – неходжкинская лимфома), у 4 – апластическая анемия, у 3 – миелолиферативные заболевания (2 – хронический миелолейкоз, 1 – остео-

миелофиброз). Перед аллоТГСК 25 пациентов (43,9%) получили миелоаблативную схему кондиционирования (МАК), 32 пациентам (56,1%) применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (RIC). Проанализировано влияние предтрансплантационной подготовки больных (MAC и RIC) на время появления в периферической крови пациента донорских эритроцитов. Донорский химеризм оценивали на основании исследования антигенов эритроцитов у доноров и реципиентов методом агглютинации в геле с применением реактивов и оборудования производства Bio-Rad, США. Достоверность показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. После аллоТГСК у пациентов, которым проводилась схема МАК, время первого появления донорского химеризма составило от 11 до 201 дня (Me 20 дней), 50% донорского химеризма – от 31 до 227 (Me 53 дней), 100% донорского химеризма – от 70 до 278 (Me 143 дней), что было сопоставимо с соответствующими периодами у больных, получивших RIC: от 12 до 56 дней (Me 20 дней), от 19 до 142 (Me 45 день) и от 44 до 316 (Me 120 дней) соответственно. Статистически значимых различий в периодах возникновения донорского химеризма

не наблюдалось ($p > 0,05$).

Выводы. Не установлено достоверных различий в скорости формирования донорского химеризма, определяемого по

антигенам эритроцитов, у пациентов с MAC и RIC режимами кондиционирования.

В.Е. Солдатенков, О.В. Солдатенкова, К.А. Комиссаров, В.В. Бураков, Н.Б. Салтыкова, Л.П. Папаян, Н.Н. Силина, С.И. Капустин, О.А. Смирнова, А.Г. Титов

ПРОВЕДЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЭМИЦИЗУМАБОМ

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

Введение. В настоящее время разрабатываются и вводятся в клиническую практику новые методы терапии гемофилии. Одним из направлений является нефакторная терапия. В Российской Федерации зарегистрирован Эмицизумаб (Гемлибра) – препарат биспецифичных гуманизованных моноклональных антител на основе иммуноглобулина G4, который связывает активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII, необходимого для эффективного гемостаза. Эмицизумаб может вводиться для профилактики в плановом порядке, подкожно, с периодичностью от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 недели. При этом ранняя терапия при травмах или геморрагических проявлениях осуществляется при помощи внутривенного введения концентрата фактора VIII. Особенности ведения пациентов, получающих эмицизумаб, в периоперационном периоде недостаточно изучены на данный момент.

Цель. Изучить возможности проведения малых хирургических операций и потребность в введениях препаратов факторов свертывания в периоперационном периоде у пациентов с гемофилией А, находящихся на терапии эмицизумабом.

Материалы и методы. Изучены ретроспективно истории болезни 5 пациентов с гемофилией А, находившихся на стационарном лечении в клиническом отделении хирургической гематологии РосНИИГТ в 2019-2021 г, получавших эмицизумаб. Из них: 3 пациента с ингибиторной формой гемофилии А; 4 пациента с тяжелой формой гемофилии (минимальная зарегистрированная активность FVIII <1%), 1 пациент со среднетяжелой формой гемофилии (минимальная зарегистрированная

активность FVIII=2%). Во время госпитализации пациентам проводились малые хирургические вмешательства (пункции голеностопных, локтевых, коленных, плечевых суставов с внутрисуставным введением гиалуроната натрия и дипроспана). Дополнительные переливания препарата FVIII проводились при признаках нарастающего гемартроза.

Результаты. Всего пациентам было выполнено 42 пункции суставов. Из них: левого плечевого сустава – 1 (2,38%), правого локтевого сустава – 3 (7,14%), правого коленного сустава – 5 (11,9%), левого коленного сустава – 15 (35,71%), правого голеностопного сустава – 4 (9,52%), левого голеностопного сустава – 14 (33,3%). Раннее послеоперационное кровотечение (гемартроз) развилось в 1 случае у 1 пациента с тяжелой формой гемофилии, было купировано переливанием препарата FVIII в объеме лечебной дозы. В другую госпитализацию этому же пациенту потребовалось повторное переливание препарата фактора VIII (через 48 часов после пункции в объеме профилактической дозы). В остальных случаях (4 пациента) дополнительных введений препаратов факторов свертывания не потребовалось, пациентам вводился эмицизумаб по индивидуальной схеме.

Выводы. Терапия эмицизумабом эффективна у пациентов с тяжелой и/или ингибиторной формой гемофилии А. Эмицизумаб в качестве монотерапии для обеспечения периоперационной профилактики геморрагических осложнений при малых хирургических вмешательствах в большинстве случаев позволяет обходиться без дополнительных введений препаратов факторов свертывания.

В.Е. Солдатенков, О.В. Солдатенкова, К.А. Комиссаров, В.В. Бураков, Н.Б. Салтыкова, Л.П. Папаян, Н.Н. Силина, С.И. Капустин, О.А. Смирнова, А.Г. Титов

ОПЫТ МАЛЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЭФМОРОКТОКОГОМ АЛЬФА

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

Введение. Одним из новых перспективных направлений в терапии гемофилии является применение препаратов факторов свертывания крови с пролонгированным периодом полувыведения. У данных препаратов предполагается более длительное сохранение высокой плазматической концентрации фактора VIII. Соответственно режим профилактических введений и периоперационной профилактики при использовании данных препаратов должен быть скорректирован. Возможность менее частого введения данного препарата привлекательна, так как повышает комплаентность пациентов и позволяет дольше сохранять комфортный венозный доступ.

Цель. Исследовать возможности проведения малых хирургических операций и особенности динамики активности FVIII и индекса АПТВ при периоперационном применении препарата фактора VIII с пролонгированным периодом полувыведения

Материалы и методы. В 2022 году в клиническом отделении хирургической гематологии РосНИИГТ проведено лечение 2 пациентов с тяжелой формой гемофилии А, получающих эфморок-

токог альфа. Пациентам осуществлялись малые хирургические вмешательства (пункции суставов и внутрисуставное введение гиалуроната натрия и рифампицина). За 1 час до операции выполнялось введение эфмороктокога альфа в лечебной дозе (50 МЕ/кг). Выполнялась коагулограмма до введения и через 1 час после введения. Введение препарата фактора VIII выполнялось в послеоперационном периоде по результатам контроля активности FVIII и индекса АПТВ.

Результаты. Максимальное время без дополнительных введений фактора VIII составило 168 часов. При этом минимальная концентрация фактора VIII составила 2,6%, максимальный индекс АПТВ 2,81. При введении эфмороктокога альфа три раза в неделю концентрация фактора VIII не опускалась ниже 7,1%. Всего было проведено 9 пункций суставов с внутрисуставным введением препаратов. Из них: правого коленного сустава – 3, левого коленного сустава – 3, правого голеностопного сустава – 3. Ни один пациент не потребовал дополнительного введения в день оперативного вмешательства. Геморрагических проявле-

ний у пациентов не отмечалось на всем протяжении стационарного лечения.

Выводы. Использование рекомбинантного фактора с пролонгированным периодом полувыведения (эфмороктоког альфа) позволяет снизить частоту введений в периоперационном

периоде, при достижении и сохранении эффективного гемостаза. С другой стороны, использование эфмороктокога альфа позволяет получить более высокую концентрацию FVIII между введениями, что делает оперативное вмешательство более безопасным в плане геморрагических осложнений.

В.Е. Солдатенков, О.В. Солдатенкова, К.А. Комиссаров, В.В. Бураков, Н.Б. Салтыкова, Л.П. Папаян, Н.Н. Силина, С.И. Капустин, О.А. Смирнова, А.Г. Тутов

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИИ FV LEIDEN И МУТАЦИИ В ГЕНЕ MTHFR У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

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

Введение. Роль протромботических маркеров у пациентов с гемофилией неоднозначна. С одной стороны, прокоагулянтные изменения могут оказывать протективный эффект и улучшать клиническое течение. С другой стороны, они могут быть причиной тромботических осложнений при применении новых методов терапии гемофилии и высокодозной периоперационной профилактики концентратами факторов свёртывания. Следовательно, необходимо оценить факторы тромботического риска при выборе препарата для длительного ведения пациента с гемофилией, а также при определении тактики периоперационной профилактики геморрагических осложнений.

Цель. Изучить частоту встречаемости таких генетических маркеров тромбофилии, как мутация FV Leiden и мутация в гене MTHFR, у пациентов с гемофилией А и В и сравнить ее с аналогичным показателем в средней популяции Северо-Западного региона России.

Материалы и методы. Изучено 112 историй болезней пациентов с гемофилией, лечившихся в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии в 2020-2021 годах: 97 пациентов с гемофилией А и 15 пациентов с гемофилией В. Анализировались результаты молекулярно-генетического исследования маркеров наследственной тромбофилии.

Результаты. Частота встречаемости гетерозиготной му-

тации FV Leiden в изученной группе составила 5,36%. Разница между этим значением и частотой встречаемости в средней популяции (4,4%) статистически не значима. Разница между частотой встречаемости гетерозиготной мутации FV Leiden у пациентов с гемофилией А и у пациентов с гемофилией В статистически не значима. Частота встречаемости гетерозиготной мутации MTHFR составила 51,8%, что превосходит показатель для средней популяции (39,5%). Дальнейший статистический анализ данных показал, что эта разница статистически значима ($p=0.026503$). Частота встречаемости гомозиготной мутации в гене MTHFR составила 8,43%. Разница между данным показателем и частотой встречаемости в средней популяции (10,1%) была статистически не значима.

Выводы. Частота встречаемости мутаций FV Leiden и гомозиготной мутации MTHFR у пациентов с гемофилией статистически незначимо отличается от аналогичных показателей средней популяции Северо-Западного региона России, что означает сходные риски тромботических осложнений в условиях коррекции дефекта коагуляции. Частота встречаемости гетерозиготной мутации в гене MTHFR статистически значимо выше у пациентов с гемофилией. Требуется продолжение исследования для оценки фенотипического проявления этих генов, роли других протромботических маркеров и их вклада в клиническое течение гемофилии.

О.В. Солдатенкова, В.Е. Солдатенков, Л.П. Папаян, Н.Н. Силина, К.А. Комиссаров, С.И. Капустин, В.В. Бураков, Н.Б. Салтыкова, О.Ю. Матвиенко, О.А. Смирнова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ НАХОДКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОФИЛИЕЙ

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

Введение. На сегодняшний день роль наследственных тромбофилий в патогенезе и прогнозе тромбоза очевидна. Требуются дополнительные исследования, чтобы установить особенности клинических и лабораторных проявлений при различных вариантах тромбофилии.

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности пациентов с наследственной тромбофилией

Материалы и методы. Было изучено 164 истории болезни пациентов, проходивших лечение в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии в период 2017-2021 годов. Критерий включения в исследование: верифицированный артериальный и/или венозный тромбоз и наличие подтвержденной тромбофилии. Критерий исключения: наличие мутаций в генах JAK2, CALR, MPL. На основании молекулярно-генетического тестирования, коагулологических исследований были сформированы следующие группы пациентов (использовалась классификация тромбофилий по F.R. Rosendaal): I – изолированная мутация FV Leiden ($n=23$), II – изолированная мутация в гене протромбина G20210A ($n=8$), III – изолированный дефицит антитромбина ($n=5$), IV – изоли-

рованный дефицит протеина С ($n=1$), V – изолированный дефицит протеина С ($n=1$), VI – изолированная гиперактивность FVIII ($n=30$), VII – изолированная гипергомоцистеинемия (мутации в генах MTHFR, MTRR, подтвержденные фенотипически) ($n=14$), VIII – изолированный первичный антифосфолипидный синдром ($n=5$), VIII – комбинация трех и более маркеров тромбофилии ($n=13$), IX – комбинация двух сильных маркеров тромбофилии ($n=8$), X – комбинация маркеров сильной и умеренной тромбофилии ($n=56$). Анализировались клинические и лабораторные данные в этих группах.

Результаты. Всего было выявлено 266 маркеров сильной или умеренной тромбофилии. Наиболее часто встречались гипергомоцистеинемия (27,07%), мутация FV Leiden (23,3%) и гиперактивность FVIII (23,3%). Комбинированные тромбофилии обнаружены у 46,95% пациентов. Наиболее распространенной комбинацией тромбофилией была комбинация гипергомоцистеинемии и мутации FV Leiden (22,1%). Было обнаружено 638 пораженных сосудистых сегментов: 17,4% в артериальном русле, 82,6% - в венозном русле. Наиболее частая локализация артериального тромбоза – поверхностная бедренная артерия

(24,32%), венозного – подколенная вена и поверхностная бедренная вена (20,31% и 19,36%). Всего у пациентов было выявлено 369 тромботических эпизодов. Наиболее частым тромботическим проявлением был тромбоз глубоких вен нижних конечностей (42,8%). 21,68% тромботических событий являлись жизнеугрожающими (из них 62,5% – тромбоэмболия легочной артерии, 23,75% – острое нарушение мозгового кровообращения, 13,75% – острый инфаркт миокарда). Мутация в гене F1 была найдена у 32,93% пациентов. Гиперфибриногенемия невоспалительного генеза была выявлена у 24,39%. Частота встречаемости группы крови А (II) была в 1,42 раз выше, чем в средней популяции. Частота встречаемости группы крови В (III)

была в 1,37 раз выше, чем в средней популяции. Частота встречаемости группы крови О (I) составила 0,41 от встречаемости в средней популяции. Некоторые дебютные тромботические события имели атипичную локализацию (почечная вена, поперечный и сигмовидный синусы мозга). Средний возраст дебютного тромботического события составил 44,8 лет.

Выводы. Группы крови А (II) и В (III), а также гиперфибриногенемия могут являться дополнительными маркерами тромбозов. У молодых пациентов с тромбозом, дебютирующим в атипичной локализации, или жизнеугрожающим событием, должно проводиться тестирование на наследственную тромбофилию.

В.Г. Стуров, Ф.К. Муратова

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: УХОДИМ ОТ ПОЛИПРАГМАЗИИ

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Институт медицины и психологии
В. Зельмана, Россия;
НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан*

Введение. Проблема венозного тромбоза (ВТЭ) при беременности является весьма актуальной и глобальной проблемой современного мирового акушерства. Коварство гравидарного тромбоза состоит в высокой частоте бессимптомных и субклинических форм ВТЭ (50-80%).

Материалы и методы. Последним Европейским регламентирующим протоколом по профилактике ВТЭ при беременности является консенсус PROG-2015, ESHRAE-2018 и Национальные клинические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика ВТЭ в акушерстве и гинекологии» (2021г.).

Результаты. Согласно этим документам, определяется шкала персонализированного тромбориска. Градация стратегии анти тромботической профилактики и терапии в период беременности и после родов: 4 и более баллов – требует профилактики НМГ с 1 триместра и в течение всей беременности, после родов не менее 6 недель; 3-4 балла: тромбопрофилактика НМГ с 28 нед. до родов, после родов: НМГ не менее 10 дней. При персистенции или >3 факторов – продленная тромбопрофилактика 3-4 недели. 1-2 балла – ранняя активизация пациентки, пневмокомпрессия и превенция дегидратации. Оценку тромбориска рекомендуется проводить каждые 10 недель беременности, начиная с 4 недели гестации. Основные постулаты тромбопрофилактики при беременности: 1. НМГ – основные препараты для тромбопрофилактики; пентасахариды (Фондапаринукс) и данапаринид могут применяться в качестве альтернативы НМГ

(при риске тромбоцитопении и/или аллергии на НМГ) или у женщин с нечувствительностью к гепаринам по согласованию с гематологом; 2. Аспирин не рекомендуется для рутинной тромбопрофилактики у акушерских пациентов (исключение: профилактика преэклампсии с 12 по 36 неделю в дозе 150 мг/сутки; АФС-синдром в дозе 75-81 мг/сутки совместно с НМГ); 3. Применение Дипиридамола и гепариноидов у беременных – не доказательно и не показано! 4. Варфарин и иные АВК не рекомендованы при беременности и в период лактации ввиду эмбриофетотоксичности (кроме наличия механических клапанов сердца с 20 недели гестации). 5. Новые оральные антикоагулянты в настоящее время беременным и лактирующим женщинам по настоящее время не рекомендуются (клинические исследования не завершены)! Дозировки НМГ зависят от веса беременной и степени тромботического риска. Средняя суточная дозировка НМГ (при массе тела 50-90 kg) составляет: 5700 МЕ надропарин Са / 40 мг эноксапарин Na / 5000 ЕД дальтепарин Са / 4200 МЕ парнапарина Са.

Заключение. Стоит отметить, что в эпоху пандемии COVID-19 применение НМГ (совместно с аспирином в дозе 75-125 мг/сутки) является основным патогенетическим методом ранней профилактики развития «цитокинового шторма» в т.ч. и у беременных группы тромботического риска.

В.Г. Стуров, Н.М. Пасман

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ КОК И МГТ: РЕАЛЬНО ЛИ УМЕНЬШИТЬ РИСКИ?

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Институт медицины и психологии
В. Зельмана, Новосибирск*

Введение. Половые стероиды группы эстрогенов в качестве гормональных контрацептивов (КОК) и менопаузальной гормонотерапии (МГТ) являются колоссально популярными, становится очевидным, что даже незначительное повышение риска, связанного с их применением, может нанести существенный вред здоровью очень большой категории населения. Все это обуславливает высокую актуальность разработки вопросов безопасного приема половых стероидов у женщин различного возраста и обеспечение надежной и адекватной профилактики осложнений гормонотерапии, среди которых доминируют именно тромботические состояния.

Материалы и методы. Доказана прямая связь между при-

емом КОК или МГТ с развитием тромбоза. Подобное влияние ОК является обратимым. В клинической практике важно оценивать абсолютный риск развития осложнений при гормональной контрацепции индивидуально у каждой пациентки.

Результаты. Оральные контрацептивы (ОК), в отличие от МГТ, в большинстве случаев используют практически здоровые молодые женщины. При применении ОК, несмотря на значительное увеличение относительного риска тромбоэмболических осложнений, абсолютный риск остается невысоким — 2-3 случая/10 тыс. женщин в год. Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) значительно увеличивается у женщин с наследственными и приобретенными формами тромботического риска. За

большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза, в основном, ответственны их эстрогенные компоненты.

Заключение. На основании представленных данных предлагается профилактическая гемореологическая терапия при

применении КОК у женщин с высоким тромбориском и иными относительными противопоказаниями к применению ОК, патогенетически обоснованная выявленными коагулологическими и гемореологическими сдвигами.

М.А. Усс¹, И.О. Стома², Т.Н. Губанова¹, А.А. Ковалев²

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

¹ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, Минск
²УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Гомель

Введение. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека проживают разнообразные микробные сообщества, состоящие в основном из бактерий, в значительной массе анаэробных представителей Firmicutes и Bacteroidetes, в меньшей степени Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria, а также грибов, архей и эукариоты с плотностью от 10¹³ до 10¹⁴ кл/г фекального материала, чей геном в сочетании с молекулами межклеточного взаимодействия и слизистыми оболочками, как локусом обитания, формирует кишечный микробиом человека. В процессе трансплантации костного мозга пациенты подвергаются воздействию мегадоз химиопрепаратов и/или ионизирующего излучения, а также других лекарственных средств, в том числе антибактериальных препаратов. Все это может вести к повреждению слизистого барьера кишечника и местного микробиома, что в свою очередь, может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Назначение антибактериальных препаратов считается наиболее значимым фактором повреждения микробиома кишечника, однако, по различным данным, степень влияния тех или иных групп антибактериальных препаратов различна.

Цель. Изучение влияния назначения различных групп антибактериальных препаратов на кишечный микробиом у пациентов после трансплантации ГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 37 пациентов после выполнения трансплантации костного мозга, среди них 20 (54%) мужчин, 17 (46%) женщин. Средний возраст исследуемой группы составил 36 лет с медианой 36. Показанием к проведению ТГСК служили различные онкогематологические заболевания, основную массу 54% (n=20) составили пациенты с лейкозом. Аутологичная трансплантация была выполнена 32% (n=12) аллогенная ТГСК 68% (n=25). Коллекция образцов стула выполнялась трижды, обязательным условием было наличие образца, забранного перед трансплантацией, далее проводилась последовательная коллекция двух дополнительных образцов в посттрансплантационном периоде. В общей сложности было набрано 85 образцов биологического материала. Подготовка геномных ампликонов рибосомальной РНК (рРНК) 16S для системы Illumina MiSeq с использованием IDT for Illumina Nextera DNA UD Indexes и Ampliseq UD Indexes for Illumina стратегией двойного индексирования. Секвенирование варибельного гена 16S рРНК V3-V4 проводилось с использованием реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов). Обработка и анализ массива данных выполнялась с помощью программного кода, разработанного на языке программирования R. Анализ качества полученных файлов выполнялся в программе FASQC, удаление праймеров V3-V4 и объединение прочтений в утилите

Preprocess 16. Обрезка некачественных прочтений осуществлялась при помощи инструмента Trimmomatic, назначение таксономии и формирование таблицы для дальнейшего анализа в программе Kraken 2. Тестирование различий значений доли таксонов выполнялось при помощи Т-критерия Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения.

Результаты. Были изучены факторы, способствующие повреждению микробиома кишечника. Пол, возраст, характер основного заболевания не оказали значимого влияния на состав микробиома кишечника. Наиболее значимое влияние показало применение антибактериальных препаратов. Была проведена сравнительная оценка влияния цефалоспоринов, ванкомицина, линезолида и карбопенемов на состав микробиома кишечника у пациентов после ТГСК. Использование антибактериальных препаратов из групп цефалоспоринов и линезолида не вело к потере биоразнообразия микробиома кишечника либо развитию доминирования определенных таксонов. Назначение ванкомицина не вело к значительному снижению разнообразия микробиома, однако способствует росту относительной плотности бактерий рода Enterococcus. (p<0.005). VRE бактеримия является значительной проблемой у иммунокомпрометированных пациентов в ряде европейских стран, однако, учитывая значительное доминирование грамотрицательных бактерий в спектре возбудителей центра (70%), доминирование Enterococcus не рассматривается как ключевая проблема и значимый фактор риска развития VRE в Республиканском центре гематологии и трансплантации костного мозга. Наиболее существенное влияние на состав микробиома кишечника оказывало использование антибиотиков из группы карбопенемов, а именно, наблюдалось значительное снижение плотности типа Bacteroidetes и класса Bacteroidia в образцах стула пациентов, получавших карбопенемы вплоть до практически полного замещения всех таксонов бактериями типа Firmicutes (p<0.005). Сниженная плотность Bacteroidetes на фоне применения карбопенемов наблюдалась как до, так и после отстройки кроветворения. Так же на фоне применения карбопенемов была зарегистрирована тенденция к росту плотности Enterococcus и Enterobacteriales (p=0.055 и 0.04 соответственно).

Выводы. Влиянии различных антибактериальных препаратов на разнообразие и состав микробиома кишечника представляется неравноценным. Назначение карбопенемов оказывает наиболее выраженный негативный эффект на разнообразие и состав микробиома кишечника, в то же время, отрицательное воздействие от назначения группы цефалоспоринов и линезолида был незначительным. В связи с этим, можно предположить, что применение линезолида у пациентов с нейтропенией при ТГСК является предпочтительнее ванкомицина.

О.И. Филиппова, А.В.Колосков, Е.Л. Беляева, В.И.Дорофеев, Гуляихина Д.Е.

ВИТАМИН К-ЗАВИСИМАЯ КОАГУЛОПАТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;
СПб ГБУЗ Городская больница №26», г. Санкт-Петербург

Введение. Витамин К-зависимая коагулопатия является одной из наиболее серьезных причин геморрагического синдрома с высоким риском смертности или инвалидности из-за высокой частоты внутрисерпных кровоизлияний. Роль недостатка витамина К в функционировании системы гемостаза заключается в нарушении карбоксилирования на заключительной стадии синтеза факторов протромбинового комплекса FII, FVII, FIX, FX вследствие чего снижается их активность. Одной из причин К-зависимой коагулопатии является антибактериальная терапия. Целью нашей работы явилась оценка частоты встречаемости антибиотик-ассоциированной витамин К-зависимой коагулопатии в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные 1000 пациентов многопрофильного стационара, у которых было зафиксировано повышение МНО более 1,15 Ед. В анализ не включались больные с острой и хронической патологией печени, пациенты с известной патологией системы гемостаза и больные, принимающие антикоагулянтную терапию. Пациентам с уровнем МНО более 1,15 Ед и получавшим антибактериальную терапию, кроме исследования показателей «стандартной коагулограммы»: ПТИ, МНО АЧТВ, концентрации фибриногена проведено изучение активности факторов протромбинового комплекса FII, FVII, FIX, FX. Для разграничения патологии свертывания, связанной с поражением паренхимы

печени, определяли активность FV.

Результаты. В результате проведенного анализа обнаружено, что у 35 пациентов причиной развития коагулопатии являлась антибактериальная терапия. Из них в 25 случаях пациенты получали антибактериальную терапию антибиотиком широкого антимикробного действия: цефтриаксон, в 4 случаях – цефтазидим, по 3 случая – препаратами цефуроксим и сульбактам. Среднее значение активности факторов свертывания было: FII 54±5,7%, FVII-33±2,5%, FIX36±4,6%, FX42±4,1 %. Уровень FV был в пределах референсных значений и в среднем составил 79±1,7%.

Выводы. Проведенное исследование показало, что антибиотикотерапия является нечастой причиной в нозологической структуре развития витамин-К-дефицит ассоциированной коагулопатии и может быть не распознана своевременно. Диагностика индуцированной антибиотиками коагулопатии затруднена, особенно у пациентов с коморбидным состоянием, поскольку рутинные методы исследования системы гемостаза позволяют лишь заподозрить ее. Изучение активности отдельных факторов свертывания крови дает возможность своевременно выявить причину коагулопатии и скорректировать медикаментозную терапию, предупреждая развитие серьезных геморрагических осложнений.

Е.С. Фокина, О.Р. Лагунова, И.А. Докшина, О.Д. Максимов, А.И. Эндакова, О.Э. Вязникова

ОПЫТ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ PACE

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Множественная миелома (ММ) с экстрамедуллярным компонентом характеризуется инфильтрацией органов и тканей плазматическими клетками за пределами костного мозга, что обуславливает неблагоприятный прогноз и резистентность к терапии. Одной из опций терапии спасения пациентов с агрессивной, рецидивирующей/рефрактерной (р/р) экстрамедуллярной ММ является режим химиотерапии PACE, включающий в себя цисплатину, доксорубин, циклофосфамид и этопозид, которые обладают мощной антимиеломной активностью. Для повышения эффективности терапии целесообразно использование препаратов таргетного действия - ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих агентов, моноклональных антител. Эффективность терапии и длительность ответа у больных ММ не изучена.

Цель. Оценить эффективность PACE-режимов химиотерапии у больных ММ с экстрамедуллярным компонентом.

Материалы и методы. В исследование включены 17 пациентов, получивших PACE-режимы по поводу р/р ММ с наличием экстрамедуллярного компонента. IgG миелома выявлена у 14 человек, IgA – у 1, миелома Бенс-Джонса – у 1, плазмочлеточный лейкоз – у 1. Средний возраст составил 48 лет (интервал 30 – 62 года), 52% (9 человек) из них были мужчины. Все пациенты были предлечены (медиана предшествующих линий терапии равна 3, диапазон 1-5, трансплантация аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК) была в анамнезе у 8 пациентов (5%). Медиана платиносодержащих курсов равнялась 3. Прове-

дена терапия по схемам VD-PACE, DaraRD-PACE, RD-PACE, D-PACE, VRD-PACE, KD-PACE, EloRD-PACE, DaraD-PACE, PD-PACE, далее у 47% больных выполнена аутоТГСК. Для оценки общей и безрецидивной выживаемости (соответственно ОВ и БРВ) больных разделили на 2 группы: в первую группу включены все больные р/р ММ (n=17), во вторую – получившие аутоТГСК для консолидации ремиссии.

Результаты. Общий ответ (ОО) на терапию составил 82% (полный ответ 24%, очень хороший частичный ответ 24%, частичный ответ 29%, стабилизация 6%). Двухлетняя ОВ у пациентов в общей группе составила 10%, а медиана ОВ – 18 мес. (95% ДИ: 10,6 – 21,2). В группе с аутоТГСК двухлетняя ОВ равнялась 85%, медиана ОВ не была достигнута (95% ДИ:11,8 – 26,7). У пациентов первой группы безрецидивная двухлетняя выживаемость была 45%, медиана БРВ составила 8 мес. (95% ДИ:3,9 – 9,6). Во второй группе безрецидивная двухлетняя выживаемость составила 85%, медиана БРВ не достигнута (95% ДИ:24,1 – 38,1).

Выводы. Стандарты терапии р/р ММ с экстрамедуллярным компонентом не разработаны. PACE-режимы являются вариантами лечения этих пациентов. При терапии с использованием данных режимов показатель ОО оказался высоким (82%), но кратковременным (двухлетняя ОВ составила 10%). При наличии экстрамедуллярных очагов при р/р ММ интенсификация терапии с применением режимов PACE в качестве «bridge-терапии» перед аутоТГСК обеспечивает высокую БРВ.

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, Н.И. Зозуля, Л.П. Менделеева

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С AL-АМИЛОИДОЗОМ

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

Введение. Генерализованная васкулопатия в виде геморрагий на коже и слизистых – одно из частых клинических проявлений у пациентов с AL амилоидозом (AL-A). Однако патогенез и клиническое значение данного синдрома до сих пор остаются не изученными.

Цель. Проанализировать показатели системы гемостаза у больных AL-A с кожно-слизистым геморрагическим синдромом, уточнить его прогностическое значение в развитии геморрагических и тромботических осложнений и разработать способ их профилактики.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 50 пациентов с впервые выявленным AL-A. Медиана возраста составила 59 лет (37-74). Диагноз был установлен на основании общепринятых критериев (NCCN, 2021). Для гистологического подтверждения амилоидоза всем больным выполнялась биопсия 12-типерстной кишки и трепанобиопсия костного мозга. Биопсия паренхиматозного органа была выполнена 33 (66%) пациентам, в том числе почек – 26 (83%), сердца – 2 (6%), лимфатического узла – 2 (6%), печени 2 (6%) пациентам, легкого – одному (3%) больному. Пациенты с кожно-слизистым геморрагическим синдромом были включены в 1-ю группу – 25 больных. Группу сравнения (2-ю группу) составили 25 пациентов без геморрагий на коже. До начала терапии пациентам определяли активированное частичное тромбoplastинное время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, время XIIa-зависимого фибринолиза, содержание антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови X (FX), VIII и фактора фон Виллебранда.

Результаты и обсуждения. Среди пациентов с геморрагическим синдромом на коже в 10 (20%) случаях до начала терапии развились артериальные и/или венозные тромбозы. У па-

циентов из 2-й группы тромботических осложнений не было ($p=0,001$). Кровотечений после биопсий внутренних органов не наблюдалось ни в одном случае. По суммарной оценке, показателей гемостаза у 20 (80%) пациентов из 1-й группы были выявлены гиперкоагуляционные сдвиги гемостаза – повышение содержания фибриногена, D-димера, FVIII, VWF и снижение АТIII ($p=0,008$). Таким образом, генерализованная васкулопатия ассоциирована с гиперкоагуляционным синдромом и повышенным риском тромбозов. В этой связи геморрагии на коже и слизистых рассматривались как показание к назначению прямых антикоагулянтов в профилактической дозе. На фоне химиотерапии по программе бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон все больные с генерализованной васкулопатией получали прямые антикоагулянты в профилактической дозе, в т.ч. 7 (28%) пациентов – низкомолекулярный гепарин, 18 (72%) больных – селективный ингибитор фактора FXa – аписабан. Геморрагических осложнений зарегистрировано не было. Тромботические осложнения развились у 2-х (8%) пациентов: тромбоз поверхностных вен голени (1 пациент), ишемический инсульт (1 пациент). Оба пациента имели кожно-слизистый геморрагический синдром.

Заключение. Генерализованная васкулопатия отмечается у 50% пациентов с AL-A. Кожный геморрагический синдром – клиническое проявление гиперкоагуляционных нарушений в системе гемостаза. Вероятно, в основе патогенеза геморрагий лежит тромбирование мелких сосудов кожи с геморрагическим пропитываем окружающих тканей. Учитывая высокую частоту развития тромбозов при васкулопатии, профилактическое назначение антикоагулянтов представляется патогенетически обоснованным и безопасным.

А.М. Чекалов¹, М.О. Попова¹, И.В. Цыганков¹, Ю.А. Розачева¹, Н.П. Волков¹, А.В. Бейнарович¹, К.В. Лепик¹, М.В. Демченкова², М.В. Григорьева², Т.В. Шнейдер³, Ю.В. Копейкина³, В.Г. Потапенко⁴, Н.В. Медведева⁴, И.С. Зюзгин⁵, М.А. Колесникова⁶, Т.И. Поспелова⁶, А.А. Мясников⁷, К.Д. Капланов⁸, Е.С. Павлюченко⁹, Н.Б. Михайлова¹, В.В. Байков¹, И.С. Мусеев¹, А.Д. Кулагин¹.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ДАННЫЕ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹НИИ 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;

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург;

⁴СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», г. Санкт-Петербург;

⁵НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Ленинградская обл.;

⁶Городской гематологический центр, г. Новосибирск;

⁷Республиканская клиническая больница им.В.А. Баранова, Петрозаводск;

⁸Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград;

⁹СЗГМУ им. И.И. Мечникова, клиника Э.Э. Эйхвальда, г. Санкт-Петербург

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) не относится к СПИД-индикаторным злокачественным новообразованиям, однако вероятность её развития увеличивается у длительно выживающих больных на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ). Данные об эпидемиологии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ограничены, и, в настоящий момент отсутствует единый подход к терапии данной когорты пациентов.

Цель. Изучить эпидемиологию и оценить результаты терапии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Пациенты и методы. В исследование было включено 45

пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 9 российских центрах в период с 2007 по 2021 гг. Медиана наблюдения составила 9 месяцев (1-129). Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился в течение двух лет от момента постановки диагноза с использованием метода Каплан-Мейер. При сравнении эффективности терапии первой линии ЛХ на фоне ВИЧ с общей популяцией пациентов, в качестве контрольной группы было включено в анализ 132 пациента со схожими эпидемиологическими и клиническими характеристиками (данные многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдатель-

ной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWONG-HD1).

Результаты. Медиана возраста составила 39 лет (25-66), мужчины – 25 (55,6%), женщины – 20 (44,4%). Гистологические варианты ЛХ в большинстве случаев были представлены нодулярным склерозом (56%) и смешанно-клеточным вариантом (41%). Распространенная стадия заболевания (3-4 Ann Arbor) наблюдалась у 72,7% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания – 68,2%. Большинство пациентов (97,7%) получали АРВТ. Медиана количества CD4+ клеток/мкл в дебюте ЛХ составила 352,8 (50-692). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0-1 – 34 (82,9%), ECOG ≥ 2 – 7 (17,1%). В качестве первой линии терапии пациенты с локализованными стадиями ЛХ получали терапию по схеме АВВД (75%) и ВЕАСОРР (25%), с распространенными стадиями – АВВД (61,3%) и ВЕАСОРР (38,7%). Медиана курсов терапии первой линии составила 4 (1-10). Лучевая терапия в терапии первой линии была выполнена 4 пациентам. Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ – 51,4%, частичный ответ – 25,7%, стабилизация заболевания –

2,9%, прогрессирование заболевания – 20%. Терапию второй и третьей линии получили 14 и 8 пациентов, соответственно. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была выполнена 6 пациентам. ОВ в группе исследования составила 81%, ВВП – 38% (медиана ВВП – 23 мес), в контрольной группе ОВ и ВВП составили 96% и 86% соответственно ($p < 0,05$). Уровень CD4+ клеток в дебюте ЛХ менее 250/мкл был ассоциирован со статистически значимым ухудшением ОВ в течение 1 года (50% vs 100%, $p = 0,014$). Такие факторы, как пол, возраст, стадия заболевания, общесоматический статус ECOG, наличие В-симптомов в дебюте заболевания, схема терапии, статистически значимо не влияли на результаты терапии первой линии.

Выводы. Многоцентровое исследование позволило охарактеризовать ЛХ при ВИЧ-инфекции и оценить эффективность первой линии терапии, которая оказалась ниже, чем в общей популяции. Полученные данные могут стать основой для дальнейших проспективных исследований, направленных на улучшение результатов лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных.

**Е.Ю. Чельшева¹, О.В. Лазарева¹, А.Г. Туркина¹, О.Ю. Виноградова^{2,3}, Л.Б. Авдеева⁴,
Л.В. Гаврилова⁵, Д.Б. Дашеева⁶, А.С. Лучинин⁷, С.В. Мересий⁸, Г.И. Милютин⁹,
В.М. Пепеляева¹⁰, О.М. Сендерова¹¹, А.А. Шутылев¹², А.А. Куликовский¹³, С.М. Куликов¹**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛА ВОЗМОЖНЫХ КАНДИДАТОВ ДЛЯ НАБЛЮДЕНИЯ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EUTOS PBS

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва;

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

⁴ ГУЗ «Краевая клиническая больница» Забайкальского края, Чита;

⁵ ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саранск;

⁶ ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита;

⁷ ФБГУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, Киров;

⁸ ГБУЗ Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Пермь;

⁹ ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск;

¹⁰ ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, Пермь;

¹¹ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск

Введение. Учитывая новую опцию отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) и наблюдения в ремиссии без лечения (РБЛ) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), актуальным является определение числа возможных кандидатов для наблюдения в РБЛ с глубоким стабильным молекулярным ответом (МО) и рассмотрения сроков отмены ИТК.

Цель. Определение числа потенциальных кандидатов для отмены ИТК и оценка возможных сроков отмены терапии у больных ХМЛ в условиях клинической практики в России.

Материалы и методы. С сентября 2009 г. по декабрь 2012 г. в 6 регионах России регистрировали все случаи ХМЛ у взрослых больных (>18 лет) в рамках международного многоцентрового наблюдательного проспективного популяционного исследования EUTOS PBS. Всего было включено 197 больных ХМЛ: 181 (92%) с хронической фазой (ХФ), 14 (7%) с фазой акселерации, 2 (1%) с бластным кризом. У 192 (97,5%) в 1ой линии терапии были назначены ИТК иматиниб ($n=186$) и нилотиниб ($n=6$), у 5 (2,5%) – только гидроксимочевина. Данные мониторинга обновлялись ежегодно. Для оценки возможности отмены ИТК использовались актуальные критерии международных протоколов РБЛ: ХФ ХМЛ, транскрипт BCR:ABL1 p210, терапия ИТК более 3 лет, стабильный глубокий МО (BCR:ABL1 < 0,01%) более 2 лет.

Результаты. У 104 (54%) пациентов был достигнут глубокий МО при медиане (Me) наблюдения 7 лет (от 3 мес. до 10 лет). Вероятность его достижения в ХФ ХМЛ через 5 лет соста-

вила 48% (95% ДИ 40-55%), а вероятность сохранения после первого достижения – 73% (95% ДИ 62-81%), 57% (95% ДИ 48-69%) и 48% (95% ДИ 38-60%) через 1,3 и 5 лет соответственно. Кумулятивная частота достижения стабильного глубокого МО (сроком более 2 лет) у больных в ХФ ХМЛ через 3, 5, 7 и 9 лет терапии составляла 4% (95% ДИ 2-8%), 16% (95% ДИ 11-22%), 29% (95% ДИ 22-37%) и 50% (95% ДИ 38-60%) соответственно и была достоверно выше у пациентов, получивших глубокий МО к 3 годам терапии по сравнению с пациентами, которые достигли только БМО (BCR:ABL1 < 0,1%) к этому сроку наблюдения: 40% (95% ДИ 28-53%) против 3% (95% ДИ 0-13%) через 5 лет; 66% (95% ДИ 52-77%) против 15% (95% ДИ 5-30%) через 7 лет; 89% (95% ДИ 64-97%) против 48% (95% ДИ 25-67%) через 9 лет ($p < 0,0001$). У пациентов без БМО к 3 годам терапии стабильный глубокий МО впоследствии не был получен. Возможных кандидатов для отмены ИТК было 54 (31% больных в ХФ), из них 33 (61%) – из группы низкого риска ELTS. Ме срока терапии ИТК составила 8,4 лет (от 3,5 до 10,1 лет); Ме длительности глубокого МО – 5,4 лет (от 2 до 9,1 лет).

Заключение. До трети пациентов с ХМЛ могут быть включены в фазу РБЛ по данным исследования EUTOS PBS, однако срок терапии 3 года не является оптимальным для отмены ИТК, учитывая малую вероятность достижения стабильного глубокого МО (4%); при этом достижение БМО через 3 года терапии прогностически значимо для оценки последующих шансов наблюдения в РБЛ.

Д.М. Чернецкая, В.Л. Сурин, В.В. Саломашкина, О.С. Пшеничникова, Е.В. Яковлева, Н.И. Зозуля, Е.А. Лихачева, Н.В. Андреев, Ф.Г. Перина, Е.С. Шабанова

ДИФФЕРЕНЦИОННАЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТИПА 2N БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА И ГЕМОФИЛИИ А

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

Введение. Тип 2N болезни Виллебранда (БВ) характеризуется близким к нормальному значением антигена vWF (vWF:Ag) при утрате им способности связываться с фактором VIII (FVIII) и отсутствием защиты последнего от протеолиза. За счет этого коагуляционная активность FVIII может быть низкой, что приводит к сходным фенотипическим проявлениям у больных с типом 2N БВ и гемофилией А. Тип 2N БВ вызывается нарушениями в доменах D3 и D' фактора фон Виллебранда (vWF), определяемыми патологическими изменениями в соответствующих участках гена vWF (экзоны 17-28).

Цель. Выявить больных с типом 2N БВ на основании данных молекулярно-генетического анализа.

Материалы и методы. В исследование включено 6 пациентов с клинической картиной БВ, отвечающей типу 2N на основании соотношения FVIII:C и vWF:Ag (< 0,7). Кроме того, проведен анализ для больного, которому изначально был поставлен диагноз «гемофилия А», не подтвердившийся при секвенировании гена F8.

Поиск патогенных вариаций проводили секвенированием экзонов и прилежащих к ним интронных областей гена vWF по методу Сэнгера. Поскольку наследование 2N типа БВ рецессивное, для диагноза требовалось найти два патогенных варианта.

Результаты. В четырех случаях определение первичной

структуры функционально значимых областей гена vWF позволило верифицировать диагноз БВ тип 2N. Одна больная была гомозиготна по патогенному варианту p.Arg854Gln (c.2561 G>A). У второй больной была найдена гетерозиготная замена p.Arg816Trp (c.2446 C>T), соответствующая типу 2N; поскольку в области, нарушения в которой вызывают тип 2N (17-28 экзонах), других патогенных вариантов не было найдено, поиск был расширен по всему гену и в результате была обнаружена ранее не описанная инсерция c.2098_2099insG в экзоне 16, вызывающая сдвиг рамки считывания. У третьей больной, выявленной по параметру (FVIII:C/vWF:Ag < 0,7), и у больного с изначальным диагнозом «гемофилия А» было выявлено сочетание делеции c.2435delC и замены p.Thr791Met (c.2372 C>T) в гетерозиготном состоянии. Генные варианты p.Thr791Met и p.Arg854Gln ассоциированы с типом 2N, а делеция c.2435delC приводит к дисфункциональности аллеля. У троих больных патогенные изменения не были обнаружены. Среди них двое мужчин и одна женщина.

Выводы. Молекулярно-генетические методы позволили диагностировать 2N тип БВ в четырех случаях: для трех женщин с диагнозом БВ и для мужчины с изначальным диагнозом «гемофилия А». В трех случаях тип 2N БВ был исключен на основе анализа гена.

В.И. Шардаков, Е.Л. Назарова, И.А. Докшина, Е.Н. Зотина

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний системы крови, основным проявлением которого является повышенная пролиферация и накопление клональных зрелых лимфоидных клеток В-ряда с иммунофенотипом CD19+, CD5+. По клиническому течению ХЛЛ неоднороден. В начальной стадии у ряда больных вообще отсутствуют признаки прогрессии и показания для начала терапии. Наличие таких пациентов в асимптоматической фазе ХЛЛ (аХЛЛ) не исключает его дальнейшего прогрессирования, скорость которого весьма различна. Так, у некоторых больных время от момента постановки диагноза до появления показаний к началу терапии превышает 24 месяца, тогда как в других случаях выживаемость, свободная от лечения, намного меньше 2 лет. В этой связи возрастает роль прогностических факторов, на основе которых можно было бы стратифицировать пациентов, и прежде всего с быстро прогрессирующим вариантом ХЛЛ с целью оптимизации проводимой у них химиотерапии. В настоящее время для прогнозирования клинического течения ХЛЛ используются различные критерии и системы. Например, доказано прогностическое значение степени инфильтрации костного мозга лейкозными клетками, времени удвоения числа лимфоцитов, уровня лактатдегидрогеназы, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и т.д. К сожалению, недостаточно данных, касающихся изучения уровня фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), а также числа естественных киллерных клеток (НК-клетки) с фенотипом CD3-CD16+CD56+ в прогнозе клинического течения ХЛЛ и использования их в стратификации больных в момент постановки диагноза на группы высокого и низкого риска.

Цель. Оценить прогностическое значение числа НК-клеток и концентрации TNF- α у больных ХЛЛ в зависимости от скорости прогрессии лейкозного процесса.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 175 больных аХЛЛ в возрасте от 38 до 75 лет. Медиана возраста составила 61 год. Среди них было 95 мужчин (54%) и 80 женщин (46%). У всех пациентов заболевание выявлено впервые в А стадии согласно классификации J.Binet. В ходе наблюдения за больными отмечалась различная скорость прогрессии заболевания. Так, у 119 пациентов (68%) выявлено индолентное течение лейкозного процесса, тогда как у 56 больных (32%) зафиксировано прогрессирующее течение ХЛЛ. У этих пациентов удвоение числа лимфоцитов, увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки и печени, а также развитие анемии и тромбоцитопении отмечалось в ближайшие 3 – 24 месяца от момента верификации диагноза. У наблюдаемых больных определяли количественный состав субпопуляции НК-клеток (CD3-CD16+CD56+), а также в сыворотке периферической крови оценивали уровень TNF- α . В качестве контроля использовались данные, полученные у 50 здоровых людей – доноров крови и ее компонентов, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. При статистическом анализе полученных результатов исследования использовали критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывали медиану, а также верхний и нижний квартиль. Оценку прогностической ценности признаков в отношении выживаемости, свободной от лечения, и ОВ изучали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в де-

бюте ХЛЛ содержание NK-клеток у пациентов равнялось 5,6% (3,7–7,8); в группе сравнения – 14,4% (9,0–17,0) ($p < 0,05$). В зависимости от скорости прогрессии заболевания число натуральных киллерных клеток имело свои отличия. Так, у больных с индолентным течением их относительное содержание составило 7,4% (6,2–9,7), тогда как при прогрессирующем варианте ХЛЛ эти показатели не превышали 3,9% (2,7–4,4) ($p < 0,05$). Было изучено прогностическое значение соотношения абсолютного числа NK-клеток к абсолютному числу клеток опухолевого клона (NK-клетки/клетки ХЛЛ). Установлено, что у пациентов с прогрессирующим течением заболевания соотношение «NK-клетки/клетки ХЛЛ» оказалось почти в 2 раза ниже, чем у больных с индолентным течением ХЛЛ: 0,05 (0,03–0,06) и 0,09 (0,07–0,11) ($p=0,07$). Были выявлены существенные различия в продолжительности выживаемости, свободной от лечения, и общей выживаемости у больных аХЛЛ в зависимости от соотношения «NK-клетки/клетки ХЛЛ». Так, у пациентов, имевших соотношение $\geq 0,07$, необходимость в назначении химиотерапии возникала в среднем через 47 мес., тогда как у больных с величиной соотношения $< 0,07$ медиана выживаемости, свобод-

ной от лечения, равнялась всего лишь 12 мес. ($p < 0,001$). При анализе уровня TNF- α у больных в начальной стадии ХЛЛ выявлено увеличение концентрации данного цитокина в 2,5 раза по сравнению с его содержанием у здоровых лиц: 12,2 пг/мл (9,1–15,6) и 4,6 пг/мл (2,2–6,8) соответственно; $p < 0,05$. В группах больных с различным течением ХЛЛ концентрация изучаемого цитокина имела свои различия. В частности, при индолентном варианте уровень TNF- α составил 9,6 пг/мл (6,1–13,5), тогда как при прогрессирующем течении лимфолейкоза этот показатель был значительно выше и равнялся 25,8 пг/мл (18,2–31,0) ($p < 0,01$). Стратификационный коэффициент для пациентов с прогрессирующим течением ХЛЛ установлен > 13 пг/мл ($p=0,013$).

Выводы. У больных ХЛЛ в асимптоматической фазе выявлены прогностические факторы, которые позволяют стратифицировать пациентов на группы высокого, промежуточного и низкого риска и прогнозировать выживаемость, свободную от лечения, в момент постановки диагноза, на ранней стадии опухолевого процесса, что может служить основой для оптимизации дифференцированного подхода к терапии пациентов в начальной стадии ХЛЛ.

В.А. Юдина¹, Н. Ю. Черныш², М. Н. Зенина¹

ТЕЛЕМЕДИЦИНА – ПРЕОДОЛЕНИЕ РАССТОЯНИЙ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

¹ФГБУ Рос НИИ Гематологии и трансфузиологии ФМБА России г. Санкт-Петербург

²ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России г. Санкт-Петербург

Введение. Задачей ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, как одного из ведущих научно-исследовательских институтов Российского здравоохранения, является организация повышения качества оказания медицинской помощи по вопросам гематологии и переливания крови. В настоящее время особенно актуальным остается вопрос своевременной диагностики наличия признаков гематологической патологии при оценке препаратов костного мозга и периферической крови. Роль врача клинической лабораторной диагностики (далее – врач КЛД) продолжает оставаться одной из ключевых, что требует обширных специфических знаний в области морфологической оценки препаратов. Однако не всегда полученных при первичном и/или периодическом обучении специалиста знаний достаточно. В ряде случаев происходит некорректная оценка выявленных изменений, что усложняет маршрутизацию пациента и приводит к задержке постановки диагноза и назначению адекватной терапии.

Цель. Создание на базе ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России Центра телемедицинских консультаций и изучения морфологических аспектов гематологической патологии. Разработка программы телемедицинских консультаций (дистанционное телеконсультирование препаратов и/или результатов лабораторных данных) и дистанционных образовательных модулей изучения морфологии клеток крови и костного мозга.

Материалы и методы. Для организации телемедицинских консультаций использован аппаратно-программный комплекс анализа изображений, в составе которого микроскоп, камера высокого разрешения и программное обеспечение для ввода, сохранения и передачи изображений. Система дистанционных консультаций разработана в соответствии с нормативным документом: «Порядок организации и оказания медицинской помощи, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н с регистрацией и учетом в Федеральной телемедицинской информационной системе Минздрава России».

Результаты. Разработана система телемедицинских консультаций, с возможностью проведения в следующих режимах:

– реального времени, когда врач КЛД информирует врача-консультанта о результатах исследований, проблемах морфологического анализа, обсуждает предположительный

диагноз, предоставляет или транслирует в режиме реального времени врачу-консультанту изображения препаратов, а врач-консультант имеет возможность оценить морфологические параметры клеток крови и костного мозга, а также результаты лабораторных исследований, необходимых для постановки диагноза;

– отложенных консультаций, когда врач-консультант изучает присланную ему медицинскую информацию о пациенте и готовит консультативное заключение без непосредственного взаимодействия с врачом, производящим анализ;

– смешанный, при котором в ходе отложенной консультации выявляется необходимость взаимодействия врача-консультанта с врачом КЛД в реальном времени.

Программа телеобучения (дистанционного обучения) предполагается проводиться в следующих формах: онлайн-лекции с демонстрацией препаратов в прямом эфире, практические семинары с полноценным вовлечением ординаторов и врачей различных специальностей с применением системы анализа изображений для демонстрации препаратов крови и костного мозга пациентов с онкогематологической патологией, открытые лекции и мастер-классы для широкой аудитории, «дни открытых дверей», научные мероприятия в режиме онлайн, с подключением участников из любой точки страны. Кроме того, в рамках последипломного образования разработаны обучающие циклы в области лабораторной гематологии для специалистов разного уровня подготовки, предполагающие изучения морфологических аспектов диагностики гематологических заболеваний в форме очного и очно-заочного обучения.

Выводы. Основные направления деятельности Центра – помощь в диагностике сложных случаев гематологических заболеваний, а также изучение слушателями морфологических аспектов гематологической патологии. Организация Центра позволит разработать пути решения задач обучения врачей различных специальностей основам диагностики онкогематологических заболеваний. Центр изучения морфологических аспектов гематологической патологии организован в рамках реализации распоряжения Правительства РФ от 29 декабря 2021 г. № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения».

З.Д. Юнусова

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В19 У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Республиканский специализированный научно-практический центр Гематологии, Узбекистан, г. Ташкент

Введение. Одним из наиболее распространенных заболеваний, протекающих с явлениями сыпи и изменениями в системе кроветворения, является парвовирусная В19 инфекция. До настоящего времени остаются неясными существенные региональные эпидемиологические характеристики заболевания, недостаточно детализирована ее клиническая симптоматика, особенно при онкогематологических заболеваниях. Особый интерес представляет диагностика парвовирусной В19 (ПВИ) у больных с «гематологическими масками»: анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией, в частности при миелодиспластическом синдроме (МДС). На данное время в республике Узбекистан не изучено проявление ПВИ у больных с МДС.

Цель. Изучить особенности проявления ПВИ у пациентов миелодиспластическим синдромом.

Материал и методы. Объектом исследования послужили пациенты с МДС (n=45) в возрасте от 39 до 65 лет, находившиеся на стационарном лечении в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Гематологии (Узбекистан, Ташкент). Материалом для лабораторного исследования явилась цельная кровь. Серологические методы диагностики В19 парвовирусной инфекции включали определение специфических IgM антител к парвовирусу В19 в цельной крови с помощью метода ИФА с использованием коммерческих тест-систем ВСМ-DiagnosticsB12 (Германия). Определяли ПЦР ДНК цельной крови на парвовирус В19. Статистическая обработка результатов проводилась по программам, разработанным в пакете EXCEL методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Среди обследованных 45 пациентов, которые входили в группу риска развития парвовирусной В19 инфекции, у 27 больных отмечали положительные значения ПЦР ДНК к данной инфекции. У всех больных отмечали выраженные в той или иной мере высыпания в виде кожных геморрагий, пятни-

стой и пятнисто-папулезной сыпи. Наиболее типичными клиническими проявлениями патологии у пациентов оказались острое начало, лихорадка, интоксикационный синдром, катаральный фарингит и экзантема (p=0,001-0,003 в сравнении с другими симптомами). Частота такой комбинации в обследованной группе составила 76,1%. Экзантема носила преимущественно мелкопятнистый (81,7%), реже пятнисто-папулезный (18,3%, p=0,001) либо геморрагический (13,3%, p=0,001) характер. У 91,7% пациентов высыпания были расценены как яркие (p=0,001), у 30% они сопровождалась зудом, у 15,8% – ощущением «жара». Первичным местом высыпаний у 61,4% больных оказалось туловище (p=0,001). «Симптом пощечин» зафиксирован у 29,5% пациентов (p=0,01). Длительность экзантемы у 59,2% заболевших составила 7-14 дней (p=0,04-0,001), у 35,8% она была менее, у 5% – более указанных сроков (до 21 дня). Клиническими особенностями патологического процесса оказались более высокая частота: лихорадки фебрильного уровня (66,6%; p=0,01), выраженного интоксикационного синдрома (52,2%; p=0,05), артропатий (46,6%; p=0,001); редкая встречаемость гастроинтестинальных нарушений (2,2%; p=0,001). Кроме того, особенностью инфицированности оказалась высокая частота развития различных цитопений в периферической крови (у 93,8% пациентов, p=0,001). При этом особенно характерной была анемия у больных с положительным результатом на парвовирус В19 (100%; p=0,001). Тромбоцитопения (53,1%) и лейкопения (42,2%) встречались существенно реже (p=0,001). У 56,3% пациентов фиксировались комбинации наличия анемии и тромбоцитопении (p=0,004).

Выводы. Таким образом, в результате проведенного исследования определены факторы риска по ряду патологических состояний, которые могут проявляться у больных МДС «гематологическими масками», обусловленными парвовирусной инфекцией В19.