



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XVI №3 2020

Быстрота, надежность и стабильность эффекта в сочетании с высоким уровнем приверженности к терапии

Высокая приверженность к терапии



Подкожное введение один раз в неделю¹



Отсутствие лекарственного взаимодействия и ограничений в питании¹



Удобный диапазон подбора дозировки от 1 до 10 мкг/кг¹

Безопасность терапии



Долгосрочная безопасность доказана при 5-летнем наблюдении³



При длительном применении не происходит увеличение частоты НЯ или возникновения новых НЯ³



Наиболее тяжелые НЯ связаны с рецидивом тромбоцитопении и кровотечением после отмены препарата¹

Для пациентов от 1 года и старше, резистентных к другим видам лечения¹

ИТП – идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура
 1. Инструкция по применению препарата Энплейт. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

Вашему врачу выдают препарат ЭНПЛЕЙТ (PLATE) (ромиплостим), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Busse LJ, Jiang RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Busse LJ, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;151(3):411-23. 4. Sanz MA, Aledort L, Matias SO, et al. Analysis of Eo-90 scores from two phase 3 clinical trials in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):130-6. 5. Bussan R, Balases M, Matias SO, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):365-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;9(8):1372-82. 7. Steiner M, Quittner P, Papadakis HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Br J Haematol*. 2017;136(2):112-20. 8. Busse LJ, Wang Y, Lopez A, et al. Case study of the resolution in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2011;16(4):257-62.

RU-P-1531-0819-0103-007

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

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XVI № 3 2020

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Доктор медицинских наук
профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2020

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), 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. Глазнова (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;

А. Ю. Зарицкий, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

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;

В. Г. Савченко, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

Е. Р. Шилова, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

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

Импакт-фактор РИНЦ: 0,310

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 *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

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 01.10.2020 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 197.

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

Отпечатано в ООО «Агентство “ВиТ-принт”», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ:

Исаков В. А., Исаков Д. В. ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА.....	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

Стома И. О., Искров И. А., Лендина И. Ю., Усс А. Л. ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ.....	11
--	----

Лямкина А. С., Маслова Л. М., Науменко О. В., Мельниченко Е. В., Обголец Ю. Н., Логинова А. Б., Дараган Е. В., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В., Шпагина Л. А., Юданов А. В., Хальзов К. В., Пospelova Т. И. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ СЕГОДНЯ: 16 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ.....	20
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Калашникова А. А., Цветкова Т. Г., Полежанкина И. С. ХОЛОДОВАЯ АГГЛЮТИНИНОВАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	26
--	----

VI Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови» Санкт-Петербург, 9 октября 2020 г.	34
---	----

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Isakov V. A., Isakov D. V. PROSPECTS FOR HERPES SIMPLEX VACCINE PREVENTION	4
--	---

ORIGINAL ARTICLES

Stoma I. O., Iskrov I. A., Lendina I. Yu., Uss A. L. PNEUMONIAS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY ON CLINICAL EFFICACY OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION	11
---	----

Lyamkina A. S., Maslova L. M., Naumenko O. V., Melnichenko E. V., Obgolts Y. N., Loginova A. B., Daragan E. V., Nechunaeva I. N., Vorontsova E. V., Shpagina L. A., Yudanov A. V., Khalzov K. V., Pospelova T. I. CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TODAY: 16 YEARS OF OBSERVATION.....	20
--	----

FOR PRACTICE

Kalashnikova A. A., Tsvetkova T. G., Polezhankina I. S. COLD AGGLUTININ DISEASE: MODERN VIEWS AND CLINICAL CASE.....	26
--	----

Исаков В. А., Исаков Д. В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ

ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Isakov V. A., Isakov D. V.

Saint Petersburg Pavlov State Medical University, Saint Petersburg

PROSPECTS FOR HERPES SIMPLEX VACCINE PREVENTION

Резюме. При рецидивирующем генитальном герпесе угнетены клеточные реакции, продукция интерферонов и других цитокинов. Изучали влияние различных типов ВПГ на тяжесть течения и клинические проявления герпеса у 58 молодых женщин. Герпес, обусловленный ВПГ-2, по сравнению с ВПГ-1, достоверно чаще вызывал интоксикацию, больше была площадь высыпаний, длительность и количество рецидивов в течение 1 года.

Доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность вакцины «Витагерпавак»: отмечено снижение частоты рецидивов генитального герпеса и увеличение межрецидивного периода у 85 % пролеченных пациенток, усиление Th1-зависимых иммунных реакций (иммунореабилитация)

Ключевые слова: рецидивирующий герпес, вакцина «Витагерпавак».

Abstract. Recurrent genital herpes is characterized by suppressed cell-mediated reactions as well as interferon and cytokine production. A role of HSV-1 and HSV-2 in affecting severity score and clinical manifestations was examined in 58 young adult female patients. Compared to HSV-1 infection, HSV-2 was found to significantly increase intoxication rate, resulting in larger lesion areas, with longer disease duration and higher recurrence rate during a one-year follow-up.

Vitaherpavac vaccine targeting herpes simplex viruses was proved to be highly efficient for therapy and prevention by lowering recurrence rate in genital herpes patients as well as prolonging relapse-free interval in 85 % female patients, additionally promoting Th1-dependent immune response (immunorehabilitation)

Key words: recurrent herpes, Vitaherpavac vaccine.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены среди людей. По данным ВОЗ из 6 млрд. населения Земли 3 млрд. 700 млн. человек (67 %) болеют простым герпесом с поражением различных органов и систем [1]. ВОЗ в 1999 году объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медицинское и социальное значение ГВИ для здравоохранения мира [2].

По данным ВОЗ в структуре инфекций, передаваемых половым путём, генитальный герпес (ГГ) занимает одно из ведущих мест. Так, в 2012 году, среди населения Земли в возрасте от 15 до 49 лет, зафиксировано 19,2 миллиона новых случаев ГГ, обусловленного только ВПГ-2, а общее количество таких больных не менее 417 миллионов человек. Важное значение в развитии заболевания приобретают ВПГ-1. Так, ко второму десятилетию XXI века минимум у 140 миллионов человек ГГ обусловлен ВПГ-1 [3].

В 20 % случаев ГГ имеет рецидивирующее течение, что является серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [4]. Отмечено, что в случае ВПГ-2-этиологии рецидивы ГГ в течение последующего года отмечаются у 90 % больных, при ВПГ-1 — у 60 % пациентов [5]. Генитальная ВПГ-2 инфекция является высоко динамичным заболеванием, при котором небольшие количества вирусных частиц часто, но медленно, поступают в область половых органов через сенсорные нейроны, и периодически лавинообразно выделяются инфицированными эпителиальными клетками, после чего вирусы способны инфицировать соседние клетки до того, как они потеряют свою вирулентность, в течение всего лишь нескольких часов.

Общепринятой клинической классификации герпетической инфекции (ГИ) в настоящее

время нет. По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса, группируются по локализации поражений следующим образом.

В00 Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (*Herpes simplex*)

В00.0 Герпетическая экзема

В00.1 Герпетический везикулярный дерматит

В00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит

В00.3 Герпетический менингит (G02.0)

В00.4 Герпетический энцефалит (G05.1)

В00.5 Герпетическая болезнь глаз

В00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь

В00.8 Другие формы герпетических инфекций

В00.9 Герпетическая инфекция неуточненная

А60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*Herpes simplex*)

А60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта

А60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки

А60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная

Следует отметить, что 18 июня 2018 г. (Женева, Швейцария) ВОЗ представила обновленную международную классификацию болезней 11 пересмотра (МКБ11; International Classification of Diseases, ICD-11. Available at: <https://icd.who.int>). На сайте представлена бета-версия МКБ-11, предназначенная лишь для целей ознакомления. Утверждение МКБ 11 пересмотра планируется позже.

Мы выделяем варианты течения простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991).

Клиническая классификация простого герпеса

(Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991)

1. В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме.

1.1. Непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:

а) острая форма;

б) инapparантная (бессимптомная) форма.

1.2. Длительная персистенция ВПГ в организме:

а) латентная форма;

б) хроническая форма (с рецидивами);

в) медленная форма инфекции.

2. С учетом механизма заражения.

2.1. Врожденная;

2.2. Приобретенная:

а) первичная;

б) вторичная (рецидивирующая).

3. Формы простого герпеса с учетом распространенности процесса:

а) локализованные; б) распространенные;

в) генерализованные

4. В зависимости от клиники и локализации патологического процесса.

4.1. Типичные формы:

а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

б) герпетические поражения глаз: офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);

в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук и т.д.);

г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности, ягодиц и т.д.);

д) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит, ганглионит, ганглионеврит и т.д.);

е) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).

4.2. Атипичные формы:

а) отечная;

б) зостериформный простой герпес;

в) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);

г) язвенно-некротическая;

д) геморрагическая;

е) геморрагически-некротическая.

Следует отметить, что атипичные формы герпеса чаще встречаются у лиц с вторичной иммунологической недостаточностью (ВИН) различного генеза. Полагаем, что знакомство с классификациями ГИ поможет врачам правильно оценить клиническую форму и тяжесть болезни, назначить рациональную терапию.

Диагностика герпеса проводится различными лабораторными методами: ПЦР в реальном времени, ИФА и определение авидности анти-

тел IgG, иммуноблот и другие. Важна клиническая и эпидемиологическая диагностика, анамнез заболевания. В нашей работе мы изучали влияние типа ВПГ на тяжесть течения и клинические проявления манифестной формы инфекции. Методом случайной выборки было сформировано 2 группы женщин в возрасте от 25 до 32 лет без нарушений менструального цикла и сопутствующей инфекционной патологии органов урогенитального тракта, страдающих рецидивирующим герпесом. Первую группу составили 30 человек с заболеванием, обусловленным ВПГ-2, вторую — 28 человек с ГГ ВПГ-1-этиологии. Длительность заболевания от 3 до 5 лет. Анализ клинических проявлений рецидива ГГ показал, что у больных первой группы чаще отмечались явления интоксикации (19 чел. (63,3 %) и 10 чел. (35,7 %) соответственно), достоверно больше ($p < 0,05$) была площадь высыпаний ($0,72 \pm 0,08 \text{ см}^2$ и $0,41 \pm 0,03 \text{ см}^2$ соответственно) и длительность рецидива ($8,8 \pm 0,64$ дня и $4,1 \pm 0,34$ дня, соответственно), количество рецидивов 6 и более в течение 1 года было у 23 (77,7 %) пациенток 1 группы, во второй группе лишь у 7 (25 %) больных. Регистрировались более выраженные изменения показателей клеточного звена иммунной системы, снижение продукции эндогенных интерферонов 1 и 2 типа у больных первой группы. Считаем, что при рецидивирующем течении ГГ тип возбудителя определяет не только риски в развитии обострения, но и тяжесть течения инфекционного процесса. Очевидно, это сопряжено с более выраженным негативным воздействием ВПГ-2 на иммунную систему организма хозяина, что необходимо учитывать при лечении и профилактике рецидивов герпеса.

Представляет интерес проведенное исследование восьми иммунокомпетентных ВПГ-1 серопозитивных взрослых с *Herpes labialis* в анамнезе для оценки вирусывыделения ВПГ-1 (методом ПЦР) из 12 разных участков орофациальной области (левая и правая ноздря, глотка, язык, левая и правая часть неба, левая и правая верхняя губа, левая и правая нижняя губа, 2 — конъюнктивы) 5 дней в неделю и из ротовой полости 7 дней в неделю в течение 5 последующих недель (Ramchandani M. et al., 2016). Показано, что ВПГ-1 был определен как минимум в 1 анатомическом участке за 77/291 (26,5 %) общих дней наблюдения, наиболее часто в слизистой оболочке ротовой полости (100 %), верхние губы — 11 %,

нижние губы — 12 %, верхнее небо — 11 %, глотка — 14 %, язык — 16 %, и лишь незначительно в слезной жидкости — 0,85 % и носовых проходах — 3 %. Частота симптоматического и асимптоматического вирусывыделения составила 36,4 % (4/11 дней) и 27,1 % (65/240 дней) соответственно, а медиана обнаружения ДНК ВПГ-1 колебалась от 11 % до 63 % общих дней исследования. При симптоматическом и асимптоматическом вирусывыделении медиана числа копий ДНК ВПГ составила по 3,7 $\log(10)$ /мл соответственно. Таким образом, на слизистой оболочке полости рта отмечается частая асимптоматическая реактивация ВПГ-1 и намного реже в слезной жидкости и слизистой оболочке носа.

Результаты исследования могут иметь консультативные рекомендации для пациентов с *Herpes labialis*, которых следует информировать о том, что вирусывыделение ВПГ-1 не ограничено исключительно местом высыпаний, но также происходит и в отсутствие видимых элементов сыпи или продромальных симптомов, с риском инфицирования и половых партнеров при ороргинальном сексе [6].

Механизмы иммунопатологических реакций при герпесе разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа. Герпесвирусы (ГВ) не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение их функциональной активности, что способствует развитию вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг» [7,8].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. В частности, активированные НК-клетки секретируют ИФН- γ , который активирует макрофаги и Т-клетки — важные эффекторные клетки иммунного ответа [8,9]. НК-клетки и ЦТЛ — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы «уклонения от иммунной атаки». ДНК-вирусы (поксвирусы, герпесвирусы и аденовирусы) используют разнообразные механизмы увеличения времени репликации и распространения вирусных частиц. Показано, что ГВ дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности [8].

Многочисленные результаты иммунологического обследования показали, что у больных часто рецидивирующим простым герпесом снижена продукция эндогенного интерферона (ИФН), активность НК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов ($CD3^{+} \cdot CD4^{+} \cdot CD8^{+T}$ клеток) и нейтрофилов [8,10]. Эти иммунологические нарушения сохраняются в периоде рецидива и ремиссии заболевания [8].

В зависимости от клинической ситуации, анамнеза болезни используются различные схемы лечения: эпизодическое, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение химиопрепаратов (ХП), комплексная терапия препаратами с различным механизмом действия и пр. [8, 9, 11]. Известна высокая эффективность противогерпетических ХП в терапии острых симптомов рецидивирующего герпеса (РГ), но эти препараты не снижают частоту и тяжесть рецидивов, возможно развитие резистентности вирусов к ХП [11, 12]. С другой стороны, терапевтический эффект может достигаться при использовании иммуномодуляторов (ИМД). Многоуровневая неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета предполагает усиление протекции от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение ИМД на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации причинного патогена [13].

Важным этапом лечения и профилактики РГИ является использование специфических герпетических вакцин. Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета и его иммунокоррекция. Вакцины применяют в период клинко-иммунологической ремиссии. В разных странах мира применяют живые аттенуированные, инактивированные (цельновирионные и субъединичные) и рекомбинантные вакцины. За последние 40 лет 24 коллектива врачей из пяти европейских стран применили на десятках тысяч больных с рецидивирующими ГВИ [14, 15, 16, 17].

С 2003 г. сотрудники ЗАО «Фирма «Витафарма» (г. Москва) производят и внедряют в практику отечественную вакцину против простого герпеса «Витагерпавак», впервые разработанную в России (в мировой практике подобного рода вакцин нет). Вакцина «Витагерпавак» — герпетическая культуральная инактивированная сухая (ИГВ), представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген ВПГ-1

и ВПГ-2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки — Vero В, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность препарата [14, 15].

В нашей работе из 100 женщин с рецидивирующим ГГ с монотонным типом течения (с частотой обострений до лечения 1 раз в 3–4 недели) были отобраны 40 пациенток, ранее имевших неудачные попытки вакцинации [10, 18]. После предварительного лечения (первый этап), последовала специфическая профилактика рецидивов ГГ с использованием ИГВ «Витагерпавак» впервые для данной категории больных (второй этап). Для снижения риска рецидивирования ГГ введение противогерпетической вакцины проводилось по алергометрической методике [Диагностика, клинические особенности и лечение внутриглазного герпеса. Методические рекомендации, — составители Краснов М. М. и др., Утверждены МЗ СССР 13.10.1989]. Перед применением препарата для определения порогового разведения выполнялась очаговая алергическая проба. Эффективность вакцинации оценивали по критериям, предложенным И. Ф. Баринским и Ф. Р. Махмудовым (2010), а именно: значительное улучшение — увеличение межрецидивного периода в 3 раза и более; улучшение — увеличение межрецидивного периода в 1,5–2 раза; отсутствие эффекта — сохранение частоты рецидивирования.

Проведенное нами наблюдение в течение 6 месяцев после вакцинации 40 пациенток (с частотой обострений до лечения 1 раз в 3–4 недели) показало отсутствие рецидивов ГГ у 23 (57,5 %) их них в течение последующих 3 месяцев. Этот клинический эффект расценивали как «значительное улучшение» (увеличение межрецидивного периода в 3 раза). Спустя 5 месяцев обострение ГИ (которая имела abortивный характер) отмечено у 2 (5 %) больных: отсутствовали продромальные явления, субъективно отмечался дискомфорт в местах высыпаний, рецидив проходил самостоятельно в течение 1 суток.

Через 2 месяца после вакцинации у 11 (27,5 %) пациенток отмечены повторные герпетические высыпания, которые исчезали самостоятельно и быстрее, чем до вакцинации. Это позволяет расценивать достигнутый клиниче-

ский эффект как «улучшение». Следовательно, у 34 (85 %) больных после вакцинотерапии отмечено улучшение течения заболевания с отсутствием рецидивов ГГ на протяжении последующих за вакцинацией 3-х месяцев наблюдений, через 6 месяцев после вакцинации улучшение сохранялось у 21 (52,5 %) пациента. При этом регистрировали увеличение длительности межрецидивного периода с 2 до 5 месяцев, сокращение времени рецидива до 1–3 суток, легкое (абортное) клиническое

течение. У 6 (15 %) женщин отметили «отсутствие эффекта».

Показано, что CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоциты вместе с CD16⁺ (НК клетками) формируют протективный иммунитет на разных стадиях ВПГ-инфекции, их роль важна при проведении специфической вакцинации. Динамика показателей CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцитов, CD16⁺ НК клеток, а также содержание в плазме периферической крови ИФН-γ и ИЛ-4 после вакцинации ИГВ «Витагерпавак» представлены в *таблице 1*.

Таблица 1.

Динамика иммунологических показателей периферической крови у вакцинированных пациенток

Показатели, единицы измерения	Иммунологические показатели с учетом вакцинации (n = 40)	
	До	После
Лейкоциты*, × 10 ⁹ /л	1,51 ± 0,069	1,94 ± 0,072
CD3 ⁺ клетки*, кл/л	1,02 ± 0,048	1,28 ± 0,060
CD4 Т клетки**, кл/л	0.56 ± 0.08	0.69 ± 0.10
CD8 ⁺ клетки**, кл/л	0.45 ± 0.08	0.56 ± 0.10
CD16 ⁺ клетки**, кл/л	0.22 ± 0.11	0.36 ± 0.10
CD25 ⁺ клетки*, кл /л	0,25 ± 0,02	0,41 ± 0,03
ИФН-γ**, пг/мл	2.59 ± 0.53	4.47 ± 0.62
ИЛ-4**, пг/мл	4.76 ± 1.09	3.25 ± 0.56
ИФН-γ / ИЛ-4 **	0,54	1.37

Примечание: достоверные различия (* — p < 0.05; ** — p < 0.0001) между показателями у пациентов до и после вакцинотерапии.

Наряду с клиническим эффектом отмечали активацию Тх1-зависимых иммунных реакций. После вакцинации достоверно увеличилось количество лейкоцитов и общих CD3⁺ Т лимфоцитов периферической крови, достоверно повышались уровни ИФН-γ, а содержание ИЛ-4 было достоверно снижено. Данные изменения в содержании цитокинов изменили их соотношение — коэффициент ИФН-γ/ИЛ-4 (по соотношению молярных эквивалентов их концентраций в сыворотке периферической крови; предложенный нами). В частности, коэффициент ИФН-γ/ИЛ-4 достоверно увеличился после вакцинации, что, обусловлено синергидным повышением продукции ИФН-γ с одновременным снижением ИЛ-4. Таким образом, происходило не только усиление Тх1-зависимых иммунных реакций, но и значительное подавление Тх2-типа иммунных процессов; последние не ассоциированы с протективным иммунитетом

при лечении рецидивов ВПГ-инфекции и вакцинотерапии. Важно отметить, что лечебно-профилактический эффект вакцины определяется не только предложенной нами схемой вакцинации, но также адекватным выбором комплексной терапии на подготовительном этапе [6, 5, 10].

Разработка вакцин против герпеса в России. Учитывая важную роль иммунной системы в контроле за ВПГ, перспективы лечения рецидивирующих форм ВПГ-инфекции связывают с активацией антигенспецифического иммунного ответа, в частности, с использованием вакцин на основе дендритных клеток (ДК). Проведено открытое пилотное исследование эффективности и безопасности дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) у пациентов с рецидивирующей ВПГ-инфекцией [19, 20]. Клиническая апробация технологии в виде монотерапии в группе из 29 пациентов показала хорошую

переносимость и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Иммуноterapia ДК приводила к генерации антиген-специфического Т-клеточного ответа, более чем в 2 раза снижалась частота рецидивов герпеса на фоне 9 мес. лечения. Однако метод ДКВ имеет высокую стоимость, требует специального научного оснащения, его технически сложно использовать для массовой вакцинации людей.

В России разрабатывают ДНК-вакцину от герпеса, с помощью которой можно бу-

дет успешно лечить и предупреждать это опасное заболевание (<https://iz.ru/733834/valeriia-nodelman/novaia-vaktcina-ot-gerpesa-pomozhet-iskorenit-zabolevanie>). Не исключено, что с помощью новой универсальной вакцины удастся не только снизить тяжесть рецидивов, но и полностью излечить человека от герпеса. Создаваемая новая вакцина, продукт геной инженерии, обеспечивает высокий уровень биобезопасности, потому что содержит только гены фрагментов белков.

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена на Кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, и кафедре иммунологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

Сбор и обработка данных: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

Представление материалов исследования: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

Анализ и интерпретация: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

Подготовка рукописи: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

Окончательное одобрение рукописи: *В. А. Исаков, Д. В. Исаков*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. // PLoS One. 2015 Oct 28;10(10): e0140765. Doi: 10.1371/journal.pone.0140765. eCollection 2015.
2. World Health Organization (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. [Электронный ресурс] // Geneva: WHO. — Доступ: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>.
3. WHO guidelines for the treatment of Genital Herpes Simplex Virus in © World Health Organization 2016, ISBN978 92 4 154987 5.— 46P. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>.
4. Groves M. J. Genital herpes: a review // Am. Fam. Physian. — 2016. — Vol. 93, № 11. — P. 928–934.
5. Pattman R., Sankar N., Elawad B., Mbe P., Price D. Oxford handbook of genitourinary medicine, HIV, and sexual health. Oxford university press. — 2010. — 631 p.
6. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, Selke S, Mikhaylova A, Magaret A, Huang ML, Johnston C, Corey L, Wald A. Herpes Simplex Virus Type 1 Shedding in Tears and Nasal and Oral Mucosa of Healthy Adults. // Sex Transm Dis. — 2016. — Vol.43, N12. — P. 756–760.
7. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, Carpenter D, Osorio N, BenMohamed L, Fraser NW, Jones C, Wechsler SL. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing. // J Virol. 2011. — Vol. 85, N5. — P. 2325–32.
8. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека (2-е изд. перераб., доп.): руководство для врачей / Под ред. проф. В. А. Исакова. СПб: СпецЛит, 2013.
9. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. // Вопросы вирусологии. — 2015. — Т. 60, № 2. — С. 5–10.
10. Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. // Тер. Архив. — 2011. — № 11. — С 44–47.

11. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. / под ред. А. А. Кубановой. М, 2012.
12. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена (2-е изд.) / Под ред. А. Коннолли, А. Бриттон. Перевод с англ., под ред. проф. В. И. Прилепской: МЕДпресс-информ, 2019. — 498 с.
13. Hancock RE, Nijnik A, Philpott DJ. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. // *Nat Rev Microbiol.* — 2012. — Vol. 10, N4. — P. 243–54. doi: 10.1038/nrmicro2745
14. Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р., Мордвинцева Э. Ю., Сергеев О. В. Специфические инактивированные вакцины и иммуномодуляторы как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и рецидивов хронических вирусных заболеваний. // *Terra Medica.* — 2014. — № 54. — С. 22–26.
15. Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. и др. Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов. / Методические рекомендации МР 3.3.3.0002–10.-М.; 2010.
16. Хахалин Л. Н., Соловьева Е. В. Герпесвирусные заболевания человека. // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1998. — Т 7, № 1. — С. 72–76.
17. Шитикова Г. С., Нынь И. В. Перспективы применения герпетической вакцины для лечения заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса. // *Terra Medica.* — 2007. — № 6. — С. 14–17.
18. Исаков В. А., Исаков Д. В., Ермоленко Д. К. Эффективность вакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов генитального герпеса. *Современная медицина.* № 3 (7) / Казань, сентябрь 2017. — С. 2–7.
19. Леплина О. Ю., Старостина Н. М., Блинова Д. Д., Желтова О. И., Олейник Е. А., Тыринова Т. В., Останин А. А., Черных Е. Р. Результаты пилотного клинического исследования вакцин на основе дендритных клеток в лечении рецидивирующей герпесвирусной инфекции. // *Медицинская иммунология.* 2016. — Т. 18, № 5. — С. 425–436.
20. Leplina O., Starostina N., Zheltova O., Ostanin A., Shevela E., Chernykh E. Dendritic cell-based vaccines in treating recurrent herpes labialis: Results of pilot clinical study. // *Human vaccines and immunotherapeutics.* 2016. — Vol. 12, N12. — P. 3029–3035.

Стома И. О.^{1,2,3}, Искров И. А.², Лендина И. Ю.², Усс А. Л.²

¹ Центр биомедицинских технологий Института физиологии Национальной академии наук Беларуси;

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск;

³ ГО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск.

**ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ:
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА
ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ**

Stoma I. O.^{1,2,3}, Iskrov I. A.², Lendina I. Yu.², Uss A. L.²

¹ Center of Biomedical Technologies of the Institute of Physiology at National Academy of Sciences of Belarus;

² Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk;

³ Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

**PNEUMONIAS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA:
RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY ON CLINICAL EFFICACY
OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION**

Резюме. Среди групп высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций пациенты с множественной миеломой (ММ) выделяются одними из самых высоких показателей первичной заболеваемости и летальности по причине наличия глубокой иммуносупрессии. В статье представлены современные данные, а также результаты оригинального исследования клинических аспектов пневмококковой вакцинации у пациентов с ММ. Обозначены результаты проспективного клинического исследования по оценке эффективности применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов на фоне лечения ММ бортезомибом, леналидомидом, иксазомибом. Установлено независимое защитное влияние пневмококковой вакцинации, при этом абсолютное снижение риска пневмоний составило 33,3 %, а индекс NNT составил 3,0, что говорит о высокой эффективности вакцинации как меры профилактического воздействия. ClinicalTrials.gov ID: NCT03619252.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция; вакцинация; множественная миелома; пневмония.

Введение. Инвазивные формы пневмококковой инфекции являются жизнеугрожающими, при этом вакциноуправляемыми осложнениями у пациентов с иммуносупрессией. Среди групп высокого риска, восприимчивых к инвазивным инфекциям, вызванным *S. pneumoniae*, выде-

Abstract. Among the high-risk groups for the development of invasive pneumococcal infections, patients with multiple myeloma (MM) have the highest rates of incidence and mortality due to the profound immunosuppression. The article presents modern data, as well as the results of original study of the clinical and immunological aspects of pneumococcal vaccination in patients with MM. The results of a prospective clinical study evaluating the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in patients with MM receiving bortezomib, lenalidomide, ixazomib are demonstrated. An independent protective effect of pneumococcal vaccination was observed, while the absolute risk reduction of pneumonias was 33.3 %, and the number needed to treat (NNT) was 3.0, which indicates a high effectiveness of vaccination as a preventive measure. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03619252.

Keywords: pneumococcal infection; vaccination; multiple myeloma; pneumonia.

ляются пациенты с онкогематологическими заболеваниями, а также реципиенты гемопоэтических стволовых клеток. В последнее время отмечается увеличение количества пациентов, получающих таргетные лекарственные средства, моноклональные антитела и новые

агенты в схемах лечения аутоиммунных, ревматологических заболеваний и злокачественных новообразований. Важно отметить, что инвазивные пневмококковые инфекции обычно протекают более тяжело в обозначенных группах высокого риска, в сравнении с общей популяцией иммунокомпетентных лиц [1–5].

На сегодняшний день показатели инфекционной заболеваемости и летальности среди пациентов с множественной миеломой (ММ) продолжают впечатлять. Например, в объёмной исследованной когорте из Великобритании, 1 из 10 пациентов с ММ погибал от инфекционных осложнений в течение 10 недель с момента постановки диагноза [6]. Кроме того, в не менее значительном по объёму шведском исследовании было показано, что из 9253 выявленных пациентов с ММ 22 % погибают от инфекций в течение первого года после постановки диагноза, в то время как основной нозологической формой инфекционных осложнений являются внебольничные пневмонии [7].

На фоне этих цифр впечатляют новые данные о фармакотерапии множественной миеломы. Революция в иммунотерапии рака привела к переписыванию клинических характеристик и течения этого заболевания. Продолжительность жизни пациентов с ММ сегодня значительно увеличена именно за счёт эффективного иммунологического воздействия на заболевание, являющегося основой функционального излечения, что оценивается как реалистичная и захватывающая перспектива на ближайшие годы. Однако эти действительно впечатляющие успехи на самом деле не принесут пользы для одного из каждых 10 пациентов, которые и сегодня продолжают погибать от инфекционных осложнений на ранних стадиях лечения. Более того, по мере повышения непосредственного эффекта иммунотерапии и таргетной терапии ММ, относительный вклад инфекций в структуру летальности при данной нозологии будет увеличиваться. Одно из наиболее интересных исследований по профилактике инфекций во время циклов терапии ММ новыми агентами посвящено вопросу рутинной антибиотикопрофилактики. Авторы клинического исследования TEAMM, проведённого в Великобритании, оценили эффективность однократной ежедневной дозы 500 мг левофлоксацина в течение 12 недель интенсивного лечения ММ новыми агентами. В качестве основных исходов в исследовании были приняты частота эпизодов фебрильной нейтропении и общая выживаемость

пациентов. К 12 неделям в исследовании была достигнута статистически значимая разница в выживаемости в пользу группы с антибиотикопрофилактикой по сравнению с контрольной группой [8]. Однако стоит подчеркнуть, что данный подход несёт в себе ряд опасных последствий в связи с увеличением числа побочных эффектов такого длительного применения антибиотиков, а также риска роста устойчивости к антибиотикам. Именно поэтому вакцинация может быть наиболее безопасной и эффективной мерой для профилактики внебольничных пневмоний у пациентов гематологического профиля с ММ, тем более, что именно пневмококки занимают лидирующее место в структуре инфекционной заболеваемости дыхательной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [9].

Иммунный ответ на пневмококковые вакцины

Невысокая иммуногенность полисахаридных пневмококковых вакцин у детей младшего возраста и взрослых с иммуносупрессией связана с Т-независимым характером иммунного ответа на данный тип вакцин. Характеристики рецепторов антител и Т-клеток у взрослых и детей младшего возраста существенно различаются. Кроме того, антипневмококковые антитела ассоциированы со специфическими линиями В-клеток определённых участков селезёнки, которые, как известно, не развиты у детей в возрасте до 2-х лет. Описанная потребность в функционально развитой активной селезёнке объясняет как повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции у детей младшего возраста, так и у взрослых пациентов с асплинией во всех возрастах, а также у гематологических пациентов с иммуносупрессией. Усилия исследователей по решению проблемы низкой иммуногенности полисахаридной вакцины в описанных группах привели к разработке пневмококковой конъюгированной вакцины. В рамках этой работы было установлено, что ковалентное связывание полисахарида с белковым носителем эффективно превращает Т-независимый тип полисахарида в Т-зависимый антиген, что имеет долгосрочные преимущества в иммуногенности [10]. Таким образом, пневмококковая конъюгированная вакцина, в составе которой капсульные полисахариды связаны с белком-носителем, приводит к включению Т-клеток

в иммунный ответ и улучшению продукции В-клеток, повышению иммунологической памяти, а также к смене классов антител и повышению уровней Ig G. Технологический процесс создания конъюгированных вакцин весьма сложен, и требует, чтобы каждый полисахарид пневмококка был индивидуально конъюгирован с белком-носителем, что, таким образом, ограничивает количество серотипов, которые могут быть включены в вакцину [10–13]. Кроме того, в экспериментальной модели исследователи продемонстрировали роль CD4+ Т-клеток (Th2 и Th17) в иммунном контроле инфекции, вызванной *S. pneumoniae*; а Th2 и Th17 являются субпопуляциями CD4+ Т-лимфоцитов [14, 15]. Итак, иммунный ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной опосредуется Т-независимым В-клеточным путём. Напротив, иммунный ответ на конъюгированную пневмококковую вакцину основан на Т-зависимой (CD4+) активации В-клеток.

Таргетные лекарственные средства и новые агенты

Среди новых агентов в лечении множественной миеломы выделяют ингибиторы протеасом (бортезомиб, как первый доступный препарат), иммуномодулирующие средства (леналидомид) и моноклональные антитела. Ингибиторы протеасом нового поколения (карфилзомиб и иксазомиб), иммуномодулирующие средства нового поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (элотузумаб и даратумумаб) были одобрены для лечения множественной миеломы совсем недавно, в 2015–2016 годах, в то время как бортезомиб был одним из первых препаратов, войдя в клиническую практику чуть более десятилетия назад [16]. При этом, практически у всех из приведённых новых агентов среди описанных побочных эффектов отмечаются инфекционные осложнения, и в первую очередь пневмонии, что особенно характерно для ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих средств [17–20]. Несмотря на то, что уже имеются данные относительно профилей безопасности таргетной и иммунотерапии с точки зрения инфекционных рисков [21], до настоящего времени отсутствовало полное понимание клинической эффективности пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой, получающих лечение новыми агентами и таргетными лекарственными средствами, в частности,

ингибиторами протеасом (иксазомиб, бортезомиб) и иммуномодулирующими препаратами (леналидомид, талидомид, помалидомид). В связи с этим, целью выполняемого исследования была оценка клинической эффективности новой предложенной трёхдозовой схемы вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV13) в отношении профилактики пневмоний у пациентов с множественной миеломой на фоне лечения новыми агентами.

Материалы и методы. В данное проспективное клиническое исследование были включены взрослые пациенты с установленным диагнозом множественной миеломы на базе Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга (г. Минск, Республика Беларусь) в период 2017–2019 гг. В схемах лечения множественной миеломы все включённые пациенты получали препараты из группы новых агентов. Вакцинация производилась 13-валентной пневмококковой вакциной (PCV13) в соответствии с инструкцией по применению в интервалах между блоками лечения новыми агентами (бортезомиб, леналидомид, иксазомиб в сочетании или без дексаметазона). Схемы вакцинации были основаны на 3-х дозах пневмококковой вакцины с минимальным интервалом в 1 месяц. Введение вакцины планировалось в середине 2-х недельного интервала между блоками лечения новыми агентами, что представлено на рис. 1, в рамках дизайна исследования. В общей сложности 18 пациентов с ММ были вакцинированы на фоне лечения новыми агентами. В составе контрольной группы наблюдения были 18 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, основному диагнозу и схемам лечения, со стандартными мерами профилактики инфекций. В качестве первичного исхода в исследовании была принята частота клиничко-радиологически подтверждённых пневмоний в течение одного года наблюдения. Клиничко-радиологически подтверждённая пневмония определялась как наличие лёгочного инфильтрата или консолидации у пациентов с клиническими данными в пользу пневмонии (наличие лихорадки, кашля, болей в груди, одышки, хрипов, крепитации, тахикардии и тахипноэ). Основываясь на допущении, что большая часть внебольничных пневмоний в исследуемой категории пациентов вызывается *S. pneumoniae*, в исследовании ожидалось получение различий в первичной заболеваемости пневмониями,

несмотря на отсутствие микробиологического подтверждения этиологии в вакцинированной и не вакцинированной группах. Известная сложность микробиологического подтверждения пневмококковых инфекций послужила основанием для определения в качестве способа оценки первичного исхода именно клинико-радиологической дихотомической точки (наличие пневмонии) [22]. У всех пациентов было получено информированное согласие, а также была обозначена осознанная приверженность вакцинации. Дизайн исследования был предварительно утверждён и зарегистрирован в базе данных Национального института здравоохранения США (ClinicalTrials.gov ID: NCT03619252). Нежелательные явления определялись и оценивались с помощью критериев СТСАЕ версии 4.0. Критерии включения в исследование были следующие: подтверждённый диагноз множественной миеломы; лечение новыми агентами (бортезомиб или леналидомид или иксазомиб); клиренс

креатинина выше 30 мл/мин на день начала участия. Критериями исключения были: противопоказания к использованию одного из исследуемых препаратов или компонентов (включая аллергический анамнез); клиренс креатинина ниже 30 мл/мин в день участия; психическое расстройство или неспособность понять или следовать инструкциям; активная бактериальная, вирусная, грибковая или протозойная инфекция в день начала участия в исследовании. Методы непараметрической статистики (критерий χ^2 -квадрат, точный тест Фишера) были использованы для оценки различий между группами, статистическая значимость была установлена значением $p = 0,05$, при этом мультивариантный анализ проводился последовательно с помощью логистической регрессии с порогом $p < 0,2$ в моновариантном анализе. Среди статистических пакетов, использованных в исследовании, были: свободная программная среда R (v.3.5.3) и MedCalc (v.19.2.0).

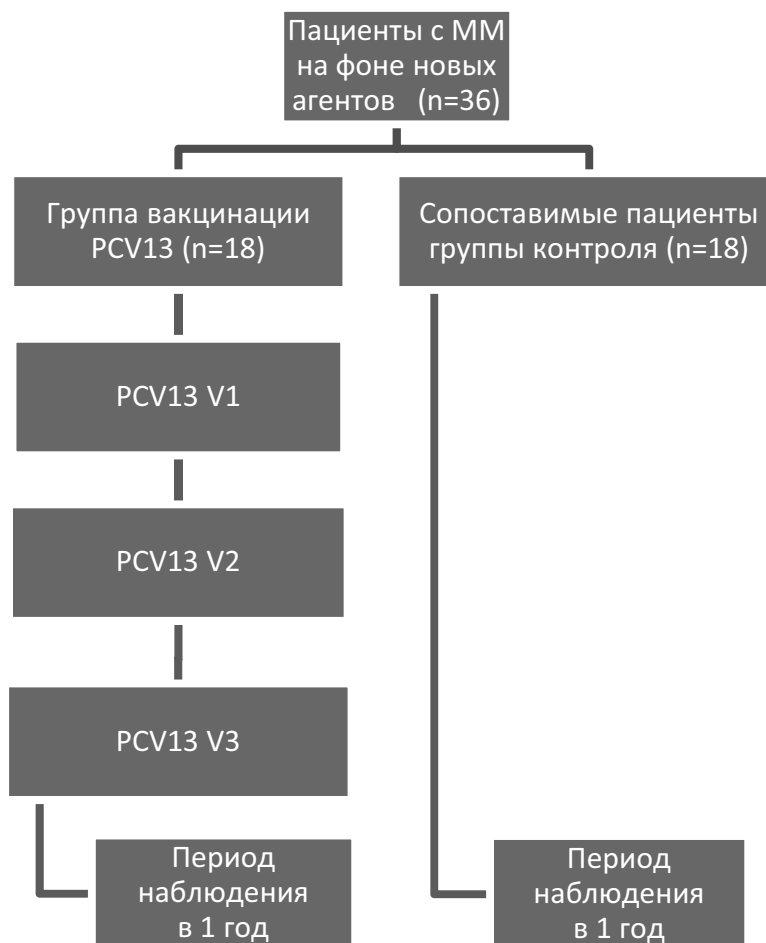


Рисунок 1. Схема дизайна проспективного клинического исследования в соответствии с руководящими принципами CONSORT.

Результаты и обсуждение. Базовые клинические и демографические характеристики пациентов групп в исследовании приведены в *таблице 1*.

Таблица 1.

Базовые характеристики пациентов в исследовании

Характеристика	Показатель	Пациенты с ММ на фоне новых агентов (n = 36)		p
		PCV13 вакцинация (n = 18)	Группа контроля (n = 18)	
Возраст (годы)	> 65	3 (16.7%)	4 (22.2%)	1
Пол	Ж	5 (27.8%)	6 (33.3%)	0.725
	М	13 (72.2%)	12 (66.7%)	
Подгруппа множественной миеломы	IgG	16 (88.9%)	15 (83.3%)	1
	Non-IgG ¹	2 (11.1%)	3 (16.7%)	
Гипогамма-глобулинемия	Глубокая ²	9 (50%)	10 (55.6%)	1
Лейкоциты	> 1000/ мкл	15 (83.3%)	16 (88.9%)	1
Стадия ММ по ISS	1	4 (22.2%)	3 (16.7%)	1
	2	7 (38.9%)	9 (50.0%)	
	3	5 (27.8%)	6 (33.3%)	
Гемоглобин	< 10 г/дл	4 (22.2%)	5 (27.8%)	1
Креатинин	> 2 мг/дл	3 (16.7%)	5 (27.8%)	0.691
Новые агенты	Бортезомиб	11 (61.1%)	9 (50.0%)	0.738
	Леналидомид	5 (27.8%)	4 (22.2%)	1
	Иксазомиб	2 (11.1%)	5 (27.8%)	0.402
Случаи пневмонии, абс. (%)		3 (16.7%)	9 (50%)	0.037

¹ Non-IgG включают IgA и IgM, здесь и далее.

² Определён как уровень не-ММ иммуноглобулинов менее одной четверти от нижнего нормального предела.

Всего в исследуемой группе было описано 12 случаев (33,3 %) подтверждённых пневмоний (n = 36), с распределением между вакцинированной и контрольной группами: 3 (16,7 %) и 9 (50 %) соответственно (p = 0,037, точный тест Фишера). Установленная высокая частота пневмоний объясняется сочетанием иммуносупрессивного эффекта основного заболевания и ранее описанных побочных эффектов новых агентов [7, 17]. В трёх случаях в контрольной группе сравнения было получено микроскопическое подтверждение грамположительных диплококков в мокроте, и только в одном случае был отмечен непосредственный рост *S.*

pneumoniae на питательной среде с последующим подтверждением автоматическим бактериальным анализатором (VITEK 2, Biomerieux, Франция). В исследовании не было зарегистрировано ни летальных исходов, связанных с пневмониями, ни нежелательных явлений при вакцинации согласно СТСАЕ v. 4.0. Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с множественной миеломой включало схемы, основанные на цефепиме, цефтазидиме, линезолиде на усмотрение лечащего врача. Характеристики пациентов с наличием пневмонии/без пневмонии в исследовании приведены в *таблице 2* ниже.

Таблица 2.

Характеристики пациентов с/без пневмоний в исследовании

Характеристика	Показатель	Пациенты с ММ (n = 36): 1 год наблюдения	
		С пневмонией (n = 12)	Без пневмонии (n = 24)
Возраст (годы)	> 65	4 (33.3%)	3 (12.5%)
Пол	Ж	6 (50.0%)	6 (25.0%)
	М	6 (50.0%)	18 (75.0%)

Характеристика	Показатель	Пациенты с ММ (n = 36): 1 год наблюдения	
		С пневмонией (n = 12)	Без пневмонии (n = 24)
Подгруппа множественной миеломы	IgG	12 (100 %)	19 (79.2 %)
	Non-IgG	—	5 (20.8 %)
Гипогамма-глобулинемия	Глубокая	7 (58.3 %)	12 (50.0 %)
Лейкоциты	> 1000/ мкл	11 (91.7 %)	20 (83.3 %)
Стадия ММ по ISS	1	3 (25.0 %)	4 (16.7 %)
	2	8 (66.7 %)	8 (33.3 %)
	3	4 (33.3 %)	7 (29.2 %)
Гемоглобин	< 10 г/дл	1 (8.3 %)	8 (33.3 %)
Креатинин	> 2 мг/дл	5 (41.7 %)	3 (12.5 %)
Новые агенты	Бортезомиб	5 (41.7 %)	15 (62.5 %)
	Леналидомид	4 (33.3 %)	5 (20.8 %)
	Иксазомиб	3 (25.0 %)	4 (16.7 %)
Вакцинация	PCV13	3 (25.0 %)	15 (62.5 %)

В качестве следующего шага обработки данных был проведён мультивариантный анализ с использованием логистической регрессии с порогом $p < 0,2$ в моновариантном анализе для

оценки независимости влияния вакцинации PCV13 на риск развития пневмонии у пациентов, получающих новые препараты в качестве лечения множественной миеломы (табл. 3).

Таблица 3.

Предикторы развития пневмонии у пациентов с множественной миеломой, получающих лечение новыми агентами

Предиктор	Моновариантный этап		Мультивариантный этап	
	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст (> 65 лет)	3.50 (0.64–19.24)	0.150		
Пол (женский)	3.00 (0.70–12.93)	0.141	3.91 (0.66–23.39)	0.135
ММ подгруппа IgG	7.05 (0.36–138.96)	0.200		
ISS стадия 3	1.21 (0.27–5.38)	0.798		
Креатинин > 2 мг/дл	5.00 (0.94–26.50)	0.059	5.63 (0.82–38.74)	0.079
Hb < 10 г/дл	0.18 (0.02–1.67)	0.132	0.14 (0.01–1.70)	0.123
Глуб. гипогаммаглемия	1.40 (0.35–5.67)	0.637		
Лейкоциты > 1000 кл/мкл	2.20 (0.22–22.20)	0.504		
Бортезомиб	0.43 (0.10–1.76)	0.240		
Леналидомид	1.90 (0.40–8.98)	0.418		
Иксазомиб	1.67 (0.31–9.04)	0.554		
Вакцинация PCV13	0.20 (0.04–0.94)	0.041	0.14 (0.02–0.93)	0.041

Таким образом, только пол, уровень креатинина крови свыше 2 мг/дл, уровень гемоглобина крови ниже 10 г/дл и вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной показали статистически значимые эффекты в моновариантном этапе анализа, поэтому они были включены в мультивариантный этап, где только вакцинация показала неза-

висимый защитный эффект, в то время как остальные переменные являлись зависимыми побочными факторами в исследовании. Абсолютное снижение риска развития пневмонии у пациентов, прошедших схему вакцинации против пневмококковой инфекции, составило 33,3 %. Кроме того, было рассчитано число, необходимое для получения

одного дополнительного благоприятного исхода при вакцинации (NNT = 3,0; 95 % ДИ 1,609–22,104; $p = 0,0571$). Итак, по результатам логистической регрессии наблюдалось статистически значимое независимое влияние предложенного 3-дозового режима вакцинации конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакциной на заболеваемость пневмониями у пациентов с ММ. В рамках обсуждения отметим, что ранее были опубликованы некоторые исследования в области пневмококковой вакцинации при множественной миеломе, однако они имели серьёзные ограничения, и в первую очередь это касалось небольшого числа пациентов с ММ и отсутствия клинической оценки эффекта вакцинации. Так, в одном из исследований была выполнена оценка титров IgG к серотипам пневмококков, что показало снижение длительности иммунного ответа на вакцинацию у пациентов с множественной миеломой по сравнению с контрольной группой общей популяции [23]. Исследование, выполненное L. Renaud и соавт. [24], показало, что с иммунологической точки зрения пациенты с ММ способны продемонстрировать адекватный ответ на пневмококковую вакцинацию, независимо от имеющейся гипогаммаглобулинемии, с ожидаемым снижением иммунного ответа непосредственно после аутологичной трансплантации ГСК. В обоих приведённых в обсуждении исследованиях отсутствовали

клинические данные о влиянии вакцинации на развитие пневмонии у пациентов с ММ, в то время как считается, что жёсткие точки клинических исходов, такие как пневмония, во многом определяет эффективность профилактической меры воздействия в реальных условиях.

Выводы. Дальнейшее внедрение программ вакцинопрофилактики инфекций у взрослых пациентов с иммуносупрессией в онкологии, гематологии и трансплантологии может послужить основой для снижения частоты жизнеугрожающих инфекционных осложнений в данной высокотехнологичной и экономически затратной области медицины. В настоящей работе мы впервые установили статистически значимый независимый клинический защитный эффект вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной в отношении риска развития пневмонии у гематологических пациентов, получающих новые таргетные агенты. Эти новые таргетные и иммунопрепараты уже показали блестящие результаты в лечении множественной миеломы, в то время как инфекции, особенно пневмонии, зачастую остаются нерешённой проблемой. Несмотря на возможное снижение иммунного ответа на вакцинацию во время химиотерапии и таргетной терапии, в исследовании была доказана клиническая эффективность новой схемы вакцинации, основанной на 3-х дозах конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с множественной миеломой.

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Исследование выполнено на базе и при поддержке государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», других источников финансирования исследования не имелось.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *И. О. Стома, А. Л., Усс, И. А. Искров*

Сбор и обработка данных: *И. А. Искров, И. Ю. Лендина, И. О. Стома*

Представление материалов исследования: *И. О. Стома, И. А. Искров, И. Ю. Лендина*

Анализ и интерпретация: *И. О. Стома, А. Л., Усс, И. А. Искров*

Подготовка рукописи: *И. О. Стома*

Окончательное одобрение рукописи: *И. О. Стома, А. Л., Усс*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kamboj, M. & Shah, M.K. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient / M. Kamboj, M.K. Shah // *Infectious Disease Clinics of North America*.— 2019.— Vol. 33, № 2.— P. 593–609.
2. Meroni, P.L. Zavaglia, D. & Girmenia, C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs / P.L. Meroni, D. Zavaglia, C. Girmenia // *Clinical and Experimental Rheumatology*.— 2018.— Vol. 36, № 2.— P. 317–328.
3. Monier, A. et al. Observational study of vaccination in cancer patients: How can vaccine coverage be improved? / A. Monier et al. // *Medecine Et Maladies Infectieuses*.— 2020.— Vol. 50, № 3.— P. 263–268.
4. Klugman, K. P. Madhi, S. A. & Feldman, C. HIV and pneumococcal disease / K. P. Klugman, S. A. Madhi, C. Feldman // *Current Opinion in Infectious Diseases*.— 2007.— Vol. 20, № 1.— P. 11–15.
5. Shatz, D. V. Vaccination considerations in the asplenic patient / D. V. Shatz // *Expert Review of Vaccines*.— 2005.— Vol. 4, № 1.— P. 27–34.
6. Augustson, B. M. et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party / B. M. Augustson et al. // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*.— 2005.— Vol. 23, № 36.— P. 9219–9226.
7. Blimark, C. et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients / C. Blimark et al. // *Haematologica*.— 2015.— Vol. 100, № 1.— P. 107–113.
8. Hallam, S. TEAMM Work Saves Lives in Myeloma / S. Hallam // *HemaSphere*.— 2018.— Vol. 2, № 1.— P. E24.
9. Zarco-Márquez, S. et al. Invasive and Complicated Pneumococcal Infection in Patients with Cancer / S. Zarco-Márquez et al. // *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*.— 2016.— Vol. 68, № 5.— P. 221–228.
10. Westerink, M. A. J. Schroeder, H. W. & Nahm, M. H. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination / M. A. J. Westerink, H. W. Schroeder, M. H. Nahm // *Aging and Disease*.— 2012.— Vol. 3, № 1.— P. 17.
11. Black, S. B. et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group / S. B. Black et al. // *The Pediatric Infectious Disease Journal*.— 1991.— Vol. 10, № 2.— P. 97–104.
12. Stein, K. E. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens / K. E. Stein // *The Journal of Infectious Diseases*.— 1992.— Vol. 165 Suppl 1,— P. S49–52.
13. Käyhty, H. & Eskola, J. New vaccines for the prevention of pneumococcal infections. / H. Käyhty, J. Eskola // *Emerging Infectious Diseases*.— 1996.— Vol. 2, № 4.— P. 289–298.
14. Mccool, T. L. et al. B- and T-Cell Immune Responses to Pneumococcal Conjugate Vaccines: Divergence between Carrier- and Polysaccharide-Specific Immunogenicity / T. L. Mccool et al. // *INFECT. IMMUN*.— 1999.— Vol. 67,— P. 8.
15. Pletz, M. W. et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species / M. W. Pletz et al. // *International Journal of Antimicrobial Agents*.— 2008.— Vol. 32, № 3.— P. 199–206.
16. Chim, C. S. et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond / C. S. Chim et al. // *Leukemia*.— 2018.— Vol. 32, № 2.— P. 252–262.
17. Ludwig, H. et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / H. Ludwig et al. // *Leukemia*.— 2018.— Vol. 32, № 7.— P. 1542–1560.
18. Gay, F. et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives / F. Gay et al. // *Haematologica*.— 2018.— Vol. 103, № 2.— P. 197–211.
19. Ludwig, H. & Zojer, N. Supportive care in multiple myeloma / H. Ludwig, N. Zojer // *Best Practice & Research. Clinical Haematology*.— 2007.— Vol. 20, № 4.— P. 817–835.

20. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management / S.V. Rajkumar // *American journal of hematology*.— 2018.— Vol. 93, № 8.— P. 981–1114.
21. Fernández-Ruiz, M. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction) / M. Fernández-Ruiz et al. // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.— 2018.— Vol. 24 Suppl 2,— P. S2–S9.
22. Azzari, C. et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children / C. Azzari et al. // *Journal of Medical Microbiology*.— 2008.— Vol. 57, № Pt 10.— P. 1205–1212.
23. Mustafa, S. S. et al. Response to PCV13 vaccination in patients with multiple myeloma versus healthy controls / S. S. Mustafa et al. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.— 2019.— Vol. 15, № 2.— P. 452–454.
24. Renaud, L. et al. Response to pneumococcal vaccination in multiple myeloma / L. Renaud et al. // *Cancer Medicine*.— 2019.— Vol. 8, № 8.— P. 3822–3830.

Лямкина А. С.^{1,2}, Маслова Л. М.², Науменко О. В.³, Мельниченко Е. В.², Обгольц Ю. Н.²,
 Логинова А. Б.¹, Дараган Е. В.³, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Шпагина Л. А.^{1,2},
 Юданов А. В.^{1,3}, Хальзов К. В.¹, Поспелова Т. И.^{1,2,3}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,

² Городская клиническая больница № 2

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ СЕГОДНЯ: 16 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

*Lyamkina A. S.^{1,2}, Maslova L. M.², Naumenko O. V.³, Melnichenko E. V.², Obgolts Y. N.²,
 Logina A. B.¹, Daragan E. V.³, Nechunaeva I. N.², Vorontsova E. V.³, Shpagina L. A.²,
 Yudanov A. V.³, Khalzov K. V.⁴, Pospelova T. I.^{1,2,3}*

¹ Novosibirsk State Medical University

² City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk

³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TODAY: 16 YEARS OF OBSERVATION

Резюме. В статье проанализирована заболеваемость хроническим миелолейкозом с 2004 г. по 2020 г., которая составила 0,64 на 100 тыс. населения в год. Распространенность хронического миелолейкоза за последние 16 лет выросла с 1,88 случаев до 7,43 случаев на 100 тысяч населения. Проанализированы результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (204 человека), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев. В результате проводимой терапии полный клинико-гематологический ответ достигнут у 90,2 % больных (184 человека). Полный цитогенетический ответ (Ph + < 0 %) получен у 149 человек (73 %), большой молекулярный ответ (уровень гена BCR/ABL < 0,01 %) — у 51 % (104 человека). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 41 человека (20,1 %), вторичная (9 больных утратили ПКГО и ПЦО, 5 — ПЦО и БМО) — у 14 человек (6,9 %). Из них 18 человек были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2 поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб). На фоне проводимой терапии ИТК 2 поколения у 17 человек сохраняется ПКО (94,4 %), у 12 достигнут ПЦО (66,7 %) и у 10 получен БМО (55,5 %). Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ИТК, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90 %, 10-летняя ОВ составила более 77 %, расчетная 15-летняя ОВ — более 60 %.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, эпидемиология, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

Abstract. The incidence of chronic myeloid leukemia from 2004 to 2020 amounted to 0.64 per 100 000 people per year. The prevalence of chronic myeloid leukemia over the past 16 years has increased from 1.88 to 7.43 case per 100 000 people. We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 months (204 patients). Complete hematologic response (CHO) is attained in 90.2 % cases (184 patients), complete cytogenetic response (CCR) (Ph + < 0 %) — in 73 % cases (149 patients), major molecular response (MMR) — in 51 % cases (104 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 20.1 % cases (41 patients), secondary — in 6.9 % cases (14 patients — 9 patients have lost the complete hematologic response (CHO) and complete cytogenetic response (CCR) and 5 patients have lost the complete cytogenetic response (CCR) and major molecular response (MMR)). The 18 patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib and bosutinib) and in 94.4 % cases (17 patients) the complete hematologic response (CCR) have been obtained, 12 patients (66.7 %) have attained the complete cytogenetic response (CCR) and 10 patients (55.5 %) have achieved the major molecular response (MMR). Among all those patients, who have been treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors. We have estimated overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS has not been achieved, 5-years OS rate is estimated

Введение. Согласно международным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) является достижение клинико-гематологического ответа (КГО), полного цитогенетического ответа (ПЦО) и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге: большой молекулярный ответ — БМО (MR \geq 3.0); глубокий молекулярный ответ — ГМО (MR \geq 4.0–5.0) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210^{BCR-ABL} (клональной эволюции), то есть достижение наибольшего уровня минимальной резидуальной болезни (МРБ) [1]. На основании исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [2]. Показано, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним предиктором последующей потери ответа на терапию.

Согласно данным международных исследований, в процессе таргетной терапии полный цитогенетический ответ удается достичь у 75–90 % пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии в хронической фазе (ХФ) [3]. В фазе акселерации (ФА) эффективность терапии значительно снижается, полный цитогенетический ответ удается получить лишь 24 % случаев, а в фазе бластного криза (БК) цитогенетический ответ достигается редко, прогноз является неблагоприятным, медиана выживаемости составляет около 6–8 месяцев.

Часть больных в ХФ также не достигают ПЦО или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в ФА или БК при достижении БМО приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО достигают только около половины пациентов. Имеются данные о развитии резистентности к иматинибу у 25–30 % пациентов [4,5,6]. С целью ее преодоления были разработаны препараты ИТК II поколения (дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб), которые в России зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или при его непе-

as 90 %, 10-years OS rate — more than 77 %, calculated 15-years OS — more than 60 %.

Keywords: chronic myeloid leukemia, epidemiology, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

реносимости [7, 8]. Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) — нилотиниба и дазатиниба — в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦО и БМО, снижении риска трансформации в ФА и БК и увеличении общей выживаемости пациентов [9].

Целью данного исследования явилось изучение заболеваемости, распространенности и результатов терапии хронического миелолейкоза в г. Новосибирске и Новосибирской области за период с 2004 г. по июнь 2020 г.

Материал и методы. С января 2004 г. в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО ГKB № 2 (Городском гематологическом центре) г. Новосибирска, Консультативно-диагностической поликлинике Новосибирской областной клинической больницы и отделении гематологии ГБУЗ НСО ЦКБ ВАСХНИЛ наблюдался 251 больной хроническим миелолейкозом. На момент диагностики заболевания в хронической фазе находилось (231 человек), в фазе акселерации 12 человек, в фазе бластного криза — 8 пациентов.

Группа состояла из 111 лиц мужского пола (44,2 %) и 140 женщин (55,8 %). Возраст пациентов варьировал от 8 до 82 лет, средний возраст был равен 46,8 \pm 7,32 года. В последние годы имеется устойчивая тенденция к выявлению хронического миелолейкоза в молодом возрасте: 79 больных в исследуемой группе (31,5 %) — это молодые люди до 40 лет (из них 5 человек — несовершеннолетние пациенты 8–16 лет).

Заболеваемость хроническим миелолейкозом в целом с 2004 г. по 2020 г. составила 0,64 случая на 100 тыс. населения в год. При детальном анализе в первые 10 лет с 2004 г. по 2013 г. заболеваемость составляла 0,55 случаев на 100 тыс. населения в год, а в последние 6 лет отмечается рост заболеваемости до 0,95 случаев на 100 тыс. населения в год, что на 72 % превышает результаты заболеваемости в предыдущие 10 лет и на 35 % — результаты популяционного российского исследования в 6 регионах России (0,7:100 тыс. населения в год), но соответствуют международным данным (1–2 больных:100 тыс. населения в год) [10, 11, 12, 13].

Полученные данные, превышающие показатели 2004 г.-2013 г. и общероссийские показатели, вероятно, связаны с улучшением диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний врачами первичного амбулаторного терапевтического звена. Врачи-терапевты поликлинических отделений г. Новосибирска и Новосибирской области имеют возможность регулярно получать информацию о заболеваниях системы крови от сотрудников кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Проводятся лекции, семинары, круглые столы с обсуждением клинических случаев и тактики ведения больных.

Распространенность хронического миелолейкоза, благодаря улучшению результатов терапии и повышению общей выживаемости пациентов, за последние 16 лет также неуклонно возрастает [14]. Если в 2004 г. распространенность ХМЛ в Новосибирской области составляла 1,88 случая на 100 тыс. населения, то через 10 лет в 2013 г. уже 4,44 случая на 100 тыс. населения и соответствовала данным Российского регистра ХМЛ (4,76 случая на 100 тыс. населения), а в 2020 г. распространенность составила 7,43 случая на 100 тыс. населения, что согласуется с международными данными [13]. Распространенность хронического миелолейкоза с 2004 г. по 2020 г. представлена на рис 1.

Распространенность ХМЛ
(чел. на 100 тыс. населения в год, 2004-2020 гг.)

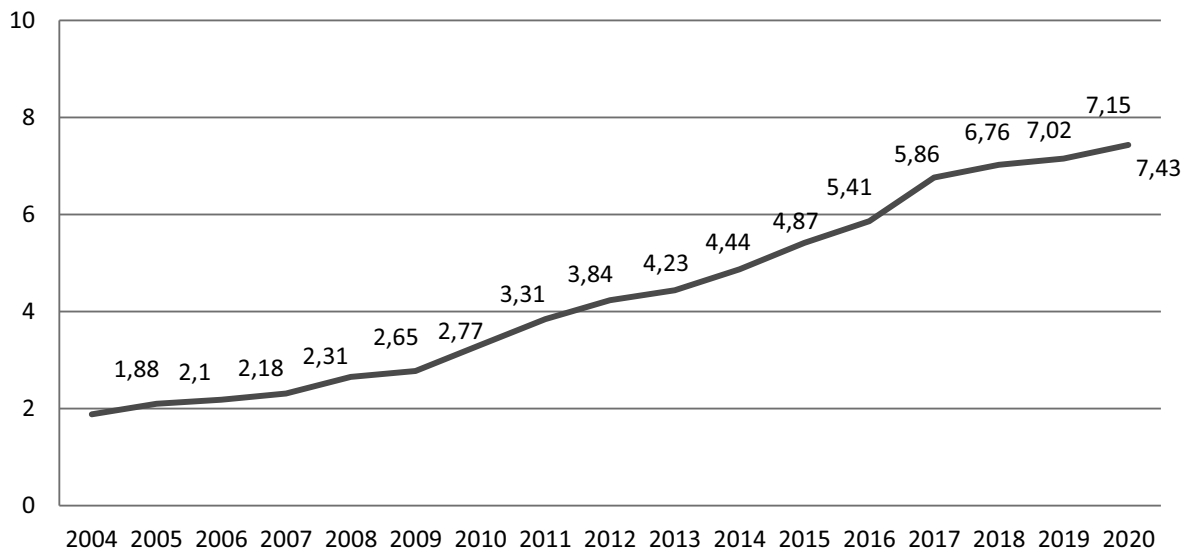


Рисунок 1. Распространенность случаев хронического миелолейкоза на 100 тыс. населения в г. Новосибирске и Новосибирской области в период с 2004 г. по 2020 г.

Больные на момент диагностики заболевания были отнесены к различным группам риска для определения дальнейшего прогноза и эффективности терапии. Использовались 2 прогностические шкалы: Sokal (прогноз прогрессии в ФА и БК); EUTOS (прогноз достижения ПЦО к 18 месяцам терапии иматинибом). Группа низкого риска по Sokal [15] диагностирована у 128 больных (51 %), промежуточного — у 78 (31,1 %), высокого — у 45 (17,9 %). По шкале EUTOS [16] группу низкого риска составили 182 пациентов (72,5 %), группу высокого риска — 69 человек (27,5 %).

Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование

костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям — FISH исследование, помогающее выявить транслокацию t(9; 22). Молекулярное исследование на наличие гена BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 года проводилось по показаниям, с 2014 года — всем пациентам.

Иматиниб назначался в ХФ заболевания в дозе 400 мг в сутки пациентам из низкой группы риска, 600 мг в сутки пациентам из промежуточной и высокой группы риска (Sokal, EUTOS), в фазе акселерации — 600–800 мг в сутки, бластного криза — 800 мг в сутки.

При первичной или вторичной резистентности к иматинибу пациентам назначали ИТК

II поколения (нилотиниб 800 мг в сутки, дазатиниб 100–140 мг в сутки, с 2020 г. — бозутиниб 500 мг в сутки).

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплан-Мейера), за критерий статистической значимости принималось $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007.

Результаты. Анализ результатов терапии проводился в группе пациентов, получающих терапию ИТК (в качестве терапии первой линии в России применяется иматиниб) более 12 месяцев на 01.07.2020 года (204 человека), 36 пациентов получает терапию менее 12 месяцев, эти пациенты в анализ не включались, 11 человек получают другие виды терапии. В результате проводимой таргетной терапии ИТК I поколения (иматинибом) полный клинико-гематологический ответ (ПКО) достигнут у 184 человек (90,2 %). Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) ($ph + < 35\%$) — у 6 человек (3 % больных), полный цитогенетический ответ (ПЦО) ($ph + < 0\%$) — у 149 человек (73 %), таким образом, большой цитогенетический ответ (БЦО) получен у 155 человек (76 % пациентов). Большой молекулярный ответ (БМО, уровень гена BCR/ABL $< 0,01\%$, $MO^{3,0}$) достигнут у 104 человек (51 % больных), при этом стабильный глубокий молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена BCR/ABL при чувствительности метода $MO^{4,0}$ — $MO^{5,0}$ в течение более 2 лет) — у 56 человек (27,4 %). Полученные результаты несколько ниже результатов исследования IRIS (5-летнее наблюдение) [17], а также аналогичных российских и зарубежных исследований, однако, статистически не отличаются. Так по данным Голенкова А. К. и соавт., 2012 [18], ПГО и БЦО получен у 93,2 % и 70,5 % пациентов соответственно. В исследовании Alsobhi E. et al., 2015 [19], ПГО, ПЦО и БМО достигнут у 93,1 %, 83,2 % и 61,4 % больных соответственно. В исследовании Nakamae H. et al., 2017 [20], ПЦО и БМО достигнут у 87 % и 74 % больных соответственно. Аналогичные результаты представлены и на педиатрической популяции в исследовании Smeding C. et al., 2019 [21], (ПГО у 100 % пациентов, ПЦО — у 92,8 % и БМО — у 64,3 %).

В нашем регионе не удалось получить ПЦО у 55 человек. Первичная резистентность к има-

тинибу наблюдалась у 41 обследуемого (20,1 %), вторичная — у 14 (6,9 %) человек (9 больных утратили ПКГО и ПЦО, 5 — ПЦО и БМО). При анализе выписки льготных рецептов и индивидуального ежемесячного расхода иматиниба установлено, что у 15 больных с первичной резистентностью и у всех со вторичной резистентностью (всего 29 пациентов из 55–52,7 %) неэффективность терапии возникла в связи с нарушением пациентами режима приема препарата и уменьшением дозы, что может являться причиной незначительно меньших результатов терапии.

Мутации гена BCR/ABL выявлены у 4 обследованных: у одного — E255K, E275K и Y253H, у второго — M244T/731, у третьего — T315I, у четвертого — G250E и T315I. В результате первичной или вторичной резистентности к иматинибу, 18 человек из 55 были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (ИТК): 9 человек на терапию препаратом дазатиниб (по 100–140 мг в сутки), 7 больных — на терапию препаратом nilotinib (800 мг в сутки) и 2 больных на препарат бозутиниб. На фоне проводимой терапии ИТК 2 поколения у 17 человек из 18 сохраняется полный клинико-гематологический ответ (94,4 %), у 12 — достигнут полный цитогенетический ответ (66,7 %) и у 10 — большой молекулярный ответ (55,5 %), из них одному пациенту в ФА после достижения БМО в октябре 2018 г. проведена аллогенная трансплантация стволовых клеток.

В группе больных, получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, 5-летняя ОВ на ИТК I–II поколения составила 90 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) — 80,3 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 86,7 %, 10-летняя ОВ — 77 %, расчетная 15-летняя ОВ — 62 %. Полученные результаты соответствуют данным других авторов: Kantarjian H. M. (2012) [22], Alsobhi E. et al., 2015 [19].

Летальность пациентов за период с 2004 г. по 2020 г. составила 37 человек из 251 (14,7 %). У 20 пациентов из 37 (54 %) это было обусловлено постоянным нарушением больными рекомендаций врача и режима приема ИТК, вследствие чего развилась резистентность к терапии и прогрессирование основного заболевания. У 9 человек (24,3 % случаев) летальность была связана с имеющейся у пациента сопутствующей патологией при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответа

(вторые опухоли — у трёх человек (солидные опухоли молочной железы, толстого кишечника, простаты), патология сердечно-сосудистой системы диагностирована у шести). Только в 21,6 % случаев (8 больных из 37), летальность была связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

Заключение. Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном значительном повышении распространенности хронического миелолейкоза, что связано с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных, с достижением длитель-

ной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии и максимального уровня минимальной резидуальной болезни (глубокого молекулярного ответа $MO^{4,0-5,0}$). Регулярное наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять, согласно рекомендациям European Leukemia Net, 2013 г. [1]. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы, при этом в половине случаев причиной резистентности является плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *Лямкина А. С.*

Сбор и обработка данных: *все авторы*

Представление материалов исследования: *все авторы*

Анализ и интерпретация: *Лямкина А. С.*

Подготовка рукописи: *Лямкина А. С.*

Окончательное одобрение рукописи: *Поспелова Т. И.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vascarrani M., Deininger M. W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia // *Blood*.— 2013.— № 122.— P. 872–884
2. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A. et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results // *Blood*.— 2006.— Vol. 108, № 1.— P. 28–37.
3. Туркина А. Г., Хорошко Н. Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом // Москва.— 2008.— С. 3–6.
4. Зарицкий А. Ю., Ломаиа Е. Г., Виноградова О. Ю. и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России // *Терапевтический архив*.— 2007.— Т. 79, № 8.— С. 17–22.
5. Apperley J. F.: Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol*.— 2007.— № 8.— P. 1018–1029.
6. Apperley J. F.: Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol*.— 2007.— № 8.— P. 1116–1129.
7. Hochhaus A., Vascarrani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib // *Leukemia*.— 2008.— № 22.— P. 1200–1206.
8. Kantarjian H. M., Giles F., Gattermann N., et al. Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance // *Blood*.— 2008.— № 110.— P. 3540–3546.
9. Волкова М. А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // *Клиническая онкогематология*.— 2008.— Т. 1, № 3.— С. 218–226.

10. Куликов С. М., Виноградова О. Ю., Чельшева Е. Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 г.г. // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 7. — С. 24–30.
11. Лазарева О. В., Туркина А. Г., Чельшева Е. Ю. и др. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study // Клиническая онкогематология. — 2017. — Т. 10, № 1. — С. 65–74.
12. Туркина А. Г., Голенков А. К., Напсо Л. И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 10. — С. 10–15.
13. Hoffmann V. S., Vaccarani M., Hasford J. et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries // Leukemia. — 2015. — Vol. 29, № 6. — P. 1336–1343.
14. Nehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016 // Haematologica. — 2016. — Vol. 101, № 6. — P. 657–659.
15. Sokal J. E., Cox E. B., Vaccarani M. et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia // Blood. — 1984. — № 63. — P. 789–799.
16. Hasford J., Vaccarani M., Hoffmann V. et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score // Blood. — 2011. — Vol. 118, № 3. — P. 686–692.
17. Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C. et al. Five-year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib who are refractory/intolerant of interferon alfa // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 317a. — Abstr. 1089.
18. Голенков А. К., Высоцкая Л. Л., Трифонова Е. В. и др. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике // Онкогематология. — 2012. — № 3. — С. 17–21.
19. Alsobhi E., Abrar M. B., Abdelaal M. et al. Response to imatinib therapy in adult patients with chronic myeloid leukemia in Saudi population: a single-center study // Leuk. Lymphoma. — 2015. — Vol. 56, № 4. — P. 882–886.
20. Nakamae H., Fujisawa S., Ogura M. et al. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION5-year final report // Int J. Hematol. — 2017. — Vol. 105, № 6. — P. 792–804.
21. Smeding C., Szydło A., Pieluszczak K. et al. Efficacy and safety of imatinib in paediatric CML — a single centre study // In Vivo. — 2019. — № 33. — P. 869–875.
22. Kantarjian H., O’Brien S., Garcia-Manero G. et al. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy // Cancer. — 2012. — Vol. 118, № 12. — P. 3116–3122.

Калашникова А. А., Цветкова Т. Г., Полежанкина И. С.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России

ХОЛОДОВАЯ АГГЛЮТИНИНОВАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Kalashnikova A. A., Tsvetkova T. G., Polezhankina I. S.

«The Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine» EMERCOM of Russia

COLD AGGLUTININ DISEASE: MODERN VIEWS AND CLINICAL CASE

Резюме. Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия — редкое заболевание, связанное с гемолизом эритроцитов при низких температурах с характерной клинической симптоматикой. Исследования последних десятилетий позволили определить взаимосвязь этой патологии с моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов в костном мозге. В статье изложены современные представления о холодной агглютининовой болезни: клинические проявления, критерии диагностики, рекомендации по терапии. Приведено подробное описание морфологической картины костного мозга и иммунофенотипа моноклональных В-клеток. Описан клинический случай первичной холодной аутоиммунной гемолитической анемии с моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов в костном мозге.

Ключевые слова. Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия, холоддовая агглютининовая болезнь, положительная прямая проба Кумбса с антителами к C3d.

Введение. Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия (cold autoimmune hemolytic anemias — cAIHA) — заболевание, при котором развивается гемолиз эритроцитов вследствие иммунных реакций, опосредованных аутоантителами и системой комплемента. Взаимодействие аутоантител с эритроцитарными антигенами происходит при температурах ниже 10 °С, оптимальной является температура 0–4 °С [1], и приводит к образованию агрегатов эритроцитов. Дальнейшее связывание C1q с холодowymi аутоантителами запускает активацию системы комплемента по классическому пути. При возвращении эритроцитов в центральный кровотока аутоантитела отделяются от эритроцитов, но клетки продолжают нести на своей поверхности C3b компонент комплемента. Зна-

Abstract. Cold autoimmune hemolytic anemia is a rare disease associated with erythrocyte hemolysis at low temperatures with characteristic clinical symptoms. Studies of recent decades have made it possible to determine the relationship of this pathology with monoclonal proliferation of B-lymphocytes in the bone marrow. The article presents modern ideas about cold agglutinin disease: clinical manifestations, diagnostic criteria, treatment recommendations. A detailed description of the morphological picture of the bone marrow and the immunophenotype of monoclonal B cells is given. A clinical case of primary cold autoimmune hemolytic anemia with monoclonal proliferation of B-lymphocytes in the bone marrow is described.

Keywords. Cold autoimmune haemolytic anaemia, cold agglutinin disease, monospecific direct antiglobulin test positive for C3d.

чительная часть таких эритроцитов фагоцитируется макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы, главным образом в печени. Выжившие эритроциты центрального кровотока остаются связанными с C3d компонентом комплемента, образовавшимся после расщепления C3b. Этим объясняются положительные результаты при постановке прямой пробы Кумбса с антителами к C3d — основного диагностического теста для cAIHA. Часть эритроцитов подвергается внутрисосудистому гемолизу после формирования мембраноатакующего комплекса на заключительном этапе активации комплемента [2].

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую) cAIHA [3]. К первой относят случаи, при которых в периферической крови пациентов без каких-

либо явных болезней выявляют холодовые агглютинины. Заболевание классифицируют как первичную холодовую агглютининовую болезнь (primary cold agglutinin disease — CAD). Ко второй — выявление холодовых агглютининов происходит на фоне течения инфекции или опухоли. Заболевание классифицируют как вторичный холодовой агглютининовый синдром (secondary cold agglutinin syndrome — CAS) [1]. Результаты исследований последних десятилетий [1, 4, 5, 6] позволили уточнить патогенез первичной сАИНА и связать эту патологию с моноклональной пролиферацией клона В-лимфоцитов. Ниже представлены современные взгляды на холодовую агглютининовую болезнь, а также описан клинический случай.

Эпидемиология и клинические проявления. Холодовая агглютининовая болезнь — редкое заболевание, частота встречаемости которого в среднем не превышает 1 случай на 1 миллион человек в год [7, 8]. В Северной Европе частота встречаемости выше — до 16 случаев на миллион [9]. Такую разницу связывают, прежде всего, с распространенной недостаточной диагностикой CAD [10, 11]. Холодовая агглютининовая болезнь составляет около 15–25 % от всех АИНА. Наиболее часто это заболевание выявляется у лиц пожилого возраста, средний возраст пациентов — около 70 лет. У женщин встречается в два раза чаще, чем у мужчин [1, 4].

У 90 % пациентов с CAD при понижении температуры окружающей среды отмечают микроциркуляторные расстройства, начиная от легкого акроцианоза и заканчивая синдромом Рейно, редко развиваются некрозы [9]. У 15 % пациентов развивается гемоглинурия [12]. При микроскопии мазков крови визуализируются агрегаты эритроцитов. В редких случаях возможна агрегация моноцитов и гранулоцитов [11]. В клиническом анализе крови средний уровень гемоглобина составляет

89 г/л (80–104 г/л), встречаются сообщения о нормальном уровне гемоглобина [1, 12]. Отмечают снижение количества эритроцитов, ретикулоцитоз. Гемолиз эритроцитов приводит к увеличению концентрации билирубина, главным образом за счет непрямого фракции, повышению активности ЛДГ, снижению концентрации гаптоглобина [3]. Усиление гемолиза эритроцитов может быть спровоцировано бактериальной инфекцией [13], обширными операциями, травмами [9].

У пациентов с холодовой агглютининовой болезнью отсутствует лимфоаденопатия, для них не характерна выраженная спленомегалия [1]. Отсутствие изменений при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленной селезенки у пациентов со спленомегалией [4] свидетельствует о минимальном вовлечении этого органа в патогенез CAD.

В отличие от большинства поликлональных аутоиммунных заболеваний, холодовая агглютининовая болезнь не ассоциируется с другими аутоиммунными патологиями, в крови таких пациентов крайне редко встречаются другие аутоантитела помимо холодовых [14].

Диагностика. Согласно рекомендациям первого международного консенсуса по АИНА у взрослых, диагностика CAD основывается на положительных результатах прямого антиглобулинового теста (пробы Кумбса) с моноспецифическими антителами к C3d и выявлении холодовых агглютининов в титре от 64 и выше при 4 °С. При этом клинические проявления и лабораторные маркеры холодовой агглютинации эритроцитов сочетаются с наличием в костном мозге или периферической крови моноклональной популяции В-лимфоцитов без каких-либо других клинических или радиологических признаков злокачественного процесса (табл. 1) [15].

Таблица 1.

Диагностические критерии САД (цит. по Berentsen S., 2020)

Уровень	Критерии	Исследования, комментарии
Обязательный для диагностики	Хронический гемолиз	Определение гемоглобина, биохимических маркеров гемолиза
	Позитивная проба Кумбса с полиспецифическими антителами	Выполняется в большинстве лабораторий, но недостаточно для диагностики
	Позитивная проба Кумбса с моноспецифическими антителами к С3d	Негативная проба Кумбса с моноспецифическими антителами к IgG, редко — слабопозитивная
	Титр холодowych агглютининов ≥ 64 при 4 °С	До отбора сыворотки/плазмы от сгустка/клеток хранение образца крови при 37–38 °С
Подтверждающий, но необязательный для диагностики	Отсутствие онкологических заболеваний или инфекций	Клиническое обследование для исключения онкологических заболеваний, в случае необходимости — радиологическое исследование. Исключение недавней ВЭБ-инфекции, микоплазма.
	Определение в сыворотке моноклональных IgM с легкими цепями κ (редко IgG или λ)	До отбора сыворотки/плазмы от сгустка/клеток хранение образца крови при 37–38 °С
	Соотношение В-лимфоцитов, экспрессирующих κ и λ легкие цепи $> 3,5$ (редко $< 0,9$)	Проточная цитометрия аспирата костного мозга
	Гистологическое подтверждение наличия лимфопролиферативного заболевания	Исследование трепан-биоптата костного мозга.

В основе патогенеза САД лежит продукция холодowych агглютининов небольшим клоном опухолевых В-лимфоцитов. При этом тяжесть течения заболевания не зависит от степени инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками. Холодовые агглютинины являются моноклональными IgM к эритроцитарным антигенам системы I/i. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с этой патологией показал, что одним из наиболее частых диагнозов таких больных были моноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance — MGUS) [12], макроглобулинемия Вальденстрема [5] и другие В-клеточные IgM-продуцирующие опухоли, такие как лимфоплазмочитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны.

Морфология и цитохимия. При гистологическом исследовании биоптатов костного мозга пациентов с холодной агглютининовой болезнью определяется специфическая картина, описанная как «САД-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание» [10, 2]. Лимфоидная инфильтрация расположена интерстициально, занимая от 5 % до 80 % срединной зоны костно-мозгового пространства, в среднем составляет 10 % и состоит из нодулярных скоплений мноморфных малых В-клеток с круглыми ядрами, в некоторых случаях могут встречаться только единичные В-лимфоциты. Зрелые плазмциты встреча-

ются вокруг нодулярных скоплений В-клеток и между ними, изредка отмечаются внутри скоплений. Плазматические клетки имеют схожую с В-лимфоцитами рестрикцию тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

Гистологическая картина костного мозга при САД не имеет особенностей, типичных для лимфоплазмочитарной лимфомы, а именно фиброз, паратрабекулярное расположение лимфоидных инфильтратов, лимфоплазмочитоидную клеточную морфологию, инфильтрацию тучными клетками [4]. Лимфоидные инфильтраты имеют морфологию, сходную с лимфомой маргинальной зоны. Вместе с тем, доказанное отсутствие экстрамедуллярной лимфомы маргинальной зоны у пациентов с холодной агглютининовой болезнью исключает ее роль в поражении костного мозга [2].

Иммунофенотип. Изучению иммунофенотипа моноклональных В-лимфоцитов при САД посвящены многолетние работы двух больших групп исследователей. Норвежская группа проводила, в основном, ретроспективный анализ историй болезни пациентов [1, 4, 10]. По мнению этих исследователей, фенотип и морфология опухолевых клеток наиболее близки лимфоплазмочитарной лимфоме или макроглобулинемии Вальденстрема. Опухолевые лимфоциты описаны как В-клетки с фенотипом CD20 + IgM + CD27 + CD5 - / + CD11c-CD23-CD38- [4]. В более раннем исследовании тех же авторов приводится более подробный

фенотип: CD19 + kappaCD20 + brightCD79b + brightCD22 + FMC7 + IgM + dimCD5 + (в 42 % случаев) CD27 + CD43 + dimCD200 + CD10-CD11c-CD21-CD23-CD25-cyclinD1-, в редких случаях — слабая экспрессия CD11c и CD25 [1].

В исследовании английской группы ученых фенотип опухолевых клеток определен как более близкий к хроническому лимфолейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов (ХЛЛ) CD19 + CD20 + CD22 + CD81 + CD79b + IgM + CD5 + (>80 % случаев) CD23 + (>60 % случаев). Однако плотность экспрессии CD20, CD79b, CD22, IgM, CD81 выше, чем при ХЛЛ. По сравнению с нормальными В-лимфоцитами, на клетках опухоли отмечали повышение плотности экспрессии CD25, CD11c, CD200, CD39, CD49d и CD95 [5].

Легкие цепи холодовых агглютининов представлены, как правило, каппа вариантом, только в 7 % случаев встречаются лямбда цепи [1].

Для выявления опухолевого клона В-лимфоцитов у пациентов с САД рекомендуемым материалом является аспират костного мозга. Использование периферической крови также допустимо, однако чувствительность такого исследования ниже [2].

Гетерогенность иммунофенотипа приводит к тому, что среди диагнозов пациентов с холодовой агглютининовой болезнью, встречаются макроглобулинемия Вальденстрема, лимфоплазмозитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, ХЛЛ и другие В-клеточные лимфопролиферативные заболевания [1].

Генетика. Более чем в 85 % случаев тяжелая цепь холодовых агглютининов кодируется геном *IGHV4-34* (V_H4-21), расположенном на q плече 14 хромосомы, в отличие от макроглобулинемии Вальденстрема или лимфоплазмозитарной лимфомы, при которых тяжелые цепи IgM чаще всего кодируются геном *IGHV3* [4, 6]. Еще одним отличием холодовой агглютининовой болезни от макроглобулинемии Вальденстрема или лимфоплазмозитарной лимфомы является редкая частота встречаемости мутации L265P гена *MYD88* [17]. А. А. Малека с соавторами обнаружили, что ген легкой цепи Ig *IGKV3-20* и, в меньшей степени, аналогичный ген *IGHV3-15* встречается у большинства пациентов (74 %) с холодовой агглютининовой болезнью и могут способствовать связыванию эритроцитарного антигена I [16]. У пациентов с этой патологией высока частота обнаружения трисомии 3 (+3 или +3q), а также дополнительной трисомии 12 или 18 [6].

Несмотря на гетерогенность фенотипа опухолевых клеток, наличие четкой гистологической

картины и ассоциации с определенным генотипом позволяют рассматривать холодовую агглютининовую болезнь как индолентное лимфопротролиферативное заболевание [1, 4, 5, 18].

Терапия. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии у взрослых, утвержденным на IV конгрессе гематологов России в апреле 2018 года, первой линией терапии при любых формах АИНА являются глюкокортикоиды (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолона) [19]. Однако, есть указание на то, что при с-АИНА эти препараты, как правило, не эффективны. В качестве второй линии терапии пациентов как с идиопатической, так и с вторичной АИНА предложена спленэктомия, но также с оговоркой о малой эффективности у пациентов с с-АИНА. В качестве третьей линии терапии рассматривается ритуксимаб.

В зарубежных публикациях также есть сведения о низкой эффективности монотерапии кортикостероидами для лечения САД. По данным S. Berentsen, только у 14 % пациентов с этой патологией отмечается частичный ответ на высокие дозы преднизолона (60–100 мг в день). К аналогичным результатам приводит использование алкилирующих соединений [1].

Использование ритуксимаба позволяет добиться частичного ответа примерно в 50 % случаев, полного ответа — в 5 % [20, 21]. О частичном ответе говорят в том случае, если уровень гемоглобина поднимается и достигает концентраций не менее чем на 20 г/л ниже референсного интервала, концентрация IgM восстанавливается до референсного интервала или снижается не менее чем на 50 % от начального уровня, отмечается улучшение клинической симптоматики, независимость от гемотрансфузий. О полном ответе — при восстановлении уровня гемоглобина до нормы, отсутствии лабораторных признаков гемолиза, моноклонального белка в сыворотке крови и опухолевого клона В-лимфоцитов в костном мозге, отсутствии клинической симптоматики [11].

Наиболее эффективно сочетание ритуксимаба с флударабином (полный ответ отмечается в 21 % случаев, частичный ответ — в 55 %) или бендамустином (полный ответ — в 40 % случаев, частичный ответ — в 31 %) [22].

В 2019 году опубликованы рекомендации Первого Международного Консенсуса по терапии АИНА у взрослых, в которых монотерапию

ритуксимабом или сочетание ритуксимаба с бендамустином предложено рассматривать как первую линию терапии для пациентов с CAD [15].

Прогноз. У пациентов с холодовой агглютининовой болезнью хороший прогноз выживаемости. По данным норвежских исследователей, средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составляет 12–15 лет. Высокий риск тромбозомболических осложнений характерен для других форм АИНА, но практически не наблюдается при этой патологии [11].

Низкая частота встречаемости CAD обуславливают интерес к каждому случаю этого заболевания. Рассмотрение этой патологии как заболевания, связанного с моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов, предполагает проведение дополнительных лабораторно-диагностических исследований и определяет дальнейшую тактику ведения таких больных. Приводим наше наблюдение случая холодовой агглютининовой болезни.

Собственное наблюдение. У пациента К., 1934 г.р., на фоне отсутствия жалоб, в марте 2015 г. впервые были выявлены изменения в гемограмме в ходе ежегодной диспансеризации. Отмечалось снижение количества эритроцитов до $2,84 \times 10^{12}/л$ при увеличении среднего объема эритроцита MCV 101,4 фл и нормальном уровне других показателей красной и белой крови (HGB153 г/л, PLT $172 \times 10^9/л$, WBC $5,6 \times 10^9/л$, лимфоциты $2 \times 10^9/л$). Тогда же в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России выполнена прямая проба Кумбса с моноспецифическими анти-С3d антителами с высоко положительным результатом (4+).

В течение 5 лет пациент наблюдался у гематолога с диагнозом холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия. Ввиду стабильного уровня гемоглобина не получал специфической терапии.

В феврале 2020 г. появилась выраженная общая слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка.

В гемограмме от 18.02.2020, выполненной после предварительного прогрева образца при 37 °С, отмечено снижение количества эритроцитов до $2,2 \times 10^{12}/л$, уровня гемоглобина до 77 г/л при нормальном значении других показателей (MCV 96 фл, PLT $226 \times 10^9/л$, WBC $5,1 \times 10^9/л$, лимфоциты $1,6 \times 10^9/л$), а также выраженная агглютинация эритроцитов.

С 10.03.20 по 21.03.20 пациент обследован в ФГБУ ВЦЭРМ им А. М. Никифорова МЧС Рос-

сии. При поступлении состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные, несколько иктеричные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В анамнезе отмечена ишемическая болезнь сердца, имплантация ПЭКС от 2010 г. Легкие без особенностей. Живот мягкий, печень на 2 см выступает из-под ребра, нижний полюс селезенки на 2 см ниже левой реберной дуги. Стул и моча физиологической окраски.

При поступлении выполнена гемограмма теплой крови после инкубации при 37 °С: эритроциты $1,98 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 93 г/л, MCV 115,5 фл, PLT $216 \times 10^9/л$, WBC $8,7 \times 10^9/л$, лимфоциты $1,4 \times 10^9/л$. Отмечена выраженная холодовая агглютинация эритроцитов. Показатель СОЭ не определен. Ретикулоциты составили 6,46 %. Выявлена положительная прямая проба Кумбса с полиспецифическими эритроцитарными анти-IgG + анти-С3d реагентами. Проба Кумбса с моноспецифическим анти-С3d реагентом не проводилась. В клиническом анализе мочи отмечен уробилиноген. Общий билирубин составил 59,9 мкмоль/л, билирубин прямой — 9,9 мкмоль/л, непрямой — 50 мкмоль/л. Активность ЛДГ — в пределах нормы (188 Е/л). Концентрация общего белка находилась в пределах референсного интервала (68 г/л), электрофорез белков сыворотки крови показал снижение фракции гамма-глобулинов до 8 % (5,0 г/л), по-видимому, за счет IgG (5,98 г/л). Общие иммуноглобулины IgA и IgM оставались в пределах референсных интервалов (1,84 г/л и 1,29 г/л соответственно). Витамин В₁₂ в сыворотке составил 282,0 пмоль/л. Для определения аутоиммунной патологии проводили определение ряда аутоантител (антинуклеарные, к нативной ДНК, антифосфолипидные, к париетальным клеткам, ANCA анти-PR3, ANCA анти-MPO) — аутоантитела не определены.

По данным МСКТ имела место умеренная гепатоспленомегалия, специфической лимфаденопатии не выявлено. По данным фиброгастроудоденоскопии и колоноскопии онкопатологии не выявлено.

При морфологическом исследовании аспирата костного мозга выявлено резкое расширение эритроидного ростка (45,8 %) и значимый лимфоцитоз (29,8 %), плазматические клетки не определены. Для исключения лимфолифферативного заболевания проведено фенотипирование аспирата костного мозга и гистологическое исследование трепан-биоптата.

В результате иммунофенотипирования образца костного мозга с использованием много-

цветной проточной цитофлуориметрии определена моноклональная популяция В-лимфоцитов с фенотипом, наиболее соответствующим ХЛЛ: CD45 + brightSSdimCD19 + kappaCD5 + CD20 + dimCD79b + dimCD22 + dimCD23 + CD38 + (85 %) IgM + dimCD43-FMC7-CD10-. Моноклональная популяция В-лимфоцитов составила 34 % от лейкоцитов и 82 % от лимфоцитов. Популяция плазматических клеток CD38 + brightCD19 + FSmodSSmod не превышала 0,2 % от лейкоцитов.

Результаты гистологического исследования трепан-биоптата костного мозга также свидетельствовали в пользу лимфопролиферативного заболевания: гиперклеточный костный мозг (среднее соотношение костномозговой ткани и жировой ткани 80 % и 20 %) за счет мелких нечетких интерстициальных и паратрабекулярных фокусов лимфоидной инфильтрации из клеток малых размеров, с неровными контурами ядра и глыбчатым хроматином. Определены единичные клетки с цитологией параиммунобластов. Эритроидный росток нормобластический. Гранулоцитарный росток резко сужен. Мегакарициты расположены диффузно в пределах нормы.

В периферической крови пациента моноклональная популяция В-лимфоцитов с фенотипом ХЛЛ составила 17 % от лейкоцитов и 70 % от лимфоцитов. Несмотря на преобладание среди лимфоцитов периферической крови опухолевой популяции, относительное и абсолютное количество лимфоцитов было в пределах референсных интервалов. В периферической крови моноклональная популяция составила $0,98 \times 10^9$ /л. На протяжении всего периода наблюдений с 2015 по 2020 годы в клиническом анализе крови пациента ни разу не отмечался лимфоцитоз или тенденция к повышению абсолютного количества лимфоцитов. Стабильно низкое количество опухолевых В-клеток не позволило с уверенностью поставить диагноз хронического лимфолейкоза. Отсутствие лимфоаденопатии, выраженной спленомегалии исключало наличие лимфомы из малых лимфоцитов. Согласно клиническим рекомендациям по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом [23], наиболее соответствующим диагнозом является моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, однако выраженная клиническая симптоматика, связанная с х-АИГА, заставила заподозрить дебют ХЛЛ, развитие которого может предваряться аутоиммунной гемолитической анемией [24].

С 18.03.2020 г. начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. 6.05.2020 в клиническом

анализе крови сохранялись выраженные изменения: эритроциты $2,27 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 77,9 г/л, MCV 102,1 фл. Количество тромбоцитов, лимфоцитов в пределах нормы (232×10^9 /л и $2,25 \times 10^9$ /л соответственно), лейкоцитоз за счет нейтрофилии (WBC $9,59 \times 10^9$ /л). На основании полученных результатов глюкокортикоидная терапия признана неэффективной.

Анализ истории болезни пациента К. и результатов клинико-лабораторного обследования (положительный результат в прямой реакции Кумбса с моноспецифическими антителами к C3d, наличие моноклональной популяции В-лимфоцитов в костном мозге, выявленной гистологическим методом и проточной цитометрией) позволили предположить холодную агглютининовую болезнь согласно рекомендациям Первого Международного Консенсуса по диагностике и лечению АИНА [15].

В настоящее время рассматривается возможность терапии ритуксимабом.

Обсуждение. Клинический пример, представленный выше, сложен с точки зрения постановки диагноза. С одной стороны, он соответствует критериям диагностики холодной агглютининовой болезни, с другой — может рассматриваться как дебют ХЛЛ и являться холодным агглютининовым синдромом — осложнением на фоне развития лимфопролиферативного заболевания.

Высокий риск развития различных аутоиммунных заболеваний характерен для хронического лимфолейкоза. Аутоиммунные цитопении отмечаются у 25 % пациентов с ХЛЛ [25]. Среди них лидирует АИНА, определяемая в 7–10 % случаев и связанная, как правило, с прогрессией заболевания. Крайне редко развитие АИНА может предварять постановку диагноза. Так, среди 996 пациентов с ХЛЛ, по результатам наблюдения С. Moreno и соавторов, у 1 человека развитие АИНА было отмечено за год до манифестации хронического лимфолейкоза [26]. В описанном выше клиническом случае диагноз с-АИНА был поставлен пациенту в 2015 году. За весь период наблюдения абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови сохранялось в пределах референсных интервалов, несмотря на относительный моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, выявленный при обследовании в 2020 году. Будет ли иметь место наращивание опухолевого клона и дебют ХЛЛ, покажут дальнейшие наблюдения за пациентом.

При ХЛЛ гемолиз эритроцитов, как правило, опосредован аутоантителами класса G, которые

продуцируют неопухолевые В-лимфоциты [27]. В зарубежной литературе нам встретилось описание единичного случая определения высокого титра IgM каппа к эритроцитарному антигену I у пациента с ХЛЛ [28]. Выявленные у пациента К. холодовые аутоантитела класса М не характерны для ХЛЛ.

Вторичный холодовой агглютининовый синдром наблюдается как редкое осложнение агрессивных лимфопролиферативных заболеваний, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома [29], лимфома маргинальной зоны селезенки [30, 31], агрессивный НК-клеточный

лейкоз [32], гепатолиенальная Т-клеточная лимфома [33].

Доброкачественное течение лимфопролиферативного заболевания у пациента К. с с-АНА, небольшое количество опухолевых лимфоцитов в периферической крови на протяжении длительного периода наблюдений, наличие холодовых агглютининов IgM делает наиболее вероятным предположение о наличии холодовой агглютининовой болезни. Для более точной верификации диагноза требуются дальнейшие наблюдения за пациентом.

Конфликты интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования: Исследование выполнено на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн: А. А. Калашникова

Сбор и обработка данных: А. А. Калашникова, Т. Г. Цветкова, И. С. Полежанкина

Представление материалов исследования: А. А. Калашникова, Т. Г. Цветкова, И. С. Полежанкина

Анализ и интерпретация: А. А. Калашникова, Т. Г. Цветкова, И. С. Полежанкина

Подготовка рукописи: А. А. Калашникова

Окончательное одобрение рукописи: А. А. Калашникова, Т. Г. Цветкова

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R., Beiske K., et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. // *Haematologica*.—2006.— Vol. 91, No. 4.— P. 460–466.
2. Berentsen S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. // *Front Immunol*.—2020.— Vol. 11.— Article 590. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154122/>)
3. Кузьминова Ж. А. Сметанина Н. С. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия (обзор литературы). // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*.—2016.— Т. 15, № 3.— С. 5–11.
4. Randen U., Troen G., Tierens A., Steen C., et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. // *Haematologica*.—2014.— Vol. 99, No. 3.— P. 497–504.
5. de Tute R, Rawstron A, Evans P, Owen R. Cold agglutinin disease is a phenotypically distinct clonal B-cell disorder. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.—2015—Vol. 15, No 3—P. 184.
6. Malecka A., Delabie J., Ostlie I., Tierens A., et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. // *Blood advances*.—2020.— Vol. 4, No. 6.— P. 993–996.
7. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. // *Expert Rev Hematol*.—2011.— Vol. 4, No. 6.— P. 607–618.
8. Berentsen S., Tjonnfjord G.E. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. // *Blood Rev*.—2012.— Vol. 26, No. 3—P. 107–115.
9. Berentsen S. Cold agglutinins: fending off the attack. // *Blood*.—2019.— Vol. 133, No. 9.— P. 885–886.
10. Berentsen S. Cold agglutinin disease. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.—2016.— Vol. 2016, No. 1.— P. 226–231.
11. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. // *Br J Haematol*.—2018.— Vol. 181, No. 3.— P. 320–330.

12. Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease. // *Blood*.—2013.— Vol. 122, No. 7.— P. 1114–1121.
13. Hill Q.A., Stamps R., Massey E., Grainger J.D., et al. The diagnosis and management of primary autoimmune hemolytic anemia. // *Br J Haematol*.—2017.— Vol. 176, No 3.— P. 395–411.
14. Ulvestad E, Berentsen S., Bo K., Shammash F.V. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. // *Eur J Haematol*.—1999.— Vol. 63, No. 4.— P. 259–266.
15. Jager U., Barcellini W., Broome C.M., Gertz M.A., et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. // *Blood Rev*.—2020.— Vol.41, May 2020, 100648. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>
16. Malecka A., Troen G., Tierens A., Ostlie I., et al. Immunoglobulin heavy and light chain gene features and correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity. // *Haematologica*.—2016.— Vol. 101, No 9.— P. 361–364.
17. De Tute R., Shingles J., Rawstron A., Owen R. The presence of MYD88 L265P in non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma: implications for diagnosis and therapy. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.—2015—Vol. 15, No 3—P. 184.
18. Scarfo L., Ghina P. Chronic lymphocytic leukemia: who, how, and where? In: Hallek M., Eichhorst B., Catovsky D. (eds) *Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematologic Malignancies*.—2019.— Springer, Cham—P. 3–17.
19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии у взрослых. Под ред. Савченко. В. Г.—2018. (https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcaeb-518f-4a7d-b081-88f7fbb016fc.pdf)
20. Schollkopf et al, Kjeldsen L., Bjerrum O. W., Mourits-Andersen H. T., et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. // *Leukemia & Lymphoma*.—2006.— Vol. 47, No. 2.—P. 253–260.
21. Berentsen S., Randen U., Vagan A.M., Hjorth-Hansen H., et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. // *Blood*.—2010.— Vol. 116, No. 17.— P. 3180–3184.
22. Berentsen S., Randen U., Oksman M., Birgens H., et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. // *Blood*.—2017.— Vol. 130, No. 4.— P. 537–541.
23. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом. Национальное Гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов. Под ред. Савченко В.Г., Поддубной. И. В.—2014. <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
24. Hamblin T. J. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. // *Semin Oncol*.—2006.— Vol. 33, No. 2—P. 230–239.
25. Fattizzo B., Barcellini W. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: focus on molecular aspects. // *Front Oncol*.—2019.— Vol. 9.— Article 1435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6967408/>
26. Moreno C., Hodgson K., Ferrer G., Montse E., et. al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. // *Blood*.—2010.— Vol. 116, No. 23.— P. 4771–4776.
27. Visco C., Barcellini W., Maura F. et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. // *Am J Hematol*.—2014.— Vol. 89, No. 11.— P. 1055–1062.
28. Hamblin T.J., Oscier D.G., Young B.J. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. // *J Clin Pathol*.—1986.— Vol. 39. No. 7.— P. 713–716.
29. Wongsangsak S., Czader M., Suvannasankha A. Cold agglutinin-mediated autoimmune haemolytic anaemia associated with diffuse large B cell lymphoma. // *BMJ Case Rep*.—2018.— Vol. 2018. <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-222064.long>
30. Nakamoto R., Okuyama C., Utsumi T., Yamamoto Y. Splenic marginal zone B-cell lymphoma with splenic infarction in a patient with cold agglutinin disease. // *Clin Nucl Med*.—2019.— Vol. 44, No. 5.— P. 372–374.
31. Ochi K., Yokoyama K., Ohno N., Ota Y., et. al. Splenic marginal zone lymphoma complicated by cold agglutinin disease. // *Rinsho Ketsueki*.—2017.— Vol. 58, No. 2.— P. 132–137.
32. Skorupa A, Chaudhary U. B, Lazarchick J. Cold agglutinin induced autoimmune hemolytic anemia and NK-cell leukemia: a new association. // *J Am J Hematol*.—2007.— Vol. 82, No. 7.— P. 668–671.
33. Minauchi K., Nishio M., Itoh T., Yamamoto S., et. al. Hepatosplenic alpha/beta T cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease. // *Ann Hematol*.—2007.— Vol. 86, No. 2.— P. 155–157.

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ГЕМАТОЛОГИИ И СЛУЖБЕ КРОВИ»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 9 ОКТЯБРЯ 2020 Г.

Афиногенова А. Г.^{1,2}, Афиногенов Г. Е.², Спиридонова А. А.¹, Матело С. К.³

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

² ФГБОУ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³ ООО «Диарси Центр», Москва

АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ ПОЛИМЕРНАЯ КОМПОЗИЦИЯ
ДЛЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИНФЕКТА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БАКТЕРИЕМИИ

Введение. Несмотря на достаточно широкий набор материалов для иммобилизации лекарственных веществ, наибольший интерес представляют биodeградируемые носители на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП), обладающие сорбционными свойствами, обеспечивающие длительное присутствие антибактериальных веществ в ране, их местное использование как в целях профилактики при металлоостеосинтезе, так и для лечения хирургических инфекций.

Цель исследования состояла в создании антимикробной композиции на основе ПВП, антитоксического компонента и антисептиков и оценке ее способности предупреждать бактериемию и локализовать инфект.

Материалы и методы. Исследования проводили в эксперименте *in vivo* на модели дермонекроза у кроликов. α -токсин (гемолизин) *S. aureus* обладает, наряду с гемолитическим действием, нейротоксическим и дермонекротическим эффектом, участвует в образовании биопленок. Кроликам вводили внутрикожно 0,1 мл гемолизина (надосадочная жидкость после центрифугирования суточной бульонной референс-культуры *S. aureus* 209 P «Оксфорд» на физрастворе) для проведения теста на дермонекроз. Через 48 часов животных выводили из эксперимента и проводили гистологическое исследование кожи в области поражения токсином стафилококка. В дальнейшем в опытах по оценке способности антимикробной полимерной композиции препятствовать проникновению условно-патогенных микроорганизмов из раны в кровь на модели дермонекроза кроликам вводили внутрикожно суточную взвесь бульонной культуры *S. aureus* 209 P «Оксфорд» в дозе 1×10^9 КОЕ/мл на физиологическом растворе. В опыте животным вводили взвесь культуры стафилококка на разработанной компо-

зиции на основе ПВП. Через 6 часов, 24 часа и 48 часов после введения микроба у всех экспериментальных животных забирали кровь из ушной вены и проводили микробиологический анализ гемокультур для выявления роста тест-штамма стафилококка. Посевы осуществляли во флаконах для аэробных бактерий на микробиологическом анализаторе BacT/Alert фирмы bioMerieux, Франция. Выросший во флаконах стафилококк идентифицировали с помощью бактериологического анализатора Vitek2 фирмы bioMerieux, Франция.

Результаты. Разработана антисептическая композиция на основе высокомолекулярного ПВП, унитиола, антисептиков бензалкониума хлорида, повидаргола, диоксида (патент RU2649785). В контроле после введения гемолизина на физрастворе гистологический препарат лоскута кожи свидетельствует о наличии острого гнойно-некротического воспаления со слабым отграничением от окружающей ткани молодыми грануляциями и признаками дистрофии, отека и некроза. В опыте после введения токсина на разработанной композиции гистологический препарат фрагмента кожи демонстрирует участок разрастания созревающей грануляционно-фиброзной ткани с мелкими очаговыми скоплениями макрофагов и плазмочитов. Результаты патоморфологического исследования подтверждают высокий антиинфекционный (детоксирующий) эффект композиции на высокомолекулярном поливинилпирролидоне. Анализ бактериологических посевов венозной крови животных через 6, 24 и 48 часов показал отсутствие роста тест-штамма стафилококка после введения микробной культуры на разработанной антисептической композиции с ПВП в отличие от контрольных животных, у которых наблюдали рост стафилококка в крови во всех случаях.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антимикробная композиция на основе высокомолекулярного поливинил-

пирролидона обладает антитоксическим эффектом и способностью предупреждать бактериемию за счет локализации инфекта.

**Баховадинов Б. Б.³, Ашурзода Г. С.², Одиназода А. А.¹, Певцов Д. Э.³, Мурадов А. А.¹,
Третьякова А. Ю.³, Додхоева М. Ф.², Ермачкова А. В.¹**

¹ ГО «Республиканский научный центр крови», г. Душанбе, Таджикистан

² ГО «Городской родильный дом № 3», г. Душанбе, Таджикистан

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ТРАНСФУЗИОННО-АССОЦИИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Введение. Каждому третьему больному, госпитализированному в отделение реанимации и интенсивной терапии, требуются трансфузии компонентов донорской крови. Трансфузия донорской крови может инициировать развитие трансфузионно-ассоциированного повреждения легких (transfusion-related acute lung injury — TRALI). TRALI — патологический синдром, который проявляется остро возникшей гипоксемией в течении 6 часов после трансфузии, с наличием двусторонних легочных инфильтратов и при отсутствии других альтернативных причин развития отека легких. По данным разных авторов частота развития TRALI составляет 0,002–0,26 % на дозу переливаемого компонента донорской крови. Однако реальная частота этой серьезной посттрансфузионной реакции гораздо выше и связано это с недостаточной диагностикой. Летальность от TRALI составляет 5–15 %, являясь ведущей причиной летальности, связанной с переливанием компонентов крови. TRALI чаще всего развивается после переливания свежезамороженной плазмы (СЗП), тромбоцитного концентрата (ТК), реже эритроцитной взвеси и криопреципитата.

Цель исследования. Изучить распространенность TRALI у пациенток акушерско-гинекологического профиля, получивших трансфузии компонентов донорской крови. Материалы и методы исследования. Ретроспективно и проспективно по историям болезни проанализированы результаты инфузионно-трансфузионной терапии у 2800 рожениц, родильниц с кровотечениями, 200 пациенток, подвергнутых оперативному родоразрешению в плановом порядке и 300 пациенток гинекологического профиля в родовспомогательных учреждениях Республики Таджикистан за 2001–2019 годы. При

диагностике TRALI руководствовались рекомендациями Canadian consensus panel of TRALI. Методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA и мультиплексного анализа на платформе Luminex осуществлен поиск анти-HLA, анти-HNA антител в сыворотках крови 24 пациенток с подозрением на TRALI, а также у 32 доноров крови, компоненты крови которых были перелиты пациенткам с подозрением на TRALI. Результаты и обсуждение. Всем пациенткам в общей сложности было перелито 17 219 доз компонентов донорской крови, в том числе: СЗП — 11 116 доз, криопреципитат — 340 доз, свежечитратная кровь — 500 доз, ЭСК (эритроцитной взвеси, эритроцитной массы, отмытых эритроцитов) — 5 103 доз, ТК — 160 доз. В среднем одной пациентке было перелито 4,9 доз компонентов донорской крови. Анализ позволил выделить 24 пациенток с подозрением на наличие TRALI. У 18 пациенток из 24 были явные клинические и рентгенологические признаки TRALI. У 6 пациенток ввиду недостаточности объема осуществленных диагностических исследований (рентгенологического исследования, газов крови и других) установлено наличие «возможно TRALI». Частота TRALI и «возможно TRALI» составил 1 случай на трансфузию 717,4 доз компонентов крови, что составляет 0,001 % на дозу компонента (0,0010 % и 0,0003 % соответственно). У всех пациенток с TRALI были от 2 до 7 беременностей и родов, в том числе с осложнениями. Восемь пациенток имели гемотрансфузии в анамнезе. Результаты исследования сывороток пациенток и доноров показал наличие анти-HLA антител к антигенам I класса у 8 пациенток, 3 имели антитела к антигенам II класса, 13 к антигенам обеих классов, 5 пациенток имели анти-HNA антитела. У 28 доноров женщин были

обнаружены антитела к HLA антигенам обеих классов и к антигенам HNA, у одного донора мужчины из 6 были обнаружены анти-HLA антитела к антигенам I класса.

Выводы. Компоненты крови, полученные от доноров женского пола, имеющих неоднократные беременности и роды в анамнезе, являются основной причиной развития TRALI у пациентов. В целях профилактики TRALI необходимо наладить исследование образцов крови доноров женского пола с беременностями в анамнезе на наличие анти-HLA и анти-HNA антител. При вы-

явлении антител рекомендуется отстранить их от донорства. При отсутствии возможности для проведения исследований на обнаружение анти-HLA и анти-HNA антител, нужно отказаться от привлечения к донорству лиц женского пола, имеющих роды и беременности в анамнезе. В целях исключения случаев TRALI, связанных с факторами больных, все компоненты крови необходимо подвергать лейкоредукции. При заготовке концентрата тромбоцитов лучше использовать специальные ресуспендирующие растворы типа –SSP + или аналоги.

Баховадинов Б. Б.¹, Левцов Д. Э.¹, Одиназода А. А.², Мурадов А. А.², Ермачкова А. В.¹, Барышев Б. А.¹, Мурадов А. М.², Кулагин А. Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

² Республиканский научный центр крови, г. Душанбе, Республики Таджикистан

О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ДОНОРОВ

Актуальность проблемы. Происходящие социально-экономические изменения, миграционные процессы, рост потребления инъекционных наркотических средств, заболеваний, передающиеся половым путем наряду с высокими показателями заболеваемости ВИЧ и других инфекций среди населения способствуют увеличению риска передачи инфекции трансфузионным путем. Опасность инфицирования ВИЧ и другими вирусами реципиентов при гемотрансфузиях в развитых странах незначительный, приближается к нулю благодаря двойному тестированию донорской крови (ИФА и NAT), лейкоредукции, патогенредукции компонентов донорской крови. В развивающихся и экономически не развитых странах риск передачи вирусных инфекций трансфузионным путем значительно выше. Более 90 % случаев переливания инфицированной крови, не содержащей антител к ВИЧ и вирусным гепатитам С и В, обусловлено так называемым «серологическим окном». Поэтому первостепенной задачей учреждений службы крови является обеспечение инфекционной безопасности выпускаемых компонентов донорской крови.

Цель исследования. Изучить распространенность и выявляемость маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров крови и ее компонентов ОПК ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Минздрава России и Республиканского научного центра крови Республики Таджикистан (РНЦК РТ) за 2015–2019 годы.

Методы исследования. Иммуноферментным методом наборами для выявления HBsAg — Вектогеп В-HBs-антиген, Вектогеп В-HBs-антиген-подтверждающий тест, выявления иммуноглобулинов классов G и M к вирусу гепатита С-БЕСТ анти-ВГС, Бест анти-ВГС-подтверждающий тест, антител к ВИЧ-1,2 и антигена р24 ВИЧ-1 — КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ, выявления суммарных антител к *Treponema pallidum* — РекомбиБест-антипаллидум-суммарные антитела, ассоциированных с сифилисом антител к кардиолипину в реакции преципитации — Антикардиолипин — РПР-БЕСТ, в реакции пассивной гемагглютинации — РПГА-БЕСТ антипаллидум производства АО «ВЕКТОР- БЕСТ». Наборами реагентов для одновременного выделения ДНК ВГВ, РНК ВГС и РНК ВИЧ из сыворотки крови для последующего анализа методом ПЦР в режиме реального времени — РеалБест ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ и для дифференциального выявления в одной пробе ДНК вируса гепатита В (ВГВ), РНК вируса гепатита С (ВГС) и РНК вирусов иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени — РеалБест ВГВ/ВГС/ВИЧ ПЦР осуществили выявление ДНК и РНК вирусов гепатита В, С, ВИЧ-1/2.

Результаты исследования. За 2015–2019 годы по ОПК ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова было проведено 51 880 донаций крови и ее компонентов от 21 832 доноров, из них первичных 15 727, регулярных — 6105. Выявлено маркеров гепатита С у 100 доноров (0,46 %), у первичных доноров — 89 (0,56 %), регулярных 11 (0,18 %). У 25 (0,11 %) доноров обнаружены маркеры гепатита В, их них — у 18 (0,11 %) первичных доноров, у 7 (0,11 %) регулярных доноров. Маркеры сифилиса идентифицировали у 73 доноров (0,33 %), у 35 (0,22 %), у 38 (0,62 %) регулярных доноров. Маркеры ВИЧ-1/2 оказались позитивными у 19 (0,09 %), в 16 (0,11 %) случаях у первичных доноров, в 3 (0,05 %) — у регулярных доноров. Всего маркеров инфекций выявлено у 217 доноров (0,99 %), у первичных — 158 (1,0 %), у регулярных — 59 (0,96 %). По РНЦК РТ в 2019 году было проведено 44 066 донаций, 24 510 из них у первичных доноров и 19 556 у регулярных. Всего маркеров инфекций выявлено у 1965 доноров, или у 4,46 % доноров, у первичных доноров 1956 (7,98 %), регулярных доноров — 7 (0,03 %). Маркеры гепатита С обнаружены у 450 доноров (1,02 %), у первичных — 443 (1,81 %), регулярных — 7 (0,04 %), гепатита В у 796 доноров (1,81 %), у первичных — 796 (3,25 %), у регулярных — 0. Маркеры сифилиса выявлено у 550 доноров (1,25 %), у первичных доноров — 548 (2,23 %), регулярных — 2 (0,01 %), ВИЧ-1/2 — у 169 доноров (0,16 %), все случаи у первичных доноров (0,69 %). У регулярных доноров РНЦК РТ распространенность гемотрансмиссивных инфекций в 266 раз меньше,

чем у первичных доноров. Распространенность гемотрансмиссивных инфекций среди первичных доноров РНЦК РТ в разы выше, чем у доноров ОПК ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова. Возможно, это связано с недостаточной работой персонала по набору, отбору доноров из группы населения с низким риском по инфекциям. Среди регулярных доноров ОПК выявляемость гемотрансмиссивных инфекций в разы выше, чем в РНЦК РТ, возможно, это связано с тем, что абсолютное большинство доноров ОПК люди молодого возраста, часть которых возможно ведут рискованный образ жизни.

Выводы. Основными путями, исключая или уменьшающими риск передачи реципиенту инфекций трансфузионным путем, являются качественное тестирование крови доноров с использованием высокочувствительных, специфических тест-систем, внедрение ПЦР-тестирования крови первичных доноров в отдельных образцах без пулирования, карантинизация, вирус-инактивация компонентов донорской крови, рациональное клиническое применение гемокомпонентов, внедрение менеджмента крови пациента, применение кровесберегающих технологий в лечебной практике. Важное значение должны уделять набору доноров из группы населения с низким уровнем риска по гемотрансмиссивным инфекциям, тщательному медицинскому их отбору. Автоматизация процессов разделения крови на ее компоненты, тестирование крови доноров на маркеры инфекций будет способствовать повышению качества за счет исключения ошибок, связанных с человеческим фактором.

Большова Н. А.¹, Стома И. О.², Лендина И. Ю.¹

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА, ВЫЗВАННЫЕ БЛРС-ПРОДУЦИРУЮЩИМИ ШТАММАМИ E. COLI У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Введение. Современные программы химиотерапии позволяют достичь высокой общей выживаемости у больных гемобластозами, но наряду с успехами в лечении пациентов увеличивается риск возникновения тяжелых инфекционных осложнений. Инфекции кровотока является одним из частых и тяжелых осложнений у иммунокомпromетированных больных. В настоящее время в структуре возбудителей инфекций кровотока

отмечена тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов, включая энтеробактерии, из которых основную часть составляют *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Основной причиной резистентности у бактерий семейства *Enterobacteriaceae* является продукция плазмидокодируемых β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). БЛРС в разной степени гидролизуют практически все β-лактамы антибиотики,

за исключением цефамицинов и карбапенемов и чувствительны к ингибиторам β -лактамазы.

Цель. Изучение распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* у пациентов в гематологическом отделении, оценить эффективность отдельных схем эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 42 эпизода инфекции кровотока у пациентов с острыми лейкозами. Пациенты проходили лечение на базе гематологического отделения № 3 «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с января 2020 по август 2020 года. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 64 лет, 50 % составляли мужчины, 50 % — женщины. Медиана возраста составляла 43 года. В работе проспективно и на основании доступной медицинской документации регистрировались следующие данные: диагноз заболевания, возраст пациента на момент госпитализации, схема химиотерапевтического лечения, день развития инфекции от окончания полихимиотерапии, абсолютное число нейтрофилов периферической крови, схема антибактериальной терапии, результаты микробиологических исследований крови, исход лечения.

Результаты и обсуждение. Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами были отмечены следующие возбудители: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *E. cloacae*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* и *S. epidermidis*.

Инфекция кровотока, вызванная *E. coli*, была выявлена в 14 случаях (33,3 %), при этом продукция БЛРС была выявлена у 57,1 % штаммов *E.*

coli. У всех пациентов был зарегистрирован агранулоцитоз. В качестве эмпирической антибактериальной терапии использовалась комбинация цефалоспоринов IV поколения (цефепим) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 35,7 % случаях и комбинация карбапенема (меропенем) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 64,3 % случаев, при этом проводимую эмпирическую антибактериальную терапию можно было расценивать как рациональную в 78,6 % случаев, в 21,4 % случаев требовалась эскалация. Использование цефалоспоринов IV поколения (цефепим) в схеме эмпирической терапии показало себя неэффективным в 60 % случаев. У всех пациентов с инфекцией кровотока, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами *E. coli*, госпитализация являлась повторной в течение последних 3 месяцев. В 92,9 % случаев в исходе терапии наблюдалась стабилизация состояния пациента в результате проводимой терапии, в 7,1 % случаев зарегистрирован летальный исход.

Выводы. Эмпирическая терапия инфекций кровотока у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, была рациональной в 78,6 % случаев в отношении инфекций кровотока, вызванных *E. coli*.

Назначение эмпирической антибактериальной терапии карбапенем + аминогликозид показала себя эффективной в 100 % случаев.

Использование цефалоспоринов IV поколения (цефепим) в схеме эмпирической терапии показало себя неэффективным в 60 % случаев.

Для проведения эффективной терапии инфекционных осложнений необходимо изучение локального антибиотикорезистентности, с последующим изменением подходов к стартовой терапии.

Ватагина Е. А., Андреева Я. С., Белякова В. В., Резаева Н. Л., Майорова О. А., Момотюк К. С., Джасим Г. А., Лялюхина А. А.

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

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В СЛУЖБЕ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение. Как малоизученный, вирус SARS-CoV-2 в соответствии с действующим санитарным законодательством Российской Федерации предварительно отнесен ко II группе патогенности. Стоит отметить, что обследование на COVID-19 в учреждениях службы крови не является обязательным. Однако в Центре

крови имени О. К. Гаврилова в целях профилактики и недопущения распространения новой коронавирусной инфекции наряду с другими противоэпидемическими мероприятиями было принято решение о дополнительном обследовании доноров крови и ее компонентов на наличие маркеров вышеуказанной инфекции.

Цель. Оценка распространенности антител IgG и IgM среди доноров, не имеющих симптомов респираторно — вирусной инфекции и гриппа, а также являющихся бессимптомными носителями SARS-CoV-2.

Материалы и методы. С июня по август 2020 года в Центре крови имени О. К. Гаврилова проведено качественное определение наличия антител классов IgM и IgG к COVID-19 в капиллярной крови у 25640 доноров крови и ее компонентов с помощью экспресс-теста BIOZEK medical, производитель Нидерланды.

Результаты. Было выявлено, что из общего количества обследованных доноров 15,2 % имеют антитела к вирусу SARS-CoV-2. Наибольшее число выявлений IgM и совместного выявления IgM и IgG пришлось на июнь и составило 5 % от общего числа обследованных доноров. При этом частота положительных результатов составила 3 % для IgM, 2 % для совместного выявления IgM и IgG. На протяжении июля и августа была отмечена тенденция к снижению

случаев обнаружения IgM — в 2 раза (1,3 %), для совместного выявления IgM и IgG — в 2,8 раза (0,7 %), что, несомненно, связано с увеличением общего числа обследованных доноров. Частота положительных результатов IgG осталась без значительных изменений и составила 12,7 % в июне и июле и 12,1 % в августе.

Выводы. Использование для диагностики коронавирусной инфекции качественного экспресс теста позволило быстро и эффективно выявлять доноров, являющихся бессимптомными носителями COVID-19, что снизило риск распространения данной инфекции не только среди доноров, но и среди медицинского персонала, непосредственно участвующего в заготовке компонентов крови. Полученная база доноров крови и её компонентов, являющихся носителями антител IgG, в дальнейшем может быть использована для заготовки плазмы, применяемой для лечения больных с COVID-19 при соблюдении нормативных документов, регламентирующих данную процедуру.

Вяткина О. И.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь

ОПЫТ РНПЦ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ ПО ВНЕДРЕНИЮ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Введение. Вопросы микробиологической безопасности являются постоянными для организаций, заготавливающих компоненты крови. При существующих технологиях заготовки в донорскую кровь при каждой кроводаче попадает 10–100 жизнеспособных микробных частиц (колониеобразующих единиц), что создает риск ее инфицирования. Поэтому актуальна проблема микробиологического контроля заготавливаемых компонентов крови и проведения комплекса противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий с целью снижения риска их бактериальной контаминации.

Цель. Оценить объем и эффективность мероприятий по снижению риска микробной контаминации компонентов крови, внедренных за последние годы в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (далее — РНПЦ ТМБ) Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее МЗ РБ).

Материалы и методы. В РНПЦ ТМБ МЗ РБ начиная с 2004 года проводятся следующие мероприятия, направленные на снижение риска бактериальной контаминации компонентов крови по направлениям:

- селекция доноров — тщательное клинико-лабораторное обследование доноров крови, которое позволяет не допускать кроводачу лиц со скрытыми инфекциями;
- внедрение аппаратных методов заготовки компонентов крови (с 2007 года), патогенредукции (с 2011 года), переход на забор цельной крови системами с бактивамом (с 2012 года);
- двукратная обработка кожи локтевого сгиба (с 2010 года);
- внедрение системы микробиологического мониторинга производственной среды (с 2015 года);
- отсроченный на 24 часа от момента заготовки крови, её компонентов отбор образцов

для оценки риска их бактериальной контаминации (с 2018 года), отбор образцов компонентов крови в конце срока хранения (с 2019 года).

Результаты. Проведенный в РНПЦ ТМБ комплекс мер в течение 2012–2018 гг. позволил существенно снизить риск внешней микробной контаминации.

Переоснащение системы воздухоподготовки и аттестация рабочих помещений по классу чистоты в отделении заготовки крови и её компонентов в РНПЦ ТМБ в 2015 году, а также внедрение системы микробиологического мониторинга производственной среды (2015–2016 гг.) с увеличением с 5 до 9 перечня контролируемых показателей и количества контрольных точек привело к снижению частоты превышения допустимых концентраций аэрозольных частиц размером 0,5 и 5,0 микрон и снижению количества несоответствующих требованиям результатов микробиологических испытаний воздуха производственных помещений в 2017 году по сравнению с 2016 годом.

Фракционирование цельной крови стали осуществлять в помещении соответствующем классу чистоты В. Учитывая, что в 93,3 % случаев микробной контаминации компонентов крови основной причиной было нарушение персоналом стандартных операционных процедур условий заготовки, была проведена внеочередная аттестация медицинского персонала.

В результате внедренных мер достигнут устойчивый низкий риск микробной контаминации компонентов крови, заготовленных в РНПЦ ТМБ. Так, до 2015 года ежегодно регистрировалось от 3 до 5 случаев бактериальной контаминации компонентов крови (в основном за счёт эритроцитных компонентов, в меньшей степени тромбоцитных компонентов и компонентов плазмы), в 2016–2017 году регистрировались единичные случаи, а с 2018 года случаев бактериальной контаминации компонентов крови не фиксировалось.

Выводы. Использование комплексного подхода в решении проблемы снижения риска бактериальной контаминации следует рассматривать как наиболее эффективный и способствующий повышению уровня микробиологической безопасности заготавливаемых компонентов крови.

Дальнейшее снижение риска бактериальной контаминации компонентов крови требует продолжения комплексной работы, в том числе систематизированной регламентирующими актами по организации и проведению микробиологического мониторинга условий заготовки и оценке риска бактериальной контаминации компонентов крови в Республике Беларусь (в настоящее время разработаны, находятся на согласовании в МЗ РБ), так и внедрение новых технических подходов по многоэтапному мониторингу рисков в процессе заготовки и хранения компонентов крови до их реализации.

**Демин М. В.¹, Тихомиров Д. С.¹, Бидерман Б. В.¹,
Глинщикова О. А.¹, Судариков А. Б.¹, Туполева Т. А.¹, Филатов Ф. П.^{2,3}**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»

МУТАЦИИ В ГЕНЕ ФОСФОТРАНСФЕРАЗЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ УСТОЙЧИВОСТЬ К ГАНЦИКЛОВИРУ, У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является серьезным осложнением для больных с иммунодефицитом, особенно у пациентов с деплецией Т-клеточного звена. В частности, к такой категории пациентов относятся реципиенты аллогенного костного мозга. В ходе естественного мутационного процесса, а также при проведении длительной специфической противовирусной терапии, вирус может приобрести устойчивость к препаратам прямого

действия, что не только осложняет течение инфекционного эпизода, но и требует коррекции терапевтической тактики в целом. Большинство случаев возникновения устойчивых штаммов относятся к мутациям в вирусном гене UL97, кодирующем фосфотрансферазу. У иммунокомпрометированных пациентов (реципиенты органов и тканей, ВИЧ-инфицированные) наиболее частыми являются следующие мутации: M460I/V, C592G, A591V, A594T/V, L595F/S, C603W.

Цель. Определение мутаций в гене фосфотрансферазы цитомегаловируса, ассоциированных с устойчивостью к действию противовирусных препаратов у пациентов с гемобластозами после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток.

Материал и методы. В исследование были включены 9 образцов ДНК ЦМВ, выделенных из периферической крови 8 реципиентов аллогенного костного мозга (алло-ГСК) с ЦМВИ, находившихся на лечении в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2017 гг. Для поиска мутаций применяли метод секвенирования по Сенгеру. Полученную последовательность ДНК анализировали с помощью программного обеспечения nucleotide BLAST и Genome compiler. Поиск мутаций осуществлялся в программе MRA mutation resistance analyzer. С помощью данного программного обеспечения сравнивали последовательности нуклеотидов с референсной последовательностью UL97 штамма Merlin.

Результаты. Показано, что частота детекции вирусов с мутациями, потенциально ведущими к устойчивости, довольно высока — три случая из восьми. Были обнаружены следующие ранее описанные мутации: C592G, C607F и C603W. Был установлен временной промежуток, на каком этапе терапии (алло-ГСК) в геноме вируса, выделенного от пациента, возникла мутация. Анализ полученных данных показал, что наличие и характер мутации влияет на вирусную нагрузку и длительность персистенции в крови реципиентов ДНК ЦМВ.

Заключение. У трех пациентов из восьми в крови была обнаружена ДНК цитомегаловируса с мутацией в участке гена UL97, которая потенциально может привести к устойчивости к действию ганцикловира. Показано, что наличие мутации в гене UL97 влияет на вирусную нагрузку (повышает ее) и длительность (удлиняет) персистенции вирусной ДНК в крови пациента. Обнаруженные мутации различались по фактору устойчивости, что тоже имело влияние на течение инфекции.

Джасим Г. А., Андреева Я. С., Ватагина Е. А., Фотеева Т. С., Майорова О. А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ ДОНОРОВ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 ЦЕНТРА КРОВИ ИМЕНИ О. К. ГАВРИЛОВА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Введение. Терапия новой коронавирусной инфекции предусматривает технологию применения плазмы доноров-реконвалесцентов COVID-19. С этой целью в ГБУЗ «Центр крови им. О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы» были организованы заготовка, обследование, хранение и передача в медицинские организации свежемороженой патоген-редуцированной плазмы от доноров — реконвалесцентов COVID-19 (СЗП Cov Rec).

Цель. Изучить популяционный состав доноров СЗП Cov Rec.

Материалы и методы. Проанализированы данные доноров СЗП Cov Reg, в зависимости от пола, возраста, группы крови и числа донаций.

Результаты. За период 09.04.2020–31.08.2020 сдали СЗП Cov Rec 595 доноров. Распределение по группам крови было нижеследующим:

O (I) — 156 донора (26 %), из них мужчин — 92 (58,97 %), женщин — 64 (41,03 %);

A (II) — 257 доноров (43 %), из них мужчин — 151 (58,75 %), женщин — 106 (41,25 %);

B (III) — 122 донора (21 %), из них мужчин — 73 (59,83 %), женщин — 49 (40,17 %);

AB (IV) — 56 донора (10 %), из них мужчин — 27 (45 %), женщин — 33 (55 %).

Таким образом, среди доноров-реконвалесцентов преобладающей была A (II) группа крови, далее шла O (I). Женщины составили в среднем 39,66 % от числа доноров в каждой группе, достигнув максимума среди доноров A (II).

Распределение в возрастных группах было следующим:

I группа (2002–1991 гг.) — 156 чел. (26 %), из них мужчин 99 (63 %), женщин — 57 (37 %);

II группа (1990–1981 гг.) — 216 чел. (36 %), из них мужчин 137 (63 %), женщин — 79 (37 %);

III группа (1980–1971 гг.) — 161 чел. (27 %), из них мужчин 90 (56 %), женщин — 71 (44 %);

IV группа (1970 г. и старше) — 60 чел. (10 %), из них мужчин 27 (45 %), женщин — 33 (55 %).

Таким образом, основная масса доноров-реконвалесцентов — это люди в возрасте от 30 до 40 лет. Число женщин увеличивается по мере увеличения возраста в группах, достигнув максимума среди доноров от 50 лет и старше.

Центру крови присущи многократные повторные донации. По их частоте распределение было следующим:

- повторно сдали СЗП Cov Rec 93 донора (16 %);
- 3 раза — 31 донор (5 %);
- 4 раза — 14 доноров 9 (2 %);
- 5 раз и более — 5 доноров (1 %).

Выводы. Данные, полученные в ходе изучения популяционного состава доноров-реконвалесцентов COVID-19, помогут оптимизировать процесс обеспечения медицинских организаций СЗП Cov Rec.

Джасим Г.А., Андреева Я.С., Фотеева Т.С., Майорова О.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЗАГОТОВКЕ ПЛАЗМЫ COV REC

Введение. Несмотря на обязательную патоген-инактивацию производимой продукции, обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и её компонентов остается первостепенной задачей.

Цель. Провести анализ частоты и причин абсолютных отводов у потенциальных доноров. Определить место инфекционных заболеваний в структуре абсолютных отводов от донорства на этапе предварительного обследования и в структуре выявленных браков продукции.

Материалы и методы. Проанализированы абсолютные отводы от донорства в результате предварительного обследования потенциальных доноров плазмы Cov Rec, оценено место отводов по наличию инфекционных заболеваний в структуре всех абсолютных отводов этой категории доноров. Также структурированы выявленные браки продукции.

Результаты. За период 09.04.2020–31.08.2020 г. принято на освидетельствование 1311 человек, отведено от донации плазмы 494 (38 %) донора, из них абсолютно — 109 (8,31 % от числа освидетельствованных). В структуре донорских отводов на первом месте стоят отводы по причине резекции органов: 25 (23 %); далее следуют отводы по артериальной гипертензии 2–3 степени — 17 (16 %); язвен-

ной болезни желудка и 12 перстной кишки — 15 (14 %). Значимыми к рассмотрению оказались миопия высокой степени — 7 (6,4 %), органические заболевания центральной нервной системы — 7 (6,4 %). Гепатиты различной этиологии в анамнезе составили 5,5 % от общего числа абсолютных отводов от донорства. Прочие заболевания в анамнезе, такие как, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы, заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, составили менее 5 % каждое и не принимались к рассмотрению.

Из 817 осуществленных донаций забраковано по двукратному превышению показателя АЛТ — 7 (0,86 %), по сифилису — 1 (0,12 %), по гепатиту В — 1 (0,12 %), гепатиту С — 4 (0,49 %).

Выводы. В структуре абсолютных отводов от донорства указание на гепатит различной этиологии в анамнезе присутствует в 5,5 % случаев, суммарно по инфекционным заболеваниям выбраковывается 0,73 % заготовленной продукции. Полученные данные говорят о необходимости тщательного сбора анамнестических данных на этапе предварительного освидетельствования потенциальных доноров с целью минимизации последующих браков продукции.

**Зорина Н. А., Минаева Н. В., Фокина Е. С., Хоробрых М. Н., Шерстнев Ф. С., Лянгузов А. В.,
Игнатъев С. В., Лагунова О. Р., Эндакова А. И., Данилова И. Н., Парамонов И. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. По данным исследований последних лет проведение гаплоидентичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) у пациентов высокого риска привело к уменьшению кумулятивной частоты рецидивов и улучшению общей выживаемости (ОВ), что связано с более выраженным эффектом реакции «трансплантат против лейкоза/лимфомы». Однако частота вирусных инфекций у этой категории пациентов, а также смертность в первые 100 дней, связанные с инфекционными осложнениями остаются высокими.

Цель. Оценить частоту вирусных осложнений у пациентов после родственной гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент в возрасте 13–48 лет (медиана 22,5 года), из них: с острым миелобластным лейкозом — 8, острым лимфобластным лейкозом — 8, лимфомой Ходжкина — 2, миелодиспластическим синдромом — 2, которым выполнены гапло-ТГСК с октября 2015 по август 2020 г в клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Трех (14,3 %) больным гапло-ТГСК проведена повторно, 8 (38 %) — вне ремиссии основного заболевания. Кондиционирование со сниженной интенсивностью проведено 16 (76,2 %), миелоаблативное — 5 (23,8 %) пациентам. Профилактику реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) циклофосфаном (Цф) на +3, +4 дни в дозе 50 мг/кг получали 15 (71 %) больных, из них 14 (67 %) — в сочетании с ингибиторами кальциневрина и микофенолата мофетиллом, 1 (4,8 %) — в монорежиме. TCR α/β и CD19+ деплеция выполнена у 6 (29 %) пациентов. Трансплантатом были гемопоэтические стволовые клетки костного мозга — у 5 (23,8 %), периферической крови — у 16 (76,2 %) больных. Всем лицам проводилась противовирусная профилактика ацикловиром. Регулярный мониторинг вiremии цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) проводили еженедельно методом количественной ПЦР в течение первых 6 мес. после гапло-ТГСК, далее — по показаниям. При дизурии

и гематурии тестирование образцов мочи для обнаружения ДНК полиомавируса ВК осуществляли качественной ПЦР. ОВ рассчитывали методом Каплана-Майера, взаимосвязь показателей оценивали по критерию χ^2 .

Результаты. Однолетняя ОВ составила 55 %, двухлетняя — 36 % при медиане наблюдения 155 дней (14–1305). В первые 100 дней после трансплантации погибло 6 (29 %) больных, из них 3 — от тяжелого сепсиса, 3 — от неинфекционных осложнений. В течение 100 и 365 дней после гапло-ТГСК у 13 (62 %) пациентов зарегистрировано 30 и 38 эпизодов вирусных инфекционных осложнений соответственно. Реактивация ЦМВ без развития клинических проявлений на основании выявления ДНК ЦМВ в периферической крови в количестве более 1000 копий /мл — отмечена в 21 случае, в сочетании с гипофункцией трансплантата — у 11 больных, у 1 из них приведшая к отторжению трансплантата. Медиана времени до развития реактивации ЦМВ составила 25,3 дня. Геморрагический цистит, вызванный полиомавирусом ВК, выявлен у 8 (38,1 %) больных. Медиана времени до его развития — 45 дней. Не установлено влияния реактивации ЦМВ-инфекции и развития ВК-ассоциированного геморрагического цистита на ОВ ($p > 0,05$). В позднем посттрансплантационном периоде у 2 (9,5 %) наблюдавшихся лиц определена реактивация ВЭБ без признаков посттрансплантационного лимфо-пролиферативного синдрома. Возникновение вирусных осложнений не зависело от наличия или отсутствия РТПХ, метода её профилактики и терапии глюкокортикостероидами.

Выводы. Вирусные инфекционные осложнения отмечены у 62 % пациентов после гапло-ТГСК, наиболее часто в первые 100 дней. Несмотря на отсутствие взаимосвязи вирусных инфекционных осложнений и ОВ, разработка дополнительных мер их профилактики у пациентов после гапло-ТГСК позволит улучшить качество их жизни и повлиять на результаты лечения.

А. В. Караваяева, А. Л. Попцов, Т. В. Кривокорытова, Ф. С. Шерстнев

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

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

Введение. Несмотря на применение системного подхода к обеспечению инфекционной безопасности компонентов донорской крови, риск передачи реципиенту вирусного гепатита В (ВГВ) сохраняет свою актуальность во всем мире. Объясняется это повсеместной распространенностью вируса среди населения, а также высоким уровнем заболеваемости вирусным гепатитом. По оценке ВОЗ, в мире 257 млн. человек болеют хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ). Распространенность возбудителя ВГВ среди потенциальных доноров крови в разных странах регистрируется на уровне 0,03–3,70 %. При наличии скрытой формы ХВГ у донора тестирование на маркеры ВГВ (HBsAg и ДНК вируса), определение которых в России является обязательным, не обеспечивает должный уровень инфекционной безопасности компонентов крови, и как следствие — повышается риск гемотрансмиссивной передачи ВГВ. Известно, что при латентной форме течения ХВГ HBsAg не выявляется либо из-за низкого титра в крови донора, либо из-за наличия мутантной формы ВГВ по S-гену. ДНК вируса достоверно определяется только в гепатоцитах. Показано, что распространенность скрытой формы ХВГ (HBsAg — негативный вариант) в популяции российских доноров крови и ее компонентов составляет 2 % (Кюрегян К. К., 2012). Перспективным является определение антител к ядерному антигену ВГВ (анти-НВс), появляющихся в первые недели после инфицирования при ХВГ и сохраняющихся в течение многих лет. Порядок медицинского обследования доноров, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации, допускает проведение дополнительных исследований в зависимости от эпидемиологической ситуации.

Цель. Оценить частоту выявления HBsAg и анти-НВс у доноров крови и ее компонентов.

Материалы и методы. В исследование включено 20908 образцов донорской крови, полученных в период с января 2015 г. по декабрь 2019 г. от 1144 первичных и 5220 повторных доноров крови и ее компонентов. В ФГБУН КНИ-

ИГиПК ФМБА России все образцы исследованы методом иммунохемилюминисцентного анализа на HBsAg и дополнительно — на анти-НВс с использованием наборов реагентов «cobas HBsAg» и «cobas anti-НВс» (Roche Diagnostics, Германия). Образцы, в которых не обнаружен HBsAg, протестированы на наличие ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов cobas TaqScreen MPX Test v.2.0 (Roche Diagnostics, США) в формате минипулов по 6 образцов. При получении положительного результата донор отстранялся от донорства согласно разработанному и утвержденному в институте порядку обследования доноров и выбраковки компонентов крови. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Stadia.

Результаты. В 2015–2019 гг. доля образцов донорской крови, содержащих HBsAg, находилась на уровне 0,00–0,80 % с тенденцией к снижению (2015 г. — 0,76 % (36/4731), 2016 г. — 0,80 % (32/3987), 2017 г. — 0,67 % (30/4494), 2018 г. — 0,00 % (0/3928), 2019 г. — 0,00 % (0/3768)). ДНК ВГВ у доноров не выявлена. За период наблюдения определены 348 образцов, содержащих анти-НВс без детекции HBsAg и ДНК ВГВ. Частота выявления анти-НВс в образцах донорской крови в целом составила 0,71–3,12 %. Установлена тенденция к снижению обнаружения анти-НВс: 2015 г. — 3,12 % (148/4731), 2016 г. — 2,16 % (86/3987), 2017 г. — 1,22 % (55/4494), 2018 г. — 0,71 % (28/3928), 2019 г. — 0,82 % (31/3768). Уменьшение частоты обнаружения анти-НВс в динамике можно объяснить выявлением и отстранением от донорства лиц из когорты кадровых доноров с анти-НВс.

Выводы. Полученные нами результаты указывают на диагностическую значимость определения анти-НВс при обследовании доноров крови и ее компонентов. Исследование может быть рекомендовано для включения в алгоритм лабораторного обследования доноров в целях повышения инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов.

Леонова О. Н.^{1,2}, Степанова Е. В.^{1,2}, Шеломов А. С.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

² Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

КРИПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Введение. Внелегочная криптококковая инфекция входит в группу оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, и ее развитие свидетельствует о поздней стадии ВИЧ-инфекции у больного, стадии 4В.

Цель. Изучить течение и причины развития криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы. В Санкт-Петербурге из оппортунистических заболеваний (ОЗ), грибковые составляют 12–13 %: кандидоз (инвазивный, пищевода) — 10 %, внелегочный криптококкоз — 2,2 %, аспергиллез и другие формы — 0,6 %. Проведен анализ течения криптококковой инфекции (ККИ) у больных с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в стационаре СПб Центра СПИД, за период 2016 по 2019 гг.

Результаты. В течение 4–х лет в стационаре было пролечено 7545 больных с ВИЧ-инфекцией, из них более 90 % пациентов находились в стадии прогрессирования и имели клинические проявления. Частота ККИ составляла 0,2 % и была диагностирована у 13 человек, из которых: 8 — мужчин, 5 — женщин, в возрасте от 23 до 54 лет. Длительность ВИЧ-инфицирования составляла от 5 до 19 лет. Среднее количество CD4 лимфоцитов — $\pm 60,2$ кл/мкл, количество РНК ВИЧ — более 100 000 копий/мл. По нашим данным за последние годы в общей структуре ОЗ возросло количество поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов в поздней стадии ВИЧ-инфекции. Среди них ККИ составляет 13,4 %. Инфекция в наблюдаемых случаях протекала в форме подострого менингита или менингоэнцефалита с головной болью, лихорадкой, недомоганием, у части пациентов — с рвотой, симптомами поражения черепных нервов, эпилептическими припадками. В трех случаях — с фотофобией, нарушением зрения. Классические менингеальные симптомы отмечались только у одной трети пациентов. У части больных диагностировался пневмонит. Практически во всех случаях ККИ сочеталась с другими клиническими проявлениями, связанными с ВИЧ-инфекцией: кандидозом, пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, лимфомой голов-

ного мозга, ЦМВИ, что еще больше затрудняло диагностику. Обследование больных проводилось в соответствии с алгоритмом обследования пациентов с поражением ЦНС, куда входит проведение люмбальной пункции с целью диагностики и лечения, МРТ головного мозга с контрастированием. Давление спинномозговой жидкости (СМЖ) у больных было повышено (манометрия), при исследовании наблюдалось повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз, колебания сахара. При проведении МРТ наблюдались признаки повышенного внутричерепного давления, очаговые изменения в ядрах, очаги в белом веществе головного мозга. Для диагностики ККИ использовались следующие методы: выделение культуры возбудителя, криптококкового антигена в сыворотке крови или в СМЖ; ПЦР диагностика, микроскопия осадка. Из 13 больных умерло 5 человек, из которых — 1 женщина, (летальность составила 38,5 %). Средний возраст умерших больных составил ± 41 год. Это были пациенты с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией, средний срок инфицирования составлял $\pm 10,6$ лет. Трое больных не получали антиретровирусную терапию (АРВТ), двое — после назначения АРВТ неоднократно бросали прием препаратов. Средний койко-день составил $\pm 35,4$ дней (от 8 до 89). Все больные также имели другие формы ОЗ: ВИЧ-энцефалит (3), ПМЛ (1), кахексия (3), пневмоцистная пневмония (1), ЦМВ — пневмонит (2), кандидоз пищевода (1), пневмонии (3); сопутствующие заболевания (хронический вирусный гепатит С, сердечно-сосудистые, заболевания почек и др.), что утяжеляло течение и прогноз основного заболевания. Причиной смерти больных была криптококковая инфекция в следующих формах: криптококковый менингоэнцефалит (2), генерализованный криптококкоз с поражением головного мозга, легких, печени, почек, кишечника, лимфатических узлов (2), криптококковый менингит + пневмонит (1). Для лечения использовалась индукционная и консолидирующая терапия (амфотерицин В, итраконазол, флуконазол) и поддерживающая терапия (флуконазол).

Выводы. Криптококковая инфекция (менингит, менингоэнцефалит) у больных с ВИЧ-инфекцией развивается на стадии 4В при количестве CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл на фоне других тяжелых оппортунистических инфекций и заболеваний, при недостаточном и (или) неэффективном лечении. Результаты лечения зависят от сроков диагностики, тяжести микоза, своевременности назначения лечения и АРВТ. При криптококковом менингите у больных с ВИЧ-инфекцией

нередко возникают трудности в ранней диагностике: атипичное течение, обусловленное не выраженностью общемозговых симптомов и невысоким цитозом. Несвоевременное обращение за медицинской помощью, отсутствие комплаентности в отношении приема АРВТ, преждевременное прекращение превентивной терапии, может привести к тяжелым исходам течения криптококкового поражения центральной нервной системы.

Назарова Е. Л., Минаева Н. В., Данилова И. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Введение. Инфекционные осложнения характерны для течения множественной миеломы (ММ) и хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и в ряде случаев приводят к летальному исходу. Условием развития инфекций является то, что субстрат ММ и ХЛЛ формируют иммунокомпетентные клетки — плазмоциты и лимфоциты, трансформация которых в злокачественные элементы, вызывает их аберрантное функционирование с развитием вторичного иммунодефицитного состояния, усугубляемого программной химиотерапией. Доказана роль мутационного статуса генов иммунного ответа в дифференцированном ответе организма на микробные патогены, однако их значение при гемобластозах изучено недостаточно.

Цель. Оценить участие полиморфизма генов в развитии инфекционных осложнений у больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом на этапе диагностики и в процессе терапии.

Материалы и методы. Обследовано 369 пациентов, из них 192 с ММ и 177 с ХЛЛ, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с января 1995 г. по июнь 2020 г. Гендерных и возрастных различий у пациентов с ММ и ХЛЛ не выявлено. Диагноз ММ и ХЛЛ установлен на основании общепринятых критериев. При каждом варианте гемобластоза выделены две группы пациентов: с инфекционными осложнениями и без

таковых. Ретро- и проспективный анализы частоты возникновения, этиологии, характера течения инфекционных осложнений проводили на основании клинико-лабораторных данных. Локализация инфекционного процесса диагностирована в 66,8 % случаев поражения верхних и нижних дыхательных путей, в 4,2 % — мочевыводящих путей, в 3,7 % — желудочно-кишечного тракта, 13,3 % — кожи и подкожной клетчатки, 0,8 % — глаз, 6,2 % — септических состояний и случаев фебрильной лихорадки, 5,0 % эпизодов реактивации вирусов. Генотипирование 21 полиморфного локуса 15 генов иммунного ответа проводили методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами и электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга, расчет наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, сравнение частот аллелей и генотипов выполняли общепринятыми методами медицинской статистики. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к развитию инфекционных осложнений судили по результатам сравнения частот аллелей и генотипов в группах больных ММ и ХЛЛ, используя критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, величину отношения шансов с расчетом 95 % доверительного интервала и уровнем статистической значимости результатов $p < 0,05$.

Результаты. Период наблюдения при ХЛЛ был в два раза продолжительнее, чем при ММ (58 vs. 25 мес., $p < 0,001$), а число пациентов с ММ и инфекционными осложнениями превышало таковое при ХЛЛ (57,8 % vs. 35,0 %, $p < 0,001$). Общее число инфекций у больных ММ составило 311 (от 1 до 17 у одного наблюдаемого), у пациентов с ХЛЛ — 171 (от 1 до 14). Среднее число эпизодов инфекций, наблюдавшихся у одного пациента, при ММ и ХЛЛ было сопоставимым (2,80 и 2,76 соответственно). Среди инфекционных осложнений у больных ХЛЛ количество эпизодов поражений кожных покровов и подкожной клетчатки достоверно превышало таковое при ММ (8,2 % vs. 3,2 %, $p = 0,030$). Частота других вариантов инфекционно-воспалительных заболеваний при ММ и ХЛЛ была сравнимой. Несмотря на то, что инфекционные поражения наблюдались в обеих группах до дебюта гемобластоза, их распространенность во время лечения отличалась. Так, наибольшая частота развития эпизодов инфекций при ММ на фоне проведения 1 линии

терапии превышала таковую при ХЛЛ (62,2 %) и снижалась в период 2 (15,3 %) и 3 (3,6 %) линий. Число инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ при назначении 1 и 2 линий терапии было одинаковым (33,9 % и 33,9 %), что, вероятно связано с тем, что преобладающим режимом в обоих случаях являлась схема FCR (57,0 % и 52,3 %). В качестве фактора риска возникновения инфекций ($p = 0,027$) при ММ обнаружено присутствие аллеля дикого типа в генотипах гена *TLR6*. При ХЛЛ — гомозигот дикого типа гена *IL6* (G-174C) ($p = 0,015$). Инфекционные осложнения ассоциировались с преобладанием гомозигот дикого типа гена *TLR2* ($p = 0,036$) и мутантных гомозигот гена *IL1β* (C-3953T) у больных ММ, генотипов с мутантным аллелем гена *TLR4-399* при ХЛЛ ($p = 0,012$).

Выводы. Выявление генетических маркеров предрасположенности к развитию инфекционных осложнений в дебюте ММ и ХЛЛ позволит индивидуализировать тактику сопроводительной терапии, улучшить качество жизни пациентов и исход заболеваний.

**Певцов Д. Э., Баховадинов Б. Б., Барышев Б. А., Кулагина И. И.,
Эстрина М. А., Кучер М. А., Кулагин А. Д.**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Минздрава России

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ БОЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ КАЧЕСТВЕННЫМИ И БЕЗОПАСНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ

Введение. С каждым годом в стране растет количество больных с онкологическими, иммунологическими, наследственными и другими заболеваниями, которым осуществляется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и органов. Исходы трансплантации ГСК и органов во многом зависят не только от степени удовлетворения потребности больных в компонентах донорской крови, но и от их иммунологической, а также инфекционной безопасности. На базе клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ежегодно осуществляется более 450 аллогенных и аутологичных ТГСК взрослым и детям, также в клиниках университета за 2019 год было проведено 46 трансплантаций почек, 4 трансплантации печени, 2 трансплантации легких. Обеспечение потребностей больных с ТГСК и органов эффективными и безопасными компонентами

донорской крови является важной задачей отделения переливания крови (ОПК), которое обеспечивает компонентами крови не только трансплантационных больных, но и больных другими патологиями, находящихся на лечении в университетских клиниках.

Цель исследования. Проанализировать производственную деятельность ОПК по обеспечению потребности трансплантационных и других больных эффективными и безопасными компонентами донорской крови за 2015–2019 годы.

Материалы и методы. Были проанализированы показатели донорства крови и компонентов, сбора и разделения донорской крови на компоненты, выдачу гемокомпонентов университетским клиникам, на основании ежегодной отраслевой отчетной формы № 39 (Приложение № 3 к письму Министерства здравоохранения

Российской Федерации от 22.11.2017 № 13–2/10/2–8871) и другим отчетным документам.

Результаты исследования. В 2019 году количество доноров крови и компонентов по сравнению с 2015 годом возросло на 85,5 % (с 5 391 до 10 004), соответственно возросло количество заготовленной цельной крови на 62,14 % (с 15 429 доз до 25 016 доз). Доля добровольных неоплачиваемых доноров возросла с 95,5 % в 2015 году до 100 % в 2019 году. Доля доноров крови по возмещению (как категория доноров высокого риска по инфекциям) снизилась с 55,2 % в 2015 году до 0 % в 2019 году. Более 95 % собранных доз крови подвергались фракционированию на компоненты. В результате фракционирования в 2019 году получено 6 150 доз эритроцитов, что больше на 60,1 % по сравнению с 2015 годом (3480 доз). В 2015 году лейкофилтрации подверглось не более 10 % доз эритроцитов (основная заготовка приходилась на эритроцитную массу), в 2019 году были лейкофилтрированы все дозы эритроцитов и полностью прекращено приготовление эритроцитной массы. В 2019 году 51 % заготовленной лейкофилтрированной эритроцитной взвеси на ресуспендирующем растворе SAGM (3153 дозы из 6150) подвергли гамма облучению в дозе 25 Грей с целью профилактики посттрансфузионной болезни «трансплантат против хозяина». В 2019 году было заготовлено 5 738 доз свежемороженой плазмы, что больше на 41,3 % по сравнению с 2015 годом (2370 доз). В том же году было заготовлено 6 306 доз ($2,0 \times 10^{12}$) тромбоконцентрата методом афереза, что больше чем в 2015 году на 40,45 %; из единицы крови 2 269 доз ($0,7 \times 10^{12}$), что меньше на 118,0 % чем в 2015 году (4 947 доз). В 2019 году из 8 575 заготовленных доз тромбоконцентрата было облучено 7 055 доз или 82,27 %. Все пациенты с ТГСК получают только лейкофилтрированные облученные ком-

поненты донорской крови. Из общей заготовки ОПК в 2019 году: 73,46 % эритроцитов, 10,95 % свежемороженой плазмы и 90,99 % тромбоцитов использованы для трансфузии пациентам клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, остальные компоненты были выданы другим клиникам университета. Общее число доноров, отведённых от донорства вследствие выявления у них маркеров гемотрансмиссивных инфекций, суррогатного маркера гепатитов и других причин в 2019 г. составило 3,4 %, что ниже показателя 2015 г. в 3,8 раз — 13 % и 3,4 %, соответственно. Снижение частоты отводов, несмотря на повышение качества лабораторного тестирования, произошло благодаря набору доноров крови из группы населения с низким риском гемотрансмиссивных инфекций и тщательному медицинскому отбору. Также отмечается уменьшение выбраковки компонентов донорской крови годных для трансфузии в результате истечения срока хранения в 2019 г. по сравнению с 2015 г. в 5,1 раза — 1,1 % и 4,6 %, соответственно. Улучшение показателей достигнуто в результате оптимизации управления запасами гемотрансфузионных сред.

Выводы. В результате анализа деятельности ОПК в динамике, было показано увеличение количества добровольных неоплачиваемых доноров, количества кроводач, донорского плазма- и тромбоцитафереза, резкого снижения медицинских отводов от кроводачи, утилизации компонентов крови, полное удовлетворение возросших в динамике потребностей больных университетских клиник качественными, безопасными компонентами крови. Дополнительная обработка полученных компонентов донорской крови путем лейкофилтрации, гамма облучения и патоген-редукции позволили обеспечить как инфекционную, так и иммунологическую безопасность для больных.

Просвирина Н. В.^{1,2}, Моор Ю. В.^{1,2}, Поспелова Т. И.².

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови» г. Новосибирск;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Новосибирск

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ НА ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ДОНОРОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Введение. Первый случай выявления коронавирусной инфекции COVID-2019 на территории Новосибирской области зафиксирован

в марте 2020 г. Сложная эпидемиологическая ситуация и реальный риск распространения инфекции потребовали усиления противо-

эпидемических и профилактических мероприятий в ГБУЗ НСО «НКЦК» (Центр крови) с целью предотвращения заражения инфекцией доноров и сотрудников, а также обеспечения безопасности компонентов донорской крови.

Цель. Оценить эффективность мероприятий, проводимых на этапе медицинского освидетельствования доноров, в период пандемии по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции среди донорского контингента и сотрудников Центра крови.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС); Единая информационная база донорства (ЕИБД); Журнал первичного приема доноров; Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (ФРСОVID-19); База данных министерства здравоохранения Новосибирской области о гражданах, прибывших из эпидемиологически неблагополучных регионов по коронавирусной инфекции (БД МЗ НСО). Проведен ретроспективный анализ работы Центра крови по медицинскому освидетельствованию доноров в период с 01.03.2020 г. по 01.09.2020 г.

Результаты. Центр крови с марта 2020 г. начал осуществлять прием доноров согласно распоряжению «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019», утвержденному приказом Минздрава России от 19.03.2020г № 198н. Во исполнение указанного нормативного документа, наряду с усиленным санитарно-противоэпидемическим режимом, в Центре крови были реализованы следующие мероприятия.

1. С целью предотвращения распространения COVID-2019 среди донорского контингента и персонала был введен дополнительный этап медицинского освидетельствования доноров — первичный медицинский пост, где осуществлялись проведение предварительного осмотра доноров, измерение температуры тела, выявление лиц, контактных по новой коронавирусной инфекции, лиц с признаками ОРВИ, а также лиц старше 60 лет. За изучаемый период Центр крови посетили 15 832 потенциальных донора, из

них не допущены до прохождения регистрации 218 человек. Структура медицинских отводов на этапе предварительного осмотра следующая: повышение температуры тела выше 37°C — 10 человек (4,5 %); признаки ОРВИ — 16 (7,3 %); возраст старше 60 лет — 68 (31 %); вернулись из эндемичных районов — 124 (56,8 %).

2. Ежедневно проводился мониторинг БД МЗ НСО, по информации которого из 14 340 жителей Новосибирской области, прибывших из эпидемиологически неблагополучных регионов по коронавирусной инфекции, было выявлено 253 донора. Наложено 198 временных медицинских отводов.

3. В режиме on-line также проводилась проверка наличия/отсутствия информации о заболеваниях донора на этапе регистрации в ЕИБД с использованием МИС и ФРСОVID-19, по результатам которой было оформлено 48 медицинских отводов (абсолютных 16 (33,4 %), временных 32 (66,6 %)).

4. Дополнительно при передаче каждого компонента донорской крови для клинического применения осуществлялась повторная проверка наличия/отсутствия информации о заболеваниях донора в МИС и ФРСОVID-19, с целью предотвращения выдачи компонента донорской крови, заготовленного в период возможного серонегативного окна COVID-19. Случаев выявления у доноров, совершивших донацию, новой коронавирусной инфекции не зафиксировано.

Выводы. Мероприятия, проводимые Центром крови на этапе медицинского освидетельствования донора, показали свою эффективность. Единый строгий универсальный подход к медицинским отводам у донорского контингента в период пандемии, обусловленный соблюдением беспрецедентных мер по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019 донорского контингента и сотрудников Центра крови, позволил избежать фактов заражения сотрудников COVID-2019 при исполнении ими своих профессиональных обязанностей, доноров, совершивших донацию в период пандемии, а также обеспечить инфекционную безопасность компонентов донорской крови для клинического использования.

Рогачева Ю. А.¹, Попова М. О.¹, Волкова А. Г.¹, Пинегина О. Н.¹, Игнатъева С. М.², Богомоллова Т. С.², Паина О. В.¹, Быкова Т. А.¹, Владовская М. Д.¹, Бондаренко С. Н.¹, Зубаровская Л. С.¹, Климко Н. Н.^{1,2}

¹ НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕДКИХ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

Введение. Благодаря улучшению прогноза иммунокомпрометированных пациентов с инвазивным аспергиллезом, количество инвазивных микозов (ИМ), обусловленных редкими патогенами увеличивается. Данные о редких ИМ у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и химиотерапии (ХТ) ограничены публикацией клинических случаев.

Цель. Эпидемиологический анализ редких ИМ в большой когорте детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями после химиотерапии и ТГСК в сравнении со взрослыми пациентами.

Материалы и методы. С 2008 по 2019 годы в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой было выполнено 3642 ТГСК, в том числе 2407 аллогенных (алло-ТГСК) и 1181 аутологичных ТГСК (ауто-ТГСК). В 12-ти летний период 44 случая вероятного и подтвержденного ИМ, обусловленного редкими возбудителями, в соответствии критериям EORTC/MSG 2019, были диагностированы у детей и взрослых с гематологическими злокачественными и незлокачественными заболеваниями. Дети составили 38 % (n = 17), из них: 70,6 % (n = 12) после алло-ТГСК, 17,6 % (n = 3) после ХТ, 11,8 % (n = 2) после ауто-ТГСК. Взрослые — 62 % (n = 27), из них: 70,3 % (n = 19) после алло-ТГСК и 29,7 % (n = 8) после ХТ. Медиана наблюдения за случаями редких ИМ — составила 3 месяца; для выживших — 30 месяцев.

Результаты. Частота редких ИМ у реципиентов ТГСК составила 1,2 %, она была выше после алло-ТГСК (1,3 %), чем ауто-ТГСК (0,17 %) (p < 0,001). Медиана времени возникновения редких ИМ после алло-ТГСК составила 104 (21–1057) дня, после ауто-ТГСК — 138 (60–216), после начала ХТ — 161 (19–300). Результаты сравнительного анализа частоты и времени развития редких ИМ у детей и взрослых представлена в таблице 1. У детей и взрослых наиболее частым основным заболеванием были: острый лимфобластный лейкоз 17,6 % (n = 3) vs

29,7 % (n = 8), острый миелоидный лейкоз 35 % (n = 6) vs 44 % (n = 12). В 35 % случаев (микоз) были диагностированы с помощью микроскопии, в 64 % случаев редкие ИМ были диагностированы культуральным методом. Спектр возбудителей редких ИМ у детей был представлен: *Rhizopus spp.* — 58,8 % (n = 10), *Fuzarium spp.* — 11,7 % (n = 2), *Malassezia furfur* — 11,7 % (n = 2), *Scedosporium apiospermum* — 5,8 % (n = 1), *Trichosporon asahii* — 5,8 % (n = 1), *Paecilomyces spp.* + *Fuzarium spp.* — 5,8 % (n = 1). У взрослых: *Rhizopus spp.* — 52 % (n = 14), *Paecilomyces spp.* — 14,8 % (n = 4), *Rizopus arhizus* — 7,4 % (n = 2), *Trichosporon asahii* — 4 % (n = 1), *Scopulariopsis gracilis* — 4 % (n = 1), *Rhizomucor pusillus* — 4 % (n = 1), *Rhizopus stolonifer* — 4 % (n = 1), *Rhizopus microsporus* — 4 % (n = 1), *Cryptococcus spp.* — 4 % (n = 1), *Rhizopus spp.* + *Paecilomyces spp.* — 4 % (n = 1). У детей и взрослых редкие ИМ развились после или в сочетании с инвазивным аспергиллезом (ИА) — 23,5 % vs 55,5 % (p = 0,03). Основным органом поражения были легкие (82 %), основной клинический симптом — лихорадка (95 %) как у детей, так и взрослых. Противогрибковая терапия: липидный амфотерицин В — 32 %, липидный амфотерицин В + каспофунгин — 23 %, вориконазол — 15 %, позаконазол — 12,5 %, липидный амфотерицин В + позаконазол — 10 % и эхинокандины — 7,5 %. Хирургическое лечение проведено у 10 % пациентов. Общая выживаемость (ОВ) через 12 недель после постановки диагноза ИМ составила 51,2 %. Общая 12-недельная выживаемость не различалась у детей и взрослых — 51,9 % vs 47,1 % (p = 0,614). Общая 12-недельная выживаемость была лучше у пациентов после ХТ и ауто-ТГСК — 81 %, чем у пациентов после алло-ТГСК — 40 % (p = 0,025).

Заключение. Частота ИМ после алло-ТГСК составила 1,2 % и не имела различий у взрослых и детей. Осложнение развилось преимущественно у пациентов с острыми лейкозами. Редкие ИМ у детей и взрослых — позднее ос-

ложнение ТГСК и ХТ. Основной возбудитель редких ИМ у детей и взрослых — *Rhizopus spp.* У детей редкий ИМ развивался реже после или в сочетании с ИА, чем у взрослых 23,5 % vs 55,5 % ($p = 0,03$). Общая 12-недельная вы-

живаемость была лучше у пациентов после ХТ и ауто-ТГСК, чем у пациентов после алло-ТГСК. Прогноз у детей и взрослых с редким ИМ не различается.

**Рогачева Ю. А., Попова М. О., Козлов А. В., Лепик К. В.,
Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С.**

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Введение. Развитие современных методов терапии, таких как ингибиторы контрольных точек и конъюгат антител с лекарственными препаратами открыло захватывающую эру противоопухолевой терапии. Несмотря на большое количество публикаций о терапии с использованием анти PD-1 антител и брентуксимаб ведотина (БВ) для терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ), риск инфекционных осложнений в данной группе пациентов остается неизученным.

Цель. Оценить эпидемиологию инфекционных осложнений при использовании ниволумаба (Ниво) и БВ, у пациентов с р/р ЛХ.

Материалы и методы. С 2012 по 2018 годы в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой 287 пациентов с р/р ЛХ получали терапию спасения с использованием Ниво ($n = 112$) и БВ ($n = 175$). В группе Ниво и в группе БВ медиана возраста составила 31 и 27 лет, соответственно; медиана линий химиотерапии перед назначением новых агентов составила 6 (1–9) и 5 (1–12). Медиана курсов терапии составила 20 (1–30) в группе Ниво и 4 (1–16) в группе БВ, с медианой наблюдения 3 года. Пациенты не получали противогрибковую профилактику в обеих группах. В анализе учитывались только микробиологически подтвержденные инфекционные эпизоды, инвазивные микозы (ИМ) согласно критериям EORTC/MSD2008. В исследование были включены инфекционные эпизоды, которые развились в течение года после последнего введения препарата и были ограничены датой аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга (ТГСК).

Результаты. У 26 пациентов с р/р ЛХ в течение терапии Ниво и БВ был выявлен 31 инфекционный эпизод: бактериальные инфекции —

35,5 % ($n = 11$), вирусные инфекции — 35,5 % ($n = 11$), и ИМ — 29 % ($n = 9$). В группе Ниво бактериальные инфекции развились в 6 %, в БВ-3,4 %, ($p = 0,19$). Главным этиологическим агентом была *Klebsiella pneumoniae* (45 %), основным сайтом инфекции — толстый кишечник (60 %). Вирусные инфекции развились в 5,3 % в группе Ниво и в 2,8 % в группе БВ (0,28). Основной возбудитель — ЦМВ (90 %), основным сайтом инфекции является кровоток (100 %). ИМ в группе Ниво составили 3,2 % случаев, в группе БВ — 2,8 % ($p = 0,30$). Основной этиологический агент *Aspergillus spp.* (100 %), легкие — основной орган поражения (100 %).

Медиана дня развития инфекционного эпизода составило 98 дней (12–365) после первого введения ниволумаба и 144 дня (33–363) после первого введения БВ. Первичная химиорезистентность до терапии ниволумабом является единственным фактором риска развития инфекционного осложнения в течение терапии ниволумабом р/р ЛХ ($p = 0,029$). Общая выживаемость (ОВ) 1 год после первого введения ниволумаба составила 96,5 %, в группе БВ — 72,1 %. Только один смертельный исход связан с инфекционным осложнением на терапии ниво. В большинстве случаев смерть в группе БВ связана с прогрессированием лимфомы.

Заключение. Инфекционные эпизоды на фоне терапии ниво и БВ развились в 10,8 % пациентов с р/р ЛХ. Не было обнаружено достоверных различий между различными видами инфекционных осложнений в исследуемых группах. Первичное химиорезистентное течение лимфомы Ходжкина до терапии ниволумабом было единственным фактором риска для развития инфекционных осложнений.

Романенко Н. А., Кайтанджан Е. И., Кулешова А. В., Алборов А. Э., Чеботкевич В. Н.

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

ИНФЕКЦИОННЫЕ, ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ, ТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Введение. Катетеризация центральной вены или постановка центрального венозного катетера (ЦВК) является методом, позволяющим обеспечить сосудистый доступ для пациентов отделений реанимации, интенсивной терапии, хирургии, а также онкогематологии для проведения инфузионной и трансфузионной терапии. Однако процедура инвазивна и возможны осложнения, связанные не только с техникой постановки, но и течением основного заболевания.

Цель. Проведение анализа частоты различных осложнений, ассоциированных с постановкой ЦВК у больных онкогематологического профиля.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ катетеризаций центральной вены у онкогематологических пациентов (n = 2737), находившихся в гематологической клинике за период с 2013 г. по 2019 г. В качестве анестетика использовали 1 % раствор лидокаина. 2729 (99,7 %) больным катетеризацию проводили подключичным доступом (v. Subclavian dextra 81,8 % больных и v. Subclavian sinistra — 17,9 %), а 8 (0,3 %) пациентам — в v. Jugulars internal. Посев крови на бактериологическое исследование осуществляли при подозрении на катетер ассоциированную инфекцию. Исследовали кровь из вены, проксимальный участок катетера с посевом на специальные среды на стерильность, на среду Сабуро; при выявлении патогена, проводили идентификацию возбудителя с последующим определением чувствительности его к антибактериальным препаратам.

Результаты. В целом по группе пациентов среди геморрагических проявлений, констатируемых при проведении процедуры постановки ЦВК, наблюдались следующие осложнения: 1) гематома — у 115 больных (4,2 %), 2) пункция артерии (a. Subclavia dextra или a. Subclavia sinistra) — у 78 (2,8 %), 3) кровотечение из области пункционного отверстия — у 53 (2,0 %), 4) отсроченное кровотечения (через 1,5–2 часа и более) — у 24 (0,9 %) и 5) клинически зна-

чимая лимфоррея, которую выявляли через несколько часов после процедуры постановки ЦВК, — у 40 больных (1,5 %). Тромботические осложнения, включавшие тромбофлебит, инфильтрат с тромбозом v. Subclavia, констатированы у 73 пациентов (2,7 %). У большей части из них тромбозы были ассоциированы с инфекцией. Также нами выявлены и более редкие осложнения как клинически-значимая боль, онемение и парестезии верхней конечности документированные у 44 пациентов (1,6 %), а также слабость, обморок, коллапс, ассоциированные с анестезией (реакция на анестетик и/или процедуру постановки ЦВК) — у 29 (1,1 %). Среди крайне редких клинически-значимых осложнений, требовавших дополнительных мероприятий, были пневмоторакс у 2-х больных (0,1 %), кровохарканье у 2-х пациентов (0,1 %).

Документированные осложнения, ассоциированные с инфекцией кровотока в виде бактериемии или сепсиса, выявлены у 68 (2,5 %) больных, при этом у 9 из них выявлялась смешенная инфекция (2 или 3 патогенных микроорганизма). Анализ патогенов, идентифицированных у больных, показал, что чаще выявлялись грам-положительные микроорганизмы (n = 52; 64,2 %), среди которых преобладали коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*) — 53,1 % (n = 43), *S. aureus* — 8,7 % (n = 7), *Enterococcus spp.* — 1,2 % (n = 1) и *Micrococcus spp.* — 1,2 % (n = 1). В то же время грамотрицательные патогены в целом были выявлены у 23 (28,4 %) пациентов, среди которых *Escherichia coli* — у 12 (14,9 %) больных, *Enterobacter spp.* — у 7 (8,6 %), *Acinetobacter spp.* — у 1 (1,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* — у 1 (1,2 %), *Neisseria spp.* — у 2 (2,5 %). Кроме того, результаты посева на среду Сабуро позволили выявить грибковые агенты у 6 (7,4 %) больных, включая род *Candida* у 5 (6,9 %): *Candida albicans* (n = 4) и *Candida krusei* (n = 1), а также *Rhodotorula spp.* — у 1 больного (1,3 %).

Выводы. У пациентов онкогематологического профиля при постановке ЦВК чаще констатировались осложнения геморрагическо-

го характера в виде гематомы, кровотечения, пункции артерии (a. Subclavia), что связано как с особенностями контингента пациентов (тромбоцитопения, нарушение плазменного гемостаза), так и техникой постановки. Среди

ассоциированных с ЦВК инфекций существенно превалировала грамположительная стафилококковая инфекция, с наиболее вероятным контактным механизмом передачи.

Савченко С. П., Моор Ю. В., Райс Н. В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови», город Новосибирск

ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ КЛАССА G К COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Способность установить коллективный иммунитет против SARS-CoV-2 обусловлено предположением, что инфицирование вирусом генерирует достаточный защитный иммунитет. В настоящее время неясно, в какой степени люди способны генерировать адекватный иммунитет к SARS-CoV-2. Различия в плотности населения, особенностях коммуникации, возрастной структуре населения, уровне сопутствующих заболеваний влияют на динамику передачи внутри сообществ.

Новосибирск — третий по численности населения город России с плотностью населения — 3,2 тыс. человека на 1 кв. км. В Новосибирскую область входят 15 городов (в том числе 8 городов областного подчинения), 30 административных районов, 17 посёлков городского типа, 428 сельских администраций. Новосибирск является центром Новосибирской агломерации — крупнейшей в Сибири, её население составляет 2 798 170 человек. На начало 2020 года удельный вес населения трудоспособного возраста составлял 56,53 % (1 581 929 человек).

Цель исследования. Сравнить особенности распространения вирусной инфекции и выработки антител класса G к SARS-CoV-2 в популяции трудоспособного населения городских и сельских районов Новосибирской области.

Материалы и методы. Работа проводилась в рамках проекта по организации проведения лабораторных исследований на COVID — 2019 членов территориальных и участковых избирательных комиссий в Новосибирской области, в период с восьмого по тридцатое июня 2020 г. Качественное определение антител проводилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием

набора реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 производства Вектор — БЕСТ, Россия, в соответствии с инструкцией по применению, на автоматизированном комплексе «РеалБест», Россия. В исследовании приняли участие 12 453 человека.

Результаты. Исследование показало, что формирование коллективного иммунитета отличается как между районами города, так и области.

В густонаселенных районах г. Новосибирска — Ленинском и Кировском было выявлено наибольшее число серопозитивных лиц, в крови которых были выявлены Ig G. В Ленинском районе — 6,38 % и Кировском — 8,74 %. Указанные районы отличает хорошо развитая сеть торговых точек, парки, детские площадки. Совокупный иммунитет менее населенных Центрального, Октябрьского, Дзержинского и Советского районов города — не превысил 3,46 %. Также в этих районах значительно меньше общественных мест и прогулочных зон.

В Новосибирской области также были определены районы с наиболее высоким распространением новой коронавирусной инфекцией — Доволенский (6,59 %), Кочковский (7,19 %), Коченевский (5,72 %), Убинский (6,08 %), г. Обь (7,04 %). Эти районы имеют аналогичные городским Ленинскому и Кировскому районам характеристики. В отдаленных районах с низкой плотностью коллективный иммунитет не превысил 3 %. В Чистоозерном районе он составил 1,83 %, Татарском — 2,15 %, Кыштовском — 1,41 %, Купинском — 2,42 %, Куйбышевском — 2,2 %, Каргатском — 2,27 %, Барабинском — 2,10 %. В труднодоступных населенных пунктах Купинского района, на момент проведения ис-

следования, не были выявлены лица с наличием антител класса G. Ограничение возможностей транспортной коммуникации сдерживает распространение инфекции.

Выводы. Распространение новой коронавирусной инфекции и формирование коллек-

тивного иммунитета у лиц трудоспособного возраста происходит быстрее в районах с большей плотностью проживающего населения, скученностью мест торговли, мест для прогулок и отдыха, транспортной доступностью.

Семелёв В. Н.¹, Тыренко В. В.¹, Юркин А. К.¹, Никитин В. Ю.¹, И. А. Сухина В. Ю.¹, Волошин С. В.², Успенская О. С.³, Карягина Е. В.⁴

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург

³ СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», г. Санкт-Петербург

⁴ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

Введение. Высокая частота тяжелых инфекционных осложнений (ИО) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются основной проблемой проведения противоопухолевой терапии у больных в возрасте моложе 60 лет. Как правило частота ИО у данной группы больных зависит от активности опухолевого процесса и этапа проведения терапии.

Цель. Проанализировать структуру тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет на этапах терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы. В исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного анализа, было включено 216 больных с диагнозом ОМЛ моложе 60 лет. Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Противоопухолевая терапия проводилась в стандартном режиме дозирования, включающая 1–2 курса индукции по схеме «7 + 3», 2–3 курса высокодозной консолидации и противорецидивной терапии, включавших цитарабин в «высоких» дозах (2–3 г/м²), а так же 6 курсов поддерживающей терапии (ПТ) по протоколу «5 + 5».

Для больных были определены следующие этапы наблюдения: атаки заболевания и проведение 1-го курса индукции; проведения 2-го курса индукции; проведения курсов консолидации; рецидива заболевания; проведения курсов ПТ; 5-летнего наблюдения без терапии. Степень тяжести оценивалась в соответствии

с критериями ВОЗ для конкретного ИО. В исследовании анализировались ИО тяжелой степени тяжести. Оценка ИО проводилась за каждый этап после его завершения.

Результаты. Установлено, что на этапе атаки заболевания тяжелые ИО наблюдались у 48,2 % и 46,0 % больных. Наибольший процент их них составляли осложнения, связанные с поражением ротовой полости — 20,2 % и 19,6 %, легких и бронхов — 25,0 % и 19,6 %, а так же инвазивный микоз (ИМ) легких — 10,6 % и 13,0 %. При этом септические осложнения диагностировались у 6,7 % и 3,3 % больных, а вирусные поражения — у 8,6 % и 9,8 % соответственно.

В период проведения консолидации сохранялся высокий процент тяжелых ИО в среднем у 35,5 % больных. Осложнения, связанные с поражением ротовой полости, составляли в среднем 23,2 %, легких и бронхов — 16,5 %, ИМ легких — 13,1 %, септические осложнения — 10,4 %, вирусные поражения — 8,6 % от общего количества.

На этапах проведения ПТ тяжелые ИО в среднем диагностировались у 24,3 % больных. Наибольший процент из них составляли осложнения, связанные с поражением легких и бронхов — 21,6 % и 25,5 %, ротовой полости — 16,2 % и 16,1 %, кожи и мягких тканей (КМТ) — 10,8 % и 12,9 %, ЛОР-органов — 10,8 % и 12,9 %. При этом ИМ легких наблюдался лишь у 5,4 % и 3,2 % больных, а септические осложнения на данных этапах не диагностировались.

В процессе 5-летнего наблюдения тяжелые ИО в среднем диагностировались у 16,8 % больных. Наибольший процент из них составляли

осложнения, связанные с поражением легких и бронхов в среднем 34,7 %, КМТ — 19,2 %, ЛОР-органов — 19,2 %, ротовой полости — 9,1 %. При этом в анализируемых подгруппах не диагностировался ИМ легких и септические осложнения.

При развитии рецидива тяжелые ИО в среднем диагностировались у 44,6 % больных. Наибольший процент их них составляли осложнения, связанные с поражением легких и бронхов — 28,0 %, ЛОР-органов — 12 %, ИМ легких — 12,0 %. При этом септические ос-

ложнения диагностировались у 8,0 % и 3,3 % больных, а вирусные поражения — у 4,0 % соответственно.

Выводы. Таким образом, наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах первичной атаки заболевания и проведения индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения, что вероятно связана с активностью опухолевого процесса и агрессивностью противоопухолевой терапии.

**Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Голощанов О. В., Пинегина О. Н.,
Якимова Ж. Г., Спиридонова А. А., Бондаренко С. Н., Мусеев И. С., Кулагин А. Д.**

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

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Введение. Пациенты с хронической формой реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) получают иммуносупрессивную терапию (ИСТ) в соответствии со степенью тяжести осложнения. Данная группа пациентов относится к группе высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений.

Цель. Изучить эпидемиологию инфекционных осложнений при хрРТПХ.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2017 год в клинике НИИ ДОГиТ проходили лечение 84 пациента с развившейся хрРТПХ. Медиана возраста на момент ТГСК — 34 года (18–66). Анализ инфекционных осложнений проводился от момента развития хрРТПХ до даты последнего контакта с пациентом и был цензурирован рецидивом основного заболевания. Медиана наблюдения составила 22,8 месяца (9 дней — 62,1 месяца). Стадирование хронической РТПХ осуществлялось на основании классификации NIH 2005 г.

Результаты. У 23 (27,3 %) пациентов с хрРТПХ развились инфекционные осложнения. Самым частым осложнением являлись вирусные инфекции (19 %), затем бактериальные инфекции (17,9 %) и инвазивные микозы (4,8 %). Основными возбудителями вирусных инфекций (ВИ) являлись ЦМВ (45 %), ЭБВ (20 %), ВК/ЖС (15 %), ВГЧ 6 типа (10 %), ВПГ

1–2 типа (5 %), Респираторно-синцитиальный вирус человека (5 %). Реактивация вирусов в крови у 59 %, поражение органов мишеней — 58 %, чаще поражались легкие (35 %). Факторами риска развития ВИ являлись: использование ГКС в качестве первой линии терапии хрРТПХ ($p = 0.009$), и 3 степень тяжести хрРТПХ ($p = 0.047$).

Среди возбудителей бактериальных инфекций чаще встречались Enterobacteriaceae: *Klebsiella pneumoniae* — 41 %, *Escherichia coli* — 6 %, *Proteus mirabilis* — 6 %; *Acinetobacter baumannii* — 12 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 6 %, *грамположительные бактерии* — 23 %. При бактериальных инфекциях (БИ) чаще наблюдались пневмонии (58 %), колиты (16 %), синуситы (16 %). Факторами риска развития БИ являлись: использование ГКС в качестве первой линии терапии хрРТПХ ($p = 0.006$), и 3 степень тяжести хрРТПХ ($p = 0.004$). Инвазивные микозы (ИМ) при хрРТПХ были представлены инвазивным аспергиллезом с поражением легких. Фактором риска развития ИМ при хрРТПХ является 3 степень тяжести хрРТПХ ($p = 0.001$). 2-х летняя общая выживаемость (ОВ) составила 77,4 %. Факторы, ухудшающие ОВ у пациентов с хрРТПХ: развитие БИ ($p = 0,04$), ВИ ($p = 0,001$), а также использование глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве первой линии ИСТ ($p = 0,004$).

Выводы. Частота развития инфекционных осложнений у пациентов с хрРТПХ составила

27,3 % и представлены преимущественно бактериальными и вирусными инфекциями. Основные факторы риска — это применение ГКС в первой линии и 3 степень тяжести течения

хрРТПХ. Развитие бактериальных и вирусных инфекций ухудшают общую выживаемость пациентов с хрРТПХ.

Соколов-Воропаев А. А.¹, Лукашик С. П.²

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ВНЕПЕЧЁНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Введение. Вирус гепатита С (ВГС) — это гепатотропный и лимфотропный флавивирус со способностью вызывать хроническую инфекцию. Хронический гепатит С (ХГС) является причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 25 % случаев. Тип 2 комбинированной криоглобулинемии встречается примерно у 50 % пациентов с ВГС-инфекцией, в то время как симптомы данного состояния проявляются только у 10–20 % пациентов. Выявление криоглобулинемии при ХГС повышает риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ) в 35 раз. Среди внепечёночных проявлений ХГС лимфопролиферативные нарушения играют важную роль (в мире распространённость лимфом при ВГС-инфекции составляет 5–20 % в зависимости от региона). Эпидемиологические исследования за последнее десятилетие подтвердили связь между развитием конкретных субтипов В-клеточных НХЛ и ВГС-инфекцией. Исходя из литературных данных, статистически значимыми ВГС-ассоциированными лимфомами у пациентов являются лимфома маргинальной зоны ([OR], 2.47; 95 % [CI]: 1.44–4.23), диффузная В-крупноклеточная лимфома ([OR] 2.24; 95 % [CI]: 1.68–2.99) и лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема ([OR], 2.57; 95 % [CI]: 1.14–5.79).

Цель. Изучить ВГС-ассоциированные субтипы В-клеточных лимфом.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с хроническим гепатитом

С и ВГС-ассоциированным циррозом печени, состоящие на диспансерном учете в консультативном кабинете УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» и УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер». Диагноз лимфомы устанавливался врачом-онкологом на основании гистологического и иммуногистохимического исследований.

Результаты. Проанализирована распространённость различных лимфопролиферативных нарушений при ХГС среди 20 пациентов: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 9 пациентов (45 %), лимфома маргинальной зоны — 1 пациент (5 %), лимфоплазмочитарная лимфома — 2 пациента (10 %), лимфома из клеток зоны мантии — 1 пациент (5 %), лимфома Ходжкина — 3 пациента (15 %), НХЛ не указано иное — 3 пациента (15 %), моноклональный В-клеточный лимфоцитоз — 1 пациент (5 %).

Среди экстранодальных проявлений лимфомы поражение селезёнки было диагностировано у 8 пациентов (40 %), поражение печени — у 6 пациентов (30 %), поражение костного мозга — у 2 пациентов (пациенты с лимфоплазмочитарной лимфомой/макроглобулинемией Вальденстрема).

Выводы. Согласно нашим данным, наиболее распространённой лимфомой у данной когорты пациентов является диффузная В-крупноклеточная лимфома (50 %), среди экстранодальных проявлений преобладает поражение селезёнки.

Тапальский Д. В., Петровская Т. А.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ КАРБАПЕНЕМАЗОПРОДУЦИРУЮЩИХ КОЛИСТИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Введение. Карбапенемазо-продуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* широко распространены в организациях здравоохранения Беларуси и имеют ассоциированную устойчивость к большинству не-беталактамовых антибиотиков. Отмечено появление отдельных панрезистентных штаммов, устойчивых к полимиксидам. Комбинированная антибиотикотерапия в настоящее время является единственной возможностью для лечения инфекций, вызванных панрезистентными микроорганизмами.

Цель. Выявить комбинации антибиотиков, активные в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к колистину

Материалы и методы. В исследование включено 43 штамма *K. pneumoniae*, выделенных в 2015–2018 гг. от госпитализированных пациентов в организациях здравоохранения Минска, Гомеля, Витебска и районных центров Гомельской области. Указанные штаммы были выделены из крови (22 штамма — 51,2 %), мокроты (4 штамма — 9,3 %), мочи (8 штаммов — 18,6 %), раневого отделяемого (9 штаммов — 20,9 %) пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (74,4 %), а также в отделения хирургического и терапевтического профиля. Все штаммы были нечувствительны к карбапенемам (МПК меропенема >2 мкг/мл) и колистину (МПК колистина >2 мкг/мл), и имели фенотипы экстремальной (XDR) или полной (PDR) антибиотикорезистентности. Устойчивость к карбапенемам у всех включенных в исследование штаммов была обусловлена продукцией карбапенемаз (OXA-48-34 штамма, NDM — 5 штаммов, KPC — 2 штамма, сочетание NDM и OXA-48-2 штамма).

Определение бактерицидной активности отдельных антибиотиков и их комбинаций выполнено с использованием модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple combination bactericidal testing, MCBT). Определяли бактерицидную активность меропенема (8 мкг/мл), имипенема (8 мкг/мл), дорипенема (2 мкг/мл),

эртапенема (1 мкг/мл), колистина (2 мкг/мл), кларитромицина (1 мкг/мл), рифампицина (2 мкг/мл), а также 11 их комбинаций (меропенем + колистин, имипенем + колистин, дорипенем + колистин, эртапенем + колистин, колистин + кларитромицин, меропенем + колистин + кларитромицин, дорипенем + колистин + кларитромицин, колистин + рифампицин, меропенем + колистин + рифампицин, меропенем + эртапенем, дорипенем + эртапенем).

Результаты. Бактерицидная активность колистина, кларитромицина и рифампицина отсутствовала. Бактерицидный эффект карбапенемов отмечен в отношении единичных штаммов (4,7–7,0 %), все они являлись продуцентами карбапенемазы OXA-48 и имели невысокие МПК меропенема (4–8 мкг/мл). Бактерицидный эффект двойных комбинаций на основе колистина и карбапенемов проявлялся в отношении только 18,6–30,2 % штаммов, что может быть связано с высокими значениями МПК колистина, значительно превышающими тестируемую в составе комбинаций концентрацию 2 мкг/мл. Бактерицидный эффект комбинаций из двух карбапенемов (меропенем-эртапенем и дорипенем-эртапенем) отмечен только для 18,6–20,9 % штаммов. Дополнительный анализ эффективности этих комбинаций позволил выявить связь с МПК карбапенемов и присутствием карбапенемаз различных типов. Все чувствительные к комбинациям меропенем-эртапенем и дорипенем-эртапенем штаммы *K. pneumoniae* являлись продуцентами карбапенемазы OXA-48 и имели МПК меропенема не более 32 мкг/мл. В то же время, для продуцентов карбапенемазы KPC (МПК меропенема 64 и 1024 мкг/мл), NDM (МПК меропенема 128–1024 мкг/мл), копродуцентов карбапенемаз NDM и OXA-48 (МПК меропенема 512 мкг/мл) бактерицидный эффект комбинаций из двух карбапенемов отсутствовал. Таким образом, МПК меропенема может быть предиктором эффективности указанных двойных комбинаций. Наиболее активными из двойных комбинаций являлись комбинации колистин-кларитромицин и колистин-рифам-

пицин (бактерицидный эффект в отношении соответственно 58,1 % и 53,5 % исследуемых штаммов). Добавление в указанные комбинации карбапенемов усиливало синергидный эффект, наибольшая активность отмечена для комбинации дорипенем-колистин-кларитромицин (79,1 % чувствительных штаммов).

Выводы. Выявлена выраженная синергидная активность комбинаций колистина с кларитромицином в отношении колистинорезистентных карбапенемазо-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, которая усиливалась в присутствии меропенема или дорипенема. Возможным механизмом выявленных синергидных взаимодействий является значительное увеличение проницаемости наружной мембраны для макролидов в присутствии даже небольших концентраций колистина, что делает возможным их доступ к внутриклеточным мишеням.

зистентных карбапенемазо-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, которая усиливалась в присутствии меропенема или дорипенема. Возможным механизмом выявленных синергидных взаимодействий является значительное увеличение проницаемости наружной мембраны для макролидов в присутствии даже небольших концентраций колистина, что делает возможным их доступ к внутриклеточным мишеням.

Тарасов А. Н., Порохненко С. Г., Ковтунова М. Е., Шерстнев Ф. С.

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

О РАБОТЕ С ДОНОРАМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА

Введение. В соответствии с имеющимися статистическими данными о распространении коронавирусной инфекции в Кировской области отмечается второй этап снятия ограничений. При этом динамика возникновения новых случаев COVID-19 в настоящее время не снижается и остается на уровне 60–63 в сутки. Уровень летальности составляет 1,54 %. Все действующие в регионе из-за пандемии коронавирусной инфекции ограничительные меры продлены до 15 сентября 2020 года. Динамическая оценка заболеваемости на территории области выявила ее пики в конце апреля, в конце мая, в июне-июле наблюдалось некоторое снижение числа заболевших и в августе вновь зарегистрировано их увеличение.

Цель. Оценить влияние организационных и противоэпидемических мероприятий в период пандемии коронавируса на эффективность донорства.

Материалы и методы. Анализ результатов работы с донорами в период пандемии COVID-19.

Результаты. Деятельность учреждений службы крови по обеспечению медицинских организаций гемоконпонентами не может прекращаться, даже в условиях пандемии. В связи с этим Кировскими центрами крови в период пандемии реализуется комплекс мер, направленных на недопущение снижения запаса компонентов крови и полное удовлетворение потребности всех медицинских организаций региона, а также на обеспечение инфекционной безопасности заготавливаемых компонентов донорской крови в усиленном режиме.

Существенное снижение запаса компонентов крови возможно по следующим причинам: уменьшение потока доноров в условиях введенного регионального карантина и при заболевании сотрудников или доноров с последующим закрытием учреждения на карантин. Для минимизации подобного риска предпринято:

- включение механизмов адресного приглашения постоянных доноров по телефону с дублированием по СМС даты и времени, которое использовалось ими для обоснования передвижения по городу в период карантина;
- электронная запись на донацию открыта через промежутки не менее 15 минут к одному врачу, причем время приема было увеличено и начало перенесено на 7 часов;
- медицинский персонал, работающий с донорами, территориально, по времени прихода и ухода с работы разобщен с другими сотрудниками;
- время прихода и ухода, обеденного перерыва сотрудников центров крови распределено таким образом, чтобы отсутствовали пересечения между работниками разных подразделений. Благодаря такому подходу число контактных лиц было минимальным;
- движение доноров организовано исключительно по электронной очереди с использованием системы АИСТ;
- посадочные места для ожидания донорами очереди расположены с соблюдением дистанции в 2 метра;
- выездные акции Кировского центра крови (КЦК) сокращены и максимально проводятся

с участием мобильного комплекса, а прием доноров — исключительно по записи в назначенное время с учетом потребности в гемокомпонентах;

- оптимизирован порядок донаций во всех филиалах: по системе АИСТ передается заявка на определенные компоненты крови, после чего проводится обмен трансфузионными средами между подразделениями.

Для обеспечения безопасности заготавливаемых компонентов введены дополнительные меры, касающиеся допуска к донации: в письменной анкете донора представляются сведения о пребывании в эпидемически неблагополучных по COVID-19 территориях; обязательное информирование донорского центра при выявлении у донора заболевания в течение 28 дней после сдачи крови и ее компонентов, а также при обнаружении признаков острых инфекционных заболеваний. Два донора проинформировали о выявлении у них болезни. Усиление эпидемиологического режима включало в себя термометрию при входе на донорский пункт каждому посетителю, использование средств индивидуальной защиты, предупреждение скученности донорского контингента, минимизация одновременного нахождения на ограниченной территории большого числа людей, проведение санитарной обработки помещений дезинфекционными средствами

проводится через каждый час. Для обеспечения вирусной безопасности гемотрансфузионных сред предпринято следующее: эритроцит-содержащие компоненты крови находятся на карантинном хранении в течение 14 дней после заготовки; тромбоцитный концентрат проходит обязательную вирусинактивацию. Приказом главного врача КЦК определен двухнедельный запас компонентов крови в каждом филиале и в экспедиции в случае 14-дневного закрытия на карантин. Этот запас ежедневно обновляется за счет перераспределения гемокомпонентов между структурными подразделениями. Количество доноров, принимаемых пунктами заготовки, планируется с учетом наличия каждого вида компонентов крови определенных групп и фенотипов. Кроме того, в соответствии с постановлением Правительства Кировской области в КЦК организована работа с донорами-реконвалесцентами COVID-19. Прием таких доноров проводится отдельно от других потоков.

Вывод. В результате реализуемых мероприятий в период пандемии COVID-19 удалось обеспечить бесперебойную поставку медицинским учреждениям Кировской области качественных компонентов крови по потребности, предупредить распространение инфекции в донорских центрах.

Терентьева М. А.¹, Искров И. А.¹, Лендина И. Ю.¹, Стома И. О.²

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск,

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Введение. Бактериальные инфекции кровотока оказывают значимое влияние на исход лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). По данным P. Kalaskar и соавт. частота развития инфекций кровотока во время фазы индукции составляет 27,8 %, а во время фазы консолидации — около 25 %.

Целью данного исследования являлось установить актуальную этиологическую характеристику инфекций кровотока у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. С января 2020 по август 2020 года в гематологическом отделении № 3 ГУ «Минский научно-практический

центр хирургии, трансплантологии и гематологии» всего пролечен 221 пациент с диагнозом острый миелоидный лейкоз, из них у 26 диагноз установлен впервые в 2020 году. У 37 (16,7 %) из всех пролеченных пациентов развилась инфекция кровотока, в их числе у 17 (65,3 %), кому диагноз установлен впервые. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 71 года, 43,3 % составляли мужчины, 56,7 % — женщины. Медиана возраста составила 44 года. В работе проспективно и на основании доступной медицинской документации регистрировались следующие

данные: диагноз заболевания, возраст пациента на момент госпитализации, схема химиотерапевтического лечения, день развития агранулоцитоза, день развития инфекции от окончания полихимиотерапии, длительность агранулоцитоза на момент развития инфекции кровотока, абсолютное число нейтрофилов периферической крови на день развития инфекции кровотока, результаты микробиологических исследований крови, схема антибактериальной терапии, исход лечения.

Результаты и обсуждение. Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми миелоидными лейкозами были отмечены следующие возбудители: *K. pneumoniae* — у 18 (48.6 %), *E. coli* — у 12 (32.4 %), *A. baumannii* — у 1 (2.7 %), *E. cloacae* — у 1 (2.7 %), *S. haemolyticus* — у 1 (2.7 %), *S. hominis* — у 1 (2.7 %), *S. epidermidis* — у 2 (5.4 %), *S. aureus* — у 1 (2.7 %), *E. faecalis* — у 1 (2.7 %). Также у нескольких пациентов за одну госпитализацию было выделено несколько возбудителей инфекции кровотока. У всех пациентов на день инфекции

кровотока был зарегистрирован агранулоцитоз, из них у 34 (91.8 %) абсолютное число нейтрофилов (АЧН) составило меньше $0.2 \times 10^9/\text{л}$.

В 86.4 % случаев в исходе терапии наблюдалась стабилизация состояния пациента в результате проводимой терапии, в 13.6 % случаев зарегистрирован летальный исход.

Выводы:

1. В этиологическом спектре возбудителей инфекций кровотока у пациентов с ОМЛ преобладают грамотрицательные возбудители (86,4 %), преимущественно эндогенного, наиболее вероятно кишечного происхождения, на фоне мукозита и нарушения состава микробиома кишечника.
2. Отмечены неоднократные случаи инфекций кровотока, вызванных различными возбудителями в течение одной госпитализации.
3. Более чем у 90 % пациентов с ОМЛ и инфекцией кровотока, данное инфекционное осложнение отмечалось на фоне нейтропении с АЧН ниже $0.2 \times 10^9/\text{л}$.

Улюкин И. М., Сечин А. А., Болехан В. Н., Орлова Е. С., Шуклина А. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНИЗАЦИЮ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАГОТОВКИ КРОВИ И ЕЁ КОМПОНЕНТОВ

Введение. Известно, что в конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название этой инфекции — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю заболевания — SARS-CoV-2.

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные особенности COVID-19-инфекции, влияющие на отбор доноров (шифр МКБ-10 «Z52.0 — донор крови»), и на мероприятия, направленные на организацию и обеспечение безопасности заготовки крови и её компонентов.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования использовались научные публикации в открытой печати, подо-

бранные в соответствии с его целью в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты. Вероятными механизмами передачи вируса SARS-CoV-2 считаются контактный, воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, через контаминированные предметы и поверхности (фомиты), через кровь, от матери ребенку и от животных к человеку. В настоящее время перечень основных заболеваний (синдромов) или осложнений, вызванных COVID-19, определён распоряжением Правительства Российской Федерации № 1272-р от 15.05.2020 г. По разным данным, наиболее часто встречающимися клиническими формами COVID-19 полагают: инapparантную (то есть, характеризующуюся отсутствием клинических признаков при остром течении и заканчивающуюся через определённый срок исчезновением возбудителя из организма) форму, острую респираторную вирусную инфекцию

легкого течения, пневмонию без острой дыхательной недостаточности (ОДН), пневмонию с ОДН; есть мнение, что доля действительно бессимптомных случаев колеблется от 6 до 41 %, а обобщенная оценка этой доли равна 16 % (12–20 %). В Китае, где четко и правильно определены бессимптомные формы инфекции, считается, что доля поражённых лиц, у которых симптомы так и не появляются, составляет 23 %. Инкубационный период COVID-19 (то есть промежуток времени между попаданием вируса в организм и появлением клинических симптомов заболевания), составляет в среднем 5–6 дней, но может длиться и 14 дней. Полагают, что вероятность заражения от поражённого человека без симптомов меньше, чем от того, у кого они появились.

На сегодняшний день основным методом этиологической лабораторной диагностики COVID-19 является метод выявления РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (ОТ-ПЦР). РНК этого вируса обнаруживается у людей за 1–3 дня до появления симптомов, при этом самая высокая вирусная нагрузка, определяемая методом ОТ-ПЦР, наблюдается незадолго до и сразу после появления симптомов, а затем постепенно снижается. Положительные результаты ОТ-ПЦР обычно сохраняются 1–2 недели у людей без симптомов и до 3 недель и более у пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести (а такие и могут позиционировать себя в качестве доноров). Разными авторами отмечено, что вирусная нагрузка (количество копий вирусной РНК) в слюне была самой высо-

кой в течение первой недели после появления симптомов, а затем со временем снижалась (хотя в некоторых случаях она была обнаружена и через 25 дней после появления симптомов), при том, что пожилой возраст коррелировал с более высокой вирусной нагрузкой; установлена сильная корреляция вирусной РНК в сыворотке крови с тяжестью заболевания, и подтверждено наличие вирусной РНК во внелегочных участках; показано, что сероконверсия происходит через 7 дней у 50 % пациентов (и к 14 дню у всех пациентов), но при этом не сопровождалась быстрым снижением вирусной нагрузки. Правда, в некоторых исследованиях полагают, что обнаружение вирусной РНК не обязательно означает, что человек заразен и способен передавать вирус окружающим.

Для трансфузиологии важен тот факт, что в ряде публикаций сообщалось об обнаружении РНК SARS-CoV-2 в плазме и сыворотке крови, а также о способности вируса реплицироваться в клетках крови. Однако роль передачи инфекции через кровь до сих пор остается неясной, так как, учитывая низкие титры вируса в плазме и сыворотке крови, есть мнение, что риск передачи инфекции этим путем невелик.

Выводы. Знание о возможностях поражённого человека передавать SARS-CoV-2, для обеспечения безопасности заготовки крови и её компонентов так же важно, как и путь, которым происходит передача инфекции. Поэтому считается, что лучший способ предотвратить передачу инфекции — как можно быстрее выявлять подозрительные случаи, проводить тестирование и изолировать заболевших.

**Чеботкевич В. Н., Кулешова А. В., Жернякова А. А.,
Киселева Е. Е., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С.**

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

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Цель исследования. Определение этиопатогенетических особенностей вирусных и бактериальных инфекций у больных гемобластозами при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и оценка диагностического и прогностического значения изменений микробиома кишечника в возникновении эндогенных инфекций кровеносного русла.

Материалы и методы исследования. Исследовали течение инфекционных осложнений у 21 пациента с множественной миеломой (ММ), находившихся на лечении в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» в период с 2018 по 2020 гг., подвергнутых транспланта-

ции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических и лабораторных исследований. В период нейтропении IV степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9$ /л), эпизоды инфекций устанавливали на основании однократного повышения температуры тела более $38,0^\circ\text{C}$ или повторного повышения более $38,5^\circ\text{C}$ в течение 24 ч., не объясняемых течением основного заболевания и проводимой терапией. Культивирование посевов крови осуществляли в автоматическом анализаторе BacT/ALERT3D (BioMerieux, Франция). Параллельно с фенотипической идентификацией проводили идентификацию положительных гемокультур с помощью метода мультиплексной ПЦР в реальном времени. При выявлении грамотрицательных микроорганизмов в культурах с помощью ПЦР-РВ проводили выявление генов приобретенных карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (групп VIM, IMP, NDM), и групп KPC и OXA-48-подобных. Для выявления в крови генов вирусов группы герпеса: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применяли наборы производства ООО «ИнтерЛабСервис». Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителя. Для изучения микробиома толстого кишечника использовали ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора Колонофлор16 (ООО «АльфаЛаб»).

Результаты. При исследовании инфекционных осложнений у больных после АТГСК

активация герпесвирусных инфекций выявлена у пяти (23,8 %) больных. Бактериальные инфекции кровеносного русла выявлены у 3 (14,2 %) пациентов. Во всех случаях они были вызваны грамотрицательными бактериями. Инфекционные осложнения наблюдались в различные сроки от 5 до 40 дней после АТГСК. Изучение микробиома кишечника показало развитие дисбиоза под влиянием антибиотикотерапии у больных в период после ТГСК. Установлено, что колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) является независимым предиктором развития бактериемий, вызванных грамотрицательными бактериями. Показано, что значительное повышение количества *E. coli* в микробиоме кишечника (на 4–6 lg КОЕ/г кала) надо расценивать как предиктор развития системной *E. coli* инфекции кровеносного русла.

Выводы. Бактериальные и вирусные инфекционные осложнения значительно отягощают течение заболевания у онкогематологических больных. Основными бактериальными возбудителями, обуславливающими тяжелое течение периода после АТГСК, являются грамотрицательные бактерии. Изучение микробиоты толстого кишечника и количественная оценка уровня в ней определенных типов бактерий имеет клиническое значение как предикторы развития инфекций кровеносного русла у иммунокомпromетированных онкогематологических больных. Использование методов контроля инфекции (выявление штаммов с множественной резистентностью к антибиотикам и использование стратегии контроля антимикробной терапии способствует улучшению результатов лечения инфекционных осложнений у больных гемобластомами при АТГСК.

Чеботкевич В. Н., Кулешова А. В., Киселева Е. Е., Бессмельцев С. С.

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

ИНФЕКЦИИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИХ ДИАГНОСТИКИ

Введение. В лечении гемобластозов достигнуты значительные успехи, связанные с использованием таргетной терапии и транс-

плантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако их применение связано с увеличением риска возникновения инфекционных ослож-

нений. Особенно опасными являются системные инфекции кровеносного русла. Грозным осложнением инфекции кровеносного русла является развитие сепсиса. Летальность от сепсиса высока. Показано, что каждый час задержки адекватной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке приводит к повышению летальности на 7–8 %.

Цель исследования — клинико-микробиологической характеристики инфекций кровеносного русла у больных гемобластозами, а также совершенствование их диагностики.

Материалы и методы. Исследовали инфекционные осложнения у больных с различными формами гемобластозов в период с 2010 по 2015 и с 2018 по 2020 гг. Забор крови для проведения бактериологического исследования выполняли до начала противомикробного лечения и затем регулярно при эпизодах лихорадки. Культивирование посевов крови осуществляли в автоматическом анализаторе BacT/ALERT 3D (BioMerieux, Франция). В период с 2018 по 2020 гг. наряду с определением этиологии инфекционных осложнений проводили стратификацию бактериальных инфекций по степени тяжести в соответствии с консенсусом Sepsis 3, определение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Кроме того, идентификацию положительных гемокультур проводили с помощью разработанного нами ускоренного метода мультиплексной ПЦР в реальном времени применение которого

позволило сократить время исследования на 24–48 часов.

Результаты. Исследование показало, что наибольшую опасность представляют инфекции кровеносного русла, вызванные грамотрицательными бактериями. Среди больных, обследованных в период с 2010 по 2015 гг. было выявлено 14 случаев инфекций кровеносного русла, вызванных грамотрицательными бактериями. Летальный исход составил 57 % (n = 8). В период с 2018 по 2020 гг. выявлено 17 эпизодов инфекций кровеносного русла, вызванных грамотрицательными бактериями. Летальный исход составил 11,8 % (n = 2).

Выводы. Бактериальные инфекционные осложнения значительно отягощают течение заболевания у онкогематологических больных. Основными бактериальными возбудителями, обуславливающими тяжелое течение инфекционного процесса, являются грамотрицательные бактерии. Использование критериев СЕП-СИС-3 позволяет своевременно выявить группы больных с неблагоприятным прогнозом и возможностью развития сепсиса. Использование в клинической практике методов контроля инфекции (выявление штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и применение стратегии контроля антимикробной терапии) способствует улучшению результатов лечения системных инфекционных осложнений у больных с гемобластозами.

А. В. Чечеткин, В. В. Данильченко, М. Ш. Григорьян, Л. Г. Воробей, Р. А. Плоцкий

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

СТРУКТУРА ДОНОРОВ, ОТВЕДЕННЫХ ОТ ДОНАЦИЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ ПО МАРКЕРАМ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ, В 2018–2019 ГОДАХ

Введение. В настоящее время в учреждениях службы крови проводится активная работа по комплектованию первичных доноров крови и ее компонентов. В 2019 г. в России из общего числа доноров крови и ее компонентов первичные доноры составили 26,9 % (в 2018 г. — 27,1 %). Согласно требованиям нормативных документов, допускается предварительное исследование (скрининг) крови донора на наличие маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С и возбудителя сифилиса при первичном обращении донора

с обязательным последующим повторным исследованием образцов донорской крови, взятых непосредственно при проведении донации донорской крови и её компонентов.

Цель исследования. Изучить структуру доноров, отведенных от донации крови и ее компонентов по маркерам гемотрансмиссивных инфекций, в России в 2018–2019 годах.

Материалы и методы. Проанализированы основные показатели деятельности учреждений службы крови России, изложенные в форме отраслевой статистической отчетности № 39

«Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов» за 2018–2019 годы.

Результаты. В 2019 г. из общего числа 1278520 доноров крови и ее компонентов количество доноров, отведенных от донорства вследствие выявления у них подтвержденных маркеров гемотрансмиссивных инфекций составило: ВИЧ-инфекции — 0,07 % (в 2018 г. — 0,10 %), поверхностного антигена вируса гепатита В — 0,14 % (в 2018–0,19 %), антител к вирусу гепатита С — 0,31 % (в 2018–0,40 %), маркеров возбудителя сифилиса — 0,27 % (в 2018 г. — 0,31 %). В структуре группы отведенных доноров с маркерами ВИЧ-инфекции доля первичных доноров составила 46,1 %

(в 2018 г. — 42,2); поверхностного антигена вируса гепатита В — 68,2 % (в 2018 г. — 62,8 %), с антителами к вирусу гепатита С — 64,3 % (в 2018 г. — 59,9 %), маркерами возбудителя сифилиса — 63,0 % (в 2018 г. — 66,5 %).

Вывод. Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов остается актуальной задачей учреждений службы крови в связи с высокой распространенностью маркеров вирусных инфекций у доноров. Наличие маркеров вирусных гепатитов В и С, а также возбудителя сифилиса было выявлено чаще у первичных доноров по сравнению с кадровыми донорами крови и ее компонентов.

Шепетько М. М.¹, Губанова Т. Н.¹, Миланович Н. Ф.¹, Лендина И. Ю.¹, Стома И. О.^{2,3}

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

² Центр биомедицинских технологий Института физиологии Национальной академии наук Беларуси

³ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение. Проблема вирусных инфекционных осложнений у пациентов онкогематологического профиля остается одной из самых актуальных на сегодняшний день. В особую группу инфекционных агентов следуют выделить представителей семейства герпесвирусов, среди которых особенно клинически значимым является цитомегаловирус (ЦМВ). Для иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев инфекционные эпизоды герпесвирусной этиологии протекают в нетяжелой форме, не представляя угрозы для жизни, однако частота реактивации данных инфекций в группе взрослых пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, достоверно выше, а их течение, как правило, характеризуется более тяжелым состоянием и может приводить к летальному исходу.

Цель исследования. Определить частоту и факторы риска развития активной цитомегаловирусной инфекции после различных видов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у онкогематологических пациентов.

Материал и методы. В данное моноцентровое проспективное клиническое исследование были проспективно включены 66 взрослых

пациентов с онкогематологическими заболеваниями, перенесшие различные виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2016 по 2019 годы. Распределение по демографическим показателям было следующим — пол: муж. — 38/57,6 %, жен. — 28/42,4 %; ср. возраст 35,1 ± 1,2 лет. Нозологические характеристики пациентов в исследовании были следующие: острый лимфолейкоз (10/15,2 %), острый миелолейкоз (22/33,3 %), апластическая анемия (4/6,1 %), миелодиспластический синдром (МДС) (2/3 %), миелофиброз (2/3 %), множественная миелома (1/1,5 %), хронический миелолейкоз (2/3 %), неходжкинская лимфома 3 (4,5 %). Все из исследованных пациентов до трансплантации ГСК являлись серопозитивными по ЦМВ. Для лабораторного подтверждения активной ЦМВ-инфекции применялось исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, в случаях наличия клинических признаков инфекционного процесса или критериев фебрильной нейтропении.

Результаты. За весь период наблюдения у пациентов данной группы было выполнено

164 исследования крови на ЦМВ-инфекцию методом ПЦР, в т.ч. на каждого пациента приходилось от 1 до 5 исследований. Из 164 ПЦР-тестов на ЦМВ-инфекцию зафиксировано 38 (23,1 %) положительных эпизодов. Количество эпизодов у отдельно взятого пациента могло быть разным, т.е. у одного пациента после ТГСК ЦМВ-виремия регистрировалась от 1 до 3–5 раз. После трансплантации ГСК неродственного типа зарегистрировано 24 (63,2 %) эпизода ЦМВ-инфекции от всех положительных тестов. После трансплантации ГСК родственного типа эпизодов ЦМВ-инфекции было в 2 раза меньше — 12 (31,6 %) случаев. После ауто-ТГСК эпизоды ЦМВ-инфекции были зарегистрированы 2 (5,2 %) раза. Эпизоды активации ЦМВ-инфекции в исследуемой группе наблюдались в сроки от 1 недели до 14 месяцев после ТГСК. В интервале 1–2 месяца после ТГСК выявлено 10 эпизодов активной ЦМВ-инфекции.

8 случаев ЦМВ-инфекции выявлено в сроке первых 4 недель после ТГСК. С увеличением посттрансплантационного периода наблюдалось снижение числа случаев ЦМВ-инфекции. Была выявлена зависимость между снижением общей кумулятивной выживаемостью и наличием активной ЦМВ-инфекции. Было также показано, что реактивация ЦМВ снижает продолжительность жизни пациентов после ТГСК.

Выводы. Неродственная трансплантация ГСК является одним из факторов риска активации ЦМВ-инфекции у взрослых пациентов.

Инфекционные эпизоды активной ЦМВ-инфекции чаще регистрируются в сроке первых 2–3 месяцев посттрансплантационного периода.

Активная ЦМВ-инфекция снижает общую выживаемость у пациентов онкогематологического профиля при трансплантации ГСК.

**Щербаков А. А., Кучер М. А., Голощанов О. В., Клементьева Р. В.,
Паина О. В., Геворгян А. Г., Быкова Т. А., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.**

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОДЛЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ С СОРБЦИЕЙ ЦИТОКИНОВ И ЭНДОТОКСИНА OXIRIS® В ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может осложняться развитием септического шока с формированием синдрома полиорганной недостаточности — основными причинами летальности. Различные варианты продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) являются важной терапевтической опцией в комплексной терапии сепсиса у пациентов в критическом состоянии.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2009 по 2019 год у 46 пациентов детского и подросткового возраста (от 1 до 21 года, медиана — 15 лет); пол — муж/жен — 32/14; с ОЛЛ (n = 20), ОМЛ (n = 7), АА (n = 7), ЛХ (n = 4), другими нозологиями (n = 8); после аллогенной (n = 23; из них — 6 от родственного донора и 17 от неродственного), гаплоидентичной (n = 16) и аутологичной ТГСК (n = 8), выполнена процедура ПЗПТ при терапии септического шока. ПЗПТ выполнялась на

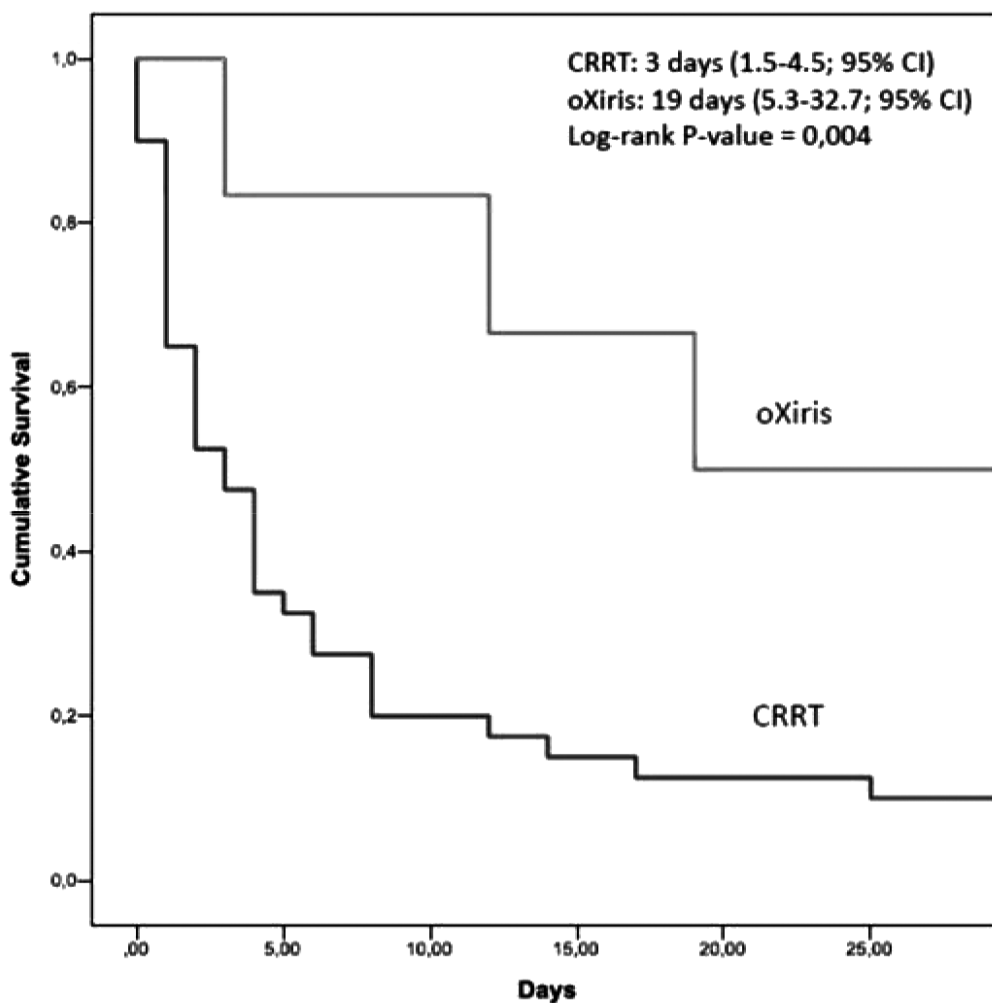
аппарате PrismaFlex, Baxter (США) с использованием сетов серии ST (ST60, ST100, ST150) в зависимости от массы тела и сета с сорбцией цитокинов и эндотоксина oXiris®. Объем эффлюента у пациентов не стандартизировался, однако ни у одного пациента он не был менее 25 мл/кг/час.

Результаты. Всем пациентам проводили поздний вариант ПЗПТ — при неэффективности стандартной тактики лечения в течение более 24 часов при септическом шоке, включающей начало/эскалацию антибактериальной терапии, инфузионную терапию, смену центрального венозного катетера, вазопрессорную поддержку, глюкокортикостероиды. Стандартная терапия считалась эффективной при отсутствии нарастания зависимости от вазопрессоров и уровня лактата в крови. Стандартная терапия была неэффективна в 54 % случаев, что потребовало начала ПЗПТ у 46 больных. В 43,4 % случаев (n = 20) отмечалось

наличие цитопении, ИВЛ — 69,6 % (n = 32). У 40 пациентов в контрольной группе применялась ПЗПТ с использованием сета серии ST в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (CVVH), в среднем на 10 сутки (1–34) течения сепсиса, у 6 пациентов в группе сравнения — ПЗПТ с сетом oXiris® в режиме CVVH — на 10 сутки (1–39) течения сепсиса. Выживаемость (Д28) пациентов в контрольной группе составила 7,5 % (n = 3), в группе сравнения — 50 % (n = 3); медиана жизни на фоне ПЗПТ — 3 суток (1,5–4,5; 95 % CI) и 19 суток (5,3–32,7; 95 % CI), соответственно, p = 0,004. Общая выживаемость в контрольной группе

составила — 2,5 % (n = 1), 0–705, среднее — 25 суток; в группе сравнения — 33,3 % (n = 2) 3–765, среднее — 204 суток.

Выводы. В настоящее время ПЗПТ, при неэффективности стандартной терапии септического шока, рассматривается как один из ключевых методов спасения пациентов в критическом состоянии. Технология oXiris® в данном исследовании обладает большим потенциалом клинической эффективности по сравнению со стандартной ПЗПТ. Требуются дальнейшие проспективные исследования, направленные на повышение эффективности ПЗПТ при септическом шоке.



Кривая 28-дневной выживаемости у пациентов с септическим шоком после ТГСК при стандартной ПЗПТ и ПЗПТ с сетом oXiris®

Ложков А. А.^{1,2}, Егорова М. А.², Клотченко С. А.², Плотникова М. А.²

¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, ул. Политехническая, д. 29, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, ул. Проф. Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, Россия

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ С ГРИППОПОДОБНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Введение. Грипп и гриппоподобные заболевания (ГПЗ) как вирусного, так и бактериального генеза — самая распространённая группа острых заболеваний. ГПЗ повторяются каждый сезон, охватывают большие группы населения и имеют огромный эпидемический и пандемический потенциал. Повышение уровней цитокинов крови является основным иммунопатологическим процессом, который приводит к тяжёлому клиническому исходу при гриппе (например, при вспышке H5N1), коронавирусе (SARS-CoV-1) и, как недавно было показано в период глобальной пандемии COVID-19, при SARS-CoV-2.

Целью предлагаемой работы было оценить степень экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-альфа и ИФН-лямбда на системном уровне у пациентов с сезонными ГПЗ.

Материалы и методы. В качестве биологического материала для исследования использовали венозную кровь добровольцев (пациентов с ГПЗ, а также здоровых волонтеров). Выделение белых клеток крови проводили с использованием реактива Lymphosep (BioWest). Экстракцию РНК проводили с использованием реагента TRIzol (Thermo Fischer Scientific). Анализ уровней экспрессии цитокинов проводили методом ОТ-ПЦР с использованием диагностических тест-систем, разработанных в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, предназначенных для проведения научных исследований (не для использования в медицинской диагностике или лечении). Для диагностики возбудителей ГПЗ проводили анализ назофарингеальных мазков пациентов с использованием реагентов «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» и «АмплиСенс N. meningitidis / N. influenzae / S. pneumoniae-FL».

Результаты. Всего за эпидемический сезон 2018–2019 годов было обследовано 364 пациента в возрасте от 18 до 90 лет, проживающих в Санкт-Петербурге (Российская Федерация). Все пациенты имели лёгкие или умеренные

симптомы, характерные для гриппоподобных респираторных инфекций, такие как насморк или заложенность носа, умеренная лихорадка (до 39 °С), миалгия и боль в горле. ОТ-ПЦР анализ мазков из носа и горла позволил диагностировать 62,91% заболеваний, из которых более половины (36,26 %) были обусловлены инфекциями вируса гриппа (А или В). Преобладающими после вирусов гриппа вирусными инфекциями являлись риновирус (6,92 %), коронавирус (3,14 %) и парагрипп (2,52 %). 8,8 % случаев ГПЗ были обусловлены бактериальными патогенами. У 37% пациентов с симптомами ГПЗ возбудитель обнаружить не удалось. При анализе уровней экспрессии цитокинов было обнаружено, что уровни мРНК ФНО-альфа, и ИФН-лямбда были достоверно выше в лейкоцитах всех групп пациентов с ГПЗ по сравнению с группой здоровых добровольцев. Умеренное, но статистически значимое повышение экспрессии ИЛ-6 также наблюдалось при вирусных инфекциях, включая грипп, а также при ГПЗ неизвестного происхождения, по сравнению с контрольной группой. Однако в случае ИЛ-6 в лейкоцитах не было выявлено различий между ГПЗ бактериального генеза и здоровыми донорами. Концентрация ИЛ-6 в периферической крови используется для оценки интенсивности системных цитокиновых реакций и прогноза цитокинового шторма. Отсутствие значимых изменений экспрессии ИЛ-6 в лейкоцитах у пациентов с бактериальным ГПЗ можно объяснить тем, что индукция экспрессии ИЛ-6 вторична, и его продукция, по-видимому, стимулируется первичными цитокинами ФНО-альфа и ИФН-лямбда (а не респираторными патогенами).

Выводы.

1) До начала 2020-го года (пандемии COVID-19) грипп являлся преобладающим патогеном, вызывающим респираторные заболевания в эпидемический осенне-зимний период;

2) Респираторные инфекции, даже протекающие в лёгкой и средней степени тяжести, приводят к значимому повышению уровня экспрессии мРНК цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИФН-лямбда в лейкоцитах крови;

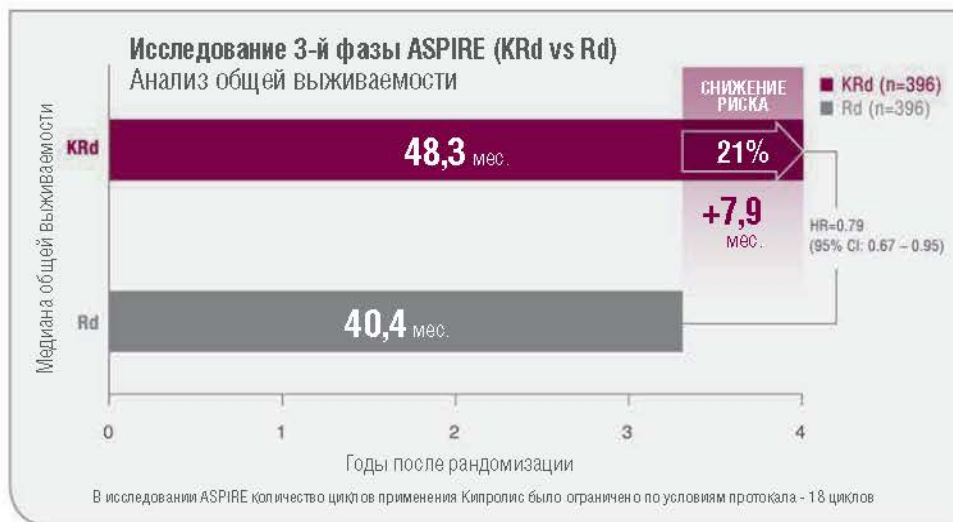
3) При этом в случае ГПЗ бактериального генеза не обнаружено значимых изменений в экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6 в лейкоцитах у пациентов по сравнению со здоровыми людьми.

Работа выполнена в рамках Государственного задания на проведение фундаментальных исследований 0784-2020-0023.

КИПРОЛИС – НОВЫЙ ШАНС ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

На данный момент **Кипролис** – первый и единственный противомиеломный препарат, который достоверно показал увеличение общей выживаемости по сравнению с двумя «золотыми стандартами» терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы – комбинации Rd (исследование ASPIRE) и комбинации Vd (исследование ENDEAVOR)^{1,2}

Кипролис увеличивает медиану общей выживаемости до ~ 48 месяцев, что является на данный момент беспрецедентным результатом^{1,2}



- Пациенты с рецидивом множественной миеломы живут дольше при применении Кипролис в комбинации с леналидомидом (KRd)* по сравнению с леналидомидом (Rd)¹

(медиана ОВ: KRd 48,3 по сравнению с Rd 40,4 месяца, HR = 0,79; (95% CI: 0,67-0,95))

- 9 из 10 пациентов с рецидивом ММ отвечают на терапию Кипролис¹
- Ответ на терапию Кипролис достигается быстро – 1 месяц¹

- Кипролис* является лучшим ингибитором протеасомы по сравнению с бортезомибом* по клинической эффективности и безопасности

- Кипролис в 2 раза увеличивает ВБП, а также достоверно увеличивает ОВ на 7,6 месяца по сравнению с бортезомибом² (медиана ОВ: Kd 47,6 месяца по сравнению с Vd 40,0 месяцев, HR: 0,79, односторонний P = 0,01)²

- Частота периферической нейропатии при применении Кипролис в 5 раз ниже по сравнению с бортезомибом³



* В комбинации с денасутином

1. Amgen press release. <http://www.amgen.com/media/news-releases/2017/07/second-phase-3-study-shows-kyprolis-carfilzomib-regimen-significantly-improves-overall-survival-in-patients-with-relapsed-multiple-myeloma/>. Last accessed July 2017. 2. Dimopoulos MA, et al. Presented at the 22nd Congress of EHA, 22-25 June 2017, Madrid, Spain. Oral presentation, abstract S453. 3. Dimopoulos et al., Lancet Oncol. 2016; 17:27-38.

ПРИ РЕЦИДИВЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

КИПРОЛИС – НОВЫЙ ШАНС ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

Краткая информация о лекарственном препарате КИПРОЛИС (карфилзомиб) лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Регистрационный номер: ЛП-003538. **Фармакологические свойства.** Карфилзомиб представляет собой селективный необратимый ингибитор протеасомы. Карфилзомиб показал антипролиферативный и проапоптотический эффекты в доклинических моделях солидных опухолей и гемобластоза. **Показания к применению:** в составе комбинированной терапии рецидивирующей множественной миеломы у пациентов, получивших минимум одну линию предшествующей терапии, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном или только с дексаметазоном. Монотерапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Применение в период беременности и грудного вскармливания:** женщинам и мужчинам, обладающим репродуктивным потенциалом, следует использовать эффективные меры контрацепции для предотвращения наступления беременности или зачатия во время терапии препаратом Кипролис. Кипролис не должен применяться в период грудного вскармливания. **Подробные инструкции по способу применения и дозы приведены в полной инструкции по медицинскому применению, пожалуйста, перед началом применения ознакомьтесь с полной информацией по препарату.** Препарат Кипролис вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней. Рекомендуемая стартовая доза препарата Кипролис составляет 20 мг/м² в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой – 27 мг/м² на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы препарата Кипролис в день 8 и день 9 пропускаются. Применение препарата Кипролис прекращается после цикла 18 комбинированной терапии. Лечение в виде монотерапии может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. **При развитии токсичности по требованию коррекция режима дозирования.** **Рекомендации по коррекции режима действия и модификация дозы препарата Кипролис, приведенные в инструкции по медицинскому применению.** Следует обратиться к инструкции по применению препарата леналидомид и дексаметазона для соответствующей рекомендации по коррекции режимов их дозирования. Следует рассмотреть вопрос о проведении профилактической противовирусной терапии у пациентов, получающих Кипролис, для снижения риска реактивации опоясывающего герпеса. Перед началом применения в цикле 1 необходимо адекватная гидратация, особенно у пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли или нефротоксичности. При необходимости, пероральную или внутривенную гидратацию продолжают при последующих циклах. Необходим регулярный мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови при применении препарата. Все пациенты должны наблюдаться на наличие признаков гиповолемии, и потребность в инфузионной терапии должна корректироваться в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов. Коррекция общего объема инфузионной терапии по клиническим показаниям возможна у пациентов с сердечной недостаточностью, или составляющей группу высокого риска возникновения сердечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»). При применении препарата Кипролис в качестве монотерапии, производится премедикация дексаметазоном – 4 мг перорально или внутривенно, минимум за 30 минут, но не более чем за 4 часа перед введением любой дозы препарата в течение цикла 1, с целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания»). При одновременном внутривенном введении препарата Кипролис в виде 30-минутной инфузии на протяжении двух последовательных дней (дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16), каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней (с дня 17 до дня 28). Каждый период продолжительностью 28 дней расширяется как один цикл терапии. Кипролис вводится начиная с дозы 20 мг/м² (максимальная доза 44 мг) в циклы 1 в дни 1 и 2. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена со дня 8 цикла 1 до целевой – до 56 мг/м² (максимально 123 мг). Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. При комбинированном режиме препарата Кипролис и дексаметазон, дексаметазон принимается перорально в дозе 20 мг или вводится внутривенно в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, и 23 каждого 28-дневного цикла. Дексаметазон должен вводиться за 30 минут–4 часа до введения препарата Кипролис. **Способ введения препарата и расчет дозы приводятся в инструкции по применению.** **Нежелательные реакции** Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут возникнуть в процессе лечения препаратом Кипролис, являются: кардиотоксичность, как случаи первичного развития или усугубления сердечной недостаточности, так и обостряющаяся кардиомиопатия, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, включая случаи с летальным исходом; пилорический криз, включая осложнения, острая почечная недостаточность; синдром лизиса опухоли; инфузионные реакции; тромбоцитопения и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром (ТТР/ГУС); гепатотоксичность; синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ); одышка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и острое диффузное инфильтрационное заболевание легких. Наиболее частыми нежелательными реакциями (возникшими у более 20% пациентов в объединенной популяции клинических исследований (n = 1581)) были: артериальная гипертензия, анемия, утомляемость, тромбоцитопения, диарея, тошнота, лихорадка, одышка, извращенная нейтропения, инфекции верхних дыхательных путей, периферические отеки и головная боль. Полный список нежелательных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению с указанием взаимосвязи встречаемости. Принципы клинического ведения нарушений, возникающих на фоне лечения препаратом Кипролис, приведены в разделе «Особые указания». В клинических исследованиях у пациентов, получивших препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, в сравнении с контрольной группой, отмечалось

повышение частоты следующих нежелательных реакций: нейтропения, катаракта, запор, вирусные инфекции и инфекции дыхательных путей, включая пневмонию, сыпь, зуд, эритема, гипергидроз, тромбоз глубоких вен, тромбоцитопения легочной артерии, инфаркт миокарда, эпилептические нарушения, включая гиповолемию, гипонатриемию, гипофосфатемию и гипокальциемию. Не поступало сообщений о повышенной частоте этих реакций у пациентов, получивших Кипролис в качестве монотерапии. В целом, частота отдельных нежелательных явлений (включая среднюю недостаточность, см. раздел «Особые указания») в клинических исследованиях была выше у пациентов в возрасте ≥75 лет по сравнению с пациентами в возрасте <75 лет. Безопасность и эффективность применения препарата Кипролис у детей не оценивались. **Передозировка.** При ошибочном введении препарата Кипролис в дозе 200 мг, сообщалось об остром развитии одышки, понижении артериального давления, почечной недостаточности, тромбоцитопении и лимфопении. Специфический антидот для карфилзомиба в случае передозировки неизвестен. В случае передозировки необходим стандартный мониторинг и контроль, особенно на предмет развития нежелательных лекарственных реакций. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Карфилзомиб преимущественно метаболизируется пептидазой и эпосид гидrolазой, и как следствие, не ожидается влияния при одновременном введении ингибиторов и индукторов цитохрома р450 на фармакокинетический профиль карфилзомиба. Не ожидается, что карфилзомиб оказывает влияние на экспозицию других препаратов. **Особые указания.** Перед началом дозирования в цикле 1 необходимо адекватная гидратация, также необходим мониторинг всех пациентов на предмет гиповолемии, особенно пациентов с риском развития сердечной недостаточности. При необходимости, у пациентов с сердечной недостаточностью или составляющих группу высокого риска данной патологии, может потребоваться коррекция общего объема инфузионной терапии. При развитии нежелательных явлений со стороны сердца 3 или 4 степени тяжести, необходимо отменить препарат до разрешения явлений и рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Кипролис в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск. Риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов пожилого возраста (≥75 лет). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA, аритмией, нестабильной стенокардией, недавно перенесшим инфаркт миокарда и имеющие неинформированные лекарственной терапией нарушения проводимости, не включены в клинические исследования. Эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску развития осложнений со стороны сердца и должны проходить полное медицинское обследование (в частности, контроль артериального давления, контроль признаков гиповолемии) перед началом терапии препаратом Кипролис и находиться под наблюдением во время терапии. Необходим мониторинг функции почек с регулярной оценкой концентрации креатинина в сыворотке крови (или расчетного клиренса креатинина. При необходимости, снизить или отменить дозу. Пациенты, имеющие высокую опухолевую массу, должны рассматриваться, как имеющие более высокий риск СЛО. У пациентов, имеющих высокий риск развития СЛО, следует рассмотреть вопрос об использовании средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты в крови. В процессе лечения необходим мониторинг признаков СЛО, в том числе регулярная оценка концентрации электролитов в сыворотке крови и адекватной коррекции выявленных изменений. Необходимо временно прекратить лечение препаратом Кипролис до разрешения СЛО. В случае развития легочной токсичности, связанной с применением препарата, Кипролис следует отменить. Необходимо проведение оценки: визуализацией сердца или другим тестами, при необходимости. Следует приостановить дозирование препарата Кипролис в случае развития легочной гипертензии, одышки степени тяжести 3 или 4 до разрешения или возврата к исходному состоянию и оценить индивидуальное соотношение польза/риск для возобновления применения препарата Кипролис. При развитии одышки следует исключить сердечно-легочные осложнения, включая сердечную недостаточность или легочные синдромы. У всех пациентов необходим регулярный мониторинг артериального давления. При недостаточности адекватного контроля артериального давления, применение препарата следует приостановить, решение о продолжении терапии препаратом Кипролис должно приниматься на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Рекомендуется соответствующая профилактика тромбозов, при надлежащей оценке предраспологающих рисков, режима терапии и клинического статуса пациента. Вследствие повышенного риска развития венозного тромбоза на фоне применения препарата, пациентам, принимающим пероральные контрацептивы или гормональные методы контрацепции, которые также могут повышать риск венозных тромбозов, рекомендуется рассмотреть альтернативные меры контрацепции. С целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций перед введением препарата производится введение дексаметазона в качестве премедикации, либо в нечетные дни режима комбинированной терапии. Необходим частый мониторинг числа тромбоцитов при лечении препаратом Кипролис. Необходим регулярный мониторинг активности печеночных ферментов, вне зависимости от исходных значений. Необходим мониторинг признаков и симптомов ТТР/ГУС. При подозрении на развитие данных состояний необходимо отменить препарат и проводить стандартное лечение, в том числе плазмферез, по клиническим показаниям. После исключения ТТР/ГУС, возможно возобновление лечения препаратом Кипролис. Безопасность возобновления лечения препаратом Кипролис у пациентов, у которых ранее отмечался ТТР/ГУС, неизвестна. При подозрении на наличие синдрома обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ), необходимо отменить Кипролис. Безопасность возобновления лечения препаратом Кипролис у пациентов, у которых ранее отмечался СОЗЭ, неизвестна. **Условия хранения** хранить при температуре не выше 8°C. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Срок годности 3 года. **Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению перед назначением препарата.**



ООО «Амджен»:
123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, эт. 7
Тел.: +7 (495) 745-04-78
Факс: +7 (499) 995-19-65

