

IV Научно-практическая конференция

**«Современные подходы к диагностике
и лечению гематологических заболеваний»**

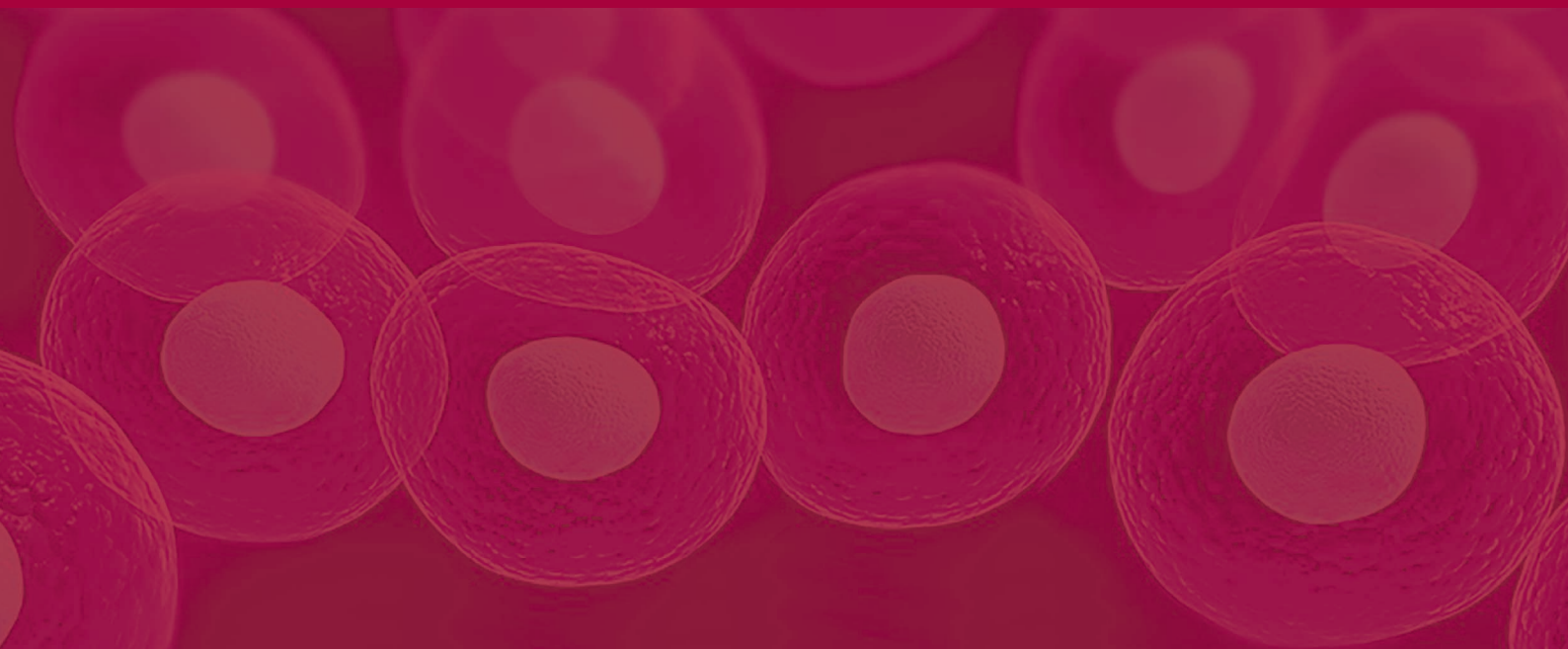
(23–25 января 2025 г., Москва)

II Научная конференция

«Клеточные технологии в онкогематологии»

(15 ноября 2024 г., Санкт-Петербург)

ТЕЗИСЫ РАБОТ И ДОКЛАДОВ



ПРИЛОЖЕНИЕ К ЖУРНАЛУ

**«Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования
и клиническая практика». Том 18, № 2, 2025**

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках приложение ко 2-му номеру журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» с публикацией тезисов II научной конференции «Клеточные технологии в онкогематологии», проходившей 15 ноября 2024 года в Санкт-Петербурге, и IV научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний», проходившей с 23 по 25 января 2025 года в Москве.

В рамках II научной конференции «Клеточные технологии в онкогематологии» были освещены современные подходы и новые возможности в терапии онкогематологических заболеваний, в том числе применение CAR T-клеточной терапии в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями системы кроветворения и различные технологии разработки CAR T-клеток. Также обсуждались и другие виды клеточной терапии, такие как: аллогенная трансплантация костного мозга, лиганды ингибиторов контрольных точек, трансплантация дендритных стволовых клеток, терапия с использованием онколитических вирусов и возможности редактирования генома опухолевых клеток. Результаты своих исследований в области генной и клеточной терапии представили ведущие ученые биологи, генетики и гематологи. На конференции было представлено 22 устных доклада. К публикации было принято 8 работ, в которых представлены результаты оригинальных исследований и описание новейших клеточных технологий.

В рамках IV научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» были освещены вопросы диагностики и лечения гематологических заболеваний, подходы к профилактике и лечению осложнений, возникающих в процессе специфического противоопухолевого лечения, а также проблемы междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей, возникающие в процессе диагностики и лечения гематологических заболеваний. Свои работы в рамках конференции представили ведущие специалисты: гематологи, реаниматологи, хирурги, нефрологи, ревматологи, урологи, офтальмологи, а также юристы в рамках правовой сессии конференции. На конференции было представлено 183 устных доклада и 55 постерных работ. К публикации было принято 59 работ, в которых представлены результаты оригинальных исследований и редкие клинические случаи.

Записи докладов конференций доступны по ссылкам:

RUTUBE: <https://rutube.ru/channel/32510847/>,

и на официальном сайте ассоциации HOTS: <https://hotsru.com/01022024>

С уважением,

Ассоциация гематологов, онкологов и трансплантологов

Содержание

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Гены TSEEN (tumor specifically expressed, evolutionarily new) и некоторые другие предсказания теории carcino-evo-devo	7
<i>Козлов А. П.</i>	
База данных Биомедицинского центра, содержащая эволюционно новые гены человека с опухолеспецифической экспрессией (TSEEN-гены)	7
<i>Гамазкова Е. А., Козлов А. П., Косоруков В. С.</i>	
Перспективы использования компактной нуклеазы Cas12f в онкогематологических исследованиях	8
<i>Золотаренко А. Д., Шентий В. В., Брускин С. А.</i>	
Изучение мутагенной активности CRISPR/Cas9 в дрожжевой модели	9
<i>Шумега А. Р., Девяткин Д. М., Инге-Вечтомов С. Г., Степченкова Е. И.</i>	
Направленные на CD45 CAR T и CAR NK-клетки для тканеспецифичного кондиционирования и терапии онкогематологических заболеваний	10
<i>Степанова В. М., Волков Д. В., Осипова Д. С., Wang W., Hou Y., Першин Д. Е., Фадеева М. С., Малахова Е. А., Кулаковская Е. А., Cuicui L., Mingfeng Z., Zhang H., Xie J., Zhang D., Мамедов И. З., Чернов А. С., Телегин Г. Б., Рубцов Ю. П., Габибов А. Г., Wu P., Масчан М. А., Степанов А. В.</i>	
Разработка клеточных технологий на основе дендритных клеток	11
<i>Мельникова А. А., Мушкарина Т. Ю., Гривцова Л. Ю.</i>	
Интенсивная репликация онколитических вирусов в культурах клеток лимфом с транслокацией BCL2	12
<i>Бабаева Ф. Э., Липатова А. В., Кравченко С. К., Сычевская К. А., Кочетков Д. В., Чумаков П. М.</i>	
Клинический случай анти-CD19 CAR T-клеточной терапии у пациента с первично-рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза	13
<i>Акежеева К. А., Алешина О. А., Моздон М. А., Боголюбова А. В., Гальцева И. В., Галстян Г. М., Кузьмина Л. А., Горенкова Л. Г., Паровичникова Е. Н.</i>	

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Клеточный состав костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфоме	14
<i>Мушкарина Т. Ю., Мельникова А. А., Гельм Ю. В., Гривцова Л. Ю.</i>	
Эпигенетические механизмы нарушения функции p53-сигнальной цепи при диффузной В-крупноклеточной лимфоме	15
<i>Воропаева Е. Н., Чуркина М. И., Максимов В. Н., Поспелова Т. И.</i>	
Маркер EZH2 как фактор прогноза течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы	16
<i>Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Логинова Н. В., Жижина О. Г., Самарина С. В., Целоусов Г. И.</i>	
Применение режима R-DA-EPOCH в первой линии терапии больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой промежуточного и высокого риска	16
<i>Рамазанова С. Ф., Семенова А. А., Баранова О. Ю., Тупицына Д. Н., Аракелян А. В., Кичигина М. Ю., Шпирко В. О., Кошкина У. Г., Тумян Г. С.</i>	

Молекулярно-адаптированная терапия впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы	17
<i>Мингалимов М. А., Барях Е. А., Мисюрин А. В., Кесаева Л. А., Мкртчян А. С., Мисюрина Е. Н., Зборовский С. С., Толстых Т. Н., Орлова М. С., Чуднова Т. С., Иванова Д. Д., Кочнева О. Л., Зотина Е. Н., Макешова А. Б., Герасимов Г. Д., Желнова Е. И., Андреев С. С., Яцков К. В., Самсонова И. В., Лысенко М. А.</i>	
Применение полатузумаба в первой линии терапии у пациента с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции	20
<i>Персиянова Н.В., Сердюк О.Д.</i>	
Прогностическое значение промежуточной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии у больных первичной медиастиальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой на протоколе R-DA-EPOCH	21
<i>Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Звонков Е. Е.</i>	
Результаты терапии рецидивирующей/рефрактерной первичной медиастиальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы	23
<i>Аракелян А. В., Тумян Г. С., Семенова А. А., Кичигина М. Ю., Заводнова И. З., Тупицына Д. Н., Парамонова Е. В., Антипова А. С., Шпирко В. О., Ключагина Ю. И., Рамазанова С. Ф., Кошкина У. Г., Монин И. С., Никифорова Н. М., Петрова Г. Д., Трофимова О. П., Субботин А. С., Сенченко М. А., Кирсанов В. Ю.</i>	
Междисциплинарный подход в терапии критических состояний у пациентки с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой в перипартальном периоде	24
<i>Морозов В. С., Макунина Э. А., Мамаева Е. А., Джуманьязова Л. С-М., Пирожникова А. С., Чернова Н. Г.</i>	
Лимфопролиферативные заболевания с экстранодальным поражением органов головы и шеи и тактика ведения пациентов в urgentных ситуациях у данной когорты пациентов	25
<i>Камолова Ф. Ш.</i>	
Возможности терапии больных медиастиальной лимфомой серой зоны (данные одного центра)	26
<i>Кичигина М. Ю., Аракелян А. В., Семенова А. А., Антипова А. С., Парамонова Е. В., Бялик Т. Е., Петрова Г. Д., Монин И. С., Тумян Г. С.</i>	
Возможности проточной цитометрии в оценке поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина с нодулярным склерозом	27
<i>Гривцова Л. Ю., Мельникова А. А., Мушкаркина Т. Ю., Ковальская В. Ю., Фалалеева Н. А., Аббасбейли Ф., Зейналова П. А.</i>	
Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина	28
<i>Иванова Д. Д., Барях Е. А., Мингалимов М. А., Мисюрина Е. Н., Поляков Д. С., Савосина Н. А., Берегов М. М., Донской М. А., Макешова А. Б., Толстых Т. Н., Кочнева О. Л., Кравчук Т. С., Желнова Е. И., Самсонова И. В., Лысенко М. А.</i>	
«Извилистый путь» терапии рецидивов фолликулярной лимфомы: варианты лечения и оценка эффективности	30
<i>Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Багова М. О., Фастова Е. А., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Звонков Е. Е.</i>	
Эффективность различных комбинаций с венетоклаксом в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом (данные ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России)	33
<i>Бялик Т. Е., Купрышина Н. А., Палладина А. Д., Рамазанова С. Ф., Коломейцев О. А., Магомедов С. А., Бидерман Б. Б., Обухова Т. Н., Тумян Г. С.</i>	
Генетическая гетерогенность множественной миеломы и способы ее изучения	35
<i>Степченкова Е. И., Жук А. С., Шумеге А. Р., Лыхолай А. Н., Кострома И. И., Грицаев С. В., Аксенова А. Ю.</i>	
Анализ коморбидности и персонифицированная терапия при множественной миеломе	36
<i>Скворцова Н. В., Нечунаева И. Н., Поспелова Т. И.</i>	
Daqa-RVd в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Реальная клиническая практика. Промежуточные данные	37
<i>Семенова А. А., Тумян Г. С., Баранова О. Ю.</i>	

МОБ-адаптированная стратегия как новый подход к лечению пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: предварительные результаты	39
<i>Семенова А. А., Тумян Г. С., Баранова О. Ю., Камышанов С. С.</i>	
Дебют множественной миеломы с развития аутоиммунного панкреатита. Клинический случай	41
<i>Тризна К. Б.</i>	
Сочетанная лекарственная терапия двух злокачественных процессов: рака молочной железы и множественной миеломы. Клинический случай	43
<i>Мелехов С. П., Федорова С. С., Турушев Н., Юрченко Г. В.</i>	

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ, МДС, ХМЛ

Малые дозы цитарабина в комбинации с ингибитором BCL-2 в первой линии терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом	44
<i>Ахметова А. Р., Гранаткин М. А., Доронин В. А.</i>	
Эффективность комбинации венетоклакса с гипометилирующими агентами или малыми дозами цитарабина в терапии острых миелоидных лейкозов: опыт одного центра	46
<i>Эндакова А. И., Докшина И. А., Минаева Н. В., Лагунова О. Р., Фокина Е. С.</i>	
Результаты лечения пациентов с вторичным острым миелоидным лейкозом: ретроспективный анализ	47
<i>Пикулин Г. В., Гранаткин М. А.</i>	
Выбор оптимального режима бридж-терапии к аллогенной ТГСК у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом	50
<i>Будаева И. Г., Шатилова А. А., Бадаев Р. Ш., Сиordia Н. Т., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Ломаиа Е. Г., Гиршова Л. Л.</i>	
Разработка прогностической модели оценки риска развития дислипидемий после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами	51
<i>Дзидзария В. О., Китаева Ю. С.</i>	
Клиническое и прогностическое значение типа транскрипта PML::RARa при промиелоцитарном лейкозе	52
<i>Пирожникова А. С., Макунина Э. А., Морозов В. С., Мамаева Е. А., Чернова Н. Г.</i>	
Клинический случай острого промиелоцитарного лейкоза у пациентки 80 лет	53
<i>Астафьев В. В., Макунина Э. А., Чернова Н. Г.</i>	
Генетический профиль В-линейного острого лимфобластного лейкоза в Москве	54
<i>Гезик П. А., Чуднова Т. С.</i>	
Терапия Ph-негативных В-ОЛЛ в Москве	56
<i>Тен М. В., Чуднова Т. С.</i>	
Анализ исходов лечения Ph-позитивного ОЛЛ в Москве	58
<i>Зверева М. Д., Чуднова Т. С.</i>	
Инотузумаб озогамидин в лечении взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом. Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина	60
<i>Ибрагимов А. М., Баранова О. Ю., Антипова А. С., Исакова А. А., Петрова Г. Д., Золотайкина Н. М., Монин И. С., Палладина А. Д., Купрышина Н. А., Колбацкая О. П., Тумян Г. С.</i>	
Кластеры miR-17-92 и miR-203a как предикторы течения хронического миелолейкоза	61
<i>Лямкина А. С., Перепечаева М. Л., Горева О. Б., Пospelова Т. И., Гришанова А. Ю.</i>	
Соматические мутации генов, ассоциированные с миелоидными неоплазиями, у больных хроническим миелолейкозом и их влияние на эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ	62
<i>Кузьмина Е. А., Челышева Е. Ю., Бидерман Б. В., Шулов О. А., Степанова Е. А., Петрова А. Н., Немченко И. С., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Кохно А. В., Туркина А. Г., Судариков А. Б.</i>	

Случай развития нейрорлейкемии в хронической фазе хронического миелолейкоза	63
<i>Целикова Е. В., Чернова Н. Г., Винокуров А. С., Сингатуллов Д. Р., Вельницкая Ю. А.</i>	

Влияние статуса заболевания на результаты аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом	65
<i>Кривицкая М. В., Морозова Е. В., Рудакова Т. А.</i>	

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ В ГЕМАТОЛОГИИ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Клиническое исследование I/II фазы безопасности и эффективности анти-CD19 CAR T-клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными и рецидивирующими В-клеточными неоплазиями в Республике Беларусь	68
<i>Холанькова Е. Н., Середа Ю. В., Костина Ю. А., Мигас А. А., Дормешкин Д. О., Карась О. В., Мелешко А. Н., Шман Т. В., Катин Н. А.</i>	

Ингибиторы антиапоптотических белков в контексте аллогенной ТГСК	69
<i>Осипов Ю. С., Иванов В. В., Салогуб Г. Н.</i>	

Факторы, влияющие на эффективность заготовки гемопозитических стволовых клеток у неродственных доноров	69
<i>Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Шерстнев Ф. С.</i>	

Опыт пяти центров РФ применения эмпагфилграстима (Экстимия®, БИОКАД) в мобилизации гемопозитических стволовых клеток крови у больных лимфопролиферативными заболеваниями	70
<i>Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Багова М. О., Фастова Е. А., Магомедова А. У., Марголин О. В., Горенкова Л. Г., Абдурашидова Р. Р., Гальцева И. В., Накастоев И. М., Галузяк В. С., Байтерякова О. Н., Щербакова А. А., Теляшов М. А., Спицын В. К., Сухоруков Д. А., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е., Петрова Г. Д., Саржевский В. О., Шорохов Н. С., Волошин С. В., Линников С. Ю., Дрозд М. В., Симашова П. И., Поп В. П., Рукавицын О. А., Давыдова Н. В., Арушанян М. Ю.</i>	

Нетупитант/палоносетрон в монорежиме в качестве антиэметической профилактики у реципиентов аутологичных гемопозитических стволовых клеток	74
<i>Ахмедов М. И., Митерев Н., Семочкин С. В., Лунин В. В., Вернук М. А., Червонцева А. М., Хайруллина Л. С., Черкашина И. В., Феденко А. А., Каприн А. Д.</i>	

Интенсивная терапия сепсиса/септического шока у онкогематологических пациентов. Контрольные точки эффективности	75
<i>Иванов В. В., Осипов Ю. С., Салогуб Г. Н.</i>	

Сепсис-индуцированная коагулопатия у больных гемобластозами	75
<i>Лянгузов А. В., Сергунина О. Ю., Игнатъев С. В.</i>	

Частота и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с острой РТПХ после профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфида	76
<i>Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.</i>	

Первичные иммунодефициты как предиктор развития лимфопролиферативных заболеваний	78
<i>Бабаева Ф. Э., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Новикова Д. В., Двирныйк Н. В., Сычевская К. А., Обухова Т. Н., Костина И. Э.</i>	

Анализ химических элементов в костном мозге у больных гемобластозами методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения	79
<i>Поспелова Т. И., Войтко М. С., Трунова В. А., Крупович Е. С.</i>	

Изменения секреции гепцидина у пострадавших с ожоговой травмой в зависимости от клинического исхода	80
<i>Убушаева Д. С., Сахин В. Т., Казаков С. П., Гуляев Н. И., Прохорчик А. А., Калинин А. Г., Рукавицын О. А.</i>	

Болезнь Кикучи—Фуджимото в практике. Серия клинических наблюдений 12 пациентов	81
<i>Потапенко В. Г., Абрамов Д. С., Баллюзек М. Ф., Бойразян В. С., Байков В. В., Криволапов Ю. А., Леенман Е. Е., Украинченко Е. А., Самородова И. А., Тер-Григорян А. С., Михайлова Н. Б., Медведева Н. В.</i>	
Персонализированный подход к проведению у пациентов с лимфомой Ходжкина профилактических мероприятий снижения минеральной плотности костной ткани, основанный на данных математического моделирования	83
<i>Суморокова Е. Ю., Китаева Ю. С.</i>	
Верификация факторов риска и модель прогнозирования снижения минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина	84
<i>Бадыкова К. М., Китаева Ю. С.</i>	
Оптимизация диагностики остеопоротических изменений костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина	85
<i>Нагиева А. Р., Китаева Ю. С.</i>	
Разработка алгоритма определения показаний для проведения профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина	86
<i>Бутусова М. С., Китаева Ю. С.</i>	
Современные возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с классической лимфомой Ходжкина и первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой	87
<i>Шпирко В. О., Тумян Г. С., Назаренко Т. А., Мартиросян Я. О., Рамазанова С. Ф., Коскина У. Г., Тупицына Д. Н., Аракелян А. В., Ибрагимов А. М.</i>	

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ВОПРОСЫ В ГЕМАТОЛОГИИ

Взаимосвязь стоматологического статуса больного и инфекционных осложнений ТГСК	88
<i>Баранова И. Б., Яременко А. И., Зубаровская Л. С., Попова М. О., Спиридонова А. А., Чухловин А. Б., Голощапов О. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Осипова А. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Михайлова Н. Б., Владовская М. Д., Баранов С. С., Алексеева Н. П., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.</i>	
Хирургическое лечение и реабилитация после инвазивного микоза с поражением челюстно-лицевой области	89
<i>Баранова И. Б., Яременко А. И., Попова М. О., Роднева Ю. А., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Паина О. В., Быкова Т. А., Голощапов О. В., Баранов С. С., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.</i>	
Необходимость и особенности хирургической санации (экстракции зубов) у гематологических пациентов на фоне тромбоцитопении	91
<i>Баранов С. С., Куга П. С., Баранова И. Б.</i>	
Лапароскопическая биопсия забрюшинной лимфомы. Клинический случай	92
<i>Трушкин Р. Н., Соколов С. А., Губко А. А., Кувырдин Д. А., Тейхриб П. П.</i>	
Современные принципы хирургического лечения мочекаменной болезни у пациентов с гипокоагуляцией или получающих антитромботическую терапию	93
<i>Трушкин Р. Н., Щеглов Н. Е., Тейхриб П. П., Исаев Т. К., Соколов С. А.</i>	
Периоперационная безопасность у пациента, получающего пероральные антикоагулянты во время гольмиевой лазерной энуклеации предстательной железы	94
<i>Трушкин Р. Н., Щеглов Н. Е., Морозов Н. В., Кувырдин Д. А., Колесников Н. О.</i>	

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Гены TSEEN (tumor specifically expressed, evolutionarily new) и некоторые другие предсказания теории *carcino-evo-devo*

А. П. Козлов^{1,2,3*}

¹ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук,
ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

² Биомедицинский центр, ул. Выборгская, д. 8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»,
ул. Политехническая, д. 29, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195251

***Контакты:** Андрей Петрович Козлов, contact@biomed.spb.ru

Теория *carcino-evo-devo* посвящена роли наследуемых опухолей в эволюции организмов. Основная гипотеза теории *carcino-evo-devo* — гипотеза эволюции путем неофункционализации опухолей — предсказывает преимущественную экспрессию в опухолях эволюционно новых генов. Такие гены, названные TSEEN-генами, были описаны в лаборатории автора. Одно из свойств TSEEN-генов заключается в их экспрессии в широком круге различных типов опухолей, что предполагает возможность их использования в качестве опухолевых маркеров или мишеней для противоопухолевых воздействий. Действительно, TSEEN-гены *PBVO1* и *ELFN1-AS1*, впервые описанные в лаборатории автора, уже нашли свое применение

в онкологической практике в качестве прогностических маркеров. Активно изучается возможность их использования в качестве противоопухолевых мишеней. Характерная особенность этих генов состоит в увеличении их экспрессии с прогрессией опухолевого роста. Таким образом, новый класс TSEEN-генов может составить основу для нового поколения онкологической реактики.

Будут рассмотрены также некоторые другие предсказания теории *carcino-evo-devo*, представляющие интерес для онкологии.

Ключевые слова: TSEEN-гены, опухолевые маркеры.

База данных Биомедицинского центра, содержащая эволюционно новые гены человека с опухолеспецифической экспрессией (TSEEN-гены)

Е. А. Гамазкова^{1,2*}, А. П. Козлов^{1,2}, В. С. Косоруков³

¹ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук,
ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

² Биомедицинский центр, ул. Выборгская, д. 8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш.,
д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

***Контакты:** Екатерина Александровна Гамазкова, ekmatyunina@gmail.com

Согласно гипотезе эволюционной роли опухолей, в опухолях должны специфически экспрессироваться эволюционно новые гены [1]. Действительно, эти гены были описаны нами [2]. 1015 генов были определены программой ProteinHistorian как эволюционно новые, т. е. возникающие у человека, и 1392 как эволюционно молодые, т. е. возникающие у приматов. В результате анализа данных базы GTEx нами

было показано, что из 1015 эволюционно новых генов человека и 1392 эволюционно молодых генов человека 309 и 592 гена соответственно не экспрессируются ни в одной из 53 нормальных тканей. Уровень экспрессии 100 эволюционно новых генов человека, возникающих у человека, и 234 эволюционно молодых генов человека, возникающих у приматов, в большинстве опухолей является значимым,

согласно транскриптомным данным из базы данных TCGA.

Были отобраны эволюционно новые гены человека (100 генов) и эволюционно молодые гены человека (234 гена), представленные только в геномах человека и приматов, не экспрессирующиеся в нормальных тканях, работающие как минимум в 1 и более типах опухолей у 10–100 % пациентов.

Также имеется 898 генов, появившихся у млекопитающих (Mammals), из которых 119 являются опухолеспецифическими с аналогичными критериями.

Для зверей (Theria) и плацентарных (Eutheria) аналогичное распределение было следующим: среди 365 и 896 эволюционно новых генов для этих таксонов соответственно 71 и 124 гена не экспрессируются в нормальных тканях человека и имеют опухолеспецифический паттерн экспрессии (экспрессируются в 1 и более типах опухолей у 10–100 % пациентов).

База данных генов *TSEEN* позволяет выбирать гены в соответствии с их эволюционным возрастом и паттерном экспрессии в нормальных и опухолевых тканях. Мы можем получить ген(ы), которые экспрессируются специфично для опухолей и являются эволюционно молодыми или новыми.

Выявленные нами эволюционно новые и эволюционно молодые для человека гены с опухолеспеци-

фической экспрессией имеют множество иммуногенных эпитопов, они могут быть многообещающими мишенями для разработки универсальных профилактических и терапевтических противоопухолевых вакцин, а также универсальных маркеров для лабораторной диагностики рака.

Эта база данных была проверена на экспериментальных данных, полученных от Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей. При анализе транскриптомов клеток нормальной кожи здоровых людей, взятых с портала TCGA, и транскриптомов пациентов с меланомой (рак кожи) было получено подтверждение опухолеспецифичности экспрессии как минимум 150 генов из базы данных *TSEEN*-генов.

Ключевые слова: TSEEN, онкология, опухолевые маркеры.

Литература

1. Kozlov AP. Evolution by tumor neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. 1st ed. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Academic Press/Elsevier, 2014. 248 p.
2. Kozlov AP. Expression of evolutionarily novel genes in tumors. Infectious Agents and Cancer. 2016;11:34. doi: 10.1186/s13027-016-0077-6.

Перспективы использования компактной нуклеазы Cas12f в онкогематологических исследованиях

А. Д. Золотаренко¹, В. В. Шептий^{1,2}, С. А. Брускин^{1*}

¹ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук, ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, Российская Федерация, 119991

***Контакты:** Сергей Александрович Брускин, sergey.bruskin@gmail.com

Введение. Исследования последних лет продемонстрировали перспективность применения методов геномного редактирования, основанных на CRISPR/Cas-нуклеазах, в диагностике и терапии онкологических заболеваний [1–6]. Были разработаны различные подходы к детекции мутаций, ассоциированных с онкогенезом (например, SHERLOCK, HOLMES, CDetection, Cas14-DETECTR [1]), к изучению молекулярных основ различных типов рака и существующих терапевтических агентов [2, 4], а также механизмов возникновения лекарственной устойчивости у опухолевых клеток [3, 5]. Кроме того, описаны разнообразные терапевтические подходы, основанные на применении направляемых нуклеаз, например SpCas9 [6]. При этом одна из сложностей, с которыми сталкиваются исследователи, заключается в достав-

ке всех элементов системы в клетки-мишени, ввиду крупного размера гена, кодирующего нуклеазу SpCas9. Поэтому актуальной задачей является поиск более компактных направляемых нуклеаз, которые могут осуществлять редактирование целевых локусов, будучи доставлены, например, путем рекомбинантных аденоассоциированных векторов, которые, как правило, не вызывают выраженного гуморального или клеточного иммунного ответа.

Цель. Создать набор генетических конструкций на основе компактной нуклеазы Cas12f для проведения геномного редактирования в клетках человека и оценить перспективность ее применения по сравнению с широко используемой нуклеазой SpCas9.

Материалы и методы. Экспрессионные векторы и донорные матрицы для репарации были созданы методами генетической инженерии. Оценка редактирования проводилась на клеточной линии НЕК Phoenix. Для доставки конструкций использовали липидный агент GenJect-39 либо проводили сборку и лентивирусную трансдукцию клеток.

Результаты. В работе были созданы конструкции, содержавшие оптимизированный компактный скаффолд, ген нуклеазы Cas12f и направляющие РНК, нацеленные к гену CCR5. При тестировании на клетках разработанные конструкции показали сравнимые уровни активности с векторами, несущими нуклеазу SpCas9. При проведении редактирования в присутствии матрицы для репарации были детектированы события целевых интеграций маркерных последовательностей, что говорит о возможности использования нуклеазы Cas12f для направленной интеграции различных мишеней, например, при создании CAR Т-клеток или при разработке моделей онкогематологических заболеваний.

Заключение. Созданные конструкции, несущие компактную нуклеазу Cas12f, продемонстрировали ее

активность и перспективность использования при разработке методов направленного редактирования генома для онкогематологических исследований. Планируется проведение дальнейших работ по доставке компактной нуклеазы путем рекомбинантных аденоассоциированных векторов.

Ключевые слова: CRISPR/Cas, Cas12f, редактирование генома, направляемые нуклеазы.

Литература

1. Kohabir KAV, Nooi LO, Brink A, et al. In Vitro CRISPR-Cas12a-Based Detection of Cancer-Associated TP53 Hotspot Mutations Beyond the crRNA Seed Region. *CRISPR J.* 2023;6(2):127–139. doi: 10.1089/crispr.2022.0077.
2. Ding S, Liu J, Han X, Tang M. CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16325. doi: 10.3390/ijms242216325.
3. Alyateem G, Wade HM, Bickert AA, et al. Use of CRISPR-based screens to identify mechanisms of chemotherapy resistance. *Cancer Gene Ther.* 2023;30:1043–1050. doi: 10.1038/s41417-023-00608-z.
4. Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, et al. CRISPR in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2022;22:259–279. doi: 10.1038/s41568-022-00441-w.
5. Iyer DN, Schimmer AD, Chang H. Applying CRISPR-Cas9 screens to dissect hematological malignancies. *Blood Adv.* 2023;7(10):2252–2270. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008966.
6. Khoshandam M, Soltaninejad H, Mousazadeh M, et al. Clinical applications of the CRISPR/Cas9 genome-editing system: Delivery options and challenges in precision medicine. *Genes Dis.* 2023;11(1):268–282. doi: 10.1016/j.gendis.2023.02.027.

Изучение мутагенной активности CRISPR/Cas9 в дрожжевой модели

А. Р. Шумега^{1*}, Д. М. Девяткин¹, С. Г. Инге-Вечтомов^{1,2}, Е. И. Степченкова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

² ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук, Санкт-Петербургский филиал, ул. Ботаническая, д. 17, г. Петергоф, Петродворцовый р-н, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198504

***Контакты:** Андрей Романович Шумега, shumega84@mail.ru

Введение. Широкое распространение получили технологии редактирования генома, основанные на системе адаптивного иммунитета прокариот CRISPR/Cas9. Эти технологии успешно применяют для редактирования геномов бактерий, дрожжей, растений и животных, эмбриональных и стволовых клеток человека. 8 декабря 2023 г. впервые к медицинскому применению одобрена методика геномного редактирования для лечения серповидноклеточной анемии. Несмотря на впечатляющие успехи в развитии методов редактирования генома, остается открытым вопрос о генетической безопасности их применения.

Системы CRISPR/Cas9 обладают всеми признаками и свойствами мутагенных факторов. Так, редактирующие комплексы CRISPR/Cas9 вызывают повреждения генетического материала (двунитевые и однострунные разрывы ДНК, дезаминированные основания и др.), которые впоследствии устраня-

ются системами репарации. Неточная репарация приводит к возникновению мутаций разных типов вблизи сайта действия эндонуклеазы Cas9 или в нецелевых участках генома. Таким образом, редактирующим системам CRISPR/Cas9 присущи такие свойства, как специфичность мутагенного действия, характерный тип вызываемых повреждений ДНК, активация определенного механизма репарации ДНК, тип и частота индуцируемых мутаций, возникающих в «горячих точках» мутагенеза. Некоторые свойства редактирующих комплексов CRISPR/Cas9, связанные со способами их доставки в клетку и влиянием внутриклеточных факторов на их активность, затрудняют оценку генетической опасности систем редактирования с использованием классических методов генетической токсикологии [1], что определяет необходимость разработки новых *in vivo* моделей, позволяющих проводить исследования по изучению факторов, влияющих на мутагенную ак-

тивность систем редактирования. Удобным объектом при разработке таких моделей являются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* [2].

Цель. Разработка дрожжевой *in vivo* модели для изучения влияния нуклеотидной последовательности PAM (protospacer adjacent motif) и направляющего участка гидовой РНК (gRNA) на специфическую и неспецифическую мутагенную активность Cas9.

Результаты. Мы разработали уникальную дрожжевую модель для изучения влияния нуклеотидного контекста целевого сайта и других факторов на мутагенную активность Cas9. Для решения задачи по изучению влияния последовательности PAM на активность CRISPR/Cas9 на основе штамма LAN201 методом сайт-специфического мутагенеза получено

4 изогенных штамма, отличающихся между собой локусом PAM (AGG, TGG, CGG, GGG) в хромосомной копии гена *URA3*. По выживаемости трансформантов плазмидой с Cas9 можно оценить влияние каждого варианта PAM на эффективность узнавания целевой последовательности комплексом gRNA/Cas9.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, активность, специфичность, дрожжевая модель.

Литература

1. Shumega AR, et al. CRISPR/Cas9 as a Mutagenic Factor. IJMS. 2024;25(2):823.
2. Stepchenko EI, et al. Practical Approaches for the Yeast *Saccharomyces cerevisiae* Genome Modification. IJMS. 2023 Jul 26;24(15):11960.

Направленные на CD45 CAR T и CAR NK-клетки для тканеспецифичного кондиционирования и терапии онкогематологических заболеваний

В. М. Степанова^{1,2,8}, Д. В. Волков^{2,8*}, Д. С. Осипова¹, W. Wang³, Y. Hou³, Д. Е. Першин¹, М. С. Фадеева¹, Е. А. Малахова¹, Е. А. Кулаковская¹, L. Cuicu⁴, Z. Mingfeng⁴, H. Zhang⁵, J. Xie⁶, D. Zhang⁷, И. З. Мамедов¹, А. С. Чернов², Г. Б. Телегин², Ю. П. Рубцов², А. Г. Габиев², Р. Wu³, М. А. Масчан¹, А. В. Степанов⁷

¹ ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» Российской академии наук, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, Москва, Российская Федерация, 117997

³ Научно-исследовательский институт Скриппса, отделение молекулярной и клеточной биологии, Калифорния, США, 92037

⁴ Первый центральный госпиталь Тяньцзиня, Тяньцзинь, Китай, 300384

⁵ Нанькайский университет, Тяньцзинь, Китай, 300071

⁶ Научно-исследовательский институт Скриппса, отделение химии, Калифорния, США, 92037

⁷ Научно-исследовательский институт Скриппса, отделение интегративной структурной и вычислительной биологии, Калифорния, США, 92037

⁸ Эквивалентный вклад

***Контакты:** Дмитрий Васильевич Волков, ya.wolf.otl@yandex.ru

Введение. Для лечения онкогематологических заболеваний используют трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Существующие методы кондиционирования (элиминации клеток крови, включая злокачественные) пациентов перед ТГСК чаще всего включают химиотерапию и облучение. Они провоцируют тяжелые сопутствующие повреждения остальных тканей организма. Кроме того, пациенты с наследственными нарушениями системы репарации не могут получить такую терапию из-за ее генотоксичности. Более безопасные режимы кондиционирования, основанные на применении химио- и радиотерапевтических конъюгатов антитела

к антигену CD45, представленному практически на всех клетках крови, включая злокачественные, лишены указанных недостатков. Однако для полноценной элиминации опухолевых клеток необходимы терапевтические агенты на основе модифицированных химерным антигенным рецептором иммунных клеток, обладающие их цитотоксическим потенциалом.

Цель. Разработка CD45-специфичных CAR T-клеток и CAR NK-клеток для таргетного кондиционирования пациентов перед ТГСК и терапии онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы. Наряду со стандартными методами получения CAR T и CAR NK-клеток, использовали технологию CRISPR/Cas9. Для *in vivo* экспериментов иммунодефицитным мышам линии *NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{em1Smoc}* вводили опухолевые клетки Nalm-6 (CD19⁺) и THP-1 (CD45⁺), а также человеческие PBMC (CD45⁺).

Результаты. Для преодоления кросс-цитотоксичности, обусловленной наличием CD45 на поверхности иммунных клеток, в Т-клетках нокаутировали ген *PTPRC*, кодирующий CD45. Это не снизило жизнеспособность Т-клеток и не повлияло на их цитотоксическую активность *in vitro*. Анализ влияния нокаута на свойства CAR Т-клеток показал, что нокаутные по CD45 CD19-специфичные CAR Т-клетки (CD45^Δ CAR19 Т) элиминировали CD19-позитивные опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*, не уступая по эффективности CD45-позитивным CAR19 Т-клеткам. При создании нокаутных по CD45 специфичных к CD45 CAR Т-клеток (CD45^Δ CAR45 Т) выяснили, что в процессе их получения и экспансии необходимо добавлять ингибитор тирозиновых киназ дазатиниб. В результате *in vitro* экспериментов было показано, что CD45^Δ CAR45 Т-клетки эффективно лизируют опухолевые клетки широкого спектра онкогематологических заболеваний, а также CD45-позитивные Т-клетки и PBMC человека. CD45^Δ CAR45 NK-клетки, полученные

по схожему протоколу, также показали эффективную элиминацию CD45-позитивных Т-клеток и PBMC *in vitro*. На животных моделях было показано, что CD45^Δ CAR45 Т-клетки эффективно элиминировали как CD45-позитивные опухоли, так и человеческие PBMC, что подтверждает их потенциальную способность к лимфо- и миелоабляции, включая опухолевую, в условиях кондиционирования пациентов.

Заключение. Были получены устойчивые к кросс-цитотоксичности нокаутные по CD45 CD45-специфичные CAR Т и CAR NK-клетки. Их функциональная оценка показала, что разработанные иммунотерапевтические агенты эффективно элиминируют CD45-позитивные гемопоэтические клетки *in vitro* и *in vivo*, что делает их малотоксичной альтернативной терапией, сочетающей предварительную подготовку к ТГСК и лечение большинства онкогематологических заболеваний.

Ключевые слова: CD45-специфичные CAR Т-клетки, CD45-специфичные CAR NK-клетки, нокаут CD45, иммуноопосредованная лимфо- и миелоабляция, лейкемия.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант № 075-15-2024-536).

Разработка клеточных технологий на основе дендритных клеток

А. А. Мельникова*, Т. Ю. Мушкарina, Л. Ю. Гривцова

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, Российская Федерация, 249031

*Контакты: Анжелика Александровна Мельникова, angelik_melnikova@mail.ru

Введение. Основываясь на более высокой презентации антигена и активации Т-клеток, а также на создании простых условий культивирования *in vitro*, способствующих дифференцировке из моноцитов, дендритные клетки (ДК) активно изучаются как стратегия иммунотерапии онкологических заболеваний [1, 2]. Первые серии клинических испытаний вакцин на основе ДК, культивируемых в присутствии ГМ-КСФ и ИЛ-4 и нагруженных опухолевыми антигенами, проводились с участием пациентов с меланомой. Данный выбор обусловлен иммуногенностью этой опухоли, а также характеристиками общих опухолевых антигенов, таких как MART-1/Melan-A и gp100 [3]. Другие типы опухолей включали В-клеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, миелому, гепатоцеллюлярную карциному.

В настоящее время уделяется повышенное внимание новым технологиям, применяемым при разра-

ботке вакцин, нацеленных на ДК или использующих их для представления противоопухолевых антигенов, которые могут быть интегрированы в клиническую практику [4, 5].

Цель. Усовершенствование методики получения зрелых ДК из моноцитов периферической крови (МПК) человека.

Материалы и методы. Дендритные клетки получали культивированием МПК человека в условиях CO₂-инкубатора (370 °C, 5% CO₂) в полной питательной среде PRMI-1640, содержащей ГМ-КСФ и ИЛ-4. На 7-е сутки культивирования для праймирования ДК вносили опухоль-ассоциированные антигены, источником которых служил опухолевый лизат, полученный при последовательных циклах замораживания и оттаивания опухолевых клеток. После 2-часовой инкубации к

ДК для индукции дифференцировки добавляли фактор некроза опухоли α (TNF- α) и простагландин E2 (ПГЕ2). Морфологию клеток (форма, размер, приобретение адгезивных свойств) оценивали ежедневно с помощью инвертированного микроскопа.

Анализ иммунофенотипа клеток проводили на проточном цитофлуориметре FACS CANTO II, исследуя экспрессию следующих антигенов: CD14⁺, CD1a^{low}, CD83^{high}, HLA-DR^{high}, CD80^{high}, CD86^{high}, CCR7^{high}.

Результаты. Отработана методика культивирования и нагрузки ДК опухолевыми антигенами. Подобраны оптимальные условия культивирования. Ключевыми цитокинами являются ГМ-КСФ (конечная концентрация 80 нг/мл) и ИЛ-4 (конечная концентрация 10 нг/мл). Для полного созревания к незрелым ДК добавляли индукторы дифференцировки: TNF- α и ПГЕ2.

Заключение. Предложенный метод использования ДК, нагруженных опухолевыми антигенами, может стать новым направлением в противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: иммунотерапия, дендритные клетки, антигенпрезентирующие клетки, ДК-вакцины, опухоль-ассоциированные антигены.

Литература

1. Nizzoli G, Krietsch J, Weick A, et al. Human CD1c⁺ dendritic cells secrete high levels of IL-12 and potently prime cytotoxic T-cell responses. *Blood*. 2013;122:932–942. doi: 10.1182/blood-2013-04-495424.
2. Bachem A, Guttler S, Hartung E, et al. Superior antigen cross-presentation and XCR1 expression define human CD11c⁺CD141⁺ cells as homologues of mouse CD8⁺ dendritic cells. *J Exp Med*. 2010;207:1273–1281. doi: 10.1084/jem.20100348.
3. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med*. 1998;4:328–332. doi: 10.1038/nm0398-328.
4. Harari A, Graciotti M, Bassani-Sternberg M, Kandalaft LE. Antitumour dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):635–652. doi: 10.1038/s41573-020-0074-8.
5. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, et al. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;9:3176. doi: 10.3389/fimmu.2018.03176.

Интенсивная репликация онколитических вирусов в культурах клеток лимфом с транслокацией BCL2

Ф. Э. Бабаева^{1*}, А. В. Липатова², С. К. Кравченко^{1,3}, К. А. Сычевская², Д. В. Кочетков², П. М. Чумаков²

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта» Российской академии наук, ул. Вавилова, д. 32, Москва, Российская Федерация, 119991

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

***Контакты:** Фатима Эльшановна Бабаева, fatima-babayeva1990@yandex.ru

Введение. Онколитические вирусы, инфицируя опухолевые клетки хозяина, перепрограммируют их, что проявляется изменением секретома, изучение которого дает информацию о функционировании опухолей, в т. ч. лимфом, в условиях вирусного стресса и способствует разработке генетической молекулярной модели прогнозирования эффективности вирусного онколиза.

Цель. Оценка чувствительности и репликативной способности онколитических вирусов, выявление генов и сигнальных путей, влияющих на эффективность вирусной репликации, в ходе полнотранскриптомного секвенирования в краткосрочных лимфоидных культурах.

Материалы и методы. Репликативная способность оценивалась на 54 первичных краткосрочных лимфоидных культурах, которые были получены от пациентов с подтвержденным диагнозом В-клеточного лимфопролиферативного заболевания по от-

работанной методике. В работе использовались следующие штаммы: вирус Коксаки В5, штамм МКВ10 (ЖЭВ-14); вирус Коксаки В6, штамм МКВ11 (ЖЭВ-15); вирус Коксаки А7, штамм МКВ4 (ЖЭВ-8); вирус ЕСНО12, штамм Л0572 МКВ3 (ЖЭВ-7); вирус везикулярного стоматита, штамм Indiana, штамм полиовируса PV1S (Сэбин). Секвенирование транскриптома выполнено на платформе Illumina HiSeq. Исследование выполнено на 16 первичных краткосрочных лимфоидных культурах.

Результаты. Наиболее перспективны для дальнейшего изучения *in vivo* штаммы вирусов ЖЭВ-14, PV1S, ЕСНО-12, которые обладают наибольшей чувствительностью и репликативной способностью среди изученных непатогенных штаммов. Обнаружена связь между интенсивностью вирусной репликации PV1S ($p = 0,022$) и VSV-I ($p = 0,015$) в краткосрочных лимфоидных культурах и подтвержденной перестройкой гена BCL-2.

Причинами выраженной репликации полиовируса 1-го типа в случаях наличия перестройки гена BCL-2 может быть индукция одноименного антиапоптотического белка, что способствует накоплению критического количества вируса в долгоживущей клетке, а также подавление аутофагии [1].

Заключение. Особенности усиленной репликации PV1S и VSV-I в краткосрочных культурах клеток лимфом с подтвержденной перестройкой гена BCL-2 позволяет прогнозировать высокую эффективность

виротерапии при наличии данной генетической аномалии.

Ключевые слова: онколитические вирусы, сигнальные пути, иммунотерапия, лимфопролиферативные заболевания, непатогенные штаммы.

Литература

1. Marquez RT, Xu L. Bcl-2: Beclin 1 complex: multiple mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch. Am J Cancer Res. 2012; (2):214–221.

Клинический случай анти-CD19 CAR T-клеточной терапии у пациента с первично-рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза

К. А. Акежева*, О. А. Алешина, М. А. Моздон, А. В. Боголюбова, И. В. Гальцева, Г. М. Галстян, Л. А. Кузьмина, Л. Г. Горенкова, Е. Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

***Контакты:** Карина Амирбиевна Акежева, akezheva@list.ru

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с первично-рефрактерным течением характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями терапии. Терапия с использованием химерных антигенных рецепторов Т-клеток (анти-CD19 CAR-T) стала инновационным методом, показавшим значительные успехи в лечении пациентов с рефрактерными формами В-ОЛЛ.

Цель. Описать клинический случай пациента с первично-рефрактерным течением В-ОЛЛ, которому проведена анти-CD19 CAR-T-терапия и выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (аллотГСК) через 3 мес.

Материалы и методы. Пациент, 28 лет, госпитализирован с диагнозом ОЛЛ, В-II вариант. В дебюте заболевания по данным миелограммы бластные клетки составили 91,2 %. При дообследовании по данным цитогенетического исследования выявлены транслокация t(1;11), дериват хромосомы 21, дополнительные сигналы от локуса гена AML1/21q22, также по данным молекулярного исследования обнаружена мутация в гене KRAS. Пациенту проводилась терапия по протоколу ОЛЛ-2016m. На 36-й день терапии клинико-гематологическая ремиссия не достигнута: бластные клетки по данным миелограммы составили 24,6 %, минимальная остаточная болезнь (МОБ) 26,99 %. Продолжена терапия по протоколу ОЛЛ-2016m. У пациента после проведения 2-го курса индукции сохранялась длительная цитопения, в пунктате костного мозга по данным миелограммы на 70-й день терапии бластные клетки 2 %,

МОБ 5,73 %, по данным гистологического исследования трепанобиоптата отмечается интерстициальная инфильтрация CD19-позитивными бластными клетками, диагностировано первично-рефрактерное течение В-ОЛЛ. Учитывая резистентность к химиотерапии, было принято решение о проведении CAR T-терапии с последующей аллотГСК. Пациенту проведена лимфодеплеция по программе «флударабин + циклофосфамид», выполнена трансфузия анти-CD19 CAR T-клеток в дозе 2,5 млн кл/кг. Спустя месяц после введения CAR T-клеток по данным миелограммы бластные клетки составили 1,4 %, МОБ не выявляется. Подтверждена МОБ-негативная, клинико-гематологическая ремиссия заболевания. На +3-й месяц после CAR-T-терапии выполнена аллотГСК от гаплоидентичного донора.

Результаты. Спустя месяц после инфузии CAR T-клеток у пациента достигнута МОБ-негативная ремиссия. В настоящее время период наблюдения 5 мес. после проведения анти-CD19 CAR T-терапии, ремиссия сохраняется.

Заключение. Новые методы терапии, включая анти-CD19 CAR-T-терапию, позволяют достичь ремиссии у пациентов с первично-рефрактерным течением В-ОЛЛ, но для улучшения долгосрочных результатов требуется проведение аллотГСК.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, CAR T-терапия, первично-рефрактерное течение.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Клеточный состав костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Т. Ю. Мушкарina*, А. А. Мельникова, Ю. В. Гельм, Л. Ю. Гривцова

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, Российская Федерация, 249031

*Контакты: Татьяна Юрьевна Мушкарina, jeweltany@gmail.com

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой агрессивное гетерогенное заболевание с различными характеристиками в зависимости от генетических профилей, морфологии опухолевых клеток, клинической картины и ответа на проводимое лечение. Улучшение показателей выживаемости после лечения ДВКЛ в группах высокого риска по-прежнему остается одной из актуальных проблем в онкогематологии. Одно из решений этой задачи заключается в совершенствовании диагностики ДВКЛ, в частности более детальном изучении костномозговых изменений в условиях опухолевого роста. Показано участие микроокружения костного мозга в формировании благоприятной ниши для роста, пролиферации и выживания опухолевых В-клеток, а также в обеспечении их устойчивости к лекарственной терапии. Однако из-за вовлечения костного мозга лишь только у трети пациентов в научной литературе встречается крайне мало исследований особенностей иммуноморфологических параметров костномозгового кроветворения при развитии ДВКЛ.

Цель. Изучить особенности костномозгового гемопоэза в дебюте диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Выполнено исследование клеточного состава костного мозга 117 пациентов в дебюте ДВКЛ. Иммунологически в данной группе наличие клональных В-клеток не выявлено. С ранними стадиями (I–II) обследован 41 пациент, с позд-

ними стадиями (III–IV) — 76. Группой контроля служили аспираты 11 практически здоровых людей. Групповые данные сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни и t-критерия Стьюдента в программе «Statistica 10».

Результаты. При ДВКЛ без поражения костного мозга отмечено повышение процента бластных клеток ($0,62 \pm 0,38 \%$) и эозинофильных миелоцитов ($0,64 \pm 0,38 \%$) относительно нормальных значений ($0,27 \pm 0,14 \%$ и $0,33 \pm 0,28 \%$ соответственно, $p < 0,05$), а также снижение нормальных зрелых В-клеток ($13,3 \pm 6,5 \%$ — ДВКЛ и $20,2 \pm 5,3 \%$ — контроль, $p < 0,05$). Увеличение бластных клеток и эозинофильных миелоцитов выявлено уже на ранних стадиях ДВКЛ ($0,65 \pm 0,41 \%$ и $0,69 \pm 0,55 \%$ соответственно). При поздних стадиях наблюдается более низкий процент нормальных В-клеток в сравнении со значениями при ранних стадиях ($12,5 \pm 6,6 \%$ и $15,0 \pm 6,3 \%$ соответственно, $p < 0,05$).

Заключение. Костномозговой гемопоэз при ДВКЛ демонстрирует ряд особенностей: повышение пропорции бластных клеток и эозинофильных миелоцитов (выявляемое на ранних и поздних стадиях) и снижение уровня нормальных В-клеток. По мере увеличения опухолевого роста становится меньше нормальных В-клеток.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), костномозговой гемопоэз, иммуноморфологические параметры.

Эпигенетические механизмы нарушения функции p53-сигнальной цепи при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Е. Н. Воропаева^{1,2*}, М. И. Чуркина¹, В. Н. Максимов^{1,2}, Т. И. Поспелова¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

*Контакты: Елена Николаевна Воропаева, vena.81@mail.ru

Введение. Мутации/делеции TP53 служат маркерами неблагоприятного прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и связаны с резистентностью опухоли к лечению. Отдельного внимания требуют случаи ДВККЛ, не отвечающие на стандартную терапию, при которых аберрации в данном гене не обнаруживаются. Они могут быть связаны с нарушениями других участников p53-сигнальной цепи: известно, что белок p53 опосредует эффект противоопухолевой терапии за счет miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, уровень которых при лимфомах снижен.

Цель. Изучить частоту, сочетанность и клиническое значение метилирования генов p53-чувствительных онкосупрессорных микроРНК *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* и *MIR-34B/C* в опухолевой ткани больных ДВККЛ, а также его связь с мутациями *TP53*.

Материалы и методы. Проанализировано 136 образцов ДНК из опухолевой ткани пациентов с ВККЛ и 11 образцов — больных реактивным лимфаденитом. Выявление мутаций гена *TP53* проводили методом прямого секвенирования по Сенгеру, статус метилирования генов микроРНК оценивали методами метил-специфичной ПЦР и метил-чувствительного анализа кривых плавления высокого разрешения.

Результаты. Частоты метилирования *MIR-129-2*, *MIR-203*, *MIR-34A* и *MIR-34B/C* и мутаций *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ составили 65%, 66%, 23%, 55% и 21% соответственно. Метилирование генов микроРНК носило опухолеспецифичный характер и в подавляющем большинстве образцов лимфомы было сочетанным ($p < 0,05$ и $q < 0,05$): в 15/136 (11,1 %) случаев имело место метилирование всех четырех,

в 60/136 (44,1 %) — трех и в 33/136 (24,3 %) — двух из проанализированных генов. При этом метилирование анализируемых генов микроРНК и мутации в гене *TP53* в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ являлись независимыми событиями ($p > 0,05$).

Анализ показал большую частоту выявления метилирования гена *MIR-34A* у больных старше 60 лет (55 vs 30,2 %, $p = 0,051$). Метилирование *MIR-34A* также было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, согласно Международному прогностическому индексу ($p = 0,002$). В данной подгруппе имела место тенденция к снижению частоты достижения ремиссии ($p = 0,060$) после первой линии терапии. Метилирование *MIR-34B/C* ($p = 0,026$) и *MIR-203* ($p = 0,011$) было ассоциировано с высокой пролиферативной активностью опухоли. В образцах с сочетанным метилированием *MIR-34B/C* и *MIR-203* уровень экспрессии Ki67 70 % и более опухолевых клеток — в 1,8 раза чаще ($p = 0,023$), чем в случаях с отсутствием такового.

Заключение. Абберрантное метилирование изучаемых генов микроРНК — опухолеспецифичное, частое и сочетанное явление при ДВККЛ, может служить независимой от мутаций в гене *TP53* причиной снижения экспрессии miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, имеет потенциальное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение и требует дальнейшего изучения в качестве мишени для таргетного лечения лимфомы.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, ген *TP53*, мутации, микроРНК, метилирование

Источник финансирования. Грант РНФ № 22-25-00222, Госзадание № FWNР-2024-0004.

Маркер EZH2 как фактор прогноза течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы

**Е. В. Ванеева*, В. А. Росин, Д. А. Дьяконов, Н. В. Логинова,
О. Г. Жижина, С. В. Самарина, Г. И. Целоусов**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России,
ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

***Контакты:** Елена Викторовна Ванеева, vaneeva@niigpk.ru

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — один из наиболее распространенных типов агрессивных лимфоидных неоплазий. ДВКЛ относят к заболеваниям «первой и последней победы», при которых необходимо получение максимально полного ответа после проведения терапии первой линии, т. к. лечение рецидивирующих/рефрактерных форм остается трудной и малоэффективной задачей. Достижение успеха невозможно без адекватной оценки прогноза заболевания в его дебюте. К сожалению, существующие клинико-лабораторные прогностические модели далеко не всегда эффективны. Поэтому поиск новых факторов прогноза течения заболевания является актуальным.

К одному из потенциальных биологических маркеров при ДВКЛ относят метилтрансферазу EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), которая представляет собой каталитическую субъединицу репрессивного комплекса Polycomb 2. Функциональная особенность белка состоит в эпигенетическом угнетении транскрипции множества генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза иммунных клеток.

Соматические мутации в гене EZH2 (Y646) определяются в 22 % случаев ДВКЛ и связаны с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Данные литературы по прогностической значимости белка EZH2 представлены в небольшом количестве, результаты опубликованных работ достаточно противоречивы.

Цель. Оценка связи экспрессии белка EZH2 с прогнозом течения ДВКЛ.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты опухолевой ткани от 62 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Все больные получали химиотерапию первой линии R-CHOP. Период наблюдения — 62 мес. Оценка экспрессии EZH2 проводили путем подсчета относительного количества позитивных к белку опухолевых клеток в гистологических срезах с использованием иммуногистохимического и морфометрического методов. Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость оценивали по методу Каплана—Мейера (log-rank test). Пороговое значение составило 64 % EZH2-позитивных опухолевых клеток. Пациентов разделили на группы с низким (< 64 %; $n = 38$) и высоким (≥ 64 %; $n = 24$) содержанием белка.

Результаты. У пациентов с высоким уровнем EZH2-позитивных опухолевых клеток (≥ 64 %) ОВ соответствовала 37,5 % (медиана — 37 мес.) по сравнению с 76,3 % (медиана не достигнута) у пациентов с низким содержанием белка ($p = 0,03$). У обследованных с надпороговым содержанием EZH2-экспрессирующих клеток риск летального исхода был выше в 3,2 раза ($p = 0,007$). Результаты исследования в отношении БПВ не достигли статистической значимости ($p = 0,123$).

Заключение. Высокое количество EZH2-позитивных клеток в биоптатах опухолевой ткани связано с низкой ОВ пациентов с ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), EZH2, прогноз.

Применение режима R-DA-EPOCH в первой линии терапии больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой промежуточного и высокого риска

**С. Ф. Рамазанова*, А. А. Семенова, О. Ю. Баранова, Д. Н. Тупицына,
А. В. Аракелян, М. Ю. Кичигина, В. О. Шпирко, У. Г. Кошкина, Г. С. Тумян**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

***Контакты:** Сельми Фаиковна Рамазанова, selya.ramazanovabk@bk.ru

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) характеризуется агрессивным течением и разнообразием клинических проявлений, отражающих молекулярную гетерогенность опухоли. Международные прогностические шкалы IPI (International Prognostic Index) и aaIPI (age adjusted International Prognostic Index) позволяют стратифицировать больных ДВКЛ на разные группы риска раннего прогрессирования. В настоящее время стандартом первой линии терапии ДВКЛ служит режим R-СНОР, однако эффективность его в группе высокого риска не превышает 50 %.

Цель. Представить собственный опыт применения режима R-DA-EPOCH в первой линии терапии больных ДВКЛ промежуточного и высокого риска.

Материалы и методы. С 2020 г. по 2024 г. в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России лечение по программе R-DA-EPOCH получили 35 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВКЛ промежуточного и высокого риска. В исследование включено 22 женщины и 13 мужчин, медиана возраста составила 40 лет. В дебюте заболевания 31 (89 %) больной имел плохой соматический статус (ECOG > 2), симптомы интоксикации отмечены у 17 (49 %). Большинство пациентов (80 %) имели IV стадию заболевания, у 20 (57 %) — определялись массивные опухолевые поражения (bulky). У 17 (49 %) пациентов установлен GCB-подтип ДВКЛ, у 11 (34 %) — non-GCB-подтип, у 4 — уточнить вариант не удалось, у 2 — речь шла о богатой Т-лимфоцитами ДВКЛ. Сочетанная экспрессия белков MYC и BCL-2 (double-expressor lymphoma) диагностирована в 4 случаях. В соответствии с aaIPI, 18 (51 %) больных составляли группу

промежуточного риска и 17 (49 %) — высокого риска. 9 пациентов имели высокий риск поражения ЦНС (4–6 баллов по шкале CNS-IPI).

Результаты. Из 27 случаев, в которых с целью промежуточной оценки эффекта проводили ПЭТ/КТ, полный метаболический ответ был достигнут у 19 (70 %) больных, частичный — у 6 (22 %). Следует отметить, что преимущество данного режима состоит в коротком пребывании в стационаре и приемлемом профиле токсичности: у 4 (11 %) больных диагностирована пневмония, у 7 (20 %) наблюдалась органная токсичность (неврологическая, печеночная), у 1 — снижение фракции выброса левого желудочка до 40 %, что потребовало отмены антрациклинов. В период наблюдения от 4 до 41 мес. у 4 пациентов выявлено прогрессирование или рецидив ДВКЛ, 3 пациента умерли через 4, 12 и 24 мес. от начала терапии. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 82 %, общая выживаемость (ОВ) — 80 %. Установлено достоверное ухудшение показателей ВБП при non-GCB варианте (59 % vs 100 % соответственно, $p = 0,03$), а также при наличии симптомов интоксикации (64 % vs 100 % соответственно, $p = 0,04$). Показатели 2-летней ВБП в группе высокого риска составили 71 %, промежуточного риска — 90 % ($p = 0,1$).

Заключение. В сравнении с историческим контролем применение режима R-DA-EPOCH демонстрирует улучшение ВБП и ОВ в группе больных ДВКЛ промежуточного и высокого риска (90 % при aaIPI = 2, 71 % при aaIPI = 3).

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, международный прогностический индекс, высокий риск.

Молекулярно-адаптированная терапия впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы

М. А. Мингалимов^{1,2*}, Е. А. Барях^{1,2,3}, А. В. Мисюрин⁴, Л. А. Кесаева⁵, А. С. Мкртчян⁵, Е. Н. Мисюрина^{1,2}, С. С. Зборовский⁵, Т. Н. Толстых^{1,2}, М. С. Орлова², Т. С. Чуднова^{1,2}, Д. Д. Иванова^{1,2}, О. Л. Кочнева¹, Е. Н. Зотина^{1,2}, А. Б. Макешова^{1,2}, Г. Д. Герасимов¹, Е. И. Желнова^{1,2}, С. С. Андреев¹, К. В. Яцков¹, И. В. Самсонова¹, М. А. Лысенко¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

⁴ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук, ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

⁵ ООО «ГеноТехнология», ул. Профсоюзная, д. 104, Москва, Российская Федерация, 117485

***Контакты:** Марат Альбертович Мингалимов, mingalimovm@yandex.ru

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — генетически гетерогенная группа лимфоидных опухолей. Одним из решений проблемы первой линии лечения ДВКЛ представляется биологически ориентированная терапия согласно классификации LymphGen.

Цель. Изучить эффективность и безопасность персонализированной генотип-направленной терапии (R-CHOP-X) впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы. В клиническое исследование включено 30 пациентов. Дизайн исследования — одноцентровое проспективное интервенционное. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, протокол был одобрен Локальным этическим комитетом. Для идентификации генотипа согласно геномной классификации LymphGen проводили FISH-исследование и таргетное секвенирование по Сэнгеру. Медиана возраста составила 60 лет. В группу высокого риска прогрессирования по международному прогностиче-

скому индексу (3–5 баллов) были отнесены 23 (77 %) пациента. Выявляемость генотипов была следующей: MCD — 7 %, N1 — 24 %, BN2 — 7 %, EZB — 16 %, ST2 — 7 % и NOS — 39 % (табл. 1).

Результаты. Анализ полученных результатов исследования проведен по состоянию на 14.11.2024 г. Клинические исходы пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ при проведении протокола R-CHOP-X (рис. 1): среди завершивших терапию ($n = 23$) полный метаболический ответ составил 100 %; у больных в процессе терапии ($n = 7$) общий уровень ответа равен 100 % (табл. 2). Значения однолетней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования составили 100 % (рис. 2, 3). Гематотоксичность оценивали в зависимости от количества циклов (144 цикла): нейтропения III/IV степени была выявлена в 7 % циклов, анемия III/IV степени и тромбоцитопения III/IV степени — в 1,4 % и 3,5 % циклов соответственно. Негематологическая токсичность была, как правило, не более I–II степени.

Таблица 1. Суммарная характеристика пациентов ($n = 30$)

Показатели	Число пациентов, n (%)
Возраст, медиана (диапазон), лет	60 (38–78)
Общее состояние по шкале ECOG	
≥ 2 баллов	19 (63)
Пол	
Мужчина	12 (43)
МПИ	
3–5	23 (77)
Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014)	
II	11 (37)
III–IV	19 (63)
Иммуновариант	
GCB	10 (33)
nonGCB	20 (67)
Ко-экспрессия c-MYC/BCL2	1 (3)
«Single-hit»	2 (7)
LymphGen	
MCD	2 (7)
N1	6 (20)
BN2	2 (7)
EZB	5 (16)
A53	0 (0)
ST2	2 (7)
NOS	13 (43)

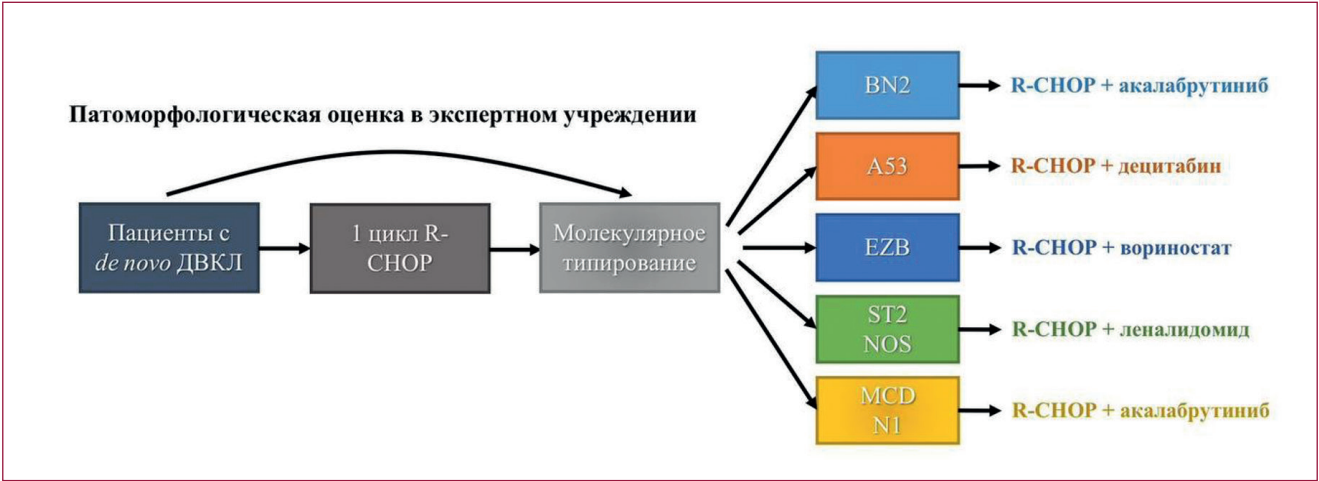


Рис. 1. Протокол противоопухолевой терапии

Таблица 2. Исходы пациентов с ДВКЛ

Исход	Завершили терапию (n = 23)	В процессе терапии (n = 7)
Уровень общего ответа, n (%)	23 (100)	7 (100)
Полный ответ, n (%)	23 (100)	6 (86)
Частичный ответ, n (%)	—	1 (14)

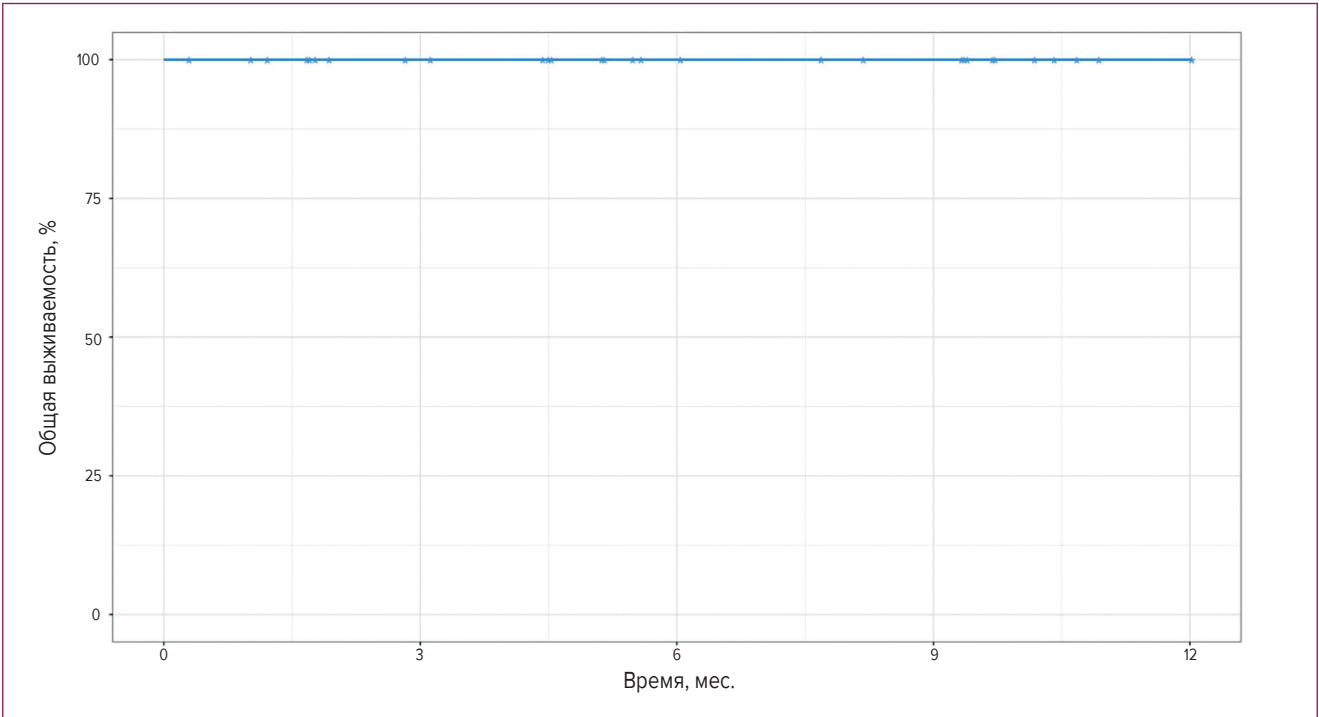


Рис. 2. Однолетняя общая выживаемость (n = 30)

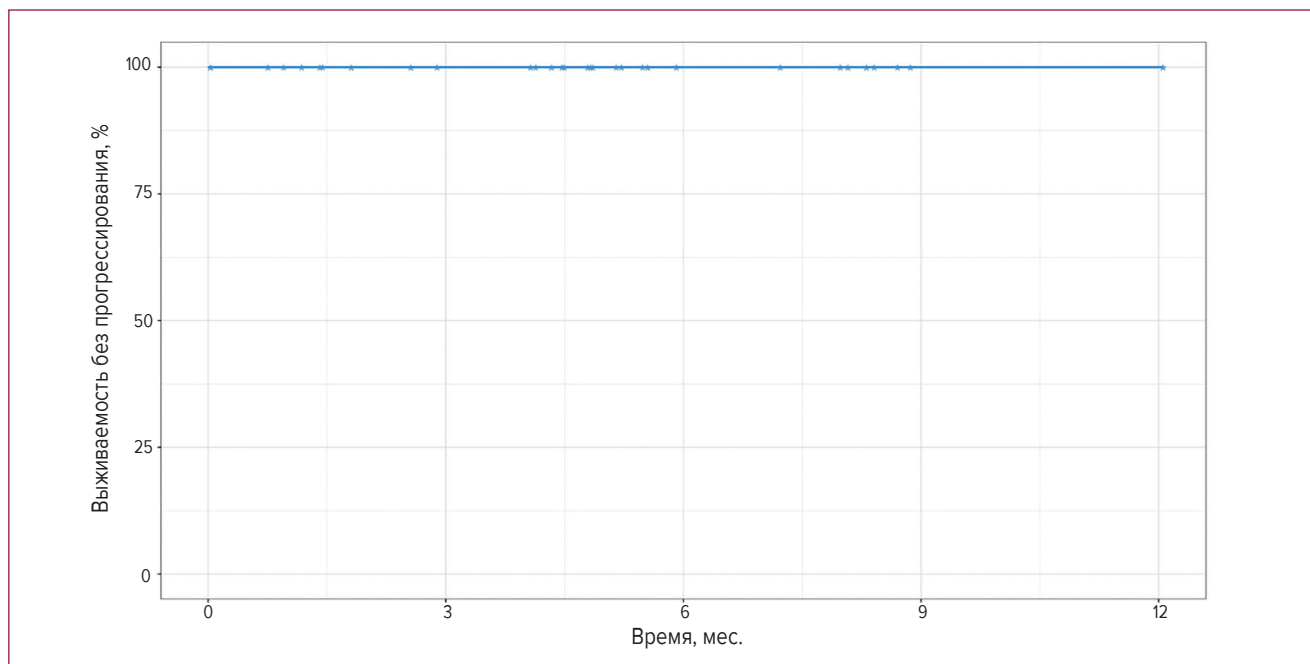


Рис. 3. Однолетняя выживаемость без прогрессирования ($n = 30$)

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значительный потенциал нового подхода, который характеризуется высокой клинической эффективностью при относительно низкой токсичности.

Ключевые слова: персонализированная терапия, генотипирование, LymphGen, реальная клиническая практика.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках гранта №1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

Применение полатузумаба в первой линии терапии у пациента с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции

Н.В. Персиянова*, О.Д. Сердюк

¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, г. Краснодар, Российская Федерация, 350040

***Контакты:** Наталья Валерьевна Персиянова, persiyanova.n.v@mail.ru

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) занимает лидирующее место среди лимфопролиферативных заболеваний. Риск развития ДВККЛ значительно выше среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями, с серопозитивным вирусом гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Проблема достижения оптимального ответа в первой линии терапии, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, остается очень актуальной. Внедрение препарата полатузумаба в первую линию лечения ДВККЛ дает возможность увеличения терапевтического окна с меньшей токсичностью для здоро-

вых клеток в отличие от традиционной химиотерапии.

Цель. Описание опыта применения препарата полатузумаба в первой линии терапии ДВККЛ у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В условиях круглосуточного стационара отделения гематологии пациент с ВИЧ-инфекцией получил индукционную терапию по схеме Pola-R-CHP: полатузумаб (Pola) 1,8 мг/кг в/в в 1-й день + ритуксимаб (R) 375 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид (C) 750 мг/м² в/в в 1-й день + док-

сорубицин (Н) 50 мг/м² в 1-й день, преднизолон (Р) 100 мг в/в в 1–5-й дни в 1–6-й цикл (цикл 21 день). В 7–8-й цикл ритуксимаб 375 мг/м² в/в в 1-й день (цикл 21 день).

Результаты. Пациент Б., 1980 г. р. Диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB-тип. Генерализованный процесс с поражением лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы, легких, плевры, желудка, печени, тонкого и толстого кишечника, брюшины, мягких тканей туловища. Специфическое поражение сердца? Специфическое поражение почек?

Сопутствующий диагноз: В21, ВИЧ-инфекция IVB ст. Стадия вторичных заболеваний. Антиретровирусная терапия с августа 2024 г.

С 12.09.2024 г. проведена предфаза преднизолоном. С 23.09.2024 г. на системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме Pola-R-CHP: проведено 3 курса. По данным компьютерной томографии (КТ) от 20.11.2024 г.: выраженная положительная динамика конгломератного опухолевого процесса шейно-околоключичной области справа, интраторакальной и тазово-абдоминальной, паховой метастатической лимфаденопатии, а также лимфогенного канцероматоза легких. Уменьшение метастатического очага в левой доле печени, уменьшение кистозного образования брю-

шины слева. Регресс диффузной инфильтрации брыжейки тощей кишки.

Проведено еще 3 курса ПХТ по схеме Pola-R-CHP. Запланировано проведение контрольной позитронно-эмиссионной томографии с последующим проведением 2 циклов монотерапии ритуксимабом.

Заключение. 1. Препарат полатузумаб в комбинации с R-CHP эффективен в первой линии терапии у пациентов с генерализованными формами ДВКЛ и ВИЧ-инфекцией и имеет хорошую переносимость.

2. Препарат полатузумаб в комбинации с R-CHP может применяться в условиях специализированного гематологического стационара лечебного учреждения III уровня. Монотерапия ритуксимабом может проводиться в условиях специализированного дневного стационара с сохранением социальной активности пациента.

3. Терапия препаратом полатузумабом в комбинации с R-CHP дает возможность достижения более глубокого ответа и длительной ремиссии.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ВИЧ-инфекция, первая линия терапии, оптимальный ответ, полатузумаб.

Прогностическое значение промежуточной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой на протоколе R-DA-EPOCH

Я. К. Мангасарова, Р. Р. Абдурашидова*, Е. Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

***Контакты:** Руниза Равильевна Абдурашидова, runiza.abdurashidova@yandex.ru

Введение. При первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ПМБКЛ) терапия R-DA-EPOCH № 6 позволяет достигнуть полной ремиссии (ПР) более чем у 90 % больных [1]. В исследовании IELSG было показано, что ПР, подтвержденная позитронно-эмиссионной компьютерной томографией (ПЭТ), служит надежным предиктором прогноза ($p < 0,0001$) [2]. Однако в случае констатации резистентности/рецидива (р/р) ПМБКЛ прогноз для жизни крайне неблагоприятный [3]. В литературе ограниченный объем данных о роли промежуточной ПЭТ в выявлении группы больных с высоким риском р/р.

Цель. Определить прогностическую ценность результатов промежуточной ПЭТ у больных ПМБКЛ на протоколе R-DA-EPOCH.

Материалы и методы. Анализ выполнен для 154 больных, включенных в одноцентровое проспек-

тивное исследование «Ответ-адаптированная терапия ПМБКЛ». Пациенты получали терапию по программе R-DA-EPOCH в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2012–2023 гг., в случае отсутствия ПР после 6 циклов больным проводилась терапия R-DHAP и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови [4]. Всем больным была выполнена ПЭТ на момент окончания индукционной терапии: 151 (98,1 %) пациенту после 6 циклов R-DA-EPOCH и 3 (1,9 %) — после 4 циклов. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Оценку результатов ПЭТ проводили согласно шкале Deauville (DS) [5]. Анализ выживаемости был выполнен с помощью метода Каплана—Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса. Общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ; БПВ) рассчитывалась как время от установки диагноза до смерти от любой причины и прогрессии соответственно. Длительность жизни в расчетах бессобытийной выживаемости (БСВ) была

определена как время от начала химиотерапии до рецидива, прогрессии, смены противоопухолевой терапии и смерти от любой причины.

Результаты. Уровень метаболической активности (SUVmax) в дебюте (см. рис. 1) не оказал влияния на прогноз ($p > 0,05$). ПР была достигнута после 2, 4 и

6 циклов терапии у 30,8 % (16/52), 52,8 % (38/72) и 78,1 % (118/151) больных соответственно (см. рис. 1). Больные с DS5 после 4 циклов имели более низкую 3-летнюю БСВ ($p = 0,00022$) (рис. 2, А), на ОВ и БПВ указанный маркер не оказал влияния (рис. 2, Б). Больные с DS5 после 6 курсов имели более низкую 3-летнюю ОВ ($p < 0,0001$) и БПВ ($p < 0,0001$) (рис. 2, В, Г).

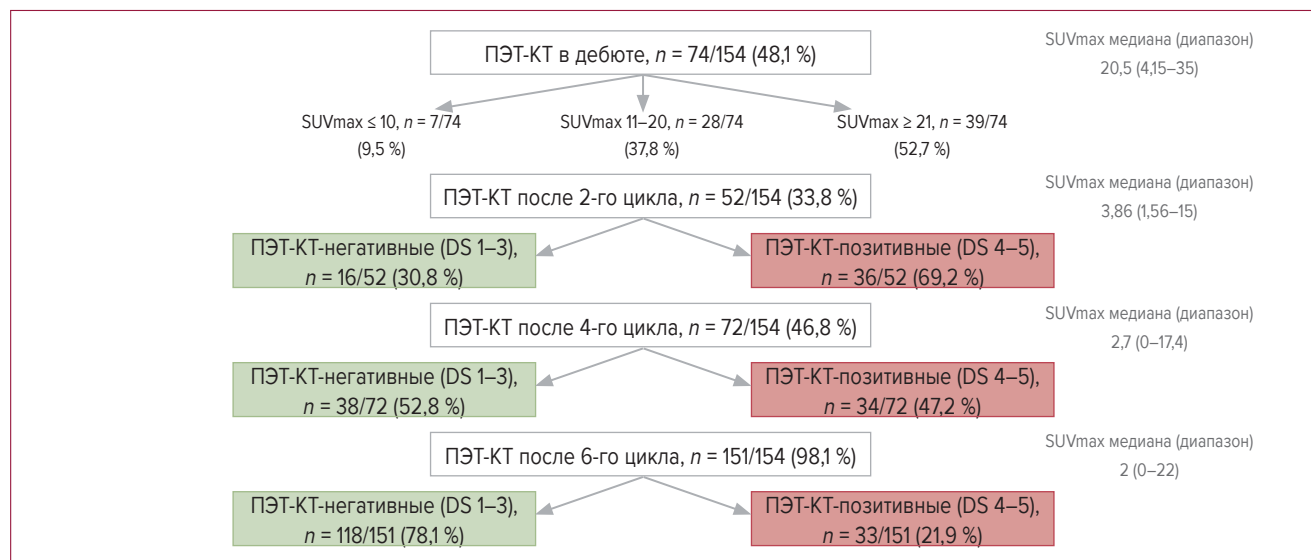


Рис. 1. Дизайн исследования

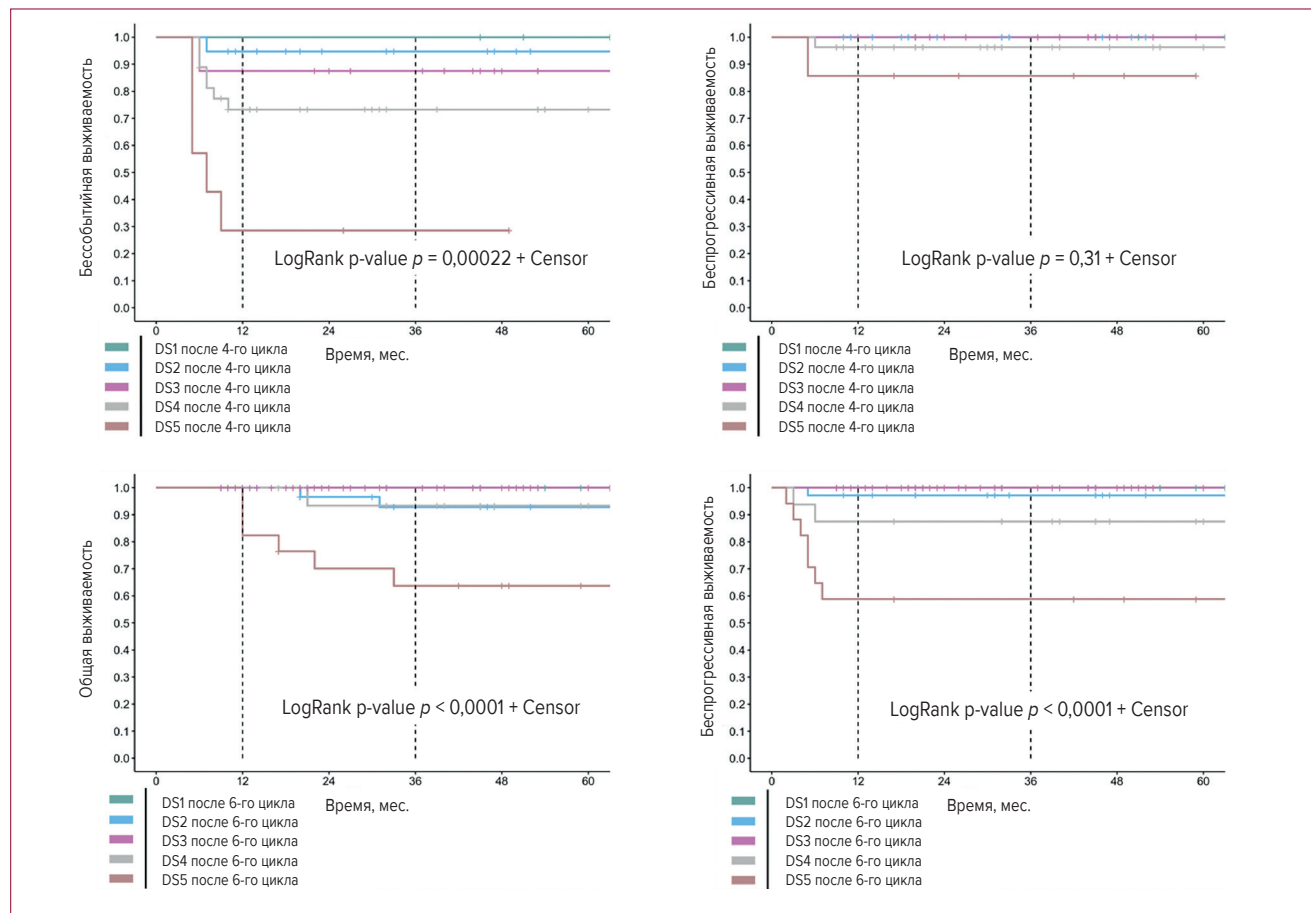


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от результатов ПЭТ

Заключение. ПЭТ-позитивные после 4 циклов больные имеют худший прогноз ($p < 0,05$), проведение еще 2 циклов не во всех случаях нивелирует этот показатель. Однако вопрос о ранней смене терапии ввиду большого процента ложноположительных результатов сложен и должен рассматриваться индивидуально в группе пациентов с DS5.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, R-DA-EPOCH-21, ПЭТ-КТ.

Литература

1. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *New England*

Journal of Medicine. 2013;368(15):1408–1416. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.

2. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1769–1775. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524.

3. Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. *Ann Lymphoma*. 2022;6:13. DOI: 10.21037/aol-22-13.

4. Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А. У. и др. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024;17(4):335–346. doi:10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.

5. Meignan M, Barrington S, Itti E, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan;55(1):31–7. doi: 10.3109/10428194.2013.802784.

Результаты терапии рецидивирующей/рефрактерной первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы

А. В. Аракелян^{1,2*}, Г. С. Тумян¹, А. А. Семенова¹, М. Ю. Кичигина¹, И. З. Заводнова¹, Д. Н. Тупицына¹, Е. В. Парамонова¹, А. С. Антипова¹, В. О. Шпирко¹, Ю. И. Ключагина^{1,2}, С. Ф. Рамазанова¹, У. Г. Кошкина¹, И. С. Монин¹, Н. М. Никифорова¹, Г. Д. Петрова¹, О. П. Трофимова¹, А. С. Субботин¹, М. А. Сенченко¹, В. Ю. Кирсанов²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

***Контакты:** Арман Вачаканович Аракелян, arman.ru95@gmail.com

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — это агрессивная экстранодальная лимфоидная опухоль, происходящая из В-клеток мозгового слоя тимуса. Она характеризуется хорошим ответом на первую линию терапии и крайне неблагоприятным течением заболевания при развитии рецидива или первичной рефрактерности (р/р).

Цель. Представить собственный опыт терапии больных с р/р ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование вошло 26 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые получали терапию в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2010 по 2024 г. Медиана возраста составила 33 года (20–48 лет), большинство пациентов — женщины (81 %). Все расчеты выполнялись в объединенной группе ($n = 26$), включавшей пациентов как с первично-рефрактерным течением ПМВКЛ ($n = 21$), так и с рецидивами опухоли ($n = 5$). Рефрактерность подтверждалась прогрессированием ПМВКЛ в сроки менее 6 мес. от даты окончания первой программы терапии. Терапию при р/р ПМВКЛ проводили по схемам R-DHAP, R-ICE, R-BeGeV, R-B. У 24 из 26 больных «salvage»-программы второй и последующих линий усилены добавлением препаратов из группы ингибиторов иммунных контрольных

точек (CPI) либо брентуксимаба ведотина (BV). CPI получили 11 (42 %) пациентов, CPI + BV — 13 (50 %).

Результаты. При медиане наблюдения 28 мес. 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 42 % (медиана 14 мес.), а 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 74 % (медиана не достигнута). Лучевая терапия (ЛТ) применена у 11 (42 %) больных. 3-летняя ВБП в группе пациентов с ЛТ составила 73 %, ОВ — 100 %; в группе без ЛТ — 20 % и 56 % соответственно. АутоТГСК проведена у 12 (46 %) пациентов. В группе с аутоТГСК 3-летняя ОВ составила 100 %, а в группе без таковой — 51 %.

Заключение. Добавление комбинации новых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек ± брентуксимаб ведотин, к «salvage»-режимам второй и последующих линий терапии позволяет преодолеть рефрактерность опухоли.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, рецидив, рефрактерное течение, иммунохимиотерапия, лучевая терапия, аутоТГСК.

Междисциплинарный подход в терапии критических состояний у пациентки с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в перипартальном периоде

**В. С. Морозов^{1*}, Э. А. Макунина¹, Е. А. Мамаева¹, Л. С.-М. Джуманьязова¹,
А. С. Пирожникова¹, Н. Г. Чернова^{1,2}**

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, п. Коммунарка, Москва, Российская Федерация, 142770

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

***Контакты:** Вадим Сергеевич Морозов, vadim-morozovtr@mail.ru

Введение. Лимфома — четвертое по частоте злокачественное новообразование у беременных. Каждой третьей беременной с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВККЛ) потребовалась многокомпонентная терапия в отделении реанимации.

Цель. Представить клинический случай лечения ПМВККЛ, осложнившейся жизнеугрожающим состоянием, у пациентки в перипартальном периоде.

Клинический случай. Пациентка 35 лет с подозрением на лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ) 07.12.2023 г. поступила в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» из ГКБ им. С. С. Юдина, куда была доставлена 05.12.2023 г. на 37-й неделе гестации с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). По данным КТ органов грудной клетки выявлено образование средостения размерами 200 × 150 мм (рис. 1), сдавливающее трахею и левый главный бронх, массивный левосторонний гидроторакс, гидроперикард. Выполнено экстренное оперативное родоразрешение, родился доношенный мальчик, 8/9 баллов по шкале Апгар.

Интраоперационно выполнена биопсия образования. На фоне прогрессирующей ОДН произошла остановка сердечной деятельности, потребовался перевод на искусственную вентиляцию легких, проведение вазопрессорной, заместительной почечной терапии (ЗПТ), применение венозно-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО). В связи с подозрением на ЛПЗ начата предфаза преднизолоном.

На момент перевода состояние пациентки крайне тяжелое, диагностирован септический шок, тромбоз верхней полой вены. На 3-й день предфазы развился синдром лизиса опухоли, потребовавший проведения ЗПТ. На фоне интенсивной терапии отмечалась положительная динамика: снижение доз вазопрессорных препаратов, регресс инфекционных осложнений, разрешение ОДН (экстубация 15.12.2023 г.), правожелудочковой недостаточности (остановка ВА ЭКМО 11.12.2023 г.). На 7-й день предфазы по данным КТ уменьшение размеров образования до 120 × 80 мм.

После морфологической верификации диагноза ПМВККЛ, учитывая тяжесть состояния пациентки, ранний послеродовой период, принято решение

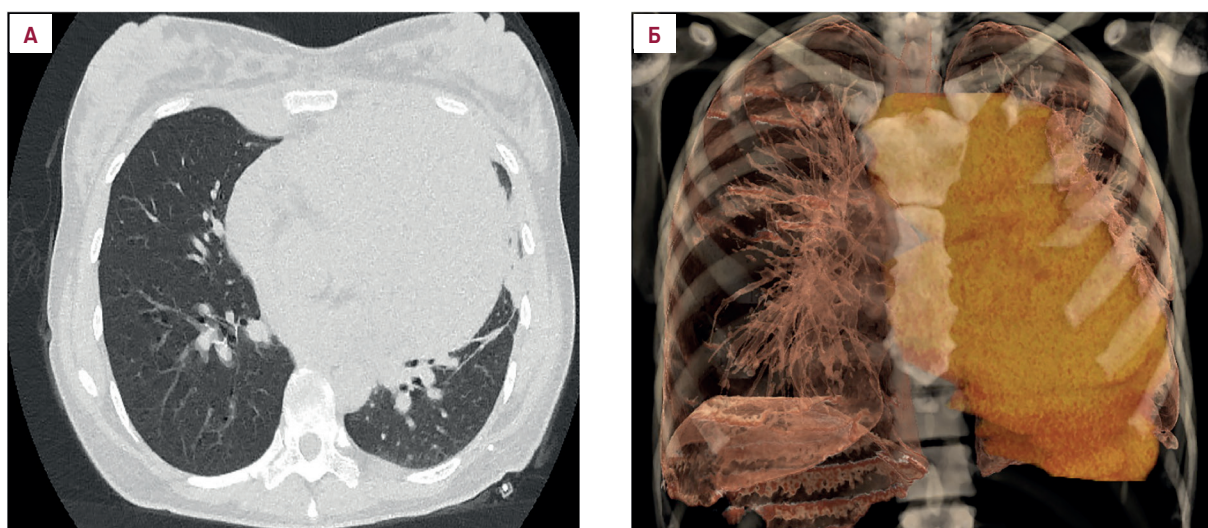


Рис. 1. КТ-картина образования средостения (05.12.2023 г.): (А) фронтальная проекция; (Б) 3D-модель

о проведении курса по схеме R-CHOP. В условиях отделения реанимации на фоне продолжающейся вазопрессорной, антикоагулянтной, антибактериальной терапии проведен 1 курс. 27.12.2023 г. в стабильном состоянии пациентка переведена в отделение гематологии. Далее, с 05.01.2024 г. проведено 6 курсов R-DA-EPOCH. После 4 курсов констатирована ПЭТ-негативная ремиссия (размеры образования 112 × 64 мм, по шкале Deauville 3). После 6 курсов проведена локальная лучевая терапия на область остаточного образования в СОД 36 Гр.

Заключение. Совместная работа акушерской, реанимационной и гематологической служб позволила сохранить две жизни, добиться глубокого противоопухолевого ответа, преодолеть критические осложнения, связанные с распространенным ростом ПМВКЛ.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, венозно-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО), беременность.

Лимфопролиферативные заболевания с экстранодальным поражением органов головы и шеи и тактика ведения пациентов в urgentных ситуациях у данной когорты пациентов

Ф. Ш. Камолова*

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 111123

*Контакты: Фазилатхон Шарабиддиновна Камолова, Fazilatdr@yandex.ru

Введение. Клиническая картина лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) с поражением органов головы и шеи очень разнообразна, что представляется немаловажным фактором, усложняющим диагностическую тактику у данной категории больных. Поражается любая область головы и шеи, включая орбиту, полость носа и околоносовые пазухи, кольцо Вальдейера, слюнные железы, щитовидную железу, верхнюю или нижнюю челюсть, полость рта, а также лимфоузлы шеи. Частота экстранодального поражения при неходжкинской лимфоме (НХЛ) составляет до 30 %, а при лимфоме Ходжкина (ЛХ) — 5 % [1, 2]. Кольцо Вальдейера — наиболее частый анатомический участок экстранодальной лимфомы в этой области (35–65 % от всех лимфом головы и шеи) [3].

Учитывая анатомическое строение органов головы и шеи, агрессивный рост опухолевого процесса способствует резкому нарушению дыхания, питания, зрительной и речевой функции. Диагностика и тактика ведения данной группы пациентов остается мультидисциплинарной проблемой. Зачастую тип лимфомы сложно установить сразу, что приводит к многочисленным повторным биопсиям, чтобы получить качественный образец.

Цель. Улучшить результаты лечения больных ЛПЗ с поражением органов головы и шеи путем оптимизации диагностики.

Материалы и методы. Проведен анализ комплексного обследования и лечения у 174 пациентов с ЛПЗ с поражением органов головы и шеи, наблю-

давшихся и получавших лечение в НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина за 20-летний период [4].

Результаты. По данным нашего исследования, поражение экстранодального очага выявлено в 50,5 % (88/174) случаев: у 8,8 % (4/45) пациентов с ЛХ, у 65,1 % (84/129) пациентов с НХЛ.

Наиболее часто (в 19,3 % случаев) лимфома поражала область ротоглотки, включающую небные миндалины (в 19 случаях), корень языка, язычную валлекулу, боковую стенку глотки (в 2 случаях), околоушную слюнную железу (в 12 случаях), орбиту (в 9 случаях), полость носа (в 8 случаях), пазухи носа (в 9 случаях), слизистую верхнечелюстной пазухи (в 7 случаях), щитовидную железу (в 6 случаях), кровные ткани головы и шеи (в 3 случаях), в единичных случаях — решетчатый лабиринт, носослезный канал, носоглотку, слизистую оболочку дна полости рта, десну нижней челюсти.

В нашем исследовании в 95,5 % (43/45) случаев клиническая картина ЛХ характеризуется поражением лимфатических узлов шеи различных уровней и более редким вовлечением экстранодальных органов и тканей по сравнению с НХЛ. Для НХЛ более свойственны формирования массивных (bulky) поражений, приводящих к urgentным состояниям.

Из всей исследуемой группы у 54 (31,0 %) пациентов были показания к началу предфазного лечения. В качестве предфазной терапии была применена комбинация циклофосфида и дексаметазона.

Диагностика ЛПЗ с поражением органов головы и шеи требует некоторой индивидуализации.

Нами разработан алгоритм диагностики: пациенту с подозрением на лимфому с поражением органов головы и шеи выполняется биопсия с цитологическим исследованием отпечатков биоптата опухоли из доступного опухолевого очага.

Определения принадлежности опухоли: гемобластозы или солидное образование. При верификации лимфомы (по результатам цитологии) должно быть принято решение о начале предфазной терапии в ургентной ситуации. Выбор тактики зависит от распространенности опухолевого процесса и скорости прогрессирования. При массивном опухолевом поражении и отсутствии временного ресурса необходимо начать предфазную терапию в ургентной ситуации. При небольшой опухолевой нагрузке пациент в плановом порядке проходит комплексное обследование.

Пригодным для исследования признавался биоптат опухолевого инфильтрата не менее 1,5 см³. Применение алгоритма диагностики позволяет определить оптимальную тактику лечебных мероприятий в кратчайшие сроки.

Заключение. Клиническая симптоматика НХЛ наиболее ярко проявляется в случаях экстранодального поражения с наличием или без вовлечения лимфатических узлов шеи различного уровня.

Предложенный алгоритм диагностики у больных ЛПЗ с поражением органов головы и шеи в ургентной ситуации позволяет адекватно расставить акценты в мультидисциплинарном подходе к тактике введения больных.

Частота развития ургентных ситуаций при ЛПЗ области головы и шеи составляет 31 % и опосредуется лизис-тumor синдромом. Применение предфазной терапии позволило снизить выраженность лизис-синдрома у 64,8 % пациентов.

Ключевые слова: лимфомы с поражением органов головы и шеи, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, предфазная терапия, лизис-тumor синдром.

Литература

1. Wang J, Takashima S, Takayama J, et al. Head and neck lesions: Characterization with diffusion-weighted echo planar MR imaging. *Radiology*. 2001;3:621–630. doi: 10.1148/radiol.2202010063
2. Wu D, Chen C, Zhang M, et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. *Sci. Reps.* 2019;9(1):5381. doi: 10.1038/s41598-019-41869-9
3. Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. *CMKP*. 2011;1:39–44.
4. Камолова Ф. Ш., Мудунов А. М., Зейналова П. А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. *Онкогематология*. 2021;16(3):105–117. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117

Возможности терапии больных медиастинальной лимфомой серой зоны (данные одного центра)

М. Ю. Кичигина^{1*}, А. В. Аракелян¹, А. А. Семенова¹, А. С. Антипова¹, Е. В. Парамонова¹, Т. Е. Бялик³, Г. Д. Петрова¹, И. С. Монин¹, Г. С. Тумян²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

***Контакты:** Мария Юрьевна Кичигина, kitchmar@mail.ru

Введение. Медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) — редкий вариант В-клеточной опухоли, которая имеет иммуноморфологические признаки, занимающие промежуточное положение между первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (КЛХ). Клинически заболевание характеризуется массивным опухолевым поражением средостения и отличается агрессивным течением. Верификация заболевания затруднена морфологической и иммунологической мимикрией опухоли, часто диагноз устанавливается только при повторной биопсии и требует максималь-

но внимательной оценки со стороны патоморфолога. В настоящее время отсутствуют четкие клинические рекомендации по терапии МЛСЗ.

Цель работы. Определение оптимальных режимов противоопухолевой терапии пациентов с МЛСЗ на примере собственных данных.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России проходили обследование и лечение 14 пациентов с диагнозом МЛСЗ (мужчин — 7, женщин — 7).

Медиана возраста — 34 года (24–67 лет). У всех пациентов отмечалось наличие массивного опухолевого конгломерата в передневерхнем средостении. Диагноз МЛСЗ установлен на основании иммуноморфологического исследования у 9 пациентов первоначально, у 1 — при повторном пересмотре гистологических препаратов, у 4 — при повторной биопсии опухоли средостения, причем 3 из 4 пациентов первоначально проводили биопсию шейно-надключичных лимфоузлов и был установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом.

Пациенты получали различные программы противоопухолевой терапии, которые включали антрациклинсодержащие режимы (EACODD-14, DA-EPOCH, CHOP), дакарбазин (алкилирующий агент, обладающий высокой эффективностью при лимфоме Ходжкина) в сочетании с моноклональными антителами (анти-CD20 ритуксимаб) и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб). После завершения лекарственного лечения всем пациентам была проведена лучевая терапия на средостение.

Результаты. После завершения всей программы лечения полный метаболический ответ (DC1-3) достигнут у 7 (50 %) пациентов, частичный (DC4) — у 5 (36 %). Из 5 пациентов с частичным ответом 3 успешно выполнена высокодозная химиотерапия с аутоТГСК, 2 — получают поддерживающую терапию ниволумабом. За время наблюдения 2 больных умерли от дальнейшего прогрессирования опухоли. Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 64 %, общая выживаемость — 85 %.

Заключение. МЛСЗ отличается крайне агрессивным течением. Следует обратить внимание на правильную верификацию диагноза, которая дает возможность своевременно, уже на первом этапе лечения назначить интенсивные режимы химиотерапии и таргетные препараты, которые продемонстрировали свою высокую эффективность как при КЛХ, так и ПМВКЛ. Именно такой подход в комбинации с лучевой терапией на средостение позволяет добиться удовлетворительных результатов в лечении этого сложного контингента больных.

Возможности проточной цитометрии в оценке поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина с нодулярным склерозом

Л. Ю. Гривцова, А. А. Мельникова, Т. Ю. Мушкарina, В. Ю. Ковальская, Н. А. Фалалеева, Ф. Аббасбейли, П. А. Зейналова*

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, Российская Федерация, 249031

**Контакты: Татьяна Юрьевна Мушкарina, jeweltany@gmail.com*

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточная опухоль, субстрат которой — клетки Березовского—Рид—Штернберга. Для стадирования ЛХ важна оценка поражения костного мозга (КМ), стандартом которой до эры позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) было морфологическое исследование трепанобиопсии костного мозга (ТБКМ), составляющее не более 5 %. По данным ПЭТ/КТ частота поражения варьирует от 10 до 20 %. Данные ПЭТ/КТ не всегда объективны, а чувствительность оценки ТБКМ может быть недостаточной. Альтернативой оценке поражения КМ может быть иммунологическое исследование аспирата КМ с проточной цитометрией (ПЦ) высокого разрешения.

Материалы и методы. Исследована частота поражения КМ по данным ТБКМ, ПЭТ/КТ и ПЦ у 107 пациентов с ЛХ, вариант с нодулярным склерозом (ЛХНС), на этапе первичной диагностики.

Результаты. Расхождение данных ТБКМ и ПЭТ/КТ в отношении поражения КМ установлено в 17,1 % (12 из 70 пациентов). Также в 17 % случаев данные ПЭТ/КТ были сомнительны.

Нами был отработан 9-параметровый ПЦ-протокол выявления клеток Березовского—Рид—Штернберга в КМ. В результате показано, что у 90,2 % пациентов в КМ иммунологически обнаруживаются клетки Березовского—Рид—Штернберга в диапазоне от 6 до 340 клеток среди 10 000 000 проанализированных миелокариоцитов, наиболее часто (40 % случаев) число таких клеток находится в диапазоне от 10 до 50.

Заключение. Проточная цитометрия высокого разрешения может быть эффективным методом оценки поражения КМ при ЛХНС, который следует применить в случае сомнительного ПЭТ/КТ.

Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина

Д. Д. Иванова^{1,2*}, Е. А. Барях^{1,2,3}, М. А. Мингалимов^{1,2}, Е. Н. Мисюрина^{1,2}, Д. С. Поляков¹,
Н. А. Савосина¹, М. М. Берегов⁴, М. А. Донской⁵, А. Б. Макешова^{1,2}, Т. Н. Толстых^{1,2},
О. Л. Кочнева¹, Т. С. Кравчук^{1,2}, Е. И. Желнова^{1,2}, И. В. Самсонова¹, М. А. Лысенко¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

⁴ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России,
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, Российская Федерация, 117513

⁵ ООО «Московский международный онкологический центр»,
ул. Дурова, 26, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 129090

*Контакты: Диана Давидовна Иванова, doc.ivanovadd@gmail.com

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) диагностируется у пациентов старше 60 лет в 20–25 % случаев, тогда как у молодых больных медиана возраста верификации диагноза приходится на 25 лет. Несмотря на высокую эффективность терапии молодых пациентов с КЛХ, острой проблемой остается развитие ранних и поздних осложнений при использовании интенсивных протоколов, в частности вторичный миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз, бесплодие, кардио- и пульмотоксичность. Согласно данным клинических исследований, у пожилых больных результаты лечения целесообразно охарактеризовать как неутешительные: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 65 % против 90 % у молодых пациентов. Одной из возможных стратегий улучшения эффективности терапии при минимизации токсичности, применяемой вне зависимости от возраста, служит использование протокола N-AVD в первой линии лечения КЛХ.

Цель. Изучить эффективность и безопасность протокола N-AVD у пациентов с впервые диагностированной КЛХ.

Материалы и методы. В клиническое исследование включено 23 пациента, получивших терапию по протоколу N-AVD. Дизайн исследования — одноцентровое проспективное нерандомизированное по типу «случай–контроль». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие

в исследовании, протокол был одобрен Локальным этическим комитетом. Медиана возраста составила 49,5 года (диапазон 18–81 год); мужчин 15 (65 %), женщин 8 (35 %). У подавляющего большинства пациентов наблюдались распространенные стадии опухолевого заболевания ($n = 15$, 65 %), тяжелый общесоматический статус (ECOG 3–4) — у 8 (35 %) пациентов, высокий международный прогностический индекс (IPS 4–7) — у 6 (40 %) и вариант нодулярного склероза — у 21 (91 %) пациента (табл. 1).

Результаты. При оценке эффективности протокола N-AVD среди пациентов, завершивших лечение ($n = 23$), полный метаболический ответ достигнут у 96 % ($n = 22$) (табл. 2, 3). Гематологическая токсичность (нейтропения III–IV степени) после 1-го цикла была выявлена в 52 % случаев. Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений наблюдался гипотиреоз I–II степени — 14 % случаев.

Заключение. Полученные результаты исследования демонстрируют высокую эффективность и приемлемую токсичность протокола N-AVD у пациентов с впервые диагностированной КЛХ, особенно у крайне тяжелых больных с генерализованной ЛХ с высоким прогностическим индексом и плохим соматическим статусом.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1.

Таблица 1. Суммарная характеристика пациентов ($n = 23$)

Основные характеристики	N-AVD, n (%)
Возраст, медиана	49,5
18–60 лет	16 (73)
≥ 60 лет	6 (27)
Женщины	8 (35)
Мужчины	15 (65)
Bulky disease ≥ 10 см	4 (18)
ECOG	
0–1	15 (65)
≥ 2	8 (35)
Стадия	
IIB, неблагоприятный прогноз	8 (35)
III	6 (26)
IV	9 (39)
B-симптомы	22 (96)
IPS Score	
0–3	9 (60)
4–7	6 (40)

Таблица 2. Исходы пациентов с классической лимфомой Ходжкина ($n = 23$)

Исход	n (%)
Уровень общего ответа	23 (100)
Полный ответ	22 (96)
Частичный ответ	1 (4)

Таблица 3. Промежуточные результаты терапии

N-AVD	КТ-2 ($n = 23$)	ПЭТ-4 ($n = 23$)	ПЭТ-6 ($n = 23$)
Полный ответ, n (%)	9 (40)	19 (83)	22 (96)
Частичный ответ, n (%)	14 (60)	3 (13)	1 (4)
Неопределенный ответ, n (%)	0	1 (4)	0

«Извилистый путь» терапии рецидивов фолликулярной лимфомы: варианты лечения и оценка эффективности

Е. С. Нестерова*, Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова, М. О. Багова, Е. А. Фастова,
О. В. Марголин, Р. Р. Абдурашидова, Е. Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4,
Москва, Российская Федерация, 125167

*Контакты: Екатерина Сергеевна Нестерова, nest.ek@yandex.ru

Введение. Хотя расширение терапевтического «ландшафта» для больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) позволило улучшить результаты лечения и увеличить медиану общей выживаемости до 20 лет, у 30 % больных заболевание продолжает рецидивировать в первые 5 лет от начала терапии. С каждой последующей линией терапии ремиссия становится короче, а терапевтические возможности в рецидиве/прогрессии ограничены за счет токсичности, накопленной в процессе лечения. Единый подход к терапии в рецидиве/прогрессии ФЛ отсутствует. Растет потребность в поиске предикторов раннего прогрессирования заболевания, а также эффективных терапевтических опций для достижения стойкой продолжительной ремиссии в рецидиве.

Цель. Идентифицировать и охарактеризовать группу больных ФЛ с рецидивом/прогрессией (Р/Р); оценить эффективность применяемых протоколов лечения в данной группе.

Материалы и методы. В ретроспективно-проспективное исследование включено 443 пациента с ФЛ (цитологические типы 1–3А/3В/с трансформацией в ДВККЛ), которые были обследованы и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва) в период с 2001 по 2024 г.

Результаты. Из 443 больных первичной ФЛ рецидивы (группа Р/Р) случились у 110 (25 %), при этом у 75/110 (68 %) больных отмечено POD24. В группе Р/Р ФЛ соотношение мужчин и женщин было 53 (48 %) и 57 (52 %), медиана возраста больных (на момент начала терапии) 52 года (28–83 года). Медиана времени от появления первых симптомов, связанных с опухолью, до начала терапии составила 10,5 мес. (1–96 мес.). У 43 (39 %) пациентов присутствовали В-симптомы, у 93 (85 %) диагностирована III–IV стадия по Ann Arbor, у 58 (53 %) — наличие экстранодальных очагов, у 60 (55 %) — наличие bulky, у 36 (33 %) — поражение костного мозга. Медиана активности ЛДГ составила 428,5 Ед./л (157–8441 Ед./л). Высокий риск по FLIPI установлен в 44 (40 %) случаях. В биоптатах опухоли преобладал 1–2-й цитологический тип [73 [75 %]], нодулярно-диффузный тип опухолевого роста [57 [52 %]],

медиана Ki67 — 25 % (3–95%). Реаранжировка гена BCL2 выявлена в 43 (47 %) случаях. В рецидиве вторая линия терапии проведена 53/110 (48 %) больным, третья — 47/110 (43 %), четвертая — 10/110 (9 %). Таким образом, третья или более поздняя линии терапии потребовались 13 % (57/443) всех пациентов с ФЛ. Многообразие курсов лечения/иммунотерапии (ХТ) свидетельствует об отсутствии единого алгоритма терапии (табл. 1–3). Вероятность достижения полной ремиссии (ПР) прогрессивно снижается, начиная с третьей линии терапии: при проведении второй линии терапии ПР достигнута у 39/53 (74 %) больных, при проведении третьей — в 3,5 раза реже, у 10/47 (21 %), при проведении четвертой линии — шансы на достижение ПР практически отсутствуют (0 %) (табл. 4). Частота случаев Р/Р ФЛ от второй линии к четвертой увеличивается: после второй линии прогрессия наблюдается у 8/53 (14 %) больных, после третьей — у 33/47 (71 %), после четвертой — у 9/10 (90 %) (рис. 1). Пятилетняя общая выживаемость при проведении второй линии ХТ достигает 85 %, при третьей — 55 %, при четвертой — 30 % ($p = 0,001$) (рис. 2). Анализ эффективности различных вариантов терапии свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе Р/Р ФЛ при проведении трех и более линий терапии. Эффективными в третьей и более линии терапии являются: биспецифические моноклональные антитела, CAR Т-клеточная терапия и высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ВХТ + аутоТСКК), однако ее проведение ограничено пожилым возрастом, цитопенией вследствие токсического действия цитостатиков, сопутствующей патологией и осложнениями после предыдущих курсов.

Заключение. Больные Р/Р ФЛ, получившие три и более линии терапии, в 68 % случаев имеют раннее прогрессирование опухоли и крайне неблагоприятный прогноз заболевания. Выбор эффективных терапевтических опций ограничен. Перспективным представляется использование нехимиотерапевтических методов, обладающих высокой эффективностью и приемлемым профилем безопасности.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рецидив, прогрессия, третья линия.

Таблица 1. Курсы химиотерапии, применяемые во второй линии терапии фолликулярной лимфомы; эффективность ($n = 53$)

Курс химиотерапии	ПР	ЧР	Стаб.	Прогр.
R-CHOP/R-EPOCH/MACOP ($n = 15$)	10	—	—	5
R/G-DHAP ± ИП ($n = 8$)	4	2	1	1
R/G-B ($n = 7$)	6	1	—	—
R-FMC ($n = 2$)	2	—	—	—
mNHL-BFM-90 ($n = 1$)	—	—	—	1
BXT + аутоТСКК ($n = 15$)	14	—	—	1
G-Lena/nivo-Lena ($n = 2$)	1	—	1	—
Удаление опухоли + ЛТ ($n = 1$)	1	—	—	—
R-BAC ($n = 1$)	—	—	—	1
CAR-T ($n = 1$)	1	—	—	—

АутоТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток крови; ВХТ — высокодозная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ПР — полная ремиссия; Прогр. — прогрессия; Стаб. — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

Таблица 2. Курсы химиотерапии, применяемые в третьей линии терапии фолликулярной лимфомы; эффективность ($n = 47$)

Курс химиотерапии	ПР	ЧР	Стаб.	Прогр.
R-CHOP + ЛТ ($n = 1$)	—	—	—	1
R/G-DHAP ($n = 9$)	1	—	—	8
R/G-B ($n = 3$)	—	—	—	3
R-FMC ($n = 4$)	—	—	1	3
mNHL-BFM-90 ($n = 1$)	—	—	—	1
BXT + аутоТСКК ($n = 3$)	3	—	—	—
Венетоклакс — эверолимус — паклитаксел — гемцитабин ($n = 1$)	—	—	—	1
Глофитамаб ($n = 1$)	1	—	—	—
Дувелисиб ($n = 2$)	1	—	1	—
MPV ($n = 3$)	—	—	—	3
Этопозид ($n = 1$)	—	—	—	1
Ниволумаб ($n = 1$)	—	—	—	1
Азациитидин + венетоклакс ($n = 1$)	—	—	—	1
Полатузумаб + В ($n = 1$)	—	—	—	1
Clad ($n = 1$)	—	—	—	1
ДехаBEAM ($n = 2$)	—	—	—	2
R/G-Lena ± ЛТ ($n = 5$)	—	1	1	3
IGEV ($n = 1$)	—	—	—	1
R-вепезид — бендамустин — леналидомид ($n = 1$)	—	—	—	1
R-циклофосфамид ($n = 1$)	—	—	—	1
CAR-T ($n = 4$)	4	—	—	—

АутоТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток крови; ВХТ — высокодозная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ПР — полная ремиссия; Прогр. — прогрессия; Стаб. — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

Таблица 3. Курсы химиотерапии, применяемые в четвертой линии терапии фолликулярной лимфомы; эффективность ($n = 10$)

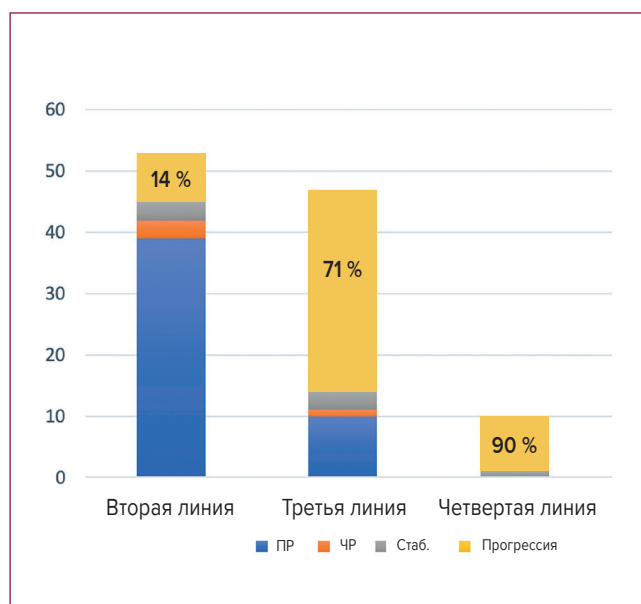
Курс химиотерапии	ПР	ЧР	Стаб.	Прогр.
Глофитамаб ($n = 1$)	—	—	—	1
Дувелисиб ($n = 2$)	—	—	—	2
Lena ± ИП ($n = 3$)	—	—	1	2
IGEV ($n = 2$)	—	—	—	2
R-FC ($n = 1$)	—	—	—	1
R-B ($n = 1$)	—	—	—	1

ПР — полная ремиссия; Прогр. — прогрессия; Стаб. — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

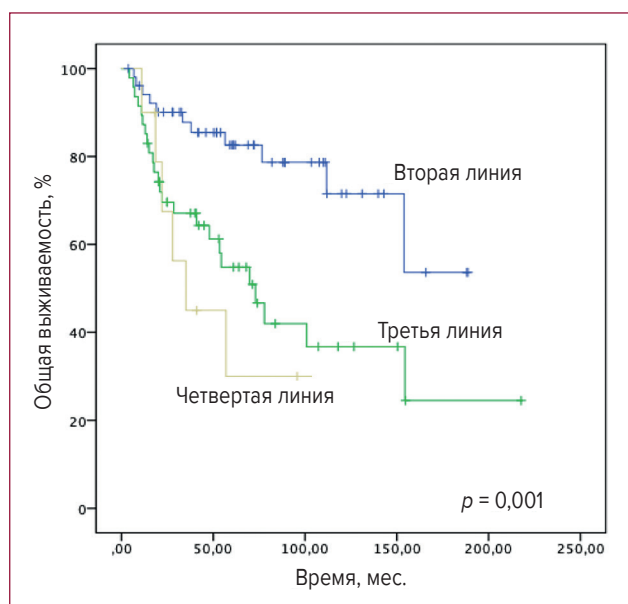
Таблица 4. Противоопухолевый ответ на второй, третьей и четвертой линиях терапии

	ПР, n (%)	ЧР, n (%)	Стаб., n (%)	Прогр., n (%)
Вторая линия ($n = 53$)	39 (74)	3 (6)	3 (6)	8 (14)
Третья линия ($n = 47$)	10 (21)	1 (2)	3 (6)	33 (71)
Четвертая линия ($n = 10$)	—	—	1 (10)	9 (90)

ПР — полная ремиссия; Прогр. — прогрессия; Стаб. — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

**Рис. 1.** Динамика случаев прогрессирования фолликулярной лимфомы после второй, третьей и четвертой линий терапии

ПР — полная ремиссия; Стаб. — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

**Рис. 2.** Общая выживаемость больных фолликулярной лимфомой после второй, третьей и четвертой линий терапии

$p = 0,001$

Эффективность различных комбинаций с венетоклаксом в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом (данные ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России)

Т. Е. Бялик^{1,2*}, Н. А. Купрышина¹, А. Д. Палладина¹, С. Ф. Рамазанова¹,
О. А. Коломейцев¹, С. А. Магомедов², Б. Б. Бидерман³,
Т. Н. Обухова³, Г. С. Тумян¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

³ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

***Контакты:** Татьяна Евгеньевна Бялик, bialik@bk.ru

Введение. Применение венетоклакса значительно расширило возможности терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), обеспечив достижение длительных ремиссий с неопределяемой минимальной остаточной болезнью (МОБ) у пациентов на разных этапах течения заболевания. Тем не менее оптимальный режим комбинированной терапии с венетоклаксом и длительность его применения у разной категории пациентов с ХЛЛ требует дальнейшего накопления материала и более длительных сроков наблюдения.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2021 по 2024 г. терапию на основе венетоклакса получали 39 пациентов с ХЛЛ: 13 (33 %) — венетоклаксом + обинутузумаб (G-Ven), 9 (23 %) — венетоклаксом + ритуксимаб (R-Ven), 17 (44 %) пациентов — венетоклаксом в сочетании с ингибиторами тирозинкиназы Брутона (12 пациентов — ибрутиниб [I-Ven], 5 — аклабрутиниб [A-Ven]). Пациентам перед началом терапии проводились цитогенетическое, молекулярные исследования и определялся статусIGHV генов. Комбинированная терапия (I-Ven/A-Ven) назначалась больным с крайне неблагоприятным прогнозом (делеция 17p, мутация TP53, комплексные нарушения кариотипа). У 4 больных определялась делеция 17p, и мутация TP53; сочетание делеции 17p, мутации TP53 и ком-

плексных нарушений кариотипа выявлены только у 1 пациента, 2 — имели прогрессирование на фоне приема ибрутиниба, 1 — на фоне приема венетоклакса. У одной пациентки с ХЛЛ стандартного риска в дебюте заболевания диагностировано поражение ЦНС по типу нейрорлейкемии. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты. Оценка эффекта проводилась после 6 циклов комбинированного лечения в группах R-Ven и G-Ven и после 9, 14, 24 циклов комбинированной терапии в группе I-Ven/A-Ven. Положительный результат был получен у всех пациентов. Полностью курс лечения завершили 13 пациентов (8 — в группе G-Ven, 3 — R-Ven и 2 — в группе I-Ven/A-Ven). Результаты терапии представлены в табл. 2.

Заключение. Лечение ХЛЛ на основе венетоклакса является высокоэффективным и позволяет достигнуть большого количества ремиссий с неопределяемой МОБ. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом наиболее предпочтительной опцией к настоящему времени представляется терапия на основе венетоклакса в сочетании с ингибиторами БТК.

Ключевые слова: венетоклаксом, хронический лимфолейкоз, ХЛЛ, CLL, venetoclax.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Все пациенты (n = 39)	G-Ven (n = 13)	R-Ven (n = 9)	I-Ven (n = 17)
Пол, n (%)				
Мужчины	19 (49)	5 (38)	4 (44)	10 (59)
Женщины	20 (51)	8 (62)	5 (56)	7 (41)
Возраст (медиана, диапазон), лет	60 (20–84)	55 (20–70)	58 (51–84)	61 (29–74)
Стадия, n (%)				
В	26 (67)	13 (100)	4 (44)	9 (53)
С	13 (33)	—	5 (56)	8 (47)
Первая линия терапии	22 (56)	8 (62)	4 (44)	10 (59)
Рецидив/рефрактерность	17 (44)	5 (38)	5 (56)	7 (41)
СтатусIGHV, n (%)				
Немутированный	35 (90)	12 (92)	7 (78)	16 (94)
Мутированный	4 (10)	1 (8)	2 (22)	1 (6)
Делеция 11q, n (%)	10 (26)	5 (38)	3 (33)	2 (12)
Делеция 13q, n (%)	7 (18)	—	1 (11)	6 (35)
Мутация в гене NOTCH1, n (%)	6 (15)	2 (15)	—	4 (24)
Делеция 17p, n (%)	11 (28)	—	1 (11)	10 (59)
Мутация TP53, n (%)	8 (21)	—	—	8 (47)
Делеция 17p и мутация TP53, n (%)	4 (10)	—	—	4 (24)
6q-, n (%)	1 (3)	—	1 (11)	—
Комплексные нарушения кариотипа, n (%)	9 (23)	—	1 (11)	8 (47)
Комплексные нарушения кариотипа + делеция 17p, n (%)	7 (18)	—	1 (11)	6 (35)
Поражение ЦНС, n (%)	1 (3)	—	—	1 (6)

Таблица 2. Результаты терапии пациентов

Эффективность	G-Ven (n = 13)	R-Ven (n = 9)	I-Ven (n = 17)
Полная ремиссия, n (%)	9 (69)	5 (56)	8 (47)
Частичная ремиссия, n (%)	3 (23)	4 (44)	7 (41)
Стабилизация, n (%)	1 (8)	—	2 (12)
МОБ-негативность (костный мозг), n (%)	10 (77)	6 (66)	После 9 циклов — 4/10 (40) После 14 — 9/10 (90)
Длительность наблюдения с момента начала терапии, медиана (диапазон), мес.	17 (5–25)	19 (5–31)	15 (5–40)

Генетическая гетерогенность множественной миеломы и способы ее изучения

Е. И. Степченкова^{1,2*}, А. С. Жук^{1,2,3}, А. Р. Шумегд^{1,2}, А. Н. Лыхолай¹,
И. И. Кострома⁴, С. В. Грицаев⁴, А. Ю. Аксенова¹

¹ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

² ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» Российской академии наук, Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Кронверкский пр., д. 49А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

*Контакты: Елена Игоревна Степченкова, stepchenkova@gmail.com

Введение. Для раковых клеток больных множественной миеломой (ММ) характерна нестабильность генома и клональная эволюция, приводящая к накоплению дополнительных мутаций в ходе прогрессии заболевания и лечения [1]. Благодаря новым препаратам и схемам лечения, основанным на данных исследований с применением технологии секвенирования нового поколения (NGS), удалось улучшить качество жизни и показатели выживаемости больных. Однако ММ остается неизлечимым рецидивирующим заболеванием, а показатели выживаемости у пациентов из групп высокого риска находятся на крайне низком уровне. Прогноз развития ММ в существенной степени зависит от наличия ряда хромосомных aberrаций. Поэтому характеристика факторов, определяющих пластичность генома опухолевых клеток, может стать основой для разработки риск-адаптированных подходов к лечению ММ [2].

Цель. Комплексная характеристика мутагенных процессов, формирующих профиль распределения мутаций в геноме патологических миеломных клонов на разных стадиях течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 11 больных ММ (54,5 % — женщины, 45,5 % — мужчины) в возрасте от 56 до 83 лет (средний возраст 71 год). Выделяли ДНК из плазматических клеток CD138+ и лимфоцитов крови. Секвенирование проводили на платформе Illumina 4000 NGS.

Результаты. Анализ данных секвенирования экзома лимфоцитов крови больных ММ позволил выявить наследуемые мутации, связанные с предрасположенностью к ММ, ответом на лечение и развитием других онкологических заболеваний (по базе ClinVar), а также мутации в генах репарации. Секвенирование экзома плазматических клеток CD138+ позволило

выявить генетические нарушения, возникшие непосредственно в опухолевых клетках до начала лечения: однонуклеотидные замены в драйверных генах ММ, структурные нарушения и мутационные подписи. Мы показали, что опухоли ММ гетерогенны по процентному соотношению соматических мутаций в регионах, способных к формированию G-квадруплексов, и выделили группу пациентов, в опухолях которых наблюдалась повышенная частота образования мутаций в таких регионах [3].

Заключение. G-квадруплексы — стабильные структуры, влияющие на репликацию и репарацию ДНК, часто встречающиеся в промоторах онкогенов и онкосупрессоров. Они регулируют экспрессию генов и являются горячими точками мутагенеза. Изучение факторов, влияющих на накопление мутаций в этих областях, важно для стратификации пациентов по риску, а также разработки таргетной терапии на основе лигандов, взаимодействующих с G-квадруплексами.

Ключевые слова: множественная миелома, нестабильность генома, NGS.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ № 20-15-00081, СПбГУ (проект № 95444727) и при участии РЦ РМиКТ и «Биобанк» СПбГУ.

Литература

1. Aksenova AY, Zhuk AS, Lada AG, et al. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. *Cancers*. 2021;13:5949. doi: 10.3390/cancers13235949.
2. Аксенова А. Ю., Жук А. С., Степченкова Е. И., Грицаев С. В. Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(3):259–270. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-259-270.
3. Zhuk AS, Stepchenkova EI, Zotova IV, et al. G-Quadruplex Forming DNA Sequence Context Is Enriched around Points of Somatic Mutations in a Subset of Multiple Myeloma Patients. *IJMS*. 2024;25(10):5269. doi: 0.3390/ijms25105269.

Анализ коморбидности и персонифицированная терапия при множественной миеломе

Н. В. Скворцова^{1*}, И. Н. Нечунаева², Т. И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, Российская федерация, 630091

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, г. Новосибирск, Российская федерация, 630021

*Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова, nata_sk78@mail.ru

Введение. Рост числа пожилых пациентов с множественной миеломой (ММ) обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) с целью персонифицированного выбора оптимального режима противоопухолевой терапии, способствующего минимизации ее токсичности, улучшению выживаемости и качества жизни больных.

Цель. Модификация индекса коморбидности ММ (МСИ) путем добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, и определение информативности новой шкалы — модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСИ) для предсказания исхода и выбора персонифицированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В период с января 2014 г. по ноябрь 2022 г. в исследование включено 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 32–82 года). Оценивалось прогностическое значение сопутствующих заболеваний и отдельных прогностических факторов в отношении общей выживаемости больных (ОВ) ММ.

Результаты. Многофакторный анализ Кокса показал, что наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ служат нарушение функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней (50 % ≤ ОФВ1 < 80 %) и высокой (30 % ≤ ОФВ1 < 50 %) степенью тяжести бронхиальной обструкции и соотношение к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65. Данные факторы были объединены во взвешенную 5-балльную шкалу, названную «модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы» (М-МСИ). Сравнитель-

ный анализ ОВ в зависимости от значения индекса М-МСИ позволил распределить пациентов с ММ на группы высокого (М-МСИ = 3–4 балла) и стандартного (М-МСИ = 0–2 балла) риска с достоверно различающимися показателями ОВ (медиана ОВ составила 19,5 мес. в группе высокого и 76,6 мес. в группе стандартного риска, $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$) и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ.

Заключение. Таким образом, по своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип — индекс коморбидности ММ (МСИ) (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСИ составила $19,5 \pm 2,5$ % против $76,6 \pm 2,7$ % в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p = 0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСИ составила $36,5 \pm 3,4$ % против $76,3 \pm 2,5$ % в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p = 0,012$) ($\chi^2 = 33,6$, $p < 0,001$ для индекса МСИ против $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$ для индекса М-МСИ), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ и связано с возможностью оценки влияния на исход не только сопутствующих заболеваний, но и опухолевого процесса, благодаря добавлению дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли. У пациентов, отнесенных к группе высокого риска (М-МСИ ≥ 3 балла или МСИ 2–3 балла), рекомендуется снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых в курсах химиотерапии препаратов во избежание излишней токсичности. У пациентов, отнесенных к группе стандартного риска (М-МСИ < 3 баллов или МСИ = 0–1 балл), должна проводиться стандартная терапия ММ по программам, соответствующим возрастной группе.

Ключевые слова: множественная миелома, коморбидность, индексы коморбидности, МСИ, М-МСИ, общая выживаемость, персонифицированная терапия.

Dara-RVd в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Реальная клиническая практика. Промежуточные данные

А. А. Семенова*, Г. С. Тумян, О. Ю. Баранова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

*Контакты: Анастасия Александровна Семенова, semenova.ronc@gmail.com

Введение. Несмотря на значительные успехи в терапии, множественная миелома (ММ) к настоящему времени остается неизлечимым заболеванием. Особую сложность представляют пациенты высокого цитогенетического риска, отличающиеся агрессивным течением болезни и плохим ответом на терапию. Для этой категории пациентов в мире чаще всего предлагаются квадриплетные схемы. Интеграция режима Dara-RVd у пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) в реальную клиническую практику в РФ пока ограничена и представляет особый интерес.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения режима Dara-RVd у пациентов с ВДММ высокого риска в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с ВДММ высокого риска, получивших лечение Dara-RVd в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ с 2023 по 2024 г. (рис. 1).

Медиана наблюдения — 7 мес., медиана возраста — 59 лет (33–60 лет). У 1 пациента в дебюте — экстрамедуллярная болезнь с изолированным поражением печени, почек, плевры, 4 — имели миеломную нефропатию без показаний к заместительной почечной терапии. Все пациенты получили вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции. Противоопухолевое лечение проводилось на фоне сопроводительной терапии (сульфаметоксазол триметоприм, ацикловир), введения человеческого иммуноглобулина, остеомодифицирующих агентов. Клинические ответы оценивали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IMWG). Стратификация риска проводилась по цитогенетическим параметрам, включая амплификацию *amp1q*, делецию *del17p*, транслокации *t(4;14)* и *t(14;16)*. Общая характеристика пациентов представлена на рис. 2.

Результаты. Все пациенты завершили 4 курса индукционной терапии по схеме Dara-RVd. Частота об-

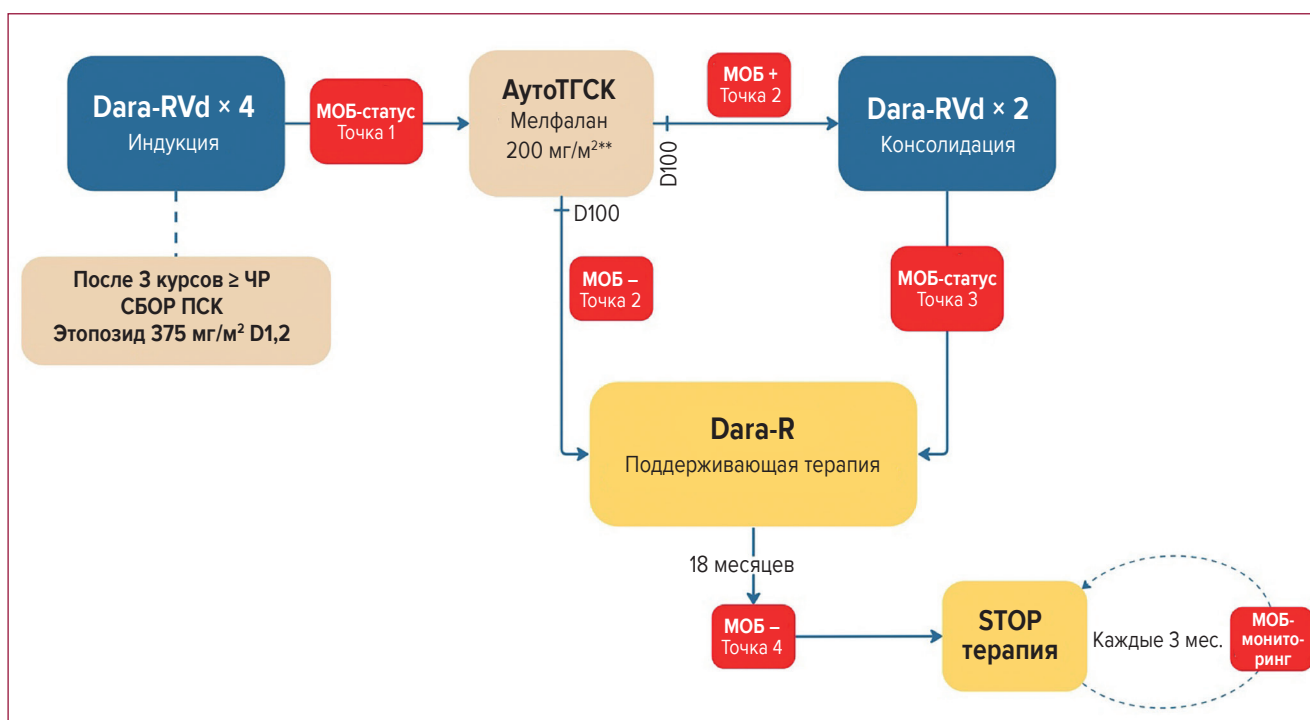


Рис. 1. Протокол терапии

АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПСК — полистволовые клетки; ЧР — частичная ремиссия.

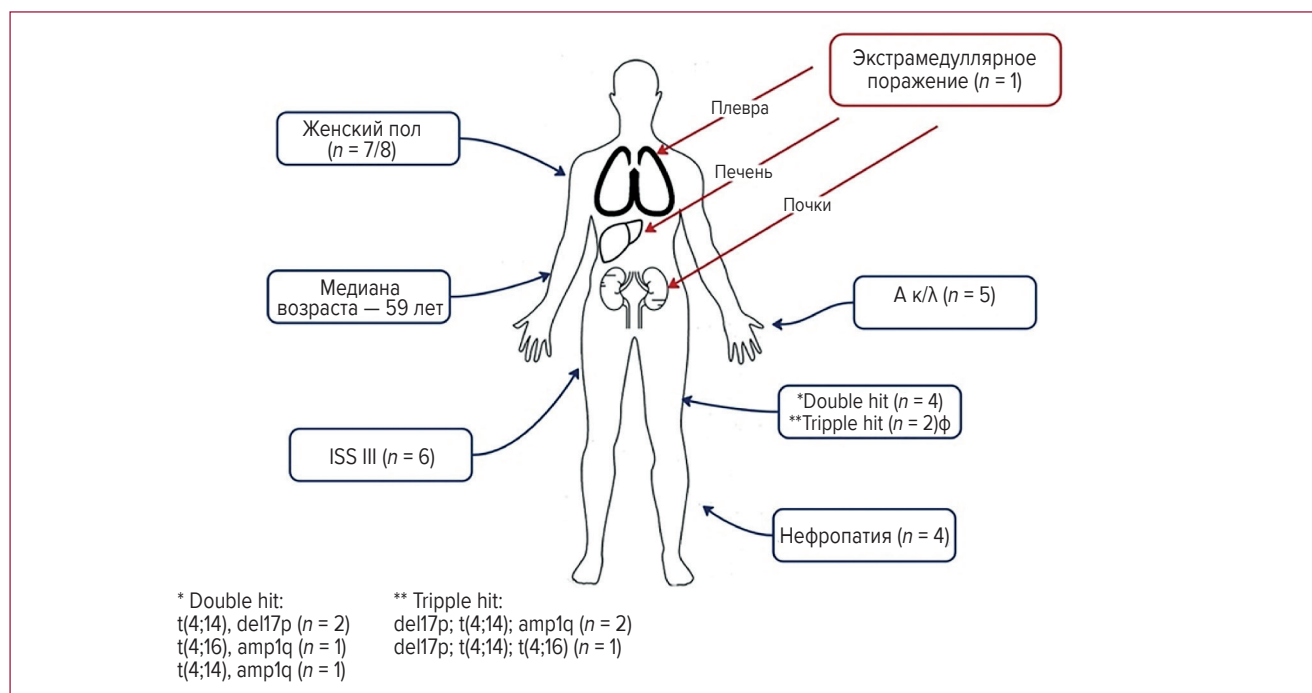


Рис. 2. Общая характеристика пациентов

щего ответа 88 % (полная ремиссия (ПР) — 4, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) — 2), прогрессирование заболевания — у 1 пациента. МОБ (минимальная остаточная болезнь) негативный статус (точка 1) достигнут у 6 из 8 пациентов. Сбор полистволовых клеток проведен у 4 пациентов, двум выполнена аутологичная трансплантация стволовых клеток (оба достигли ПР с сохранением МОБ-нега-

тивного статуса в точке 2). Длительность МОБ-негативной ремиссии 8 и 12 мес. Проводится поддерживающая терапия DR.

Клинически значимые нежелательные явления (Gr III, СТСАЕ v.5.0) в виде вторичного иммунодефицита отмечены у 3, инфекции верхних и нижних дыхательных путей — у 7 из 8 пациентов. У 5 пациентов отмечено удлинение межкурсовых интервалов (табл. 1).

Таблица 1. Результаты

	Пациент 1 (61 год)	Пациент 2 (57 лет)	Пациент 3 (42 года)	Пациент 4 (54 года)	Пациент 5 (59 лет)	Пациент 6 (64 года)	Пациент 7 (60 лет)	Пациент 8 (62 года)
Ответ после индукции	ПР	ПР	ПР	ОХЧР	Прогрессирование	ПР	N/A	ОХЧР
МОБ-статус после индукции, точка 1	—	—	—	—	+	—	N/A	—
Афферез	v	v	v	v	v	x	x	v
АутоТГСК	v → ПР	v → ПР	x	x	x	x	x	x
МОБ-статус после аутоТГСК, точка 2	—	—	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Консолидация	x	x	x	x	x	x	x	x
МОБ-статус после консолидации, точка 3	x	x	x	x	x	x	x	x
Поддерживающая терапия	v	v	x	x	x	x	x	x
STOP терапия	x	x	x	x	x	x	x	x
Длительность МОБ-негативного статуса	12 мес.	8 мес.	x	x	x	x	x	x
Вторичный иммунодефицит	v	v		v				
Инфекции ВДП и НДП	v	v	x	v	v	v	v	v
Потеря интенсивности терапии	v	v		v			v	v

АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДП — верхние дыхательные пути; НДП — нижние дыхательные пути

Заключение. Режим Dara-RVd демонстрирует высокую эффективность как в общей популяции больных ВДММ, так и в группах высокого риска. Применение квадриплетных схем на ранних этапах заболевания, наряду с использованием МОБ-адапти-

рованной стратегии, могут в будущем поменять парадигму лечения ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, квадриплеты, осложнения.

МОБ-адаптированная стратегия как новый подход к лечению пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: предварительные результаты

А. А. Семенова^{1*}, Г. С. Тумян¹, О. Ю. Баранова¹, С. С. Камышанов²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

***Контакты:** Анастасия Александровна Семенова, semenova.ronc@gmail.com

Введение. За последние десятилетия отмечается значительное улучшение результатов терапии множественной миеломы (ММ). Это происходит благодаря внедрению оптимальных схем индукции, консолидации и поддерживающей терапии. Еще одним инструментом смены имеющейся парадигмы терапии служит МОБ (минимальная остаточная болезнь)-адаптированная стратегия.

Цель. Оценить роль МОБ-адаптированной стратегии в улучшении отдаленных результатов (общая выживаемость [ОВ] и выживаемость без прогрессирования [ВБП]) у пациентов с ММ, получающих режим RVD.

Материалы и методы. Всем пациентам с впервые диагностированной ММ (ВДММ) проведена терапия первой линии по схеме RVD с дальнейшей МОБ-адаптированной стратегией. Эффективность терапии оценивалась по критериям IMWG (2011). МОБ-статус (10-5) определялся методом проточной цитометрии (ИФА). Протокол терапии представлен на рис. 1.

Результаты. В исследование включено 58 пациентов с ВДММ, кандидатов на аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТГСК), проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2022 по 2024 г. Медиана возраста — 53,5 года (34–67 лет), 32 (55 %) пациента —

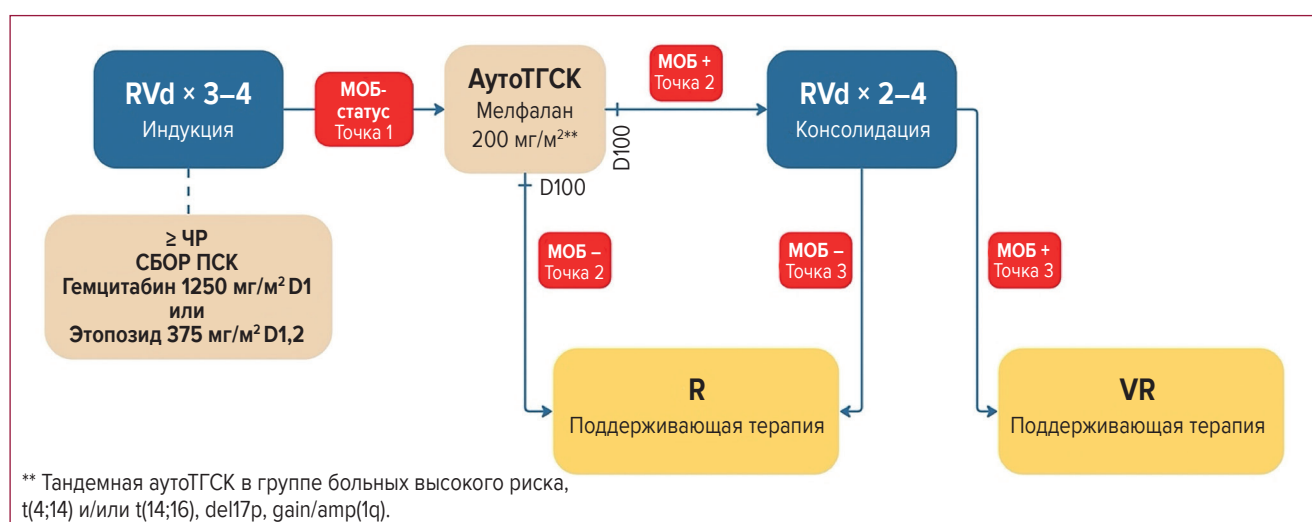


Рис. 1. Протокол МОБ-адаптированной терапии

АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПСК — полистволовые клетки; ЧР — частичная ремиссия.

мужского пола. Высокий цитогенетический риск (ВЦГК — del17p, t(4;14), t(14;16), 1q21) — у 11 (19 %) пациентов.

К октябрю 2024 г. 54 (91 %) пациента завершили ≥ 4 циклов индукционной терапии. Эффективность лечения высокая: у 39 (67 %) пациентов достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 23 (40 %) — полная ремиссия (ПР), у 17 (29 %) констатирован МОБ-негативный статус. За время наблюдения умерли 4 пациента (2 — прогрессирование, 2 — осложнение лечения). Среди пациентов с ВЦГК ($n = 11/58$) 3 достигли ПР, 3 — ОХЧР, 1 — частичной ремиссии (ЧР), у 4 наблюдалось прогрессирование (1 из них умер), 4 пациента после индукции достигли МОБ-негативного статуса. На момент среза данных аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена 40 пациентам,

однако оценка эффективности лечения выполнена у 32: 20 достигли МОБ-негативного статуса, у 10 из них произошла конверсия МОБ-положительного статуса в МОБ-негативный (рис. 2). 12 пациентов остались МОБ-положительны и продолжили консолидационную терапию, после которой у 4 (30 %) человек также достигнут МОБ-негативный статус (рис. 3). В настоящее время 35 пациентов находятся на поддерживающей терапии. В группе с ВЦГК 8 пациентов прошли тандемную трансплантацию, у 3 из них произошла конверсия МОБ-статуса. При медиане наблюдения 18,3 мес. 2-летняя ВБП составила 78,1 %, 2-летняя ОВ — 92,5 % (рис. 4). После индукционного этапа и аутоТГСК пациенты с МОБ-негативным статусом имели значительно более высокие показатели ВБП и тенденцию к увеличению ОВ по сравнению с пациентами с МОБ-положительным статусом (рис. 5).

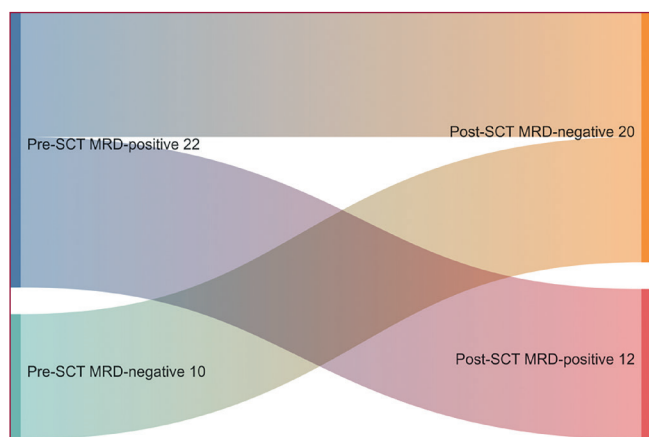


Рис. 2. Конверсия МОБ-статуса после этапа аутоТГСК



Рис. 3. Конверсия МОБ-статуса после этапа консолидации

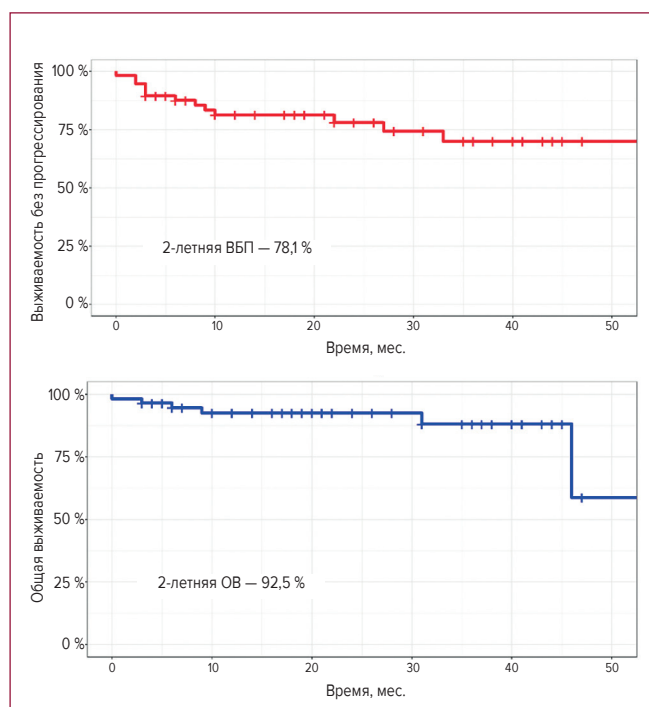


Рис. 4. Кривые ВБП и ОВ, VRD-терапия, общая группа

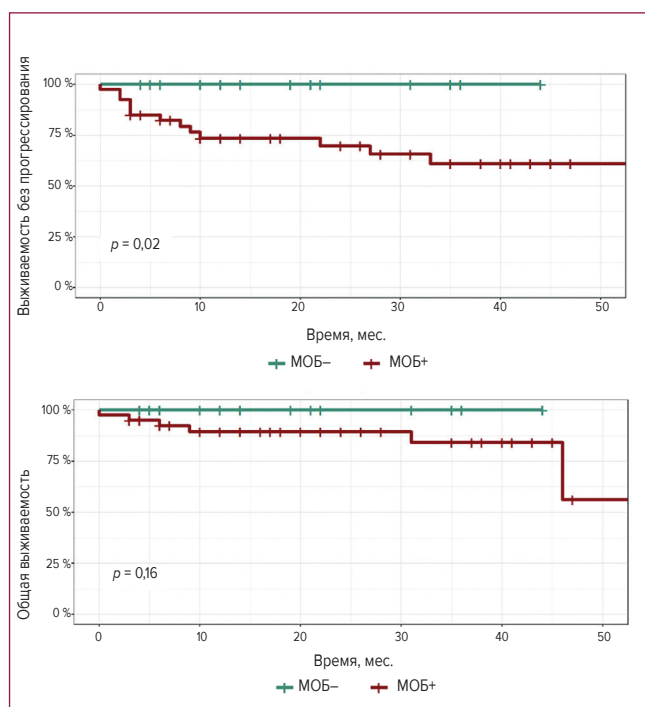


Рис. 5. Подгрупповой анализ: МОБ+ и МОБ–

Заключение. Достижение МОБ-негативного статуса выступает предиктором улучшения клинических исходов, а МОБ-адаптированная персонализированная стратегия является крайне перспективным инновационным подходом.

Ключевые слова: множественная миелома, оптимальная терапия, аутологичная трансплантация стволовых клеток, высокий цитогенетический риск.

Дебют множественной миеломы с развития аутоиммунного панкреатита. Клинический случай

К. Б. Тризна

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ул. И. Черных, д. 96,
г. Томск, Российская Федерация, 634063

Контакты: Ксения Борисовна Тризна, hematolog.trizna@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) — это злокачественное новообразование, характеризующееся накоплением терминально дифференцированных клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ). Основная особенность ММ заключается в секреции злокачественными плазматическими клетками специфического моноклонального иммуноглобулина (Ig), который можно обнаружить в сыворотке и/или моче пациентов с ММ. Множественная миелома подразделяется на различные типы в зависимости от изотипа тяжелой и легкой цепей Ig. Преобладающий тип миеломы — IgG (52 %), за ним следуют IgA (21 %), легкие цепи (16 %), биклональная миелома (2 %) и IgM (0,5 %), в то время как миеломы IgD и IgE встречаются довольно редко.

IgG4 — это подкласс иммуноглобулина G. Его роль в воспалении до сих пор не определена, поскольку его противовоспалительная активность и способность вызывать толерантность нивелируются его патогенными свойствами, присутствующими в недавно выявленных заболеваниях, зависимых от IgG4. IgG4 — наименее распространенный из четырех подклассов IgG, и на его долю приходится лишь около 5 % иммуноглобулинов IgG в организме человека. Его уникальные свойства, непохожие на другие IgG, включают отсутствие влияния на классический путь компонентов комплемента и, благодаря свойству, называемому «обмен fab-arm» (FAE), ингибирование образования крупных иммунных комплексов. На протяжении многих лет эти свойства IgG4 анализировались, что позволило выявить его важную роль в ряде аутоиммунных заболеваний [1].

На сегодняшний день IgG4-ассоциированный панкреатит — аутоиммунный панкреатит 1-го типа представляет собой достаточно редко встречающееся заболевание поджелудочной железы. Заболевание недостаточно изучено и редко обсуждается в рутинной клинической практике. Хотя, возможно, на самом деле число таких пациентов значимо больше. Преобладающим этиологическим вариантом развития

аутоиммунного панкреатита остается теория активации лимфоцитов под действием IgG4, в норме одного из самых малочисленных иммуноглобулинов класса G, проявляющего как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Воспалительный процесс, вызванный активированными IgG4-положительными лейкоцитами, характеризуется развитием диффузного или локального процесса, обусловленного выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [2].

Клиническое наблюдение. У женщины 55 лет после ОРВИ зимой 2023 г. появились боли в костях грудной клетки, позвоночнике, костях таза, требующие приема анальгетиков, а также общая слабость, утомляемость. В декабре 2023 г. перенесла левостороннюю пневмонию, лечилась амбулаторно.

В феврале 2024 г. на контроле у участкового терапевта в анализах выявлена анемия (гемоглобин [Hb] до 114 г/л), повышение общего белка до 111 г/л, остальные показатели в пределах референсных значений.

Электрофорез нативной мочи от 13.02.2024 г.: белка нет.

Электрофорез белковых фракций сыворотки крови от 22.02.2024 г.: выявлен M-компонент: IgG, каппа 42 %, 50,6 г/л.

Миелограмма от 26.02.2024 г.: в костном мозге 65 % плазматических клеток.

Установлен диагноз: множественная миелома IgG, каппа, II стадия по DS.

Выполнено дообследование в отделении гематологии.

Биохимический анализ крови от 28.02.2024 г.: α -амилаза общая — до 8797 Ед./л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 14,7 Ед./л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 29,1 Ед./л, билирубин общий — 8,3 мкмоль/л, γ -глутамилтрансфераза

(γ -ГТ) — 18 Ед./л, глюкоза — 5,59 ммоль/л, кальций (Са) — 2,91 ммоль/л, креатинин — 145,7 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 155 Ед./л, мочевиная кислота — 552,4 мкмоль/л, мочевиная — 8,33 ммоль/л, натрий (Na) — 130,4 ммоль/л, общий белок — 136 г/л, ферритин — 296,7 мкг/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 71,9 Ед./л, билирубин прямой — 0 мкмоль/л.

Проведен курс по программе VD № 1.

В контрольном биохимическом анализе от 11.03.2024 г. выявлено улучшение показателей: АлАТ — 55 Ед./л, альбумин — 23 г/л, α -амилаза общая — 4355,8 Ед./л, АсАТ — 33 Ед./л, билирубин общий — 7,3 мкмоль/л, γ -ГТ — 37,2 Ед./л, глюкоза — 4,03 ммоль/л, Са — 2,13 ммоль/л, креатинин — 106,4 мкмоль/л, ЛДГ — 146,9 Ед./л, мочевиная кислота — 271,8 мкмоль/л, мочевиная — 8,23 ммоль/л, общий белок — 105,6 г/л, ЩФ — 97,7 Ед./л.

На компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) от 06.03.2024 г.: поджелудочная железа имеет сглаженное дольчатое строение, четкие, ровные контуры. Плотность +40 НУ. Структура поджелудочной железы однородная. Размеры: головка — 25 мм, тело — 21 мм, хвост — 21 мм. Вирсунгов проток не визуализируется. Многочисленные очаги деструкции видимых костных структур (в рамках основного заболевания). Консолидированные переломы ребер слева.

Далее начат курс по программе VD № 2. Через 2 введения препарата бортезомиба в контрольном биохимическом анализе уровень α -амилазы снизился до 3001,7 Ед./л, общий белок — 95,8 г/л.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) от 01.04.2024 г.: картина множественных изменений костей скелета с гиперметаболизмом глюкозы 5 по Deauville.

После окончания 3-го курса VD прогрессия в виде нарастания уровня белка от 13.05.2024 г.: Hb — 95 г/л, эритроциты — $3,34 \times 10^{12}$, лейкоциты — $6,46 \times 10^9$, тромбоциты — 205×10^9 , общий белок — 119 г/л, α -амилаза — 8119 Ед./л, мочевиная кислота — 476 мкмоль/л, остальные показатели в допустимых пределах.

С начала июня 2024 г. начата терапия по программе Dara-Rd.

В анализах от 13.06.2024 г.: Hb — 96 г/л, эритроциты — $3,4 \times 10^{12}$, тромбоциты — 141×10^9 , СОЭ — 37 мм/ч, общий белок — 115,1 г/л, креатинин — 107,7 мкмоль/л, α -амилаза — 75,9 Ед./л, остальные показатели в пределах референсных значений.

Электрофорез белковых фракций от 15.08.2024 г.: М-градиент — 1,3 г/л.

К настоящему времени проведено 4 курса по программе Dara-Rd, планируется контроль уровня М-градиента, далее аутологичная трансплантация стволовых клеток крови.

В анализах от 10.10.2024 г.: общий белок — 58,8 г/л, Са — 2,24 мкмоль/л, протромбиновое время — 9,9 с, протромбиновый индекс (ПТИ) — 126,6, фибриноген — 5,2 г/л, АЧТВ — 22 с, α -амилаза — 53,2 Ед./л, остальные показатели в допустимых пределах.

Заключение. На всем протяжении наблюдения за данной пациенткой у нее не было никаких клинических проявлений панкреатита и по данным КТ не было зафиксировано изменений в поджелудочной железе, тогда как высочайший уровень α -амилазы был неоднократно подтвержден амбулаторно. Прослеживается четкая положительная связь противомиеломной терапии и снижения уровня α -амилазы у этой пациентки. Планируется продолжить обследование и лечение данной пациентки, т. к. имеется риск фибротического изменения и развития сахарного диабета 1-го типа. А также есть риск развития рака поджелудочной железы [3].

Ключевые слова: множественная миелома, аутоиммунный панкреатит, гиперамелаземия.

Литература

1. Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The Role of IgG4 in Autoimmunity and Rheumatic Diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 787422. Doi: 10.3389/fimmu.2021.787422
2. Черепнин М. А., Серова Е. В., Бердников С. И. и др. IgG4-ассоциированный панкреатит – трудности диагностики и лечения. *Лечащий Врач*. 2021;2(24):35–37.
3. S Kato, M Kuwatani, K Kawakubo, et al. Hepatobiliary and Pancreatic: Pancreatic cancer with elevated serum IgG4 level due to multiple myeloma mimicking localized autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(7):1310. Doi: 10.1111/jgh.14088

Сочетанная лекарственная терапия двух злокачественных процессов: рака молочной железы и множественной миеломы. Клинический случай

С. П. Мелехов, С. С. Федорова, Н. Турушев, Г. В. Юрченко*

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21,
г. Новосибирск, Российская Федерация, 630051

*Контакты: Глеб Владимирович Юрченко, yurchenkogleb@gmail.com

Введение. Рак молочной железы занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний, поражающих женщин по всему миру. За последние годы медицинская наука сделала значительные шаги вперед в области диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Тем не менее высокая заболеваемость и уровень смертности остаются важными вопросами, требующими пристального внимания со стороны системы здравоохранения. Множественная миелома — злокачественный процесс, встречающийся несколько реже, однако отличающийся более тяжелым течением и выраженной клинической картиной. Все чаще стали встречаться случаи синхронных опухолей, что усложняет задачу клинициста в подборе адекватной терапии. На базе ГБУЗ НСО ГKB № 2 пациентка М. 65 лет проходила лечение под мультидисциплинарным контролем гематологов и онкологов по поводу двух синхронных первично выявленных злокачественных процессов, что представляет научный интерес в силу редкости и особенности клинического случая, который мы и хотели бы описать.

Цель. Описать клинический случай пациентки, страдающей раком молочной железы и множественной миеломой.

Материалы и методы. На базе дневного стационара противоопухолевой и лекарственной терапии ГБУЗ НСО ГKB № 2 проведено лечение пациентке, страдающей раком молочной железы и множественной миеломой, был выполнен стандарт обследования.

Результаты. Изначально пациентка жаловалась на боли в грудном и поясничном отделе позвоночника. При проведении маммографии было обнаружено узловое образование левой молочной железы (МЖ) 3 × 2 см. Гистологически была выявлена инвазивная карцинома, трижды негативный вариант (Т3N0M0). При дообследовании диагностированы компрессионные

переломы двух позвонков в острой фазе, компрессионные переломы четырех позвонков в стадии консолидации, анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина — 74 г/л), хроническая болезнь почек (ХБП) IIIb стадии (креатинин — 163 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации СКД-EP1 — 30 мл/мин/1,73м²), гиперпротеинемия — 119 г/л. Пациентка консультирована гематологом: выявлен М-градиент 21 г/л, по результатам цитологического исследования костного мозга — плазмциты 28 %. Верифицирован диагноз: множественная миелома IIIA (Durie, Salmon), ISS III стадии, IgG лямбда вариант, с анемическим синдромом, впервые выявленная. Проведен мультидисциплинарный консилиум в составе онкологов, гематологов, терапевтов — определена тактика лечения: 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме AC (доксорубицин + циклофосфамид в 1-й день, 1 раз в 21 день) в сочетании с курсом VD (бортезомиб в 1, 4, 8, 11-й день, дексаметазон в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й день, 1 раз в 21 день). После проведения 4 курсов сочетанной терапии было выполнено контрольное обследование. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) всего тела: отмечалась положительная динамика в виде понижения метаболической активности костного мозга и уменьшения размера очага в левой МЖ — частичная ремиссия; снижение уровня М-градиента (8,5 г/л) — также достигнута частичная ремиссия, что свидетельствует об эффективности проводимой комбинированной терапии.

Заключение. Клинический случай демонстрирует, что, несмотря на наличие двух агрессивных злокачественных процессов у пожилой пациентки, при персонализированном подходе возможно проведение комбинированной лекарственной терапии, позволяющей достигнуть максимального ответа.

Ключевые слова: множественная миелома, рак молочной железы, химиотерапия.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ, МДС, ХМЛ

Малые дозы цитарабина в комбинации с ингибитором BCL-2 в первой линии терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом

А. Р. Ахметова^{1,2*}, М. А. Гранаткин², В. А. Доронин²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

*Контакты: Алина Радиковна Ахметова, a.alina-1999@mail.ru

Введение. Применение схемы терапии ингибиторов BCL-2 (венетоклакс) в сочетании с малыми дозами цитарабина (МДЦ) (комбинация МДЦВен) показывает хорошие результаты при лечении впервые диагностированного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у пациентов старшей возрастной группы, не являющихся кандидатами на стандартную интенсивную химиотерапию [1, 2].

Цель. Провести анализ эффективности терапии МДЦВен у первичных пациентов с ОМЛ, не являющихся кандидатами на интенсивные режимы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с впервые диагностированным ОМЛ, наблюдавшиеся в ММНКЦ им. С. П. Боткина с 2021 по 2024 г., ранее не получавшие лечение, не являвшиеся кандидатами на интенсивную терапию. Пациенты получали терапию по схеме МДЦВен в стандартных дозировках. Противогрибковая профилактика не применялась. В первом цикле 7 (17,9 %) пациентов получили монотерапию МДЦ.

Результаты. Критериям включения удовлетворяли 39 человек. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 70 лет (диапазон 55–80 лет), 51,3 % ($n = 20$) старше 70 лет, 48,7 % ($n = 19$) пациентов — муж-

чины. Мутацию FLT3 имели 10,3 % (3/29) пациентов. Ингибитор FLT3 к режиму МДЦВен не добавлялся. Цитогенетические данные были доступны для 28 пациентов (табл. 1).

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 9,4 мес. Медиана продолжительности терапии — 4,9 мес. Медиана общей выживаемости — 9,6 мес. (рис. 1). Медиана бессобытийной выживаемости — 6,2 мес. (рис. 2).

Пациенты, включенные в исследование, получили от 1 до 26 циклов МДЦВен (медиана 4). В процессе первого цикла или завершили его — 11 человек, 3 человека получили больше 20 циклов терапии. Один пациент находится в процессе 26-го цикла. На момент окончательного анализа 5 пациентов продолжают лечение. У 34 пациентов терапия была прекращена, из них 17 умерли, 2 получают сдерживающую терапию, 15 переведены на другую линию в связи с прогрессированием заболевания. Пациентов причинами смерти были прогрессирование заболевания ($n = 12$), инфекционные осложнения ($n = 4$). У одного пациента причина смерти не известна.

Ремиссия была достигнута у 28 (71,8 %) пациентов. 21 человек достиг ремиссии после одного цикла (рис. 3). В качестве ответа чаще всего мы наблюдали полный ответ (ПО), ПО с неполным восстановлением показателей (ПОн) и морфологическую ремиссию (МР) (рис. 4). Медиана времени до дости-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	N (%)
Всего пациентов	39
Медиана возраста, лет (диапазон)	70 (55–80)
Мужчины/женщины	19/20 (48,7/51,3)
FLT3	3/29 (10,3)
Группа цитогенетического риска по ELN 2010	
Благоприятный	1/28 (3,6)
Промежуточный	20/28 (71,4)
Неблагоприятный	7/28 (25)

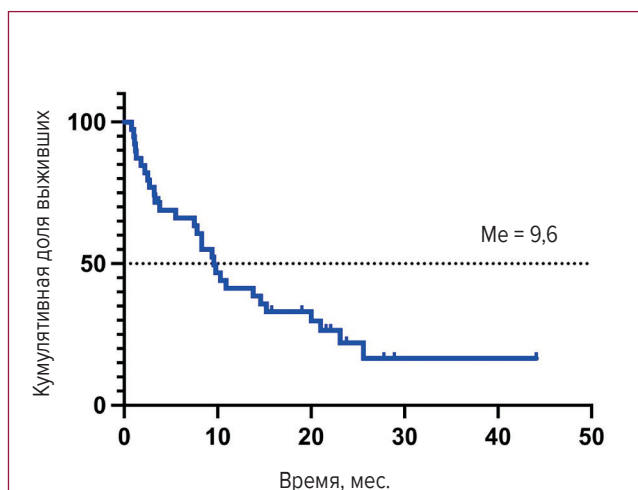


Рис. 1. Общая выживаемость

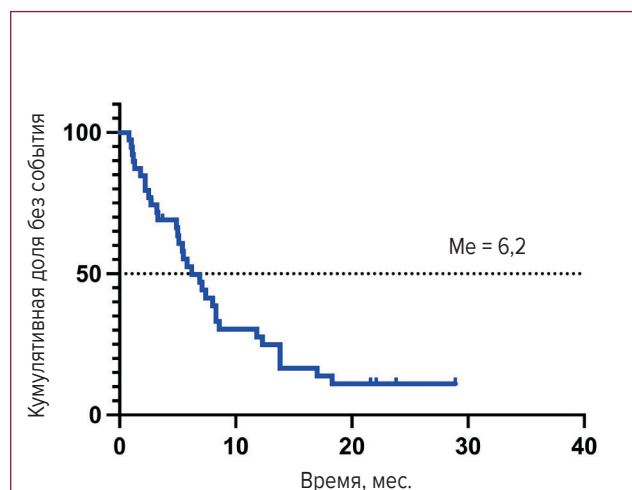


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость

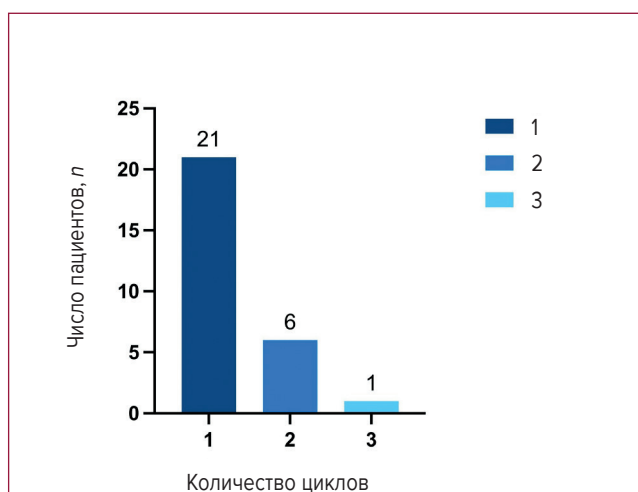


Рис. 3. Количество циклов МДЦВен до достижения ремиссии



Рис. 4. Первый ответ на терапию у пациентов, достигших ремиссии
 ПО — полный ответ; ПОн — полный ответ с неполным восстановлением показателей; ПОч — полный ответ с частичным восстановлением показателей; МР — морфологическая ремиссия.

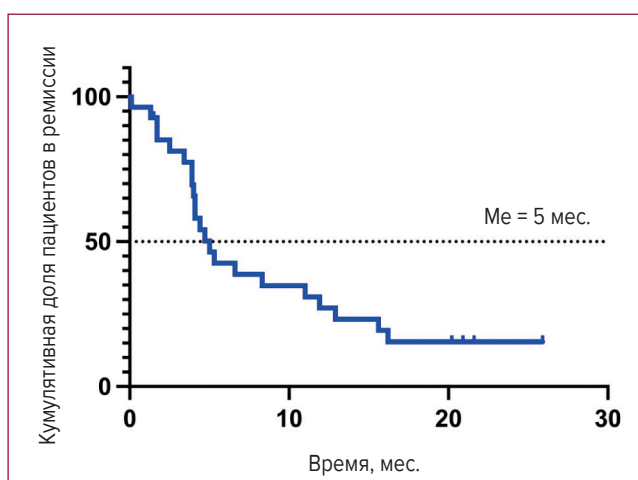


Рис. 5. Медиана продолжительности ремиссии у пациентов, получавших терапию МДЦВен в первой линии

жения ремиссии составила 1,2 мес. (диапазон 0,4–3,4 мес.). Медиана продолжительности ремиссии — 5 мес. (рис. 5). У 11 (28,2 %) пациентов ремиссия не была достигнута. Из них 9 пациентов были первично-рефрактерными к терапии, 3 умерли до оценки ответа.

Среди пациентов, достигших ремиссии, рецидив заболевания наблюдался у 19 (67,9 %) пациентов. Из них 12 были переведены на следующую линию терапии, 1 на сдерживающую терапию, 1 пациент отказался от дальнейшего лечения, 5 — умерли.

Заключение. МДЦВен обеспечивает высокую эффективность лечения ОМЛ у пожилых пациентов, которые не являются кандидатами на интенсивное лечение, значительно улучшая показатели ремиссии и общей выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, малые дозы цитарабина, венетоклак.

Литература

1. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, et al. Long-term follow-up of VIALE-C in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood*. 2022;140(25):2754–2756. doi: 10.1182/blood.2022016963.
2. Pollyea DA, Jordan CT. Why are hypomethylating agents or low-dose cytarabine and venetoclax so effective? *Curr Opin Hematol*. 2019;26(2):71–76. doi: 10.1097/MOH.0000000000000485.

Эффективность комбинации венетоклакса с гипометилирующими агентами или малыми дозами цитарабина в терапии острых миелоидных лейкозов: опыт одного центра

**А. И. Эндакова*, И. А. Докшина,
Н. В. Минаева, О. Р. Лагунова, Е. С. Фокина**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России,
ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

***Контакты:** Анастасия Игоревна Эндакова, kopranova@gmail.com

Введение. Внедрение в лечение острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) комбинированной терапии ингибитором BCL-2 венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими агентами (ГА) или малыми дозами цитарабина (МДЦ) изменило подход к лечению пожилых пациентов с ОМЛ и в большинстве случаев стало стандартом терапии. В то же время использование данных схем расширило возможности лечения для молодых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии ингибитором BCL-2 венетоклаксом в сочетании с ГА или МДЦ в группах пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим/рефрактерным (р/р) ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов с диагнозом ОМЛ, которые получали комбинированную терапию венетоклаксом в сочетании с ГА или МДЦ в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 01.06.2020 г. по 01.06.2024 г. Для дальнейшего анализа пациентов разделили на две группы: 1-я группа — с впервые выявленным ОМЛ ($n = 18$), 2-я группа — р/р ОМЛ ($n = 30$).

Результаты. В группе 1 в 12 (67 %) случаях терапия венетоклаксом назначена в сочетании с ГА, в 6 (33 %) — с МДЦ. Медиана возраста составила 61 год, высокий цитогенетический риск установлен у 9 (50 %) больных. Полная ремиссия достигнута у 12 (67 %) пациентов. Ранняя летальность составила 17 % (3 случая). В настоящее время 8 (44 %) пациентов продолжают получать назначенную терапию. Медиана общей вы-

живаемости (ОВ) — 15 мес., 2-летняя ОВ — 32 %. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) — 11 мес. (рис. 1).

В группе р/р ОМЛ комбинированная терапия венетоклаксом в сочетании с ГА или МДЦ назначена во 2-й линии терапии 19 (63 %) пациентам, в 3-й линии терапии — 11 (37 %) больным. Медиана возраста составила 53 года, высокий цитогенетический риск установлен в 10 (37 %) случаях. Полная ремиссия в группе р/р ОМЛ достигнута в 20 (67 %) случаях. В настоящий момент живы 12 (40 %) больных. Медиана ОВ составила 27 мес., двухлетняя ОВ — 55 %, пятилетняя ОВ — 25 %. Медиана БРВ — 10 мес. (рис. 2).

В этой группе аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ) выполнена 11 пациентам. Медианы ОВ и БРВ в настоящий момент не достигнуты, 2-летняя ОВ составила 58 %, 2-летняя БРВ — 68 % (рис. 3).

Заключение. Терапевтический подход с применением комбинированной терапии ингибитором BCL-2 венетоклаксом в сочетании с ГА или МДЦ продемонстрировал высокую эффективность в лечении впервые выявленного и р/р ОМЛ. Так, 2-летняя ОВ в группе с впервые выявленным ОМЛ составила 32 %, а в группе р/р ОМЛ с последующим выполнением аллоТКМ — 58%, что дает возможность рассмотреть данный метод терапии как оптимальный вариант лечения при р/р ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, венетоклак, аллоТКМ.

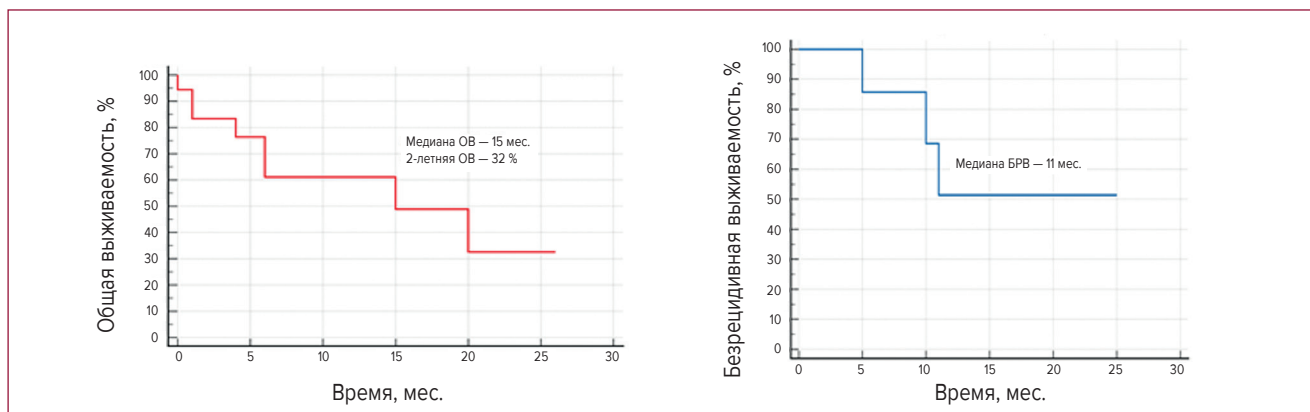


Рис. 1. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов с впервые выявленным ОМЛ

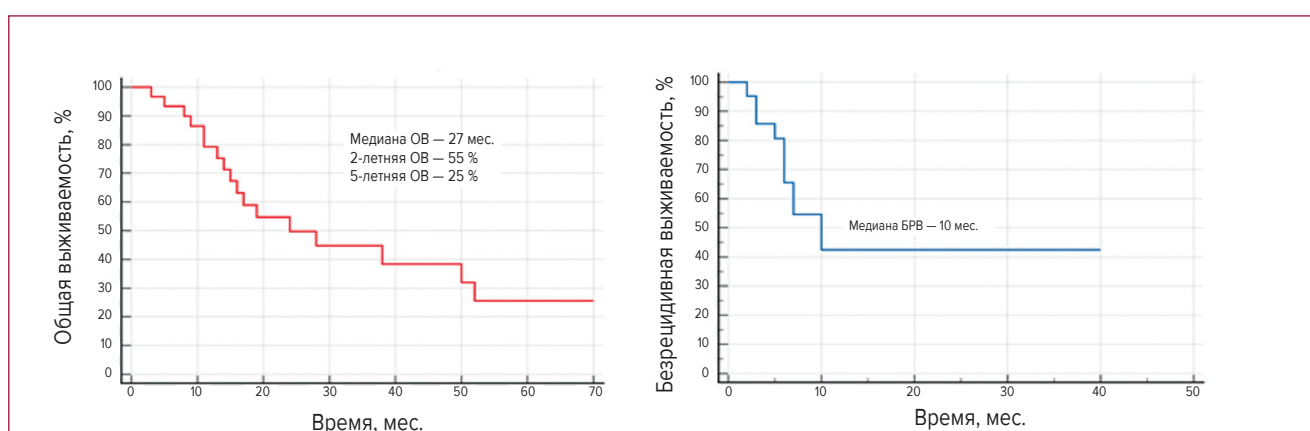


Рис. 2. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов р/р ОМЛ

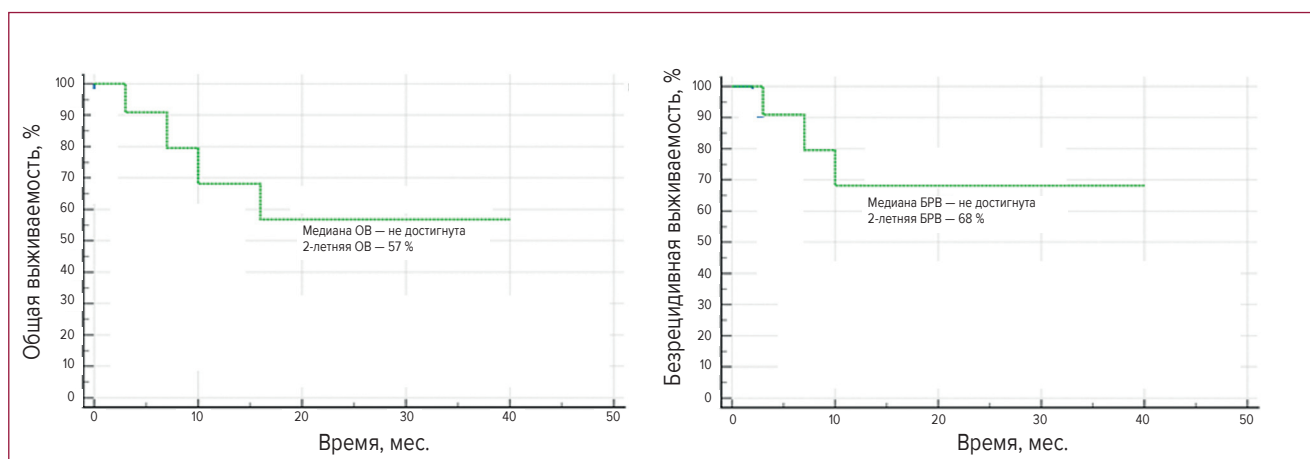


Рис. 3. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов с р/р ОМЛ после проведения аллоТКМ

Результаты лечения пациентов с вторичным острым миелоидным лейкозом: ретроспективный анализ

Г. В. Пикулин*, М. А. Гранаткин

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

*Контакты: Георгий Вадимович Пикулин, nishizumisan@mail.ru

Введение. Вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой значительную клиническую проблему, поскольку связан с ухудшением общей выживаемости (ОВ). Прогноз для таких пациентов неблагоприятен из-за агрессивного течения заболевания и ограниченных возможностей применения интенсивных схем терапии.

Цель. Проанализировать эффективность терапии у пациентов с вторичным ОМЛ, а также выявить факторы, влияющие на терапию ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов с вторичным ОМЛ, возникшим в исходе других гематологических заболеваний, наблюдавшихся в ММНЦ имени С. П. Боткина. Медиана возраста при постановке диагноза ОМЛ составила 65 лет (диапазон 30–77 лет). Медиана времени наблюдения с момента постановки диагноза ОМЛ — 9,3 мес. Мужчин — 62,5 %, женщин — 37,5 %.

У 42,5 % пациентов ОМЛ развивался в исходе миелофиброза, у 30 % — миелодиспластического синдрома (МДС), у 17,5 % — хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), у 5 % — полицитемии и у 5 % — эссенциальной тромбоцитемии.

Анализ выполнен с использованием программы GraphPad Prism 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, США, www.graphpad.com). Кривые выживаемости строились методом Каплана—Мейера, различия между группами оценивались с помощью критерия лог-ранга. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Для характеристики выборки использовались описательные методы.

Результаты. Медиана ОВ, рассчитанная от времени установления исходного заболевания, составила

59 мес. (рис. 1), а медиана времени до трансформации в ОМЛ — 3 года.

С момента установления ОМЛ медиана ОВ составила 12,9 мес. (рис. 2). Различий в ОВ в зависимости от типа предшествующего заболевания не выявлено (рис. 3). Терапия на основе венетоклакса улучшала ОВ: медиана — 18,8 мес. против 4 мес. без него ($p = 0,0013$) (рис. 4).

В качестве критериев, определяющих достижение ремиссии, использовались рекомендации ELN 2022 г. Ответ на терапию вторичного ОМЛ был достигнут у 50 % пациентов, медиана продолжительности ремиссии составила 8,8 мес. (рис. 5). Достижение ремиссии увеличивало ОВ до 23 мес. против 9,2 мес. без ремиссии ($p < 0,0001$) (рис. 6).

Проведение терапии предшествующего заболевания негативно повлияло на ОВ пациентов с вторичным ОМЛ: 31,1 мес. против 10,5 мес. ($p = 0,0137$) (рис. 7).

Заключение. Наличие венетоклакса в схемах лечения и достижение ремиссии служили ключевыми факторами улучшения выживаемости пациентов с вторичным ОМЛ. Пациенты, не получавшие лечения первичного заболевания, демонстрировали лучшую выживаемость после трансформации в ОМЛ, однако это не влияло на ОВ с момента установления исходного диагноза. Результаты данной работы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации подходов к лечению вторичного ОМЛ с учетом особенностей первичного заболевания.

Ключевые слова: вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), общая выживаемость (ОВ), венетоклак, ремиссия, трансформация в ОМЛ, факторы прогноза, терапия вторичного ОМЛ.

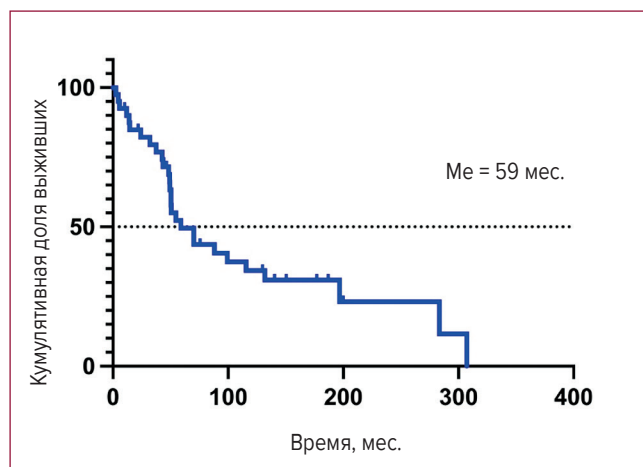


Рис. 1. Общая выживаемость с момента установления первичного заболевания

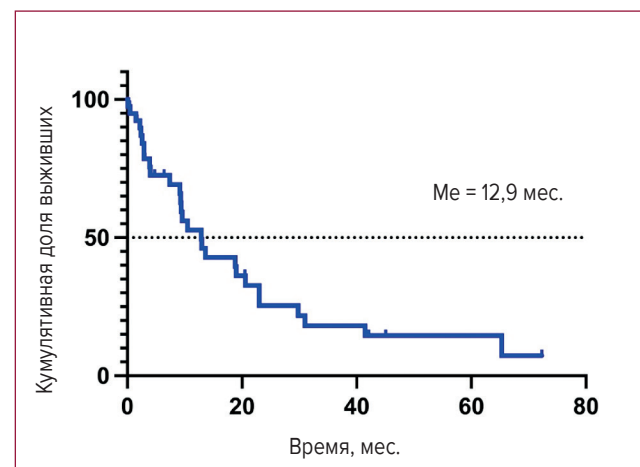


Рис. 2. Общая выживаемость с момента трансформации исходного заболевания в ОМЛ

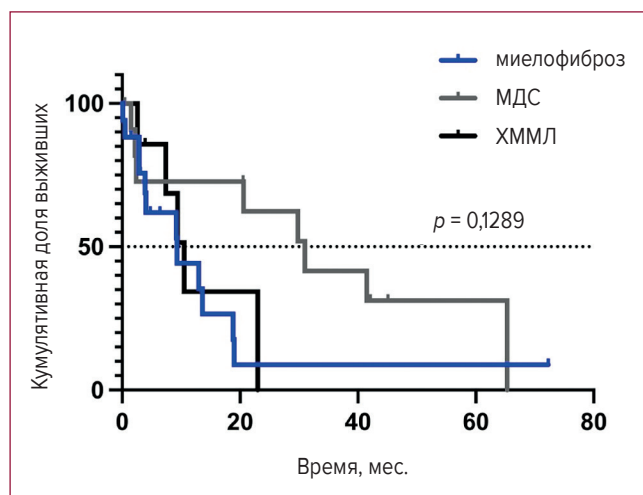


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от типа предшествующего заболевания

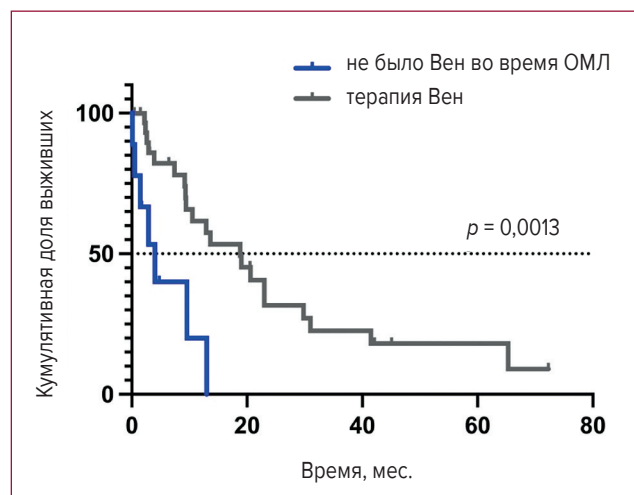


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от получения терапии на основе венетоклакса (Вен)

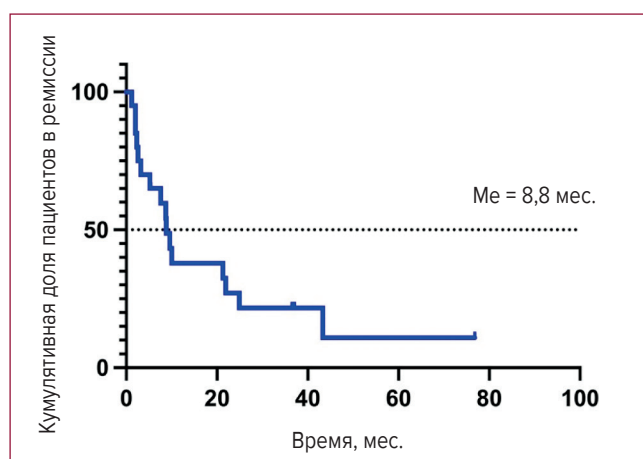


Рис. 5. Продолжительность ремиссии

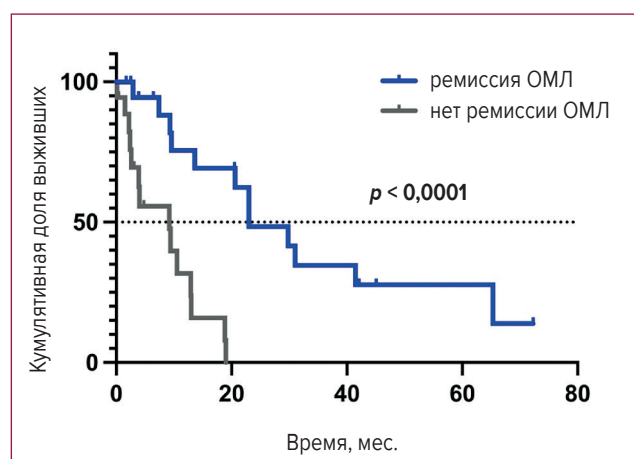


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от достижения ремиссии

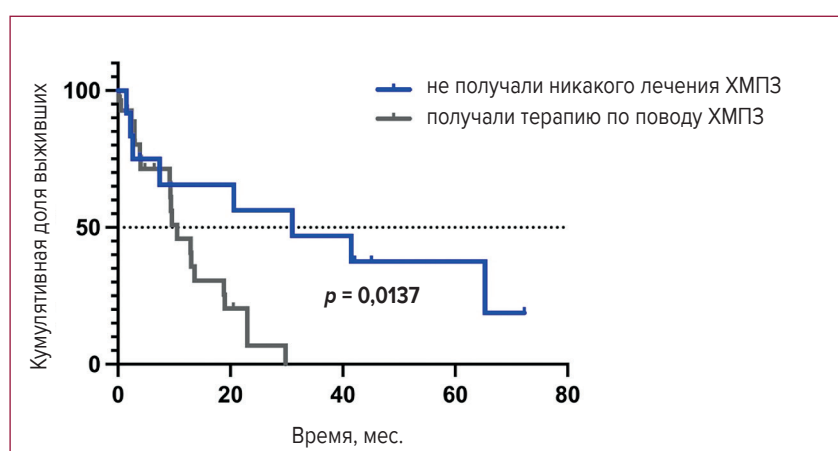


Рис. 7. Общая выживаемость в зависимости от получения терапии первичного заболевания

Выбор оптимального режима бридж-терапии к аллогенной ТГСК у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом

И. Г. Будаева^{1*}, А. А. Шатилова¹, Р. Ш. Бадаев¹, Н. Т. Сиordia¹, Ю. В. Миролюбова¹,
К. В. Богданов¹, Т. С. Никулина¹, Ю. А. Алексеева¹, Е. Г. Ломаиа², Л. Л. Гиршова¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт Петербург, Российская Федерация, 197341

² НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт Петербург, Российская Федерация, 197341

*Контакты: Ирина Гармаевна Будаева, irina2005179@mail.ru

Введение. Вопрос выбора оптимального режима бридж-терапии к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у пациентов с рецидивным/рефрактерным (Р/Р) острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) остается открытым.

Цель. Сравнить интенсивные режимы и режимы неинтенсивной таргетной терапии в качестве бридж-терапии к аллоТГСК среди пациентов с Р/Р ОМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 131 пациент (66 женщин и 65 мужчин) с медианой возраста 42 года, 70 (53,4 %) из них с рецидивным течением и 61 (46,6 %) с рефрактерным течением ОМЛ. Согласно классификации ELN, 55 (42 %) пациентов отнесены к неблагоприятной группе риска. Экстрамедуллярное вовлечение (ЭВ) наблюдалось у 25 (19,1 %) пациентов. 80 (61,1 %) пациентов получили интенсивную химиотерапию (ХТ) (FLAG+/-Ida), 51 (38,9 %) пациент — неинтенсивные режимы на основе венетоклакса.

Результаты. Частота достижения общего ответа (ПР, ПРн, MFLS) была сопоставимой: 68,1 % в группе ХТ и 68,8 % в группе неинтенсивной терапии, $p = 0,936$. Время до достижения общего ответа было менее продолжительным в группе ХТ по сравнению с группой неинтенсивного лечения (0,85 vs 0,98 мес. соответственно, $p = 0,001$). При сравнении эффективности вариантов лечения в различных подгруппах эффективность ХТ была значимо выше в группе СВФ-позитивного ОМЛ (83,3 vs 0 %, $p = 0,022$). Среди пациентов с ЭВ частота общего ответа составила 80 % в группе неинтенсивного лечения и 23,5 % в

группе ХТ ($p = 0,039$), среди пациентов неблагоприятного риска — 78,3 vs 46,2 % соответственно ($p = 0,021$); среди пациентов с вторичным ОМЛ — 85,7 vs 16,7 % соответственно ($p = 0,029$). Эффективность ХТ и неинтенсивных таргетных режимов в группе пациентов с мутацией в гене FLT3 была сопоставимой (62,5 vs 63,6 % соответственно, $p = 1,000$). Ранняя летальность и частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой между двумя группами (11,2 % в группе ХТ и 6,1 % в группе неинтенсивного лечения, $p = 0,534$; 33,8 vs 19,6 % соответственно, $p = 0,111$). Число пациентов, которым была выполнена аллоТГСК, было значимо выше среди пациентов, получивших неинтенсивные таргетные режимы (95,2 vs 78,4 %, $p = 0,017$). Продолжительность общей и безрецидивной выживаемости после аллоТГСК была сопоставимой (13,9 мес. в группе ХТ vs 38,82 мес. в группе неинтенсивного лечения соответственно, $p = 0,514$; медиана не достигнута в группе ХТ против 27,87 мес. в группе неинтенсивного лечения соответственно, $p = 0,574$).

Заключение. Неинтенсивные таргетные режимы демонстрируют сопоставимые с ХТ эффективность, переносимость, результаты выживаемости после аллоТГСК. ХТ более эффективна среди пациентов с СВФ-позитивным ОМЛ, неинтенсивные таргетные режимы среди пациентов неблагоприятного риска, с вторичным ОМЛ и наличием ЭВ. В группе пациентов с мутацией в гене FLT3 эффективность ХТ и неинтенсивных режимов сопоставима.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), интенсивная химиотерапия, таргетная терапия, рецидив, рефрактерность.

Разработка прогностической модели оценки риска развития дислипидемий после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами

В. О. Дзидзария*, Ю. С. Китаева

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

*Контакты: Вера Отаровна Дзидзария, vera-dzidzaria@mail.ru

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) обладает сложной цитогенетикой и патологической гетерогенностью, отмечается высокая склонность его к рецидивам, что способствует развитию летального исхода примерно у 50 % пациентов молодого и 80 % пациентов старшего возраста. Прогноз развития заболевания основан на цитогенетических показателях, в связи с чем прогностические критерии ограничены. При этом прогноз может определяться не только гематологическими показателями, но и другими особенностями статуса пациента, например показателями липидного статуса.

Определение липидного профиля при оценке прогноза у пациентов с ОЛ в настоящее время является редкостью, в частности у пациентов, получивших патогенетическую терапию ОЛ, включающую аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и цитогенетическую терапию. Хотя вопрос этот остается актуальным в рамках развития поздних кардиоваскулярных осложнений в посттрансплантационном периоде. Разработка новых алгоритмов прогнозирования с детальной оценкой нарушений липидного обмена у пациентов с ОЛ позволит создать новые подходы в диагностике и профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель. Оценка липидного статуса у пациентов с ОЛ на различных этапах патогенетической терапии, создание прогностической модели необходимости профилактики дислипидемии после проведения аллоТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 13 пациентов с диагнозом ОЛ, срок наблюдения — от момента установления диагноза до завершения патогенетической терапии, включавшей различные схемы полихимиотерапии (ПХТ) и аллоТГСК. Всем пациентам выполнено определение липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ЛПОНП, ХС не-ЛПВП, коэффициент атерогенности).

По результатам анализа данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики была сформирована математическая модель прогноза необходимости проведения терапии с целью коррекции нарушений липидного обмена

у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую аллоТГСК.

Результаты. При оценке липидного профиля у пациентов с ОЛ на этапе окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК в сравнении с этапом дебюта заболевания отмечался более высокий риск повышения значений общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП. На этапах окончания ПХТ и проведения аллоТГСК у пациентов с ОЛ выявлено повышение показателей общего холестерина и триглицеридов. Можно сделать вывод, что изменение липидного статуса связано с проводимой патогенетической терапией. Таким образом, влияние ПХТ и аллоТГСК оказывает существенный вклад в изменение липидного статуса, что в большей степени выражается в нарушениях со стороны триглицеридов и ЛПНП.

С использованием полученных данных была построена модель прогноза по типу «дерева решений». Избранный алгоритм позволил определить факторы риска развития нарушений липидного обмена в зависимости от их влияния на исход и необходимость проведения профилактических терапевтических мероприятий. Дерево решений позволяет разработать результативную прогностическую модель риска развития дислипидемии у пациентов с ОЛ, получающих патогенетическую терапию, включающую ПХТ и аллоТГСК.

На основании лабораторной оценки липидного профиля у пациентов с ОЛ после аллоТГСК разработанная прогностическая модель позволяет определить необходимость проведения терапии нарушений липидного статуса. Модель имеет характеристики отличного качества и также обладает высокими показателями точности, чувствительности и отличной специфичностью.

Заключение. Дислипидемия не редкость у пациентов с ОЛ после аллоТГСК. Разработанная нами прогностическая модель может быть применена для расчета индивидуального риска развития дислипидемии и, как следствие, определения показаний для ее профилактики у пациентов с ОЛ после аллоТГСК.

Ключевые слова: острый лейкоз, дислипидемия, холестерин, прогностическая модель.

Клиническое и прогностическое значение типа транскрипта *PML::RARA* при промиелоцитарном лейкозе

А. С. Пирожникова^{1,2*}, Э. А. Макунина¹, В. С. Морозов¹, Е. А. Мамаева¹, Н. Г. Чернова^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, п. Коммунарка, Москва, Российская Федерация, 142770

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

*Контакты: Анна Сергеевна Пирожникова, pirozhnikova2000@mail.ru

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) составляет 5–15 % случаев острого миелоидного лейкоза и связан с транслокацией *t(15;17) (q24;q21)*. Продуктом слияния генов промиелоцитарного лейкоза (*PML*) и альфа-ретиноевой кислоты (*RARA*) служит химерный белок, который блокирует дифференцировку гранулоцитов на стадии промиелоцита. «Разрыв» гена *PML* может произойти в разных участках, что приводит к образованию различных типов транскрипта. Наиболее частые из них: *bcr1*, *bcr2*, *bcr3*.

Существуют противоречивые данные о прогностическом значении типа транскрипта. Одни исследования демонстрируют ассоциацию *bcr3* типа транскрипта и факторов неблагоприятного прогноза (инициальный гиперлейкоцитоз, экспрессия CD34 опухолевыми клетками, высокая частота интракраниальных геморрагических осложнений). В других работах, напротив, не было выявлено данных закономерностей.

Цели. Определить взаимосвязь между типом транскрипта *PML::RARA* и клинико-лабораторными характеристиками у пациентов с ОПЛ до начала лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента с диагнозом ОПЛ (соотношение мужчины:женщины — 9:23) в возрасте от 18 до 90 лет (медиана 47,1 года). Диагноз был подтвержден морфологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим и молекулярным методами. Среднее количество тромбоцитов в дебюте ОПЛ — $31 (5-204) \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $15 (0,3-104) \times 10^9/\text{л}$, содержание фибриногена — $1,7 (0,5-5,4) \text{ г/л}$. К группе высокого риска (лейкоциты $> 10 \times 10^9/\text{л}$) были отнесены 8 (25 %) пациентов, к группе низкого риска (лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$) — 24 (75 %). У 16 (50 %) паци-

ентов выявлен транскрипт *bcr1*, у 1 (3 %) — *bcr2*, у 15 (47 %) — *bcr3*. Дифференцировочный синдром диагностирован в 12 (38 %) случаях. Экспрессия CD34 на опухолевых клетках выявлена у 7 (22 %) пациентов.

Результаты. В зависимости от типа транскрипта было выделено 2 группы: *bcr1/bcr2* ($n = 17$) и *bcr3* ($n = 15$). Проведено сопоставление типа транскрипта *PML::RARA* с клинико-лабораторными параметрами пациентов с ОПЛ (табл. 1). В данных группах не было выявлено значимых отличий по возрасту, полу, количеству тромбоцитов, содержанию фибриногена. Среднее инициальное значение лейкоцитов в группе *bcr3* было значимо выше, чем в группе *bcr1/bcr2*: $27 (0,57-30,4) \times 10^9/\text{л}$ и $4 (0,3-104) \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p = 0,02$). В группе *bcr3* чаще регистрировался дифференцировочный синдром (60 % против 19 %, $p = 0,03$) и экспрессия CD34 (40 % против 7 %, $p = 0,01$).

Интракраниальные геморрагические осложнения до и во время лечения отмечены у 8 (25 %) пациентов из общей группы, при этом в группе *bcr1/bcr2* у 2 (12 %), а в группе *bcr3* — у 6 (40 %), $p = 0,07$. У 2 пациентов из группы *bcr3* кровоизлияние в головной мозг привело к летальному исходу.

Заключение. Выявленная взаимосвязь *bcr3* типа транскрипта *PML::RARA* с инициальным лейкоцитозом, высокой частотой развития дифференцировочного синдрома, экспрессией CD34 на опухолевых клетках позволяет рассматривать *bcr3* как потенциальный фактор неблагоприятного прогноза при ОПЛ.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, тип транскрипта *PML::RARA*, *bcr1*, *bcr2*, *bcr3*, факторы неблагоприятного прогноза.

Таблица 1. Клинико-лабораторные параметры пациентов с ОПЛ, включенных в исследование

Параметры	<i>Bcr1/ bcr2</i> (n = 17)	<i>Bcr3</i> (n = 15)	<i>p</i>
Возраст, лет	48,0 (19,1–69,4)	46,1 (22,2–80,4)	0,6163
Пол, <i>n</i> (%)			
Мужчины	5 (30)	4 (27)	
Женщины	12 (70)	11 (73)	
Тромбоциты, ср. знач., (max–min), × 10 ⁹ /л	37 (5–204)	25 (10–63)	0,5
Лейкоциты, ср. знач., (max–min), × 10 ⁹ /л	4,1 (0,3–104)	27,5 (0,57–30,4)	0,02
Фибриноген, ср. знач., (max–min), г/л	1,73 (0,81–4,34)	1,73 (0,54–5,39)	> 0,9
Группа риска, <i>n</i> (%)			0,01
Низкий	16 (96)	8 (53)	
Высокий	1 (1)	7 (47)	
Интракраниальные геморрагические осложнения, <i>n</i> (%)	2 (12)	6 (40)	0,07
Дифференцировочный синдром, <i>n</i> (%)	3 (19)	9 (60)	0,03
Экспрессия CD34, <i>n</i> (%)	1 (7)	6 (40)	0,01

Клинический случай острого промиелоцитарного лейкоза у пациентки 80 лет

В. В. Астафьев^{1*}, Э. А. Макунина¹, Н. Г. Чернова^{1,2}

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, п. Коммунарка, Москва, Российская Федерация, 142770

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

***Контакты:** Василий Всеволодович Астафьев, astafjev.vasilii@yandex.ru

Введение. Современные подходы терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) позволяют достигать ремиссии заболевания в 90–95 % случаев, при этом основной причиной неудач считается ранняя летальность. Средний возраст пациентов, страдающих ОПЛ, составляет 40–45 лет. Пожилой и старческий возраст пациента по-прежнему остается значимым негативным прогностическим фактором.

Цель. Представить клинический случай терапии ОПЛ у пациентки старческой возрастной группы.

Материалы и методы. Пациентка 80 лет госпитализирована в «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» 08.08.2024 г. по неотложным показаниям с ярко выраженным кожно-слизистым геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого типа. С середины июля отмечала появление спонтанных синяков на теле, кровоточивость десен. При поступлении в гемограмме: гемоглобин — 114 г/л, тромбоциты — 14×10^9 /л, лейкоциты — $6,05 \times 10^9$ /л, бластные

клетки — 69 %. По данным коагулограммы: МНО — 1,42, АЧТВ — 30,2 с, фибриноген — 0,72 г/л. При морфологическом, цитохимическом исследованиях клеток костного мозга обнаружена инфильтрация атипичными промиелоцитами с выраженной атипией ядер, миелопероксидаза — в 100 % бластных клеток, PAS-реакция проявлялась умеренно в диффузной и диффузно-гранулярной формах, палочки Ауэра имели вид «снопов». По данным молекулярного исследования, *bcr3* тип химерного транскрипта PML::RARA составил 21 %.

Из значимых сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой тахикардии. Фракция выброса до начала лечения — 64 %.

Учитывая возраст пациентки, наличие сопутствующих патологий, начата терапия по протоколу

mAIDA с редукцией доз антрациклинов на 70 %. В целях профилактики развития дифференцировочного синдрома с 1-го по 5-й дни курса назначен дексаметазон 8 мг/сут. Потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии сохранялась до восьмого дня курса включительно, перелито 95 доз криопреципитата и 9 доз тромбоконцентрата. Восстановление показателей гемограммы документировано на 23-й день курса. Инфекционных осложнений не возникло. Перед вторым курсом химерный транскрипт PML::RAR α составил 1,4 %. Продолжено лечение в прежнем режиме по протоколу mAIDA. После 2-го

курса химерный транскрипт PML::RAR α обнаружен не был.

Заключение. Пациенты с ОПЛ пожилого и старческого возраста, имеющие противопоказания к проведению интенсивных курсов химиотерапии, могут достигать молекулярной ремиссии при применении протокола mAIDA, несмотря на редукцию доз антрациклинов.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, ОПЛ, старческий возраст, mAIDA.

Генетический профиль В-линейного острого лимфобластного лейкоза в Москве

П. А. Гезик¹, Т. С. Чуднова^{1,2*}, Е. Н. Мисюрина^{1,2}, Е. Н. Зотина^{1,2}, Т. Н. Толстых^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

*Контакты: Татьяна Сергеевна Чуднова, chudnova.t.s@gmail.com

Введение. Цитогенетические нарушения играют ключевую роль в развитии большинства злокачественных новообразований, включая гематологические опухоли. Их обнаружение и классификация по группам риска критически важны для оценки прогноза, вероятности рецидива заболевания и выбора терапевтической тактики.

Цель. Оценить спектр цитогенетических аномалий у пациентов с острым В-лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) и их влияние на прогноз, проанализировать частоту ответов на лечение, первичную рефрактерность и общую 5-летнюю выживаемость (ОВ) в зависимости от группы цитогенетического риска.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 207 пациентов, зарегистрированных в канцер-регистре города Москвы с диагнозом В-ОЛЛ с января 2019 г. по ноябрь 2024 г. Пациенты были сгруппированы по степени генетического и клинического риска. К неблагоприятному клиническому риску отнесены лица старше 35 лет и/или пациенты с уровнем лейкоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$ на момент постановки диагноза. В группу неблагоприятного цитогенетического риска включены следующие цитогенетические аномалии: комплексный кариотип, перестройки гена KMT2A (t(v;11q23)/KMT2A), гипоплоидия, мутации, характерные для Rh-подобного В-ОЛЛ, перестройки гена IGН. В группу стандартного риска отнесены нормальный и гиперплоидный ка-

риотипы. Редкие мутации были выделены в отдельную категорию «Другое» с делением на подгруппы по степени риска. Так, мутации cMYC, TP53 и трисомия 8 вошли в подгруппу неблагоприятного риска, а аномалии CDKN2A, TCF3-PBX1 и ETV6 — в подгруппу стандартного риска. Пациенты с Rh-позитивным В-ОЛЛ были отнесены в группу стандартного риска при отсутствии других генетических аномалий, но в случае сопутствующих неблагоприятных мутаций, включая мутации гена IKZF, входили в группу неблагоприятного цитогенетического риска [1]. Пациенты, у которых отсутствовали данные цитогенетических исследований в дебюте заболевания, были исключены из анализа выживаемости, поскольку у данной группы пациентов существует вероятность незафиксированных перестроек неблагоприятного риска, которые могли существенно повлиять на прогноз заболевания и выбор тактики лечения. Показаниями к проведению аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) считались: неблагоприятный цитогенетический риск и персистирующая минимальная остаточная болезнь после фазы индукционной терапии.

Анализ пятилетней общей выживаемости проводился с использованием метода Каплана—Мейера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости в зависимости от группы цитогенетического риска, а также в зависимости от выявленных цитогенетических аномалий в дебюте заболевания. Для оценки статистической значимо-

сти различий в 5-летней ОБ в подгруппах пациентов использовался LogRank p-value. Статистически значимым считался уровень p -value $< 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 45 лет (19–84 года). Мужчины составляли 48 % ($n = 100$), женщины — 52 % ($n = 107$). У 12 % ($n = 24$) пациентов в дебюте заболевания был тяжелый соматический статус (ECOG 3–4). Медиана уровня лейкоцитов на момент установки диагноза составила $11 \times 10^9/\text{л}$ (0,5–720). Нейролейкемия диагностирована у 9 % ($n = 19$).

85 % ($n = 175$) пациентов были отнесены к группе высокого клинического риска. У 32 % ($n = 67$) выявлены неблагоприятные генетические аномалии, у 49 % ($n = 102$) — мутации, относящиеся к группе стандартного цитогенетического риска. В 19 % ($n = 38$) случаев отсутствовали данные инициальной цитогенетики или цитогенетические исследования в дебюте заболевания не выполнялись.

Также была исследована частота встречаемости различных цитогенетических аномалий у пациентов с известными результатами цитогенетического исследования в дебюте заболевания. Нормальный кариотип составил 18 % ($n = 30$), комплексный — 7 % ($n = 12$), гиперплоидия выявлена в 6 % ($n = 10$) случаев, гипоплоидия — в 5 % ($n = 9$) случаев, KMT2A-ассоциированные перестройки ($t(v;11q23)/\text{KMT2A}$) составили 11 % ($n = 18$), Ph-подобный ОЛЛ диагностирован в 5 % ($n = 9$) случаев, Ph-позитивный ОЛЛ — в 31 % ($n = 53$) случаев, прочие неблагоприятные цитогенетические аномалии наблюдались в 5 % ($n = 9$) случаев, прочие стандартные — в 12 % ($n = 19$).

Полную ремиссию после 2-го индукционного курса достигли 85 % ($n = 87$) пациентов группы стандартного цитогенетического риска и 86 % ($n = 58$) пациентов группы неблагоприятного цитогенетического риска. Первичная рефрактерность зафиксирована у 4 % ($n = 4$) и 7 % ($n = 5$) пациентов

групп стандартного и неблагоприятного цитогенетического риска соответственно. 108 пациентам выполнялось исследование минимальной резидуальной болезни (MRD) после фазы индукционной терапии: молекулярная ремиссия достигнута у 37 % ($n = 25$) пациентов группы высокого цитогенетического риска и у 23 % ($n = 23$) стандартного. После фазы консолидационной терапии контроль MRD проводился у 84 пациентов: молекулярная ремиссия в группах высокого и стандартного цитогенетического риска достигнута у 34 % и 39 % пациентов соответственно.

Частота рецидивов составила 36 % в группе высокого риска и 27 % в группе стандартного. Показания к выполнению аллотКМ в первой ремиссии заболевания имелись у 44 % ($n = 91$), но выполнена она была только 26 % ($n = 24$). Основными причинами смерти послужили: прогрессирование основного заболевания в 41 % случаев, смерть по неуточненным причинам в 22 %, инфекционные осложнения в 11 % случаев. Ранняя летальность составила 12 % ($n = 10$).

Пятилетняя ОБ в группе пациентов моложе 55 лет составила 57 %, медиана выживаемости не достигнута. ОБ в группе старше 55 лет — 27 %, медиана выживаемости 14 мес. В группах стандартного и неблагоприятного цитогенетического риска у пациентов моложе 55 лет 5-летняя ОБ составила 72 % и 28 % соответственно (LogRank p -value $< 0,001$), медиана выживаемости в группе неблагоприятного цитогенетического риска — 28 мес., в группе стандартного риска медиана не достигнута (рис. 1). В группе пациентов старше 55 лет статистически значимых различий при анализе 5-летней ОБ в группах стандартного и неблагоприятного цитогенетического риска не выявлено (LogRank p -value = 0,903). Наиболее низкие показатели ОБ отмечены в группе пациентов с мутациями KMT2A, гипоплоидным кариотипом и Ph-подобным ОЛЛ (рис. 2). Более высокие показатели 5-летней ОБ в группе пациентов младше

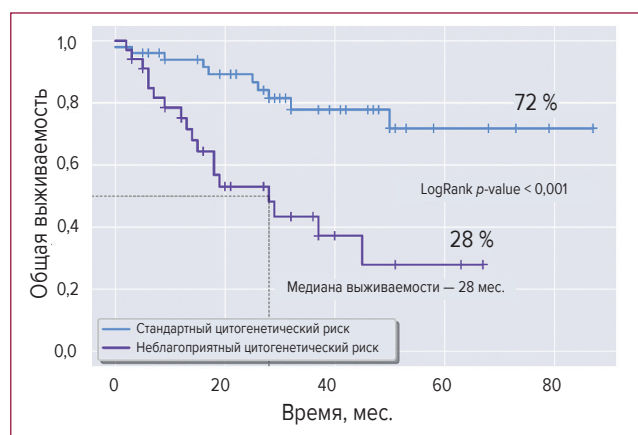


Рис. 1. 5-летняя общая выживаемость пациентов с В-ОЛЛ младше 55 лет в зависимости от группы цитогенетического риска

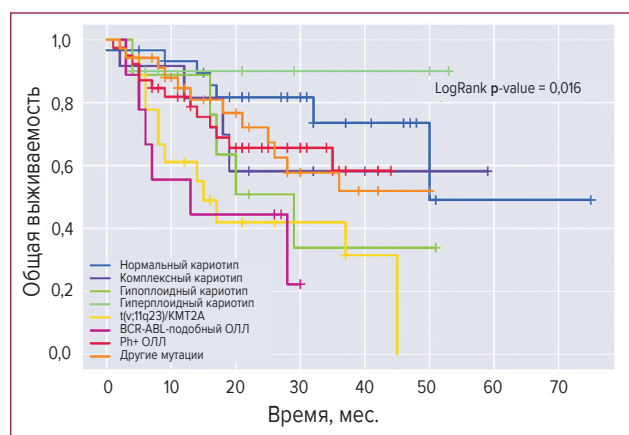


Рис. 2. Сравнительный анализ выживаемости пациентов с В-ОЛЛ в зависимости от выявленных мутаций

55 лет неблагоприятного цитогенетического риска отмечены у пациентов, которым была выполнена аллоТКМ в первую ремиссию заболевания ($p < 0,001$).

Заключение. Наличие неблагоприятных цитогенетических аномалий значительно ухудшает прогноз В-ОЛЛ. В исследованной когорте пациентов наиболее часто среди неблагоприятных аномалий выявлялись перестройки КМТ2А, которые ассоциировались с более низкими показателями 5-летней ОВ в сравнении с другими мутациями, в т. ч. неблагоприятного цитогенетического риска. В группе пациентов высокого цитогенетического риска выполнение аллоТКМ в первой ремиссии существенно улучшило 5-летнюю ОВ. Таким образом, требуется разработка новых те-

рапевтических подходов к лечению пациентов с В-ОЛЛ, особенно в группе пациентов неблагоприятного цитогенетического риска, в т. ч. совершенствование трансплантационной тактики, а также повышение доступности диагностики генетических нарушений в дебюте заболевания.

Ключевые слова: В-ОЛЛ, неблагоприятный риск, стандартный риск, цитогенетические аномалии, острый лимфобластный лейкоз.

Литература

1. NCCN Guidelines Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2024. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Ссылка активна на 16.03.2025.

Терапия Ph-негативных В-ОЛЛ в Москве

М. В. Тен¹, Т. С. Чуднова^{1,2*}, Е. Н. Мисюрина^{1,2}, Е. Н. Зотина^{1,2}, Т. Н. Толстых^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

***Контакты:** Татьяна Сергеевна Чуднова, chudnova.t.s@gmail.com

Введение. Ph-негативный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Ph- В-ОЛЛ) — это злокачественное заболевание системы крови, при котором опухолевый клон происходит из В-клетки-предшественницы и не имеет специфической мутации — филадельфийской хромосомы. Данная мутация представляет собой транслокацию t(9;22) и требует применения протоколов лечения с включением ингибиторов тирозинкиназ, что влияет на прогноз заболевания. Соответственно, целесообразно отдельное рассмотрение подгрупп ОЛЛ в зависимости от наличия филадельфийской хромосомы.

Помимо цитогенетических характеристик опухолевого клона на прогноз заболевания влияют и характеристики пациента: его возраст, соматический статус при обращении за медицинской помощью, уровень лейкоцитов в крови в дебюте заболевания, статус по аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [1, 2].

Другим важным фактором служит тактика терапии, выбранная врачом-гематологом: применяются среднеинтенсивные длительные протоколы, основанные на результатах исследования группы «Берлин—Франкфурт—Мюнхен» (BFM-like протоколы), а также высокоинтенсивная импульсная терапия NupurCVAD. Возможно внедрение иммунотерапии, таргетных препаратов.

Соответственно, влияние всех перечисленных факторов представляет особый интерес для исследова-

ния. Особенно важным представляется рассмотрение группы пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ в г. Москве, ведь в литературе недостаточно данных о данном подтипе заболевания в конкретном российском регионе.

Цель. Провести анализ подходов к терапии Ph-В-ОЛЛ в Москве. Изучить характеристики пациентов с Ph- В-ОЛЛ в Москве. Оценить 5-летнюю общую выживаемость у пациентов с Ph- В-ОЛЛ в Москве в зависимости от возраста, группы риска, статуса аллоТГСК. Оценить результаты терапии по частоте достижения клинического, молекулярно-генетического ответа, частоте рецидива заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с Ph- В-ОЛЛ, поставленных на учет в канцер-регистр г. Москвы в период с января 2019 г. по ноябрь 2024 г. Проведен статистический анализ 5-летней общей выживаемости пациентов с Ph- В-ОЛЛ в зависимости от возраста, группы клинического риска и статуса аллоТГСК методом Каплана—Мейера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости. Статистически значимый уровень различий между группами считался при $p < 0,05$.

Результаты. В анализ включено 152 пациента с Ph-В-ОЛЛ с медианой возраста 45 лет (минимальный воз-

раст 19 лет, максимальный — 84 года). Из них 48 % составляли мужчины, 52 % — женщины. Тяжелый соматический статус (ECOG 3–4) наблюдался у 18 (11,8 %) пациентов, гиперлейкоцитоз (более $35 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов) в дебюте заболевания — у 33 (21,7 %). Нейтропения была обнаружена у 16 (10,5 %) человек.

В зависимости от найденных генетических аномалий пациенты были разделены на группы стандартного и неблагоприятного цитогенетического риска — 62 (41 %) и 55 (36 %) человек соответственно. У 35 (23 %) человек не были проведены цитогенетические исследования в дебюте заболевания.

В группу высокого клинического риска были отнесены 123 (81 %) пациента старше 35 лет, с уровнем лейкоцитов больше $35 \times 10^9/\text{л}$ и/или неблагоприятными цитогенетическими аномалиями.

Большинству пациентов — 118 (77,6 %) человек — проводилась терапия по протоколам российской исследовательской группы (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016, ОЛЛ-2016m, ОЛЛ-2009 для пациентов старшей возрастной группы), 13 пациентам по зарубежным BFM-like протоколам, 8 (5,3 %) пациентам по протоколу HyperCVAD, 3 пациентам по другим зарубежным протоколам (протокол MOAD). 19 (12,5 %) пациентов пожилого возраста с тяжелым соматическим статусом получили паллиативную помощь.

Клинико-гематологическая ремиссия после первого индукционного курса химиотерапии достигнута у 118 (77,6 %) пациентов, после второго индукционного курса — у 10 человек (29,4 % от пациентов, не достигших ремиссии после первого индукционного курса).

После завершения фазы индукционной терапии у 68 (44,7 %) пациентов были исследованы образцы костного мозга на наличие минимальной остаточной болезни (МОБ). У 44,1 % пациентов наблюдалась персистенция МОБ, у 55,9 % — МОБ-негативная ремиссия.

После завершения консолидационной терапии у 54 пациентов проводился контроль МОБ. МОБ-нега-

тивный статус был обнаружен у 46 (85,2 %) пациентов, МОБ-позитивный у 8 (14,8 %).

Первично-рефрактерное течение заболевания наблюдалось у 10 (6,59 %) человек.

У 49 (32,2 %) человек констатирован рецидив заболевания. Ранний рецидив зарегистрирован у 38 (77,6 %) пациентов, поздний рецидив у 9 (18,4 %) пациентов, молекулярный рецидив у 2 (4 %) пациентов.

К группе пациентов, нуждающихся в выполнении аллотГСК в первой ремиссии заболевания, были отнесены 49 пациентов младше 55 лет с неблагоприятным цитогенетическим риском и/или персистенцией МОБ после фазы индукционной терапии. В результате после достижения первой ремиссии аллотГСК была выполнена 13 (26,53 %) пациентам.

Были найдены статистически значимые различия в 5-летней общей выживаемости между группами пациентов до 55 лет и старше 55 лет ($p < 0,001$): 57 % и 27 % соответственно. В группе пациентов младше 55 лет медиана выживаемости не достигнута, в группе пациентов старше 55 лет медиана составила 14 мес. (рис. 1).

Также статистически значимые различия в общей 5-летней выживаемости наблюдались между группами низкого и высокого клинического риска ($p < 0,001$): 91 % и 37 % соответственно. Медиана выживаемости в группе пациентов низкого риска не достигнута, а в группе высокого риска составила 36 мес. (рис. 2).

При анализе общей 5-летней выживаемости в группах с проведенной и непроведенной аллотГСК у пациентов младше 55 лет были найдены статистически значимые различия ($p = 0,009$): 57 % и 39 % соответственно. Медиана выживаемости в группе пациентов с проведенной аллотГСК не достигнута, а в группе пациентов без аллотГСК — 28 мес. (рис. 3).

Заключение. По данным результатов исследования, возраст, группа риска и статус аллотГСК показали

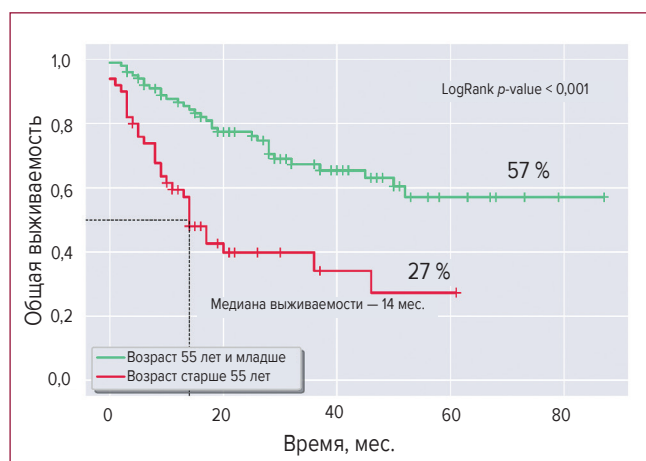


Рис. 1. 5-летняя общая выживаемость пациентов с Ph–В-ОЛЛ в зависимости от возрастной группы

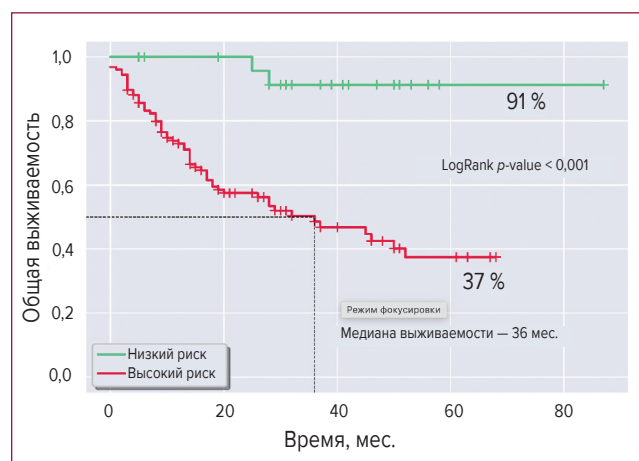


Рис. 2. 5-летняя общая выживаемость пациентов с Ph–В-ОЛЛ в зависимости от группы риска

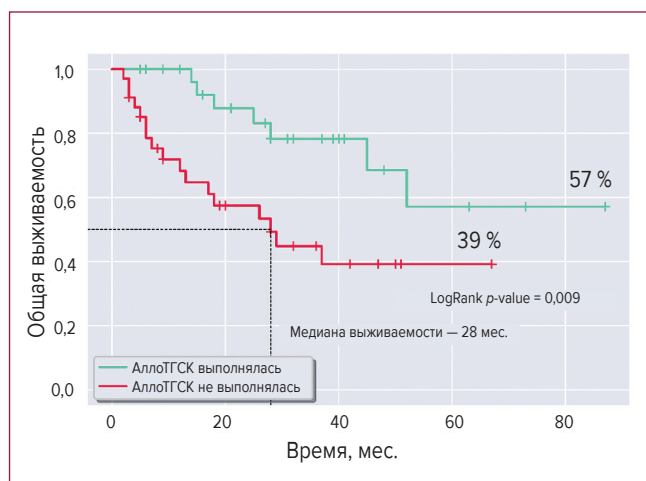


Рис. 3. 5-летняя общая выживаемость пациентов с Ph+ В-ОЛЛ в зависимости от статуса аллотГСК

значимое влияние на прогноз заболевания в исследованной когорте больных. Учитывая более плохую переносимость химиотерапии пациентами старшей возрастной группы и затруднение в проведении ал-

лотГСК, следует разрабатывать новые протоколы лечения для данной группы пациентов. Также необходимы новые стратегии лечения пациентов с высоким риском и пациентов, которым невозможно выполнение аллотГСК.

Из группы пациентов, нуждающихся в аллотГСК, ее смогли получить в первой ремиссии заболевания только 26 % пациентов. Необходимо дополнительное изучение причин невыполнения аллотГСК и принятие мер по увеличению доступности данного метода терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, В-ОЛЛ, взрослые, регистр, Ph-негативный острый лимфобластный лейкоз.

Литература

1. Shah B, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(8):563–576.
2. Клинические рекомендации — взрослые [Электронный ресурс]. URL: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>

Анализ исходов лечения Ph-позитивного ОЛЛ в Москве

М. Д. Зверева¹, Т. С. Чуднова^{1,2*}, Е. Н. Мисюрина^{1,2}, Е. Н. Зотина^{1,2}, Т. Н. Толстых¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119048

***Контакты:** Татьяна Сергеевна Чуднова, chudnova.t.s@gmail.com

Введение. По данным различных источников, Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) встречается у 2–10 % детей и у 25–30 % взрослых. Частота проявления заболевания возрастает с увеличением возраста: среди пациентов с ОЛЛ старше 50 лет доля Ph+ случаев превышает 50 % [1].

При Ph+ ОЛЛ отмечается транслокация (9;22) (q34;q11). В результате этой мутации происходит образование белка BCR-ABL, который обладает тирозинкиназной активностью и вызывает быстрое деление клеток. Известно, что различные варианты длины белка BCR-ABL ассоциируются с различными вариантами лейкозов: P210, P230 связаны с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), а P190 — с Ph+ ОЛЛ [2, 3].

В настоящее время лечение пациентов с Ph+ ОЛЛ включает таргетную терапию (иматиниб, дазатиниб, бозутиниб), за которой следует аллогенная трансплантация костного мозга (аллотГСК).

Достижение терапевтического эффекта оценивается при помощи мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) с использованием метода ПЦР [4].

На данный момент обсуждается необходимость индивидуального подхода к трансплантации в группе больных Ph+ ОЛЛ, поскольку эффективность таргетной терапии у них очень велика.

Цель. Провести исследование исходов лечения пациентов с Ph+ В-ОЛЛ в Москве, сравнивая результаты как среди молодых, так и среди пожилых пациентов. Ключевые задачи: оценка 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также анализ влияния аллогенной трансплантации на результаты лечения данной категории пациентов в Москве.

Материалы и методы. В исследование включено 55 пациентов (29 женщин, 26 мужчин), зарегистрированных в канцер-регистре г. Москвы в период с января 2019 г. по ноябрь 2024 г.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 46 лет (диапазон 21–82 года). Распределение пациентов по шкале повседневной активности и качества жизни (ECOG) следующее: ECOG 0 — 4 (7 %) челове-

ка, ECOG 1 — 26 (47 %), ECOG 2 — 19 (35 %), ECOG 3 — 6 (11 %). Медиана уровня лейкоцитов на момент верификации диагноза — $20,4 \times 10^9/\text{л}$, медиана содержания бластов в периферической крови — 81 %.

Контроль МОБ проведен у 40 (73 %) пациентов. После двух курсов индукционной терапии у 25 (63 %)

из них была зафиксирована персистенция МОБ, молекулярная ремиссия наблюдалась у 15 (37 %) пациентов. После фазы консолидации персистенция МОБ отмечена у 4 (10 %) человек, а молекулярная ремиссия достигнута у 11 (28 %) пациентов. Нейролейкемия была выявлена в 4 (7%) случаях.

Анализ частоты ответов на терапию первой линии показал, что полная ремиссия была достигнута у 43 (78 %) пациентов после первого курса индукционной терапии, а после второго курса — у 5 (9 %). Рефрактерное течение наблюдалось у 2 (3,6 %) пациентов, не ответивших на первую линию терапии. Персистенция МОБ после индукционной терапии отмечалась в 45 (25 %) случаях.

АллотКМ была выполнена 53 % пациентов младше 55 лет. Общая 5-летняя выживаемость для пациентов моложе 55 лет составила 82 % (рис. 1), для пациентов старше 55 лет — 39 % (медиана выживаемости — 21 мес.) (рис. 2). 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов старше 55 лет составила 38 % (медиана выживаемости — 34 мес.) (рис. 3), а у пациентов младше 55 лет — 75 % (рис. 4).

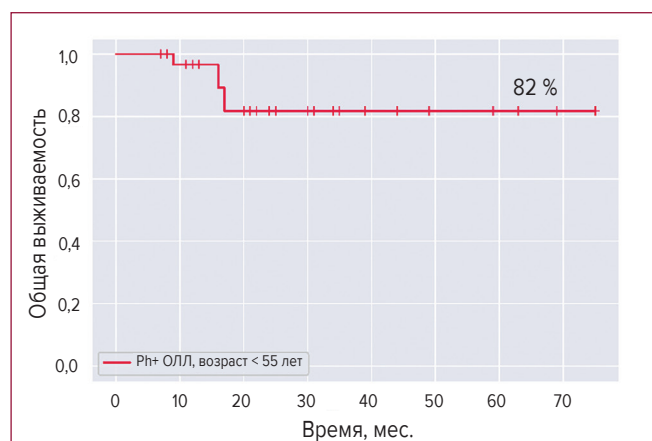


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с Ph+ ОЛЛ < 55 лет

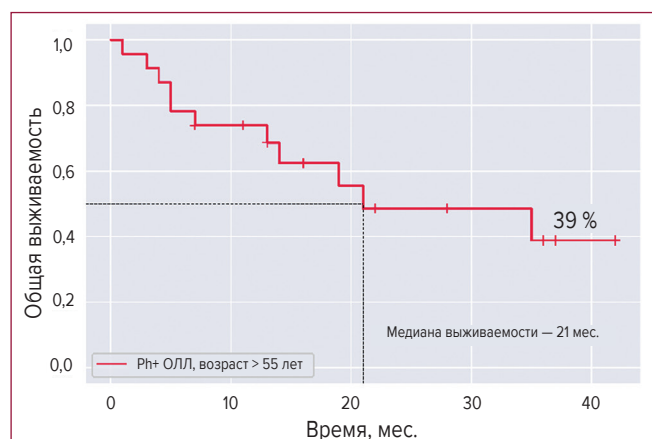


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с Ph+ ОЛЛ > 55 лет

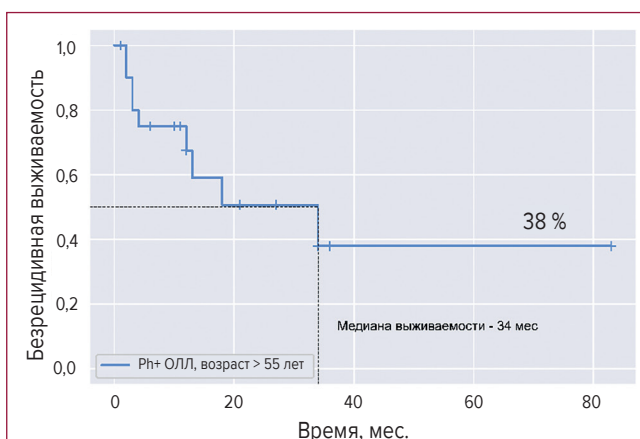


Рис. 3. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с Ph+ ОЛЛ > 55 лет

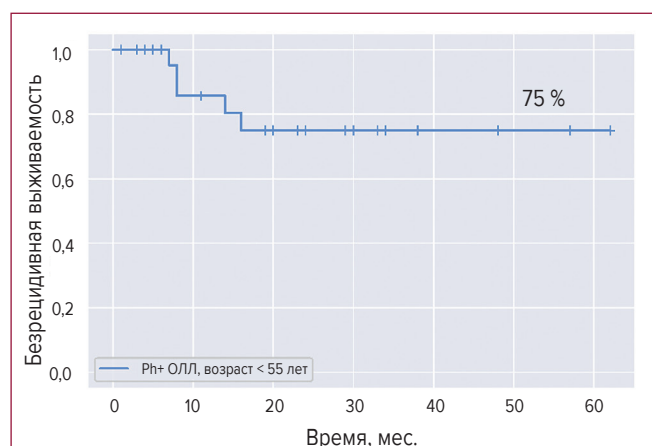


Рис. 4. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с Ph+ ОЛЛ < 55 лет

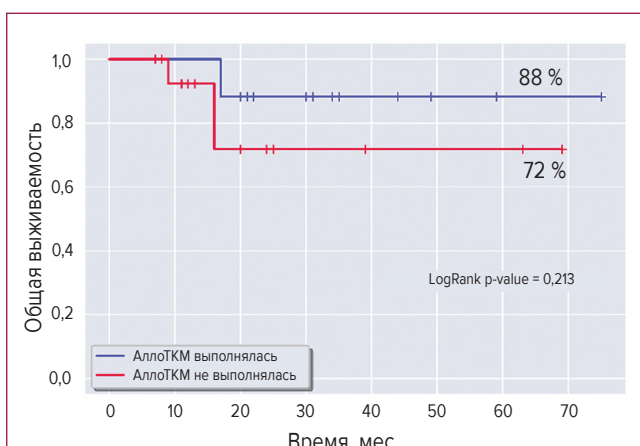


Рис. 5. Общая 5-летняя выживаемость пациентов < 55 лет в зависимости от статуса аллотКМ

Общая 5-летняя выживаемость для пациентов моложе 55 лет, прошедших аллоТКМ, составила 82 %, а для тех, кому алло-ТКМ не выполнялась, — 72 % (LogRank p -value = 0,213) (рис. 5). При анализе общей выживаемости в зависимости от статуса аллогенной трансплантации не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, которым была выполнена аллоТКМ, и теми, кому она не была проведена.

Заключение. Молодые пациенты, получающие таргетную терапию и аллоТКМ, демонстрируют хорошие показатели выживаемости, тогда как стандарты лечения пожилых пациентов требуют усовершенствования. В проанализированной когорте пациентов не было найдено статистически значимых различий в зависимости от статуса трансплантации, что свидетельствует о высокой эффективности таргет-

ной терапии и подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к аллоТКМ, даже для молодых пациентов.

Ключевые слова: Ph+ острый лимфобластный лейкоз, аллогенная трансплантация костного мозга, таргетная терапия, МОБ.

Литература

1. Волкова М. А. Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз. Клиническая онкогематология. 2009;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ph-pozitivnyy-ostryy-limfoblastnyy-leykoz> (дата обращения: 29.03.2025).
2. LeBeau MM, Rowley JD. Heritable fragile sites in cancer. Nature. 1984;308:607–8.
3. Hochhaus A, Reter A, Stachy H, et al. A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia. Blood. 1996;88:2236–4015.
4. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. J Hematol Oncol. 2019; 12:39. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>

Инотузумаб озогамин в лечении взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом. Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

**А. М. Ибрагимов^{1,2*}, О. Ю. Баранова^{1,2}, А. С. Антипова¹, А. А. Исакова²,
Г. Д. Петрова¹, Н. М. Золотайкина¹, И. С. Монин¹, А. Д. Палладина¹,
Н. А. Купрышина¹, О. П. Колбацкая¹, Г. С. Тумян¹**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

***Контакты:** Айдемир Магомедсаидович Ибрагимов, adian46@mail.ru

Введение. Прогноз пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (р/р В-ОЛЛ) остается неудовлетворительным. В настоящее время единственная излечивающая опция — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), однако для получения оптимальных результатов этого лечебного метода необходимо достижение клинко-гематологической ремиссии и МОБ-негативности. Эффективность схем химиотерапии (ХТ) спасения в первой линии составляет 30–46 %, во второй — 18–24 % и менее 10 % в последующих линиях. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы INO-VATE было продемонстрировано достоверное преимущество инотузумаба озогамин (ИноО) над стандартной ХТ спасения по показателям непосредственной эффективности (частота достижения полных ремиссий составила 73,8 % и 35,0 % соответственно), а также по числу проведенных аллоТГСК (79 из 164 пациентов и 36 из 162 соответственно).

Цель. Оценить эффективность и безопасность иммунотерапии ИноО у пациентов с р/р В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2021 г. по октябрь 2024 г. терапия ИноО проведена 22 пациентам в возрасте старше 18 лет. Распределение по полу — 55 % мужчин, 45 % женщин. Средний возраст больных — 30 лет (диапазон 21–66 лет). Инфильтрация костного мозга бластными клетками составила в среднем 49 % (колебалась от 2 до 84 %). У всех пациентов при иммунофенотипировании выявлена экспрессия CD22 на бластных клетках. К началу терапии ИноО у 8 (36 %) пациентов были выявлены экстрамедуллярные очаги поражения, у 1 (5 %) больного — нейрорлейкемия. Ph-негативный вариант диагностирован у 21 (95 %) больного, Ph-позитивный — у 1 (5 %). Кандидатами для проведения аллоТГСК были 19 (89 %) пациентов. Перед началом терапии ИноО пациентам в среднем были проведены 3 линии предшествующей терапии (от 2

до 6), из них 7 (31 %) больным — аллоТГСК. Медиана наблюдения составила 7 мес., на момент проведения исследования 1 пациент находится в процессе 1-го курса индукционной терапии ИноО. Большинство (13 [60 %]) пациентов получали терапию ИноО в монорежиме, 7 (30 %) больных — ИноО в комбинации с miniHyperCVD, 1 (5 %) пациент — ИноО в комбинации с понатинибом и 1 (5 %) пациент — ИноО в комбинации с венетоклаксом.

Результаты. Непосредственный эффект с достижением полной клинико-гематологической ремиссии составил 81 % (у 17 из 21), МОБ-негативный статус констатирован у 52 % (у 11 из 21) пациентов. Большинство ремиссий было достигнуто после 1-го курса — 65 % (у 11 из 17) больных. Прогрессирование после 1-го курса отмечено у 3 (14 %) пациентов, после 2-го курса — у 1 (5 %). АллоТГСК выполнена 9 (43 %) пациентам. Двухлетняя общая выживаемость составила 61 %, медиана не достигнута. На момент проведения исследования живы 15 пациентов. На фоне прогрессирования основного заболевания погибли 5 (23 %) больных, в раннем посттрансплан-

тационном периоде — 1 (5 %) пациент. У 2 (10 %) больных диагностирована конверсия МОБ-статуса через 13 мес. и 16 мес.; у 1 (5 %) больного — развернутый рецидив через 8 мес. от окончания терапии. Осложнения III–IV степени по шкале СТС АЕ наблюдались у 7 (34 %) пациентов и были представлены индуцированной миелосупрессией. Печеночная токсичность I–II степени отмечалась у 8 (32 %) пациентов. Случаев веноокклюзионной болезни не зарегистрировано ни на терапии ИноО, ни после аллоТГСК.

Заключение. Опыт применения ИноО в исследуемой когорте больных с р/р В-ОЛЛ продемонстрировал высокую непосредственную эффективность, в т. ч. по частоте достижения глубоких (МОБ-негативных) ремиссий, а также обнадеживающие показатели отдаленной выживаемости при приемлемом спектре токсичности.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунотерапия, иммуноконъюгаты, аллоТГСК.

Кластеры miR-17-92 и miR-203a как предикторы течения хронического миелолейкоза

А. С. Лямкина^{1*}, М. Л. Перепечаева², О. Б. Горева², Т. И. Поспелова¹, А. Ю. Гришанова²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630091

² НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, д. 21, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630060

***Контакты:** Анна Сергеевна Лямкина, anna_lyam@mail.ru

Введение. В терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время применяются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), которые подвергают опухолевый клон редукции. Основная цель терапии заключается в достижении большого молекулярного ответа — благоприятного фактора длительной выживаемости. Прогрессирование заболевания часто связано с развитием резистентности к ИТК и появлением дополнительных хромосомных aberrаций гена *BCR::ABL1*. В настоящее время существует потребность в дополнительных инструментах контроля терапии. Таковыми могут стать уровни экспрессии определенных микроРНК (miR).

Цель. Исследование уровня экспрессии miR-203a и miR-17-92 в костном мозге (КМ) и субстратах периферической крови (ПК) — лимфоцитах, плазме и внеклеточных везикулах — у пациентов с ХМЛ с разными характеристиками патологического процесса и врачебного вмешательства.

Материалы и методы. Образцы ПК и КМ были собраны у 56 больных ХМЛ. Уровень экспрессии miR оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени по принципу TaqMan.

Результаты. Выявлены различия уровня экспрессии исследуемых miR в зависимости от фазы, прогноза заболевания и результатов терапии. В КМ и лимфоцитах ПК уровень экспрессии членов кластера miR-17-92 — miR-17, miR-18a и miR-20a — оказался выше у пациентов в фазе акселерации (ФА) в сравнении с хронической фазой (ХФ), а также у больных с неблагоприятным прогнозом в сравнении с благоприятным и промежуточным прогнозом. Уровень экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме выше у пациентов с ХФ в сравнении с бластным кризом (БК) и (среди других miR) выше у пациентов с благоприятным прогнозом в сравнении с промежуточным. Уровень экспрессии miR-19a выше во внутриклеточных вези-

кулах при благоприятном прогнозе, чем при промежуточном и неблагоприятном. Возможно, снижение уровня экспрессии этих miR в плазме и внутриклеточных везикулах может быть маркером прогрессии и ухудшения прогноза заболевания. Уровень экспрессии miR-203 в плазме крови и в микровезикулах был достоверно выше у пациентов с благоприятным прогнозом, чем с промежуточным прогнозом. Также экспрессия miR-203 была существенно выше в микровезикулах у пациентов, достигших большого молекулярного ответа (БМО), чем у больных, у которых удалось получить только полный цитогенетический

ответ (ПЦО) или вообще не получен ответ на терапию.

Заключение. Наиболее перспективными в плане возможного практического применения представляются miR-17, miR-18a и miR-20a в КМ и лимфоцитах, miR-19a и miR-19b в плазме крови, а также miR-203 в плазме крови и в микровезикулах.

Ключевые слова: ХМЛ; miR-203a; miR-17-92; внеклеточные везикулы; лимфоциты; периферическая кровь; костный мозг; фазы ХМЛ; прогноз ХМЛ.

Соматические мутации генов, ассоциированные с миелоидными неоплазиями, у больных хроническим миелолейкозом и их влияние на эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

*Контакты: Елена Андреевна Кузьмина, 1110ekuzmina@gmail.com

Введение. Роль соматических мутаций (СМ) различных генов у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с неудачей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) активно изучается, поскольку СМ рассматриваются в качестве одной из возможных причин резистентности к терапии ИТК.

Цель. С помощью метода высокопроизводительного секвенирования определить СМ генов, характерные для миелоидных неоплазий, у больных ХМЛ и оценить взаимосвязь наличия СМ с ответом на терапию ИТК, общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП).

Материалы и методы. Исследование проводилось в двух группах больных ХМЛ. В группу 1 вошли 29 пациентов: 18 больных в хронической фазе (ХФ), 6 — в фазе акселерации (ФА), 5 — с неудачей терапии ≥ 2 ИТК (за исключением непереносимости ИТК) по критериям ELN 2020 и с прогрессированием до бластного криза (БК) после терапии ≥ 1 ИТК. В группу 2 было включено 29 больных со стабильным (≥ 1 года) глубоким молекулярным ответом ($BCR::ABL1 < 0,01\%$ IS). Пациентам проводилось исследование образцов ДНК, выделенной из крови, методом высокопроизводительного секвенирования. В авторскую таргетную панель было включено 18 генов (*ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*), а также ген *ABL1*. Всем больным в группе 1 (с неуда-

чей терапии) впоследствии выполнялась смена терапии; 20/29 пациентам был назначен асциминиб. Медиана (Ме) наблюдения за больными после смены составила 2,9 года (диапазон 0,4–5 лет).

Результаты. Частота выявления СМ составила 52 % vs 7 % ($p < 0,05$) у больных в группе 1 по сравнению с группой 2. В группе 1 у 15/29 (52 %) больных выявлены СМ в генах: *ASXL1* — у 9 (31 %) пациентов, *DNMT3A* — у 3 (10 %), *RUNX1*, *CEBPA* — по 2 пациента (7 %), *WT1*, *NPM1*, *TET2* — по одному пациенту (3,5 %). СМ выявлены у 8/18 (44 %), 4/6 (67 %) и 3/5 (60 %) больных с ХФ, ФА и БК соответственно. У 11 (38 %) пациентов выявлялись мутации *ABL1*. У 7 (24 %) — встречалось сочетание мутации *ABL1* и СМ другого гена, наиболее частое сочетание: *ABL1* + *ASXL1* — 3/29 (10 %) пациентов. В группе 2 у 2/29 (7 %) пациентов обнаружены мутации: *DNMT3A*, *VAF* 5% и *TP53*, *VAF* 9%.

Трехлетняя ОВ после смены терапии среди всех пациентов из группы 1 в ХФ/ФА ($n = 24$, СМ у 12/24 больных) составила 48 % у больных с СМ vs 100 % у больных без СМ ($p = 0,01$). Среди больных, переведенных на терапию асциминибом ($n = 20$, СМ у 10/20 больных), 3-летняя ОВ значимо не различалась: 80 % vs 100 % ($p = 0,06$), но 3-летняя ВБП при выявлении СМ была ниже: 55 % vs 100 % ($p = 0,024$). У пациентов с СМ отмечена меньшая вероятность достижения полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа через 3 года терапии асцимини-

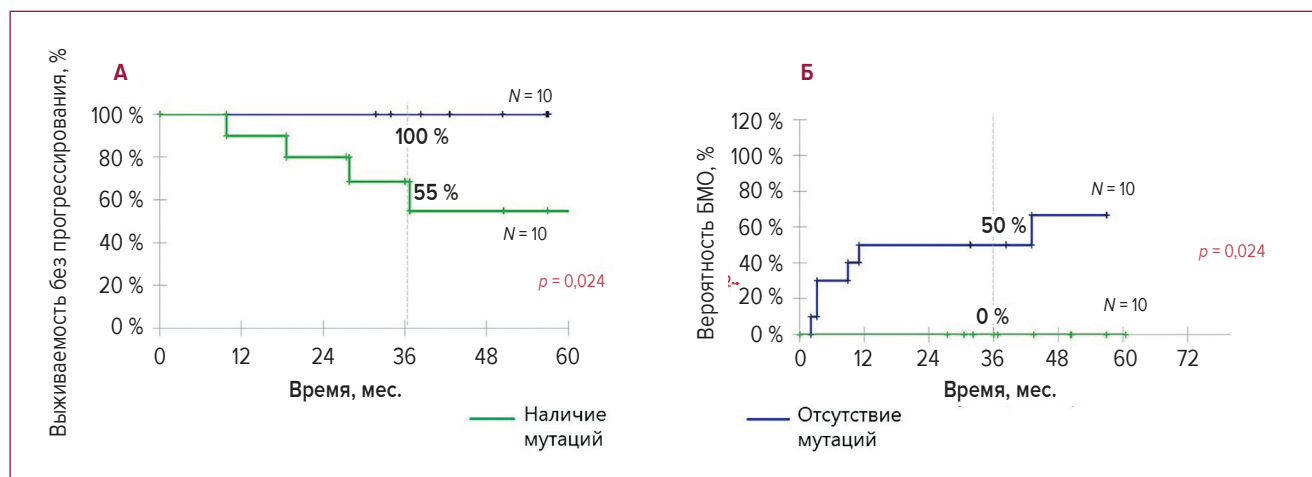


Рис. 1. (А) Выживаемость без прогрессирования и (Б) вероятность достижения большого молекулярного ответа (БМО) у больных в группе 1 на фоне терапии асциминибом ($n = 20$) в зависимости от наличия соматических мутаций

бом: 20 % vs 70 % ($p = 0,018$) и 0 % vs 50 % ($p = 0,004$) соответственно (рис. 1).

Заключение. Соматические мутации генов, связанные с миелоидными неоплазиями, достоверно чаще встречались у больных ХМЛ с неудачей терапии ИТК, чем у пациентов с оптимальным ответом на терапию; наиболее часто выявлялись мутации гена ASXL1 (31 %, по нашим данным). У пациентов с СМ и неудачей терапии в ХФ/ФА, которым выполнена

смена терапии на асциминиб, отмечена меньшая вероятность достижения полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа, а также снижение ВБП. Для оценки независимого влияния фактора наличия СМ на эффективность терапии ИТК требуются дополнительные исследования на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, соматические мутации, неудача терапии, асциминиб.

Случай развития нейрорлейкемии в хронической фазе хронического миелолейкоза

Е. В. Целикова*, Н. Г. Чернова, А. С. Винокуров, Д. Р. Сингатуллов, Ю. А. Вельницкая

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, п. Коммунарка, Москва, Российская Федерация, 142770

*Контакты: Екатерина Валерьевна Целикова, katenarina@yandex.ru

Введение. Нейрорлейкоз — крайне редкое осложнение хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) [1]. Частота его развития неизвестна, в литературе описаны единичные случаи [2, 3]. Проявления нейрорлейкемии обусловлены поражением мозговых оболочек, диффузной и узловой инфильтрацией ткани головного мозга [1]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с инфекциями ЦНС [4]. Из всех применяемых ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) только дазатиниб и понанитиб могут проникать через гематоэнцефалический барьер [5].

Цель. Представить клинический случай развития нейрорлейкемии у пациента в хронической фазе ХМЛ.

Результаты. Пациент С., 34 лет, поступил в ГБУЗ «МММКЦ «Коммунарка» ДЗМ 20.11.2024 г. в связи с развитием неврологической симптоматики, что трактовалось как множественные субарахноидальные кровоизлияния (САК).

Диагноз ХМЛ установлен в мае 2024 г. (экспрессия *BCR-ABL1(p210)* — 7,994 %, цитогенетическое исследование костного мозга: *49-50,XY,+8,t(9;22)(q31;q11),+19,+der(22)t(9;22)(q31;q11),+der(22)t(9;22)(q31;q11)[cp17]*). Диагностировано поражение костей скелета, мукозит полости рта, вероятно, специфического генеза.

С 27.05.2024 г. начата терапия иматинибом, достигнут гематологический ответ, но сохранялись

спленоmegалия, остеодеструкции. В связи с нейтропенией доза иматиниба редуцировалась.

В августе 2024 г. — потеря гематологического ответа. В гене *BCR-ABL1* выявлена мутация p.Q252H. Проведено HLA-типирование, идет поиск потенциального донора.

С 30.08.2024 г. начат прием дазатиниба. На фоне терапии — регресс оссалгий, стоматита. Отмечалось углубление панцитопении, терапия приостанавливалась.

С 11.11.2024 г. усиление головных болей, полинейропатии. В ликворограмме (22.11.2024 г.) бласты 3 %. При иммунофенотипировании (ИФТ) клеток ликвора популяция бластных клеток с иммунофенотипом CD34+CD117+CD7+CD33+CD56-CD45+ — 3 %, популяция клеток с незрелым миелоидным иммунофенотипом MPO+CD34-CD117+CD7-/+CD33+CD56-CD14-CD64-HLA-DR-CD45+ — 13 %. МРТ головного мозга (26.11.2024 г.): патологическое накопление парамагнетика по оболочкам головного мозга с признаками вовлечения прилежащих отделов вещества головного мозга (рис. 1–3). Констатировано развитие нейрорлейкоза.

В миелограмме (22.11.2024 г.) бласты — 7,6 %. Бластоз периферической крови — 6 %. Выполняются интратекальные введения цитостатиков (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг),

начата терапия нилотинибом. Пациент продолжает лечение в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»» ДЗМ.

Заключение. Данный пример демонстрирует случай развития поражения ЦНС при ХМЛ, что служит признаком неблагоприятного течения заболевания и требует агрессивной терапевтической тактики.

Ключевые слова: нейрорлейкоз, хронический миелорлейкоз.

Литература

1. Кузнецова Е. Ю., Соколова-Попова Т. А., Черкашина И. И. и др. Клинический случай успешного лечения нейрорлейкоза, развившегося в ремиссии бластного криза хронического миелорлейкоза, достигнутого аллотрансплантацией костного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2021;6. doi: 10.17513/spno.31231
2. Volkova MA, Finogenova IA, Osmanov DSh, et al. Extramedullary manifestations of blast crisis in chronic myeloleukemia. Ter Arkh. 1986;58(9):141–4.
3. Baïdurin SA, lungbliut AA, Stechnaia VN. A case of development of neuroleukemia in the beginning of the terminal stage of chronic myeloleukosis. Ter Arkh. 1984; 56(8):144–5.
4. Atkinson K, Kay HE, Lawler SD, et al. Meningeal leukemia after blastic transformation of chronic myeloid leukemia. Cancer. 1975 Feb;35(2):529–33. doi: 10.1002/1097-0142(197502)35:2<529::aid-cnrc2820350235>3.0.co;2-u.
5. Ravi K, Franson A, Homan MJ, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of the blood-brain barrier penetration of dasatinib and ponatinib in mice. Leuk Lymphoma. 2021 Aug;62(8):1990–1994. doi: 10.1080/10428194.2021.1894647.

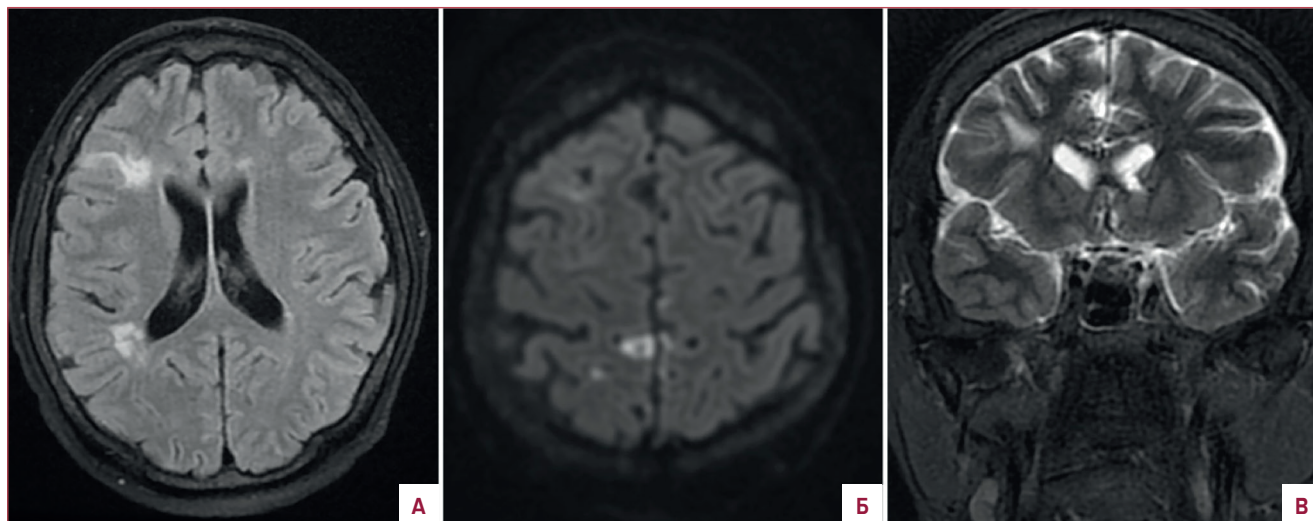


Рис. 1. МРТ головного мозга в различных ИП: (А) FLAIR ВИ в аксиальной плоскости; (Б) DWI в аксиальной плоскости; (В) T2 ВИ в корональной плоскости. В правом полушарии юкта- и субкортикально наблюдаются очаги и участки повышенного МР-сигнала на FLAIR и T2 ВИ, часть из них — с рестрикцией диффузии на DWI (Б)

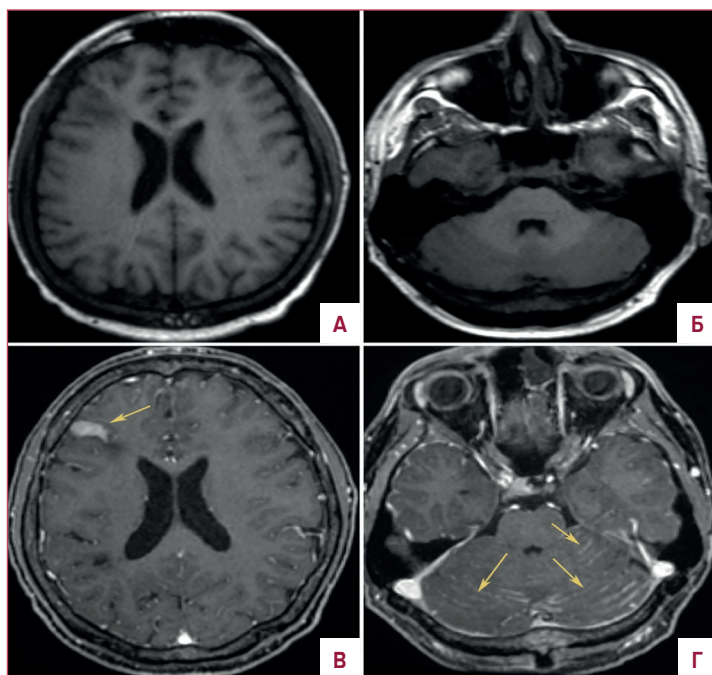


Рис. 2. МРТ головного мозга в аксиальной плоскости — T1 ВИ на соответствующих уровнях до (А, Б) и после контрастного усиления (В, Г) парамагнетиком. После контрастирования наблюдается хорошо заметное повышение МР-сигнала от патологического участка по ходу борозды в лобной области справа (В, стрелка) и по ходу борозд обоих полушарий мозжечка (Г, стрелки)

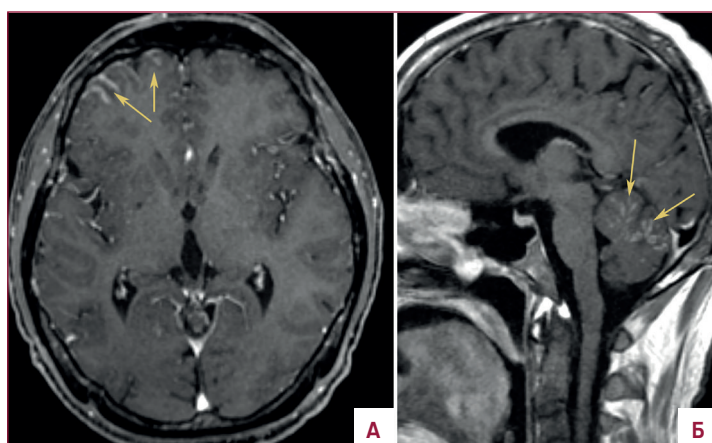


Рис. 3. МРТ головного мозга в аксиальной (А) и сагиттальной плоскостях (Б), T1 ВИ после контрастного усиления. В лобной области (А, стрелки) справа наблюдается усиление МР-сигнала по ходу борозд в виде линейных гиперинтенсивных полосок, как и по ходу борозд мозжечка (Б, стрелки) — вероятнее, как проявления лептоменингеального патологического процесса

Влияние статуса заболевания на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом

М. В. Кривицкая*, Е. В. Морозова, Т. А. Рудакова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

*Контакты: Мария Валерьевна Кривицкая, i66564842@gmail.com

Введение. Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа заболеваний с выживаемостью от нескольких месяцев до нескольких лет. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является единственным излечивающим методом терапии. Вопрос о снижении опухолевой нагрузки перед данной процедурой остается открытым.

Цель. Оценить влияние статуса заболевания на результаты аллоТГСК.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 72 пациентов (37 мужчин и 35 женщин) с диагнозом «миелодиспластический синдром» (МДС), которым была выполнена аллоТГСК в период с 2007 по 2023 г.

Медиана возраста на момент диагноза 54 года (диапазон 18–74 года). Оценка ответа выполнялась по критериям (IWG 2006)¹.

Медиана наблюдения от диагноза до аллотГСК — 1114 дней (диапазон 99–3651 день). Медиана наблюдения от ГСК до последнего контакта — 395 дней (диапазон 6–3073 дня).

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) через 2 года от аллотГСК составила 62 % (95% ДИ 52–75). Кумулятивная частота приживления 90 % (95% ДИ 65–98).

Первичная несостоятельность трансплантата без рецидива: 12,5 % ($n = 9$). Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) наблюдалась у 38 (52,8 %) пациентов, среди которых I степень имели 18 (47,4 %) пациентов, II — 13 (34,2 %), III — 5 (13,2 %), IV — 2 (5,3 %).

Умерло 38 (53 %) пациентов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ2) — 74 % (95% ДИ 64–87). Двухлетняя безрецидивная летальность составила 20 % (95% ДИ 2–31). Кумулятивная частота возникновения рецидива за 2 года (КЧР2) — 15 % (95% ДИ 8–25), за время наблюдения — 35 % (95% ДИ 21–50).

Оценивалось влияние следующих факторов на ОВ, БРВ и КЧР: время до аллотГСК, ответ на терапию перед аллотГСК, количество бластов в костном моз-

ге на момент аллотГСК, тип донора, HLA-совместимость, источник трансплантата.

В однофакторном анализе время от постановки диагноза до выполнения аллотГСК статистически значимо не влияло на показатели ОВ, БРВ и КЧР. БРВ2 в группе пациентов, достигших полного или частичного ответа, составила 78 % (95% ДИ 67–91), при стабилизации заболевания — 56 % (95% ДИ 31–99) ($p = 0,07$). При этом БРВ2 при более 10 % и менее 10 % бластов в костном мозге на момент аллотГСК была 56 % (95% ДИ 31–99) и 78 % (95% ДИ 67–91) соответственно ($p = 0,07$). КЧР2 в группе полного или частичного ответа — 12 % (95% ДИ 5–21), при стабилизации заболевания — 33 % (95% ДИ 9–61) ($p = 0,07$). КЧР2 при использовании в качестве источников трансплантата костного мозга — 24 % (95% ДИ 8–44), стволовых клеток периферической крови — 12 % (95% ДИ 5–23) ($p = 0,09$).

Заключение. Отмечено уменьшение частоты рецидивов и увеличение БРВ в группе пациентов с миелодиспластическим синдромом, достигших полного или частичного ответа на фоне индукционной терапии в предтрансплантационном периоде.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, аллогенная трансплантация, индукционная терапия.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Характеристика анализируемых пациентов	n (%)
Количество пациентов, n	72
Пол	
Мужской	37 (51,4)
Женский	35 (48,6)
Возраст (диапазон) на момент аллотГСК, лет	49,7 (18–76)
Ответ на терапию (IWG 2006)	
Полный	31 (52,5)
Частичный	14 (23,7)
Стабилизация	9 (15,3)
Содержание бластных клеток на момент аллотГСК в костном мозге	
> 10 %	60 (83,33)
< 10 %	12 (16,67)
Терапевтические подходы	
Полихимиотерапия	12 (16,7)

¹ IWG 2006 — International Working Group response criteria for myelodysplastic syndromes.

(Окончание таблицы 1)

Характеристика анализируемых пациентов	n (%)
Комбинации	18 (25,0)
Гипометилирующие агенты	31 (43,1)
Малые дозы цитазара	7 (9,72)
Отсутствие специфической терапии	4 (5,56)
Тип донора	
Родственный	14 (19,4)
Неродственный	50 (69,4)
Гаплоидентичный	8 (11,1)
HLA-совместимость	
Совместимый	51 (70,8)
Частично совместимый	13 (18,1)
Гаплоидентичный	8 (11,1)
Источник трансплантации	
Костный мозг	21 (29,17)
Стволовые клетки периферической крови	51 (70,83)
Медиана клеточности трансплантата по CD34 (диапазон)	$6,0 \times 10^6/\text{кг}$ ($1-16,4 \times 10^6/\text{кг}$)
Режим кондиционирования	
Со сниженной интенсивностью доз (РИК)	72 (100)
Режим профилактики	
Посттрансплантационный циклофосфамид	51 (70,8)
Другие	21 (29,2)

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ В ГЕМАТОЛОГИИ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Клиническое исследование I/II фазы безопасности и эффективности анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными и рецидивирующими В-клеточными неоплазиями в Республике Беларусь

**Е. Н. Холанькова^{1*}, Ю. В. Середа¹, Ю. А. Костина¹, А. А. Мигас², Д. О. Дормешкин³,
О. В. Карась², А. Н. Мелешко², Т. В. Шман², Н. А. Катин¹**

¹ УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», ул. Петруся Бровки, д. 33, корп. 3, г. Витебск, Республика Беларусь, 210603

² ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», ул. Фрунзенская, д. 43, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь, 223053

³ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь, ул. Академика Купревича, д. 2, г. Минск, Республика Беларусь, 220084

***Контакты:** Евгения Николаевна Холанькова, kholankova@yandex.ru

Введение. В настоящее время Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило 6 CAR Т-клеточных продуктов (T-cell chimeric antigen receptors), 4 из которых применяются при CD19-позитивных В-клеточных неоплазиях. В Республике Беларусь был разработан отечественный анти-CD19-химерный антигенный рецептор, а также локальное производство анти-CD19 CAR Т-клеточного продукта.

Цель. Изучить безопасность и эффективность отечественного анти-CD19 CAR Т-клеточного продукта у детей и взрослых с рефрактерными/рецидивирующими В-клеточными неоплазиями.

Материалы и методы. На базе УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (УЗ ВОКОД) и ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГИ) проводилось параллельное открытое многоцентровое клиническое исследование I/II фазы для определения безопасности и эффективности анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными/рецидивирующими формами CD19-позитивных В-клеточных неоплазий.

Результаты. В исследование включено 25 пациентов. Все пациенты получали курс лимфодеплеции перед введением CAR Т-клеточного продукта. У пациентов, проходящих терапию в УЗ ВОКОД, проводился протокол лимфодеплеции по схеме флударабин 25 мг/м² в/в капельно в -5, -4, -3-й дни + циклофосфамид 250 мг/м² в/в капельно в -5, -4, -3-й дни + децитабин в суммарной дозировке 100 мг/м² в/в капельно в -6, -5, -4-е сутки. На базе РНПЦ ДОГИ

применялся протокол лимфодеплеции по схеме флударабин в суммарной дозе 120 мг/м² в -5, -4, -3, -2-е сутки и циклофосфамид в суммарной дозе 750 мг/м² за 48 ч до введения клеточного продукта, а также введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг за 1 до введения клеточного продукта. Первичные конечные точки: оценка безопасности, частоты возникновения синдрома выброса цитокинов (CRS), синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH), гематологической токсичности (ICANT). Вторичные конечные точки: объективная оценка ответа, частота полного ответа (CR), длительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Общий ответ у пациентов, получивших анти-CD19 CAR Т-клеточный продукт ($n = 25$) в УЗ ВОКОД и РНПЦ ДОГИ, составил 87,05 % ($n = 21$), полный ответ — 74,15 % ($n = 18$). 6-месячная ВБП составила 46,15 % ($n = 12$). Пациенты с В-ОЛЛ, достигшие полного ответа и прошедшие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, имеют стойкую ремиссию.

Заключение. Промежуточные результаты нашего исследования говорят о сопоставимой безопасности и эффективности отечественного анти-CD19 CAR Т-клеточного продукта с другими зарегистрированными CAR Т-клеточными продуктами.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, синдром выброса цитокинов, синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффективными клетками, анти-CD19 CAR Т-клеточная терапия.

Ингибиторы антиапоптотических белков в контексте аллогенной ТГСК

Ю. С. Осипов*, В. В. Иванов, Г. Н. Салогуб

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт Петербург, Российская Федерация, 197341

*Контакты: Юрий Сергеевич Осипов, yosipov88@yandex.ru

Введение. Нарушение процессов регуляции внутреннего пути апоптоза в настоящее время рассматривается в качестве одной из причин неудач терапии при рефрактерном/рецидивирующем (р/р) остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). С целью преодоления данного звена патогенеза все шире применяются протоколы с использованием BCL2-ингибитора/ВНЗ-миметика венетоклакса (ВЕН), однако данные о влиянии предшествующей терапии ВЕН на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в настоящее время ограничены.

Цель. Оценить влияние предшествующей терапии ВЕН на исходы аллоТГСК у пациентов с р/р ОМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 59 пациентов с р/р ОМЛ, которым была выполнена аллоТГСК. В качестве противорецидивного протокола терапии до аллоТГСК 24 больным был проведен режим «FLAG ± антрациклины (АЦ)», 17 — «5-азацитидин (5-АЗА) + ВЕН», 18 — «FLAG + АЦ + ВЕН» (FLAVIDA).

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей когорте пациентов с р/р ОМЛ после аллоТГСК достигнута не была, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 35,2 мес. Медиана ВБП в группе «FLAG ± АЦ» составила 11,53 мес. (95% ДИ 2,73–20,32), при использовании ВЕН-содержащих режимов («5-АЗА + ВЕН», «FLAVIDA») — не достигнута. Трехлетняя ВБП при проведении ВЕН-содержащих протоколов ($n = 35$) составила 67,7 % против 33,3 % при использовании режима «FLAG ± АЦ» ($n = 24$), $p = 0,007$. Медиана ОВ при использовании ВЕН-содержащих режимов достигнута не была против 16,63 мес.

(95% ДИ 0,944–32,316) в группе терапии «FLAG ± АЦ», трехлетняя ОВ составила 70,1 % против 38,3 % ($p = 0,021$). При многофакторном анализе с использованием пропорциональных рисков Кокса единственным фактором, положительно влияющим на показатели ОВ и ВБП, стало использование ВЕН-содержащих режимов на этапе противорецидивной терапии. Влияния на исходы таких параметров, как группа риска ОМЛ, статус заболевания на момент аллоТГСК, тип донора, наличие/отсутствие аллоТГСК в анамнезе, показано не было. Предшествующая терапия ВЕН не оказывала влияния ни на частоту развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (кумулятивная частота развития 29,2 % в группе «FLAG ± АЦ», 16,7 % и 18,7 % при использовании ВЕН-содержащих протоколов, $p = 0,595$), ни на сроки приживления трансплантата: медиана времени до приживления трансплантата в группах пациентов с предшествующей терапией ВЕН составила 17 дней против 16 дней у больных, получивших «классические» режимы противорецидивной терапии ($p = 0,179$).

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность применения ВЕН в составе противорецидивных режимов терапии при р/р ОМЛ. Позитивный эффект ВЕН на исходы аллоТГСК может быть реализован как за счет влияния на популяцию лейкемических стволовых клеток, так и быть следствием его иммуномодулирующего действия, что требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: BCL2-ингибиторы, ОМЛ, аллогенная ТГСК.

Факторы, влияющие на эффективность заготовки гемопоэтических стволовых клеток у неродственных доноров

Н. В. Минаева*, Н. А. Зорина, М. Н. Хоробрых, М. В. Лагунова, Ф. С. Шерстнев

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России,
ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

*Контакты: Наталья Викторовна Минаева, mnvgem@gmail.com

Введение. В последние десятилетия в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для трансплантаций используются преимущественно

но мобилизованные клетки-предшественники периферической крови в связи с отсутствием необходимости госпитализации и проведения общей анесте-

зии донору, малой инвазивностью процедуры, более короткими сроками восстановления кроветворения у реципиентов после трансплантации. Для успешного приживления трансплантата большинство экспертов считают оптимальным содержание CD34+ $\geq 5,0 \times 10^6$ на килограмм массы тела реципиента, что приводит к восстановлению гемопоэза в более короткие сроки, снижению смертности, связанной с трансплантацией, и улучшению показателей общей выживаемости.

Цель. Установить факторы, влияющие на эффективность заготовки ГСК у неродственных доноров.

Материалы и методы. Проведен анализ первого дня заготовки ГСК у 321 неродственного донора (мужчин — 214 (66,7 %), женщин — 107 (33,3 %)), среди которых 140 (43,6 %) человек рекрутированы в результате массовых акций, 181 (56,4 %) были регулярными донорами крови и ее компонентов. Для мобилизации ГСК применяли гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (Г-КСФ) филграстим в дозе 10 мкг/кг массы тела донора ежедневно в течение 4–5 дней. Лейкостим использовался при 301 (76,7 %) донации, нейпомакс — при 59 (15,1 %), граноген — при 32 (8,2 %). В 62,8 % случаев Г-КСФ вводился один раз, в 37,2 % — два раза в день. Заготовку ГСК проводили на 4-й день от начала стимуляции, клеточный сепаратор Spectra Optia использовали у 365 (93,1 %) доноров, Amicus — у 27 (6,9 %). Процедуру выполняли в автоматическом режиме на основании определенных параметров (рост, вес, количество лейкоци-

тов, тромбоцитов, гематокрит до донации, целевое количество обработанной крови). Содержание жизнеспособных CD34+ в аферезном продукте оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. С целью установления факторов, влияющих на получение оптимальной клеточности трансплантата за один аферез, всех доноров разделили на 3 группы: в группе 1 получено более 5×10^6 CD34+ на кг массы тела реципиента, в группе 2 — $2-5 \times 10^6$ CD34+/кг, в группе 3 — менее 2×10^6 CD34+/кг. Медиана содержания CD34+/кг в клеточном продукте в группе 1 составила 6,8 (5,4–10,38), в группе 2 — 3,1 (2,5–3,7), группе 3 — 1,5 (0,9–1,9) ($p < 0,0001$). Количество циркулирующих CD34+ клеток/мкл в периферической крови в день афереза составило 55 (40–76), 30 (19–42), 19 (14–27) клеток/мкл соответственно ($p < 0,0001$). Установлены факторы, способствующие заготовке трансплантата с оптимальной клеточностью, среди которых были следующие: мужской пол донора, масса тела более 75 кг, соотношение массы тела реципиента и донора $< 0,9$, площадь тела $> 1,9$ м², ИМТ более > 30 , количество циркулирующих в крови CD34+-клеток в день проведения афереза более 33 в мкл ($p < 0,0003$).

Заключение. Выявленные факторы могут использоваться для планирования начала проведения и количества аферезов ГСК у неродственных доноров.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, аллогенная трансплантация.

Опыт пяти центров РФ применения эмпэгфилграстима (Экстимия®, БИОКАД) в мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Е. С. Нестерова^{1*}, Я. К. Мангасарова¹, М. О. Багова¹, Е. А. Фастова¹, А. У. Магомедова¹, О. В. Марголин¹, Л. Г. Горенкова¹, Р. Р. Абдурашидова¹, И. В. Гальцева¹, И. М. Накастоев¹, В. С. Галузяк¹, О. Н. Байтерякова¹, А. А. Щербакова¹, М. А. Теляшов¹, В. К. Спицын¹, Д. А. Сухоруков¹, Э. Г. Гемджян¹, Е. Е. Звонков¹, Г. Д. Петрова², В. О. Саржевский³, Н. С. Шорохов³, С. В. Волошин⁴, С. Ю. Линников⁴, М. В. Дрозд⁵, П. И. Симашова⁵, В. П. Поп⁵, О. А. Рукавицын⁵, Н. В. Давыдова⁵, М. Ю. Арушанян⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

⁴ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁵ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 1–3, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105094

***Контакты:** Екатерина Сергеевна Нестерова, nest.ek@yandex.ru

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоТГСК) — эффективный метод лечения после индукционной терапии для пациентов молодого и среднего возраста с агрессивными опухолями, что позволяет значительно улучшить результаты лечения. Известно, что пегилированные формы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ПЭГ-ГКСФ) по сравнению с ГКСФ короткого действия обладают рядом преимуществ: снижают риски фебрильной нейтропении (ФН) после проведенной химиотерапии (ХТ) в период мобилизации, достаточно однократной инъекции препарата, имеют благоприятный профиль безопасности. Эмпэгфилграстим — первый российский ПЭГ-ГКСФ, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при профилактике и лечении ФН у больных гемобластозами и солидными опухолями. Данная работа посвящена оценке эффективности препарата в мобилизации ГСК у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).

Цель. Оценить эффективность мобилизации ГСК крови с применением первого российского ПЭГ-ГКСФ — эмпэгфилграстима — у больных ЛПЗ; выявить прогностические факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

Материалы и методы. В исследование включено 89 пациентов с ЛПЗ (лимфома Ходжкина, В- и Т-клеточные лимфомы, плазмоклеточные опухоли), которые находились на лечении в 5 исследовательских центрах Российской Федерации. Медиана возраста больных составила 39 лет (18–67 лет). У 26 (29 %) больных мобилизация ГСК была выполнена «на стабильном состоянии кроветворения» с применением только ПЭГ-ГКСФ, у 63 (71 %) — после ХТ. Введение эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг однократно подкожно осуществлялось в двух режимах: через 24 часа по-

сле окончания ХТ или однократно в произвольном режиме.

Результаты. В ходе проведенной работы были выделены, проанализированы и сопоставлены две группы больных: с неэффективной ($n = 23$, 26 %) и эффективной ($n = 66$, 74 %) мобилизацией ГСК (рис. 1). Для определения факторов, ассоциированных с неэффективной мобилизацией, были последовательно проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы (бинарная логистическая регрессия) (табл. 1). В ходе анализа определился статистически значимый фактор риска неэффективной мобилизации — диагноз Т-клеточной лимфомы; Т-клеточная лимфома против других (объединенно) диагнозов (В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина и плазмоклеточная опухоль): $p = 0,046$, критерий Вальда, OR (отношение шансов) = 4,18 (95% ДИ 0,96–19,4) (рис. 2). В группе с эффективной мобилизацией у 20/66 (30 %) больных максимальное количество лейкоцитов не превышало $20 \times 10^9/\text{л}$. При этом даже при количестве лейкоцитов $2,01 \times 10^9/\text{л}$ процент ГСК в крови был высок и мобилизация оказалась эффективной. По мере увеличения количества лейкоцитов в крови наблюдалось снижение количества ГСК в крови и лейкоконцентрате. Общее количество мобилизованных ГСК с увеличением количества лейкоцитов также снижалось (рис. 3). Интервал времени от введения эмпэгфилграстима до первого лейкофереза в группе с эффективной мобилизацией зависел от диагноза: лимфома Ходжкина — медиана 6 дней (диапазон 3–19 дней), В-клеточная лимфома — 8 дней (5–12 дней), Т-клеточная лимфома — 5,5 дня (4–6 дней), плазмоклеточная опухоль — 10 дней (4–10 дней); при попарном сравнении $p \leq 0,07$ (рис. 4). Эмпэгфилграстим оказался одинаково эффективным для мобилизации ГСК как «на стабильном кроветворении», так и после ХТ.

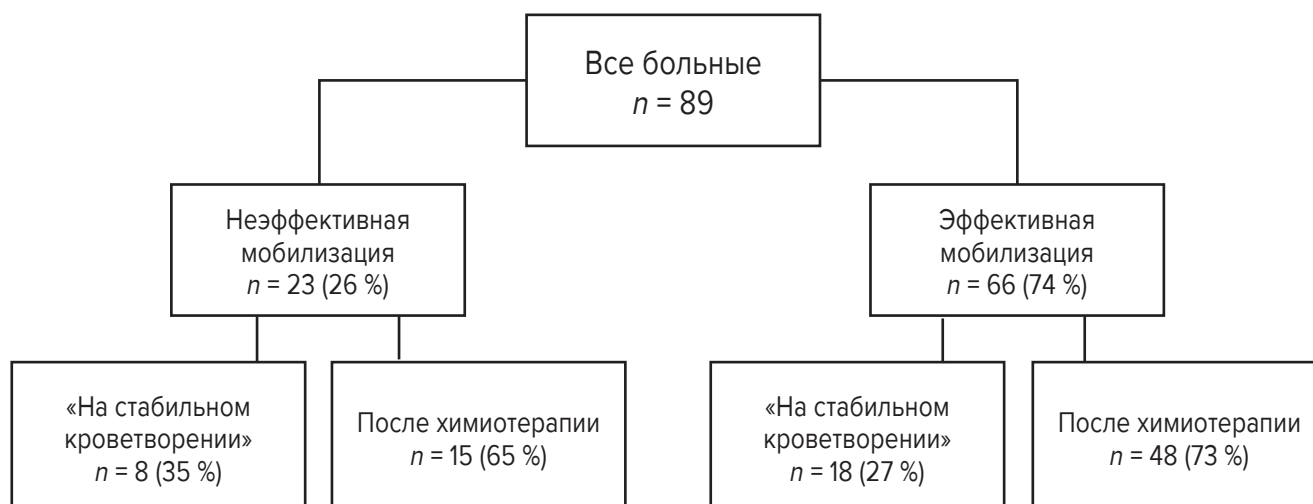
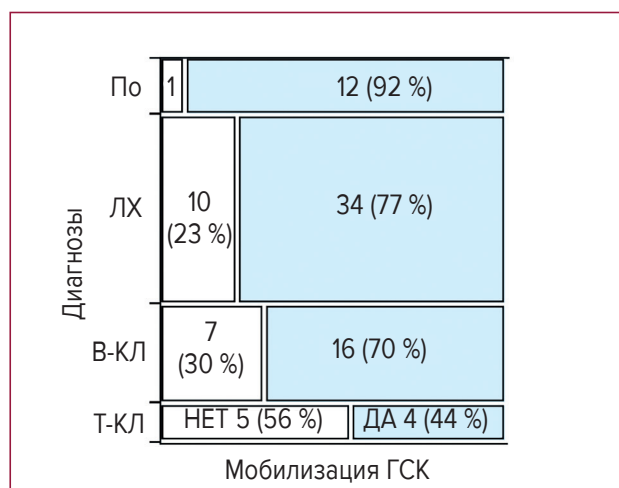


Рис. 1. Дизайн исследования эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

Таблица 1. Оценка связи показателей пациентов с эффективностью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

Показатель	Мобилизация ГСК		p
	Неэффективная, n (%)	Эффективная, n (%)	
Число больных	23 (26)	66 (74)	
Пол			0,12
Мужчины	13 (56)	49 (74)	
Женщины	10 (44)	17 (26)	
Медиана возраста, годы	36 (22–66)	41 (18–67)	0,75
Возраст > 50 лет (частота)	5 (22)	15 (23)	0,95
Диагноз (однофакторный анализ)			0,08
Лимфома Ходжкина	10(44)	34 (52)	
В-клеточная лимфома	7 (30)	16 (24)	
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Плазмноклеточные опухоли	1(4)	12 (18)	
Диагноз (многофакторный анализ)			0,04
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Другие	18 (78)	62 (94)	
Поражение костной ткани	10 (43)	20 (31)	0,37
Число предшествующих линий ХТ			0,62
1	4 (17)	16 (24)	
2	11 (48)	33 (50)	
3	5 (22)	13 (20)	
4	1 (4)	3 (5)	
5	2 (9)	1 (1)	
Статус заболевания			0,56
Ремиссия	16 (70)	43 (65)	
Вне ремиссии	7 (30)	23 (35)	
Проведение лучевой терапии	2 (9)	10 (15)	0,67
Медиана интервала времени от введения препарата эмпагфилграстима до принятия решения о проведении лейкоцитафереза, дни	5 (4–15) аферез не выполнен	8 (3–19) аферез выполнен	0,04
Режим стимуляции гранулоцитопоеза			0,50
«На стабильном кроветворении»	8 (35)	18 (22)	
После ХТ	15 (65)	48 (73)	
Количество лейкоцитов, тах, медиана, 10 ⁹ /л	17 (3,99–43)	19 (2,0–63,64)	0,53
Количество тромбоцитов, тах, медиана, 10 ⁹ /л	143 (45–305)	177 (32–447)	0,8

**Рис. 2.** Эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (Да/Нет) в зависимости от диагноза: плазмноклеточные опухоли (ПО), лимфома Ходжкина (ЛХ), В-клеточная лимфома (В-КЛ) и Т-клеточная лимфома (Т-КЛ)

Заключение. Многоцентровой опыт применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилгра-стим) для мобилизации аутологичных стволовых клеток крови у больных ЛПЗ продемонстрировал высокую эффективность препарата при благоприятном профиле безопасности и переносимости: 74 %

(66/89) успешных мобилизаций после однократного введения фиксированной дозы препарата.

Ключевые слова: эмпэгфилграстим, пегили-рованный колониестимулирующий фактор, аутоТСКК, мобилизация ГСК.

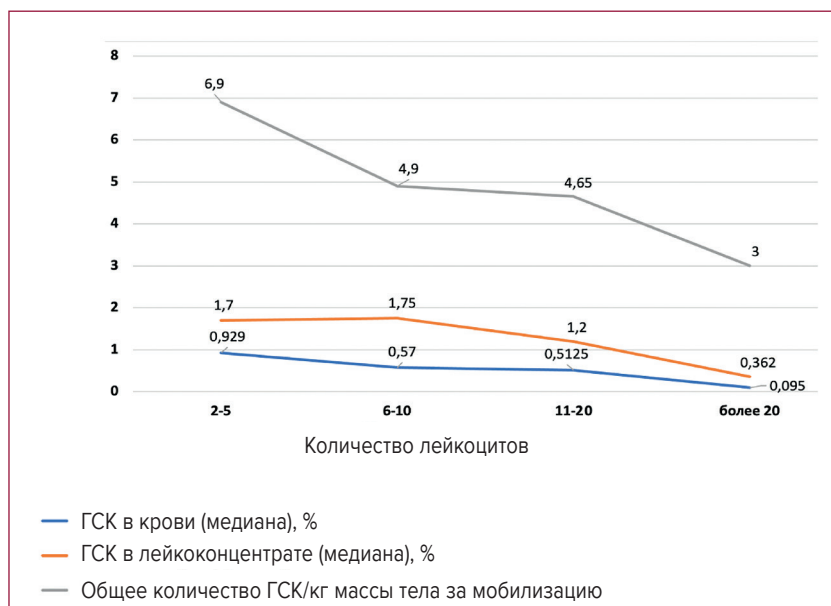


Рис. 3. Динамика количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (в крови, лейкоконцентрате) в зависимости от количества лейкоцитов

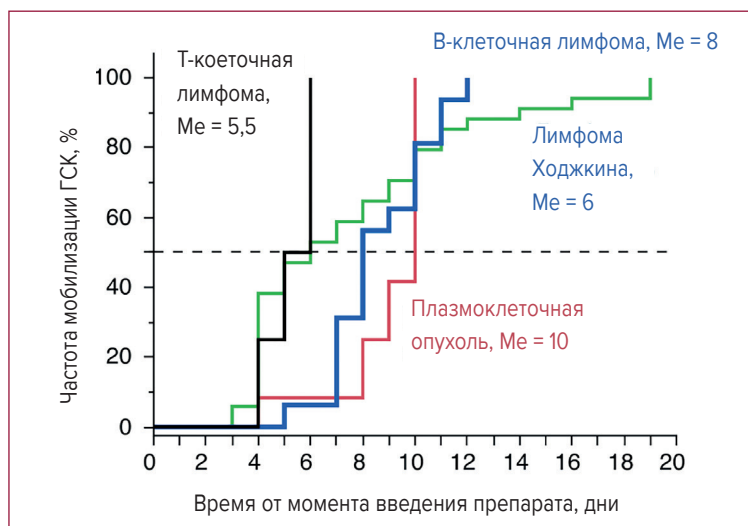


Рис. 4. Кумулятивная частота мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в группе с эффективной мобилизацией

Нетупитант/палоносетрон в монорежиме в качестве антиэметической профилактики у реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

М. И. Ахмедов^{1,2*}, Н. Митерев¹, С. В. Семочкин^{1,3}, В. В. Лунин¹, М. А. Вернюк¹, А. М. Червонцева¹, Л. С. Хайруллина¹, И. В. Черкашина¹, А. А. Феденко¹, А. Д. Каприн¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 2-й Боткинский пр-д, 3, Москва, Российская Федерация, 125284

² ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Российская Федерация, 127006

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

*Контакты: Мобил Илгарович Ахмедов, mobilakhmedov@gmail.com

Введение. Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, относятся к наиболее изнуряющим побочным эффектам, отмечающимся более чем у половины реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Нетупитант/палоносетрон (NEPA) — первая пероральная фиксированная комбинация высокоселективного антагониста рецепторов нейрокина-1 с антагонистом рецепторов 5-HT₃ второго поколения палоносетроном, воздействующая на различные активирующие механизмы рвоты сигнальные пути.

Цель. Оценить эффективность применения нетупитанта/палоносетрона в монорежиме в качестве противорвотной профилактики перед аутоТГСК.

Материалы и методы. С февраля по декабрь 2024 г. в исследование включено 43 пациента (медиана возраста 53 года; мужчины — 44 %): 30 — с множественной миеломой, 13 — с лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой. Пациенты с множественной миеломой получали высокодозный мелфалан (HD-MEL) в дозе 200 мг/м², а пациенты с лимфомой — комбинацию ломустина, этопозиды, цитабина и мелфалана (LEAM). NEPA назначали единой дозой (300 мг нетупитанта; 0,5 мг палоносетрона) в первый день кондиционирования. Пациентам, получавшим кондиционирование по программе LEAM, дополнительно назначали 1 капсулу через 72 ч после первой дозы. Метоклопрамид 10 мг использовался в качестве препарата резерва. Первичной конечной точкой являлась частота полного ответа (ПО), определяемая как отсутствие рвоты и необходимости в приеме препаратов резерва в острую (от начала кондиционирования до 24 ч после ее завершения) и отсроченную фазы (25–120 ч после завершения

кондиционирования). Вторичные конечные точки включали показатели полного контроля (ПК) в острой и отсроченной фазах, определяемые как отсутствие рвоты и сильной тошноты (< 7 баллов по 10-балльной шкале Лайкерта).

Результаты. Три пациента испытали рвоту в острую (2 после LEAM и 1 после HD-MEL) и 4 пациента в отсроченную фазу (по 2 пациента в каждой группе); 16 % требовалось назначение препаратов резерва в острой фазе и 14 % — в отсроченной. Сильная тошнота (≥ 7 баллов) была зарегистрирована у 16 % пациентов в острой фазе и у 7 % в отсроченной фазе. Соответствующие показатели ПО и ПК в острую фазу составили 87 и 90 % для группы HD-MEL и 77 и 69 % для группы LEAM соответственно. В отсроченную фазу внутригрупповые показатели ПО и ПК были идентичны: 90 % в группе HD-MEL и 77 % в группе LEAM. Медиана времени восстановления показателей тромбоцитов и нейтрофилов составила 11 и 14 дней соответственно; медиана продолжительности нейтропении IV степени — 10 дней. Мукозит был зарегистрирован у 44 % (III степень — у 9 %); диарея — у 54 % (III степень — у 5 %); у 47 % констатировали развитие фебрильной нейтропении.

Заключение. NEPA в монорежиме — высокоэффективный, простой и хорошо переносимый протокол профилактики тошноты и рвоты, индуцированных предтрансплантационным химиокондиционированием.

Ключевые слова: нетупитант, палоносетрон, множественная миелома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рвота, тошнота, профилактика.

Интенсивная терапия сепсиса/септического шока у онкогематологических пациентов. Контрольные точки эффективности

В. В. Иванов*, Ю. С. Осипов, Г. Н. Салогуб

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт Петербург, Российская Федерация, 197341

*Контакты: Владимир Вячеславович Иванов, adondaron17@yandex.ru

Введение. Одна из ведущих причин неблагоприятных исходов при терапии онкогематологических заболеваний — инфекционные осложнения. Известно, что раннее начало антимикробной терапии служит предиктором благоприятного исхода, однако сроки оценки ее эффективности и критерии прекращения у пациентов в периоде постцитостатической нейтропении до настоящего времени точно не определены.

Цель. Определить контрольные точки оценки эффективности терапии тяжелых бактериальных инфекций (сепсис, септический шок) в онкогематологии и возможные критерии прекращения антимикробной терапии (АМТ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 106 пациентов (период наблюдения — с 2015 по 2023 г.), получавших интенсивные режимы противоопухолевой терапии с развитием тяжелой постцитостатической нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее 500 кл./мкл) длительностью более 14 дней, у которых в процессе лечения было верифицировано развитие сепсиса или септического шока, ассоциированного с *Enterobacterales*. Было выделено 2 когорты пациентов: больные, получавшие терапию в период с 2015 по 2018 г., составили группу «классического» подхода к терапии (продолжение АМТ до разрешения агранулоцитоза), в «инновационную» группу (2019–2023 г.) были включены пациенты, у которых решение о прекращении АМТ принималось на основании динамической оценки прокальцитонина в сочетании с оценкой лабораторных маркеров периферической гипоперфузии (клиренс лактата, центральная венозная сатурация [SvcO_2], венозно-артериальная разница CO_2 [delta v-a pCO_2]).

Результаты. При использовании «инновационной» терапии критерии прекращения АМТ включали: достижение апирексии; отсутствие прогрессирования/разрешение органной дисфункции; нормализацию маркеров периферической гипоперфузии, клиренс РСТ > 90 %, микробиологическую эрадикацию возбудителя. Данный подход позволил сократить длительность АМТ до 8,2 суток у пациентов с сепсисом и 10,7 суток у пациентов с септическим шоком. Показатели 30-дневной общей выживаемости составили 84,7 % в группе «консервативного» подхода и 93,7 % в группе «инновационной» терапии ($p = 0,182$). Достижение на 6 ч от начала интенсивной терапии сепсиса/септического шока клиренса лактата более 10 %, $\text{SvcO}_2 > 60 \%$ и $\text{delta(v-a) pCO}_2 < 6 \text{ mm Hg}$ отражали эффективность проводимой терапии и определяли отсутствие показаний к эскалации АМТ.

Заключение. Оценка маркеров периферической гипоперфузии уже в течение первых 6 ч позволяет судить об эффективности выбранного режима АМТ (клиренс лактата > 10 %, $\text{SvcO}_2 > 60 \%$, $\text{delta(v-a) pCO}_2 < 6 \text{ mm Hg}$). Сочетанное использование маркеров периферической гипоперфузии с динамической оценкой РСТ позволяют своевременно прекратить АМТ, минимизируя риск селекции полирезистентных штаммов нозокомиальной флоры и затраты на избыточные дни АМТ.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, прокальцитонин, клиренс лактата, центральная венозная сатурация, венозно-артериальная разница pCO_2 , маркеры периферической гипоперфузии, антимикробная терапия.

Сепсис-индуцированная коагулопатия у больных гемобластозами

А. В. Лянгузов*, О. Ю. Сергунина, С. В. Игнатьев

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

*Контакты: Алексей Владимирович Лянгузов, dedalex@bk.ru

Введение. Онкогематологические заболевания часто осложняются развитием сепсиса. Нарушения

системы гемостаза при этом выявляются у 50–70 % пациентов. Тяжесть коагулопатии при сепсисе тес-

но связана с выраженностью полиорганной недостаточности и худшими исходами лечения. Явления сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) могут играть решающую роль в судьбе больных гемобластозами.

Цель. Оценить влияние СИК на исход лечения онкогематологических больных.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка данных 267 онкогематологических пациентов с инфекционными осложнениями, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2019–2023 гг. Наличие сепсиса определяли согласно консенсусу «Сепсис 3». СИК диагностировали по критериям ISTH. Клинико-лабораторные данные оценивали в первые 24 ч от момента поступления пациента в ОАР.

Результаты. Сепсис выявлен у 244 (91,4 %) из 267 пациентов, госпитализированных в ОАР с инфекционными осложнениями. Наличие СИК установлено у 151 (56,6%) из 267 больных. Явления септического шока в первые 24 ч госпитализации в ОАР зарегистрированы у 37 пациентов, респираторная поддержка потребовалась 122 больным. Определено снижение выживаемости пациентов с СИК по сравнению с больными без СИК (Logrank $\chi^2 = 28,9$; $p < 0,001$). Наличие СИК сопровождалось повышени-

ем риска развития нарушений сознания (ОШ 4,88; 95% ДИ 1,97–12,07; $p < 0,001$), снижения диуреза менее 35 мл/ч (ОШ 6,35; 95% ДИ 2,4–16,77; $p < 0,001$), септического шока (ОШ 13,68; 95% ДИ 3,20–58,43 %; $p < 0,001$) и было сопряжено с более частым переводом пациентов на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ОШ 3,28; 95% ДИ 1,73–6,23; $p < 0,001$). Оценка коагуляционных сдвигов при СИК выявила как гиперкоагуляционные (повышение содержания фибриногена, фактора фон Виллебранда и активности фактора VIII), так и гипокоагуляционные изменения (увеличение значений активированного парциального тромбoplastинного времени, протромбинового времени; удлинение интервалов R и K, снижение угла α и максимальной амплитуды по данным ТЭГ).

Заключение. Развитие СИК увеличивает частоту возникновения органных дисфункций, септического шока и острой дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ, значимо снижая выживаемость больных гемобластозами. Нарушения гемостаза при СИК носят разнонаправленный характер, сопровождаясь как гипокоагуляционными, так и гиперкоагуляционными изменениями, что обуславливает сложность выбора лечебной тактики для ее коррекции.

Ключевые слова: гемобластозы, сепсис-индуцированная коагулопатия.

Частота и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с острой РТПХ после профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфида

А. А. Синяев*, М. О. Попова, Ю. А. Рогачева, С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

***Контакты:** Александр Альбертович Синяев, drsiniaev@yandex.ru

Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) остается значительным осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), а инфекционные осложнения (ИО) вносят свой вклад в снижение выживаемости. Частота и факторы риска ИО у пациентов с ОРТПХ после профилактики, основанной на посттрансплантационном циклофосфамиде (ПТЦф), остаются неясными.

Методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало 144 взрослых пациента с ОРТПХ II–IV сте-

пени после первой аллоТГСК с профилактикой РТПХ на основе ПТЦф в период с 2014 по 2024 г. (табл. 1). Анализ инфекционных осложнений проводился с момента начала РТПХ до 100-го дня. Медиана времени начала ОРТПХ составила 35 дней (15–109 дней). Медиана времени наблюдения — 616 дней (43–3067 дней).

Результаты. 100-дневная кумулятивная частота первого эпизода бактериальной инфекции (БИ) составила 46,5 % (95% ДИ 38,2–54,4 %). Наиболее частыми локализациями были пневмония и инфекции кровотока (ИК) с 21 (31,3 %) и 9 (13,4 %) случаями

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 144$)

Показатель	n	%
Возраст, медиана, лет	38 (18–75)	
Пол		
Мужчины	72	50,0
Женщины	72	50,0
Диагноз		
Острый миелоидный лейкоз	64	44,5
Острый лимфобластный лейкоз	26	18,1
Неходжкинская лимфома	14	9,7
Хронический миелолейкоз	12	8,3
Лимфома Ходжкина	11	7,6
Миелодиспластический синдром	8	5,6
Миелофиброз	5	3,5
Апластическая анемия	3	2,0
Множественная миелома	1	0,7
Показания к ТГСК		
Стандарт	110	76,4
Терапия «спасения»	34	23,6
Донор		
Полностью совместимый неродственный	48	33,3
Частично совместимый неродственный	44	30,6
Гаплоидентичный	33	22,9
Полностью совместимый родственный	19	13,2
Источник клеток		
Периферические стволовые клетки крови	111	77,1
Костный мозг	33	22,9
Режим кондиционирования		
RIC	128	88,9
MAC	16	11,1
Острая РТПХ, степень (MAGiC критерии)		
II	66	45,8
III	45	31,3
IV	33	22,9
1-я линия терапии оРТПХ		
ГКС	132	91,7
Руксолитиниб	11	7,6
Этанерцепт	1	0,7
Длительность терапии 1-й линии, медиана, дней	40 (5–243)	
2-я линия терапии оРТПХ		
Руксолитиниб	48	75,0
Этанерцепт	8	12,5
ГКС	5	7,8
ЭКФ	3	4,7
Длительность терапии 2-й линии, медиана, дней	42,5 (6–568)	

соответственно. Основными патогенами были грамотрицательные бактерии — 35 (52,2 %) случаев, особенно *Klebsiella pneumoniae* (23 случая, 34,3 %). Медиана времени начала первого эпизода БИ — 30 дней (0–98 дней). 100-дневная кумулятивная частота ГО ИК составила 14,6 % (95% ДИ 9,4–20,9 %), в основном они были вызваны *Klebsiella pneumoniae* (11 случаев, 52,4 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (6 случаев, 28,6 %). У большинства пациентов развился сепсис (19 случаев, 90,5 %). Медиана времени начала первого эпизода — 34 дня (5–95 дней). Кумулятивная частота второго эпизода БИ составила 40,5 % (95% ДИ 29,0–51,8%), медиана времени начала — 56 дней (1–99 дней). 100-дневная кумулятивная частота ЦМВ-инфекции составила 58,3 % (95% ДИ 49,9–65,9%). Наиболее частыми локализациями были кровь/костный мозг (68 случаев, 80,9 %) и поражение ЖКТ (13 случаев, 15,5 %). Медиана времени начала ЦМВ-инфекции — 20,5 дня (0–85 дней). 100-дневная кумулятивная частота инфекции ВГЧ-6 составила 36,8 % (95% ДИ 29,0–44,7 %), с преобладающим поражением ЖКТ (36 случаев, 67,9 %). Медиана времени начала инфекции HHV-6 — 10 дней (0–93 дня). 100-дневная кумулятивная частота инвазивных микозов (ИМ) составила 18,1 % (95% ДИ 12,3–24,8 %), с

поражением легких в 22 (81,5 %) случаях, ИМ в основном были вызваны *Aspergillus spp.* (21 случай, 77,8 %). Медиана времени начала ИМ — 35 дней (1–95 дней). Противоплесневая профилактика проводилась у 82 (57 %) пациентов. Многофакторный анализ показал, что IV степень ОРТПХ ($p < 0,01$), поражение ЖКТ ($p < 0,01$) и колонизация ГО-бактериями, устойчивыми к карбапенемам, до начала РТПХ ($p = 0,019$) ассоциировались с более высокой кумулятивной частотой ГО ИК. Поражение ЖКТ при РТПХ коррелировало с более высокой кумулятивной частотой инфекции ВГЧ-6 ($p = 0,049$). Проведение аллоТГСК в качестве терапии спасения было значимым фактором риска развития ИМ ($p < 0,01$). Неэффективность двух линий терапии РТПХ значительно коррелировала с более высокой частотой первого эпизода БИ ($p < 0,01$), ГО ИК ($p < 0,01$) и ИМ ($p < 0,01$).

Заключение. Частота ИО варьировалась от 18,1 до 58,3 % и зависела от этиологии инфекции. Была отмечена высокая частота инфекций CMV и HHV-6. Ключевыми факторами риска были IV степень ОРТПХ, поражение ЖКТ, колонизация ГО-бактериями, устойчивыми к карбапенемам, проведение аллоТГСК в качестве терапии спасения и рефрактерная ОРТПХ.

Первичные иммунодефициты как предиктор развития лимфопролиферативных заболеваний

Ф. Э. Бабаева^{1*}, С. К. Кравченко¹, А. М. Ковригина¹, Д. В. Новикова¹,
Н. В. Двирник¹, К. А. Сычевская², Т. Н. Обухова¹, И. Э. Костина¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта» Российской академии наук, ул. Вавилова, д. 32, Москва, Российская Федерация, 119991

***Контакты:** Фатима Эльшановна Бабаева, fatima-babayeva1990@yandex.ru

Введение. Первичные иммунодефициты — необратимые нарушения структуры и функций клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, сопровождающиеся частыми инфекционными заболеваниями и способствующие развитию злокачественных новообразований. У пациентов с первичным иммунодефицитом развитие онкологических заболеваний — довольно частое событие: неходжкинские лимфомы — около 60 % случаев, лимфома Ходжкина — 20 %, лейкозы — 10 %.

Цель. Представить клинический случай пациента с первичным иммунодефицитом в сочетании с ранним рецидивом нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием с трансформацией в В-клеточную крупноклеточную лимфому.

Клинический случай. Пациент С., 42 лет, в декабре 2019 г. перенес пневмонию тяжелого течения. Лечение получил в стационаре. Предположительно, возбудителем пневмонии был COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019 г.). 21.07.2021 г. выполнена вакцинация от COVID-19, через 3 дня после которой развилась пневмония с КТ-картиной, характерной для новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (поражение легких 35 %), лечение получил в стационаре. При госпитализации выявлена медиастинальная лимфаденопатия. С этого же времени стал постепенно худеть (суммарно потерял 16 кг). Сентябрь 2021 г.: очаги алопеции, патогномоничные для иммунодефицита. Июнь 2022 г.: обнаружена гипогаммаглобулинемия. При проведении полногеномного секвенирования выявлена мутация в гене

BACH2, продукт которого тесно связан с В-лимфоцитопозом.

С 01.09.2022 г. по 12.09.2022 г. проходил обследование в НИИ иммунологии с диагнозом «первичный иммунодефицит», во время которого вновь выявлена лимфаденопатия, впервые обнаружена спленомегалия, направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» для исключения лимфопролиферативного заболевания.

Учитывая спленомегалию, очаги в селезенке, с целью исключения лимфопролиферативного заболевания проведена трепанобиопсия костного мозга. После дообследования установлен диагноз: нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, наличием диффузных THRLBCL-подобных участков, ст. IVBS, с поражением шейных, надключичных, медиастинальных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки, костного мозга.

Проведено 8 курсов химиотерапии по программе R-BEACOPP-14. Учитывая вариант нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием, в 1, 3, 5 и 7-м курсах введен ритуксимаб из расчета 375 мг/м^2 — 750 мг в/в капельно. Терапия проведена при ежемесячном введении иммуноглобулина человеческого в дозе 40 г. Из осложнений — НКВИ на 8-м курсе химиотерапии.

По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от марта 2023 г. метаболической активности не отмечалось.

Однако в июне 2023 г. по данным ПЭТ/КТ картина рецидива, по данным биопсии костного мозга ги-

стологически выявлена трансформация нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием с THRLBCL-участками в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Пациент получил 4 курса по программе Nivo-BEGEV, достигнут частичный ответ.

Пациент переведен на программу Nivo-DHAP с включением анти-CD20 моноклональных антител. Выполнена мобилизация и сбор стволовых клеток крови. После 3-го платиносодержащего курса пациент перенес НКВИ легкой степени.

За время лечения пациент ежемесячно получал терапию внутривенным иммуноглобулином в дозе 40 г. На этом фоне уровень иммуноглобулина класса G — $5,15\text{--}7 \text{ г/л}$.

Заключение. Нужно отметить высокую частоту развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с первичным иммунодефицитом. При первых проявлениях болезни показано совместное ведение и наблюдение пациента гематологом и иммунологом.

Поиск оптимальных по эффективности и токсичности схем лечения лимфом у пациентов с иммунодефицитом является актуальной и не решенной в настоящее время проблемой.

Ключевые слова: лимфома, первичный иммунодефицит, иммунотерапия, новая коронавирусная инфекция.

Анализ химических элементов в костном мозге у больных гемобластозами методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения

Т. И. Пospelova¹, М. С. Войтко^{1*}, В. А. Трунова², Е. С. Крупович²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр., д. 52, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630051

²ФГБУН «Институт неорганической химии им. А. В. Николаева» Сибирского отделения РАН, пр. Академика Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630090

*Контакты: Мария Сергеевна Войтко, +79831374747, voytko.marie@yandex.ru

Введение. Поиск доступных маркеров для ранней диагностики, прогнозирования ответа на терапию и мониторинга гемобластозов — важная задача для медицинского сообщества. В последнее десятилетие активно развиваются методы оценки минерального гомеостаза организма по уровню химических элементов в волосах, ногтевых пластинах и сыворотке крови. Несмотря на перспективность данного направления исследований, следует отметить, что элементный состав сыворотки крови и волос не дает

объективной информации о содержании химических элементов в центральном органе кроветворения — костном мозге (КМ), что особенно важно для больных гемобластозами.

Цель. Изучить распределение микроэлементов в КМ методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения (РФА-СИ) у пациентов с гемобластозами до и после проведенной полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. В исследование включено 33 пациента в возрасте от 22 до 67 лет, наблюдавшихся на базе Городского гематологического центра г. Новосибирска. Среди них 20 больных с лимфомами (с лимфомой Ходжкина (ЛХ) — 8 обследуемых, с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 12) и 13 пациентов с острыми лейкозами (ОЛ). Забор КМ методом стерильной пункции осуществлялся до начала лечения и после проведения 1-го и 2-го курсов ПХТ. После забора материал доставляли в Институт ядерной физики СО РАН, после чего проводили процедуру пробоподготовки и измерения образцов на ускорительном комплексе ВЭПП-3 с помощью метода РФА-СИ.

Результаты. Анализ изменений микроэлементного состава у больных ЛХ выявил, что в дебюте заболевания концентрация брома (Br) в КМ была выше в сравнении с показателями, оцененными после проведенной ПХТ ($p = 0,02$). У пациентов с ОЛ концентрация стронция (Sr) ($p = 0,01$) и рубидия (Rb) ($p = 0,02$) была выше до начала лечения в сравнении с полученными результатами исследования, проведенного после завершения 1-го курса ПХТ. Определяется значимое увеличение концентрации молибдена (Mo) в КМ у пациентов с ЛХ после ПХТ в сравнении с больными ОЛ ($p = 0,04$). С увеличением возраста больных отмечалось снижение концентрации меди (Cu) ($r = -0,54$, $p = 0,04$) и мышьяка (As) ($r = -0,56$, $p = 0,03$) и повышение количества тория (Th) в костном мозге ($r = 0,52$, $p = 0,04$) в начале заболевания.

При этом отмечена тенденция к более равномерному снижению содержания Zn, Br, Rb, Ca по трем контрольным точкам в сравнении с аналогичными результатами, выявленными для Cu, содержание которой уменьшается в 3,5 раза. После проведенной ПХТ только концентрация железа была выше у больных ОЛ. Соотношение Cu/Zn различается для лимфом и ОЛ, что может свидетельствовать о различии в метаболизме этих опухолей.

Заключение. В ходе пилотного исследования выявлена тенденция к снижению как эссенциальных, так и токсических микроэлементов после проведения химиотерапии. С одной стороны, полученные результаты указывают на снижение активности опухолевого процесса, но в то же время это демонстрирует и негативное влияние химиопрепаратов на содержание жизненно необходимых микроэлементов, участвующих в важных метаболических процессах в организме. Продолжение исследования будет направлено на выявление ранних предикторов рефрактерно-рецидивирующего течения гемобластозов высокоспецифическим методом РФА-СИ с целью разработки индивидуальных программ профилактики, сопроводительного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: рентгенофлуоресцентный анализ; синхротронное излучение; РФА-СИ; гемобластозы; лимфомы; острый лейкоз; персонифицированная медицина; биопсийный материал.

Изменения секреции гепцидина у пострадавших с ожоговой травмой в зависимости от клинического исхода

Д. С. Убушаева^{1*}, В. Т. Сахин¹, С. П. Казаков², Н. И. Гуляев¹,
А. А. Прохорчик¹, А. Г. Калинин¹, О. А. Рукавицын²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневского» Минобороны России, поселок Новый, д. 1, г. о. Красногорск, Российская Федерация, 143420

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 1–3, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105094

***Контакты:** Джиргал Сергеевна Убушаева, dgiga08elista@mail.ru

Введение. У пострадавших с ожоговой травмой с общей площадью ожогов более 10 % развивается анемия критических состояний. Влияние воспаления на выработку гепцидина служит одним из важных факторов развития анемии при ожоговой травме.

Цель. Определить особенности выработки гепцидина у пострадавших с ожоговой травмой и оценить возможность использования данного показателя для прогнозирования клинического исхода.

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов мужского пола в возрасте 34 лет (26–43 года), поступивших на лечение на 4-е сутки (3–5-е сутки) после получения травмы. В зависимости от клинического исхода пострадавшие разделены на две группы. В 1-ю группу включены 27 выживших пострадавших в возрасте 33 лет (25–38 лет) с общей площадью ожогов 41 % (28–52 %), индекс Франка (FI) 62 балла (36–94 балла). Во 2-ю группу включены 23 умерших пострадавших в возрасте 26 лет (23–43 года) с об-

щей площадью ожогов 63 % (45–70 %), FI 137 баллов (121–175 баллов). Всем пострадавшим при поступлении выполнялся забор периферической крови для определения уровня гепцидина. Исследование проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000, производство Япония. Выполнялся расчет медианы (Me), сравнительный анализ уровня гепцидина у пострадавших двух групп. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна—Уитни ($p < 0,05$). Для оценки диагностической эффективности применения концентрации гепцидина с целью прогнозирования клинического исхода строилась прогностическая модель с помощью метода ROC-кривых. В точке cut-off найдено оптимальное разделяющее значение гепцидина, соответствующее наивысшим значениям чувствительности и специфичности.

Результаты. Концентрация гепцидина в 1-й группе составила 746 пг/мл, во 2-й группе — 414,4 пг/мл. При оценке вероятности развития летального ис-

хода в зависимости от концентрации гепцидина получена статистически значимая модель ROC-кривой ($p = 0,048$). Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,716 \pm 0,099$ (95% ДИ 0,522–0,911). Между сопоставляемыми признаками отмечалась обратная связь. Значение концентрации гепцидина в точке cut-off составило 638,4 пг/мл. Чувствительность и специфичность модели — 75 % и 69,2 % соответственно.

Заключение. Различия концентрации гепцидина у пострадавших двух групп на 4-е сутки (3–5-е сутки) после получения травмы статистически значимы. Концентрация гепцидина менее 638,4 пг/мл ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом. Данная модель может использоваться для оценки прогнозирования исхода пострадавшего.

Ключевые слова: гепцидин, ожоговая болезнь, анемия хронических заболеваний, клинический исход.

Болезнь Кикучи—Фуджимото в практике. Серия клинических наблюдений 12 пациентов

**В. Г. Потапенко^{1,2,3*}, Д. С. Абрамов⁵, М. Ф. Баллюзек^{3,4}, В. С. Бойразян⁷,
В. В. Байков⁴, Ю. А. Криволапов⁶, Е. Е. Леенман⁶, Е. А. Украинченко⁷, И. А. Самородова¹,
А. С. Тер-Григорян⁸, Н. Б. Михайлова⁴, Н. В. Медведева¹**

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

³ ФБГУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»; пр-т Тореза, 72, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194017

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; ул. Рентгена, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

⁵ ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

⁷ СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; пр-т Солидарности, 4, корп. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 193312

⁸ АОЗТ «Гематологический центр им. проф. Р. О. Еоляна»; ул. Грачья Нерсисяна, д. 7, Ереван, Армения, 0014

***Контакты:** Всеволод Геннадьевич Потапенко, potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Болезнь Кикучи—Фуджимото (БКФ), или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, — одна из редких причин доброкачественной лимфаденопатии. Диагноз ставится на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) анализа лимфатического узла. Описана частая ассоциация с аутоиммунными заболеваниями. В связи с редкостью заболевания диагноз часто устанавливается с задержкой.

Цель. Проанализировать характер течения БКФ у группы больных с представлением объема вовлеченных лимфоузлов, частоты встречаемости симптомов интоксикации, рецидивирующего течения, правильности постановки диагноза при первичном обращении и эффективности терапии.

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация пациентов,

обратившихся на амбулаторный прием гематолога. У всех больных диагноз был поставлен на основании критериев ВОЗ с привлечением экспертного пересмотра гистологического материала в гематологических научных медицинских исследовательских и референсных центрах МЗ РФ: ПСПбГМУ им И. П. Павлова и СЗГМУ им И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург); НМИЦ гематологии и НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева (Москва).

Результаты. В исследование включено 12 пациентов: 4 мужчин и 8 женщин, медиана возраста — 25,5 года (17–63 года). У всех заболевание дебютировало с шейной и верхнегрудной лимфаденопатии. У 3 (25 %) пациентов были экстранодальные проявления в виде распространенной сливной сыпи на всем теле ($n = 1$) и энтеритического синдрома легкой степени ($n = 2$). У 8 (66,6 %) больных в течение нескольких недель (медиана 8 нед. [3,5–50 нед.]) присутствовали симптомы интоксикации: слабость, ночная потливость, потеря массы тела и лихорадка без связи с временем суток. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов приводил к временному улучшению. Короткие курсы лечения малыми дозами преднизолона (20–30 мг) сопровождались быстрым стойким положительным эффектом уже в течение первого дня.

У одного больного за 10 лет до дебюта и у другого на фоне БКФ ($n = 2$, 16,6 %) диагностирована иммунная тромбоцитопения, устойчивая к глюкокортико-

стероидам, но с ответом на спленэктомию и терапию ритуксимабом соответственно.

При первичном гистологическом и ИГХ-анализе половине больных был поставлен диагноз злокачественного заболевания крови, а одному — диагноз гнойного лимфаденита. Поводом к пересмотру биопсийного материала стало несоответствие жалоб и патолого-анатомического диагноза. Одна пациентка получила шесть курсов химиотерапии по поводу предполагаемой Т-клеточной лимфомы. Остальные больные цитостатического лечения не получали.

Лимфаденопатия у одной пациентки персистирует в течение 7 лет, а у остальных отмечался спонтанный регресс. При медиане наблюдения 24 мес. (5–180 мес.) все живы и ведут привычный образ жизни, хотя у 3 (25 %) больных заболевание приобрело рецидивирующий характер. Данные пациентов приведены в табл. 1.

Заключение. БКФ относится к доброкачественным причинам распространенного увеличения лимфатических узлов и симптомов интоксикации. Первичный диагноз часто ошибочен из-за схожести патолого-анатомической картины с лимфомами. Даже при рецидивирующем течении прогноз благоприятен.

Ключевые слова: некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, болезнь Кикучи—Фуджимото, системная красная волчанка, лимфома.

Таблица 1. Характеристика пациентов

	Пол	Возраст, лет	Первичный диагноз	Увеличенные узлы, помимо шейных	Максимальные размеры лимфоузлов по результатам УЗИ, мм	Симптомы интоксикации	ОВ, мес	Частота рецидивов
1	Ж	17	БКФ		24	Были	12	
2	Ж	28	Т-НХЛ	Только шейные	31		12	Не рецидивировало
3	Ж	19	Т-НХЛ		39	Нет	17	
4	Ж	23	БКФ		26*		90	
5	Ж	29	ЛХ	Аксиллярные	30	Были	162	Два раза в год, в период беременности приступов не было
6	Ж	18	Т-НХЛ		37		180	
7	Ж	36	Т-НХЛ, МС	Надключичные, аксиллярные	20	Нет	24	
8	Ж	22	ЛХ	Внутригрудные	27*		12	Не рецидивировало
9	М	63	БКФ		16*		5	
10	М	30	БКФ	Внутрибрюшные и забрюшинные	36*		24	
11	М	19	Гнойный лимфаденит	Аксиллярные, подчелюстные, паховые	20	Были	50	Рецидивирующее увеличение шейных лимфоузлов. Лихорадка еженедельно в течении года.
12	М	36	БКФ	Внутрибрюшные и внутригрудные	10*		125	Два эпизода с интервалом в 11 лет

* Представлены результаты компьютерной томографии.

БКФ — болезнь Кикучи—Фуджимото; ЛХ — лимфома Ходжкина; МС — миелоидная саркома, ОВ — общая выживаемость; Т-НХЛ — Т-клеточная неходжкинская лимфома; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Персонализированный подход к проведению у пациентов с лимфомой Ходжкина профилактических мероприятий снижения минеральной плотности костной ткани, основанный на данных математического моделирования

Е. Ю. Суморокова*, Ю. С. Китаева

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России,
ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

*Контакты: Елена Юрьевна Суморокова, sumorokovaalena@yandex.com

Введение. Для эффективного предупреждения заболеваний используют современные информационные технологии, на основании которых создаются прогностические модели (ПМ). Особенную важность представляет профилактика заболеваний и отдаленных побочных эффектов лечения у активного трудоспособного населения. Одна из таких патологий — лимфома Ходжкина (ЛХ). Воздействие опухоли и полихимиотерапии (ПХТ) вызывают поражение практически всех органов, в т. ч. и эндокринной системы, нарушения которой занимают ведущее место в патогенезе остеопороза. В связи с хорошим прогнозом заболевания у пациентов с ЛХ перспективной задачей представляется создание ПМ для оценки нарушений минеральной плотности костной ткани (МПК) с целью своевременного назначения профилактических мероприятий и снижения риска низкоэнергетических переломов.

Цель. Разработать модель прогноза снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 90 человек (60 пациентов с ЛХ, 30 здоровых добровольцев). Группы сопоставимы по полу, возрасту. Всем участникам исследования выполнены антропометрические измерения, оценка МПК, определение ряда гормонов: гормонов щитовидной железы, половых, гормонов гипофиза, а также кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР). В ходе математического моделирования были выбраны факторы риска развития остеопороза на основе логистической регрессии,

подходящие для построения модели прогноза. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи методов описательной статистики, методов логистической регрессии, дисперсионного, дискриминантного анализа и ROC-анализа.

Результаты. Взаимное влияние уровня гормонов (соматотропный гормон [СТГ], ИФР, лютеинизирующий гормон [ЛГ]) и значений площади поверхности тела на показатели МПК позволило разработать ПМ.

$$ВПР = 1 / (1 + e^{(-x)})$$
, где ВПР — вероятность прогнозирования результата — наличие заболевания, $x = + 3,292 \times (\text{уровень СТГ}) + 2,986 \times (\text{уровень ИФР}) + 0,033 \times (\text{уровень ЛГ}) - 1,881 \times (\text{площадь тела, м}^2)$, e — число Эйлера, равное 2,71808.

В ходе исследования было определено значение критической точки (cut-off) ВПР, которое равно 0,49. При значении ВПР $\geq 0,49$ требовалась профилактика остеопороза.

Данная модель может быть использована в большинстве лечебных учреждений врачами многих специальностей. Полученная регрессионная модель хорошего качества.

Заключение. Прогностическая модель необходимости профилактических мероприятий остеопороза, созданная для применения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ, позволяет рассчитать вероятность развития данного осложнения и способствует оптимизации принятия решения в отношении профилактики снижения МПК у лиц молодого возраста с ЛХ.

Ключевые слова: остеопороз, лимфома Ходжкина, математическое моделирование.

Верификация факторов риска и модель прогнозирования снижения минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина

К. М. Бадыкова*, Ю. С. Китаева

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

***Контакты:** Ксения Михайловна Бадыкова, badykova.gem@gmail.com

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — высококурабельное заболевание. В связи с молодым возрастом пациентов актуальна проблема развития отдаленных осложнений. В их числе у лиц с ЛХ часто наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и развитие низкоэнергетических переломов. Остеопоротический процесс при этом обусловлен рядом неспецифических и специфических факторов (действие патогенетической и сопроводительной терапии).

Используемые схемы диагностики остеопороза применимы для пациентов старшего возраста. Внимание немногих исследователей сегодня направлено на анализ факторов риска потери МПК и разработку алгоритмов принятия решений о старте профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с ЛХ.

Цель. Изучить факторы риска снижения МПК и разработать алгоритм их ранней верификации у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента с диагнозом ЛХ, получивших стандартные курсы химиотерапии и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В контрольную группу вошли 30 человек. Группы сопоставимы по антропометрическим и демографическим данным.

Участники заполнили опросник «Карта изучения факторов риска переломов», а также прошли DXA-сканирование костей с определением МПК и Z-критерия в основных областях измерения: шейке и проксимальном отделе бедра, поясничном отделе позвоночника (ПОП). С учетом полученных данных построена модель прогноза необходимости профилактики остеопороза у молодых пациентов с ЛХ после патогенетической терапии.

Результаты. Во всех областях измерения у пациентов с ЛХ наблюдается достоверно значимое снижение МПК. При оценке Z-критерия значимыми являются данные ПОП. По данным анкетирования, наиболее значимые факторы риска снижения МПК — низкая физическая активность, развитие вторичной постцитостатической аменореи у женщин, а также применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов.

Посредством математического моделирования, опираясь на данные опроса, построена модель прогноза необходимости профилактики снижения МПК у пациентов с ЛХ, имеющая вид: $ВПР = 1/(1 + e^{(-x)})$, где ВПР — вероятность необходимости профилактики, а $x = 6,981 \times (\text{Низкая активность}) + 2,537 \times (\text{Физическая активность}) + 2,501 \times (\text{Переломы шейки бедра}) + 1,961 \times (\text{Средняя активность}) + 1,476 \times (\text{Другие переломы}) + 0,898 \times (\text{Курение}) + 0,409 \times (\text{Индекс массы тела}) + 0,274 \times (\text{Высокая активность}) + 0,18 \times (\text{Заместительная гормональная терапия}) - 0,066 \times (\text{Возраст}) - 0,126 \times (\text{Количество переломов предплечья}) - 0,214 \times (\text{Масса тела}) - 0,332 \times (\text{Низкое потребление кальция}) - 0,483 \times (\text{Переломы предплечья}) - 1,016 \times (\text{Переломы у родителей}) - 1,759 \times (\text{Пол}) - 14,865 \times (\text{Удаление яичников})$.

Модель обладает хорошими параметрами точности, чувствительности, удовлетворительной специфичностью.

Заключение. Нами были верифицированы наиболее значимые факторы риска снижения МПК у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии. На их основе была разработана модель прогноза необходимости профилактики снижения МПК у пациентов с ЛХ, характеризующаяся хорошими параметрами точности, чувствительности, а также удовлетворительной специфичностью.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, остеопороз, математическое моделирование.

Оптимизация диагностики остеопоротических изменений костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина

А. Р. Нагиева*, Ю. С. Китаева

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

*Контакты: Амалия Романовна Нагиева, nagieva281@gmail.com

Введение. Отдаленные последствия применения патогенетической терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) остаются важным вопросом и в настоящее время. В лечении лиц молодого возраста с ЛХ достигнуты значительные успехи, что характеризует данное онкологическое заболевание высокими показателями излеченности и высокой продолжительностью жизни [1]. Отдаленные последствия лечения и множество других факторов риска приводят к развитию различных осложнений, в т. ч. к снижению минеральной плотности костной ткани (МПК), что является областью научного интереса [2–7].

Цель. Оценить посредством рентгенологических и гистологических методов состояние МПК разных областей исследования у пациентов молодого возраста с ЛХ.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 63 человека: 33 пациента с установленным диагнозом ЛХ и 30 человек вошли в группу контроля. Исследуемые группы сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям. Медиана возраста в группе пациентов с ЛХ и группе контроля составила 30 лет.

Всем участникам исследования для оценки состояния костной ткани проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия костной ткани (DXA-сканирование) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, а также выполнена оценка риска развития низкоэнергетических переломов с помощью трабекулярного костного индекса (ТКИ), в т. ч. ККТ костной ткани.

Результаты. Снижение МПК у лиц с ЛХ отмечено во всех областях измерений. В группе контроля показатели МПК и Z-критерия в пределах нормальных показателей. Значительно чаще диагностируется снижение Z-критерия в области поясничного отдела позвоночника у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. Таким образом, в группе пациентов с ЛХ распространено снижение МПК во всех областях исследования.

Всем участникам исследования произведен расчет ТКИ для прогнозирования низкоэнергетических переломов. Средние значения ТКИ у пациентов с ЛХ были значимо ниже, чем в группе контроля. При проведении оценки риска развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ выявлено преобладание промежуточного риска переломов над высоким (21 % и 12 % соответственно).

При проведении КТ-исследования костной ткани диагностировано, что уменьшение ее плотности по показателям ККТ у пациентов с ЛХ достоверно чаще диагностируется в шейке бедра (33 [63 %] пациента), чем в поясничном отделе позвоночника (30 [58 %]).

Заключение. Высокая частота снижения МПК у пациентов с ЛХ требует повсеместного введения маркеров ранней диагностики остеопороза и остеопении.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Литература

1. Digital Science & Research Solutions, Inc. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993;94(6):646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
2. Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007:339. doi:10.1007/s11657-013-0144-1
3. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2021;20:7(1):79. doi: 10.1038/s41572-021-00319-5.
4. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. Womens Health (Lond). 2023;4(4):46–56. doi: 10.1177/17455057231176655.
5. Wang LT, Chen LR, Chen KH. Hormone-Related and Drug-Induced Osteoporosis: A Cellular and Molecular Overview. Int J Mol Sci. 2023;18(24(6)):5814. doi: 10.3390/ijms24065814.
6. Palomo T, Muszkat P, Weiler FG, et al. Update on trabecular bone score. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(5):694–706. doi: 10.20945/2359-3997000000559.
7. Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Константинова Т.С., Кузнецова Е.В. Трабекулярный костный индекс в оценке риска низкоэнергетических переломов после курсов полихимиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина. Вестник современной клинической медицины. 2022;15(6):56–61. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(6).56-61
8. Lee H, Park S, Kwack KS, Yun JS. CT and MR for bone mineral density and trabecular bone score assessment in osteoporosis evaluation. Sci Rep. 2023; 3:13(1):16574. doi: 10.1038/s41598-023-43850-z.

Разработка алгоритма определения показаний для проведения профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

М. С. Бутусова*, Ю. С. Китаева

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

**Контакты: Мария Сергеевна Бутусова, e.butusova@list.ru*

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — гематологическое заболевание, которое относится к группе потенциально излечимых заболеваний. Выполнение протоколов патогенетической терапии не исключает риска развития осложнений, которые проявляются нарушением метаболизма костной ткани, в виде преобладания резорбционных процессов в кости. Определение возможного развития данного осложнения составляет основную задачу при формировании моделей медицинского прогнозирования. Таким образом, профилактика остеопороза и ранняя диагностика после проведенной патогенетической терапии ЛХ представляют актуальные вопросы современной гематологии.

Цель. Разработать алгоритм необходимости профилактических мероприятий снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Материалы и методы. Исследование проводилось в группе из 118 человек: 88 человек получали патогенетическую терапию, направленную на лечение ЛХ, 30 человек — группа контроля. Всем участникам исследования проведена оценка состояния костной ткани посредством двухэнергетической абсорбциометрии с расчетом МПК, T- и Z-критериев.

Результаты. При построении прогноза все переменные значения относились к категориальным интервальным (бинарным) данным и имели только два возможных значения. Метод биостатистическо-

го анализа построен на рекурсивном разделении категориальных переменных, задача которого — получить цель для прогнозируемого решения при посредстве алгоритма машинного обучения «Дерева решений». Структура данного алгоритма соответствует начальным данным, которые укажут на необходимость проведения профилактических мероприятий.

Применение прогностической модели должно сформировать два возможных исхода профилактических мероприятий для конкретного пациента с указанием необходимости профилактических мероприятий данному пациенту.

Построение прогностической модели необходимости профилактических мероприятий для снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, позволяет оценить факторы риска остеопороза и своевременно назначить профилактические мероприятия. Разработанная прогностическая модель имеет высокие параметры точности, специфичности и чувствительности, что характеризует высокую ценность в определении начальных действий профилактики остеопороза.

Заключение. Разработанная прогностическая модель позволяет оптимизировать процесс принятия решения профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, остеопороз, прогностическая модель профилактических мероприятий.

Современные возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с классической лимфомой Ходжкина и первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой

В. О. Шпирко^{1*}, Г. С. Тумян¹, Т. А. Назаренко², Я. О. Мартиросян², С. Ф. Рамазанова¹,
У. Г. Кошкина¹, Д. Н. Тупицына¹, А. В. Аракелян¹, А. М. Ибрагимов¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

***Контакты:** Валерия Олеговна Шпирко, shpirko.valerya@yandex.ru

Введение. Успехи в диагностике и лечении лимфо-пролиферативных заболеваний, увеличение общей и бессобытийной выживаемости позволяют проанализировать качество жизни пациентов после противоопухолевого лечения. Бесплодие, преждевременная недостаточность яичников и потребность в заместительной гормональной терапии — это проблемы, с которыми сталкиваются женщины, пережившие онкологическое заболевание в детстве, подростковом или молодом возрасте.

Цель. Оценка возможности криоконсервации ооцитов и/или эмбрионов до начала противоопухолевого лечения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) и первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ).

Материалы и методы. Криоконсервация репродуктивного материала (ооциты/эмбрионы) выполнена 35 пациенткам, получившим лечение с 2021 по 2024 г. в ФГБУ НМИЦ им. Н. Н. Блохина: 27 пациентов с кЛХ, 9 из них обратились в рецидиве заболевания, и 8 пациентов с ПМВКЛ, 2 из них обратились в рецидиве заболевания.

Результаты. Все пациенты находились в возрасте от 18 до 38 лет (медиана 27 лет). При кЛХ у 18 из

27 больных опухоль была диагностирована впервые и у большинства удалось заготовить достаточное количество ооцитов, у 2 пациентов сбор был признан неэффективным. У всех 9 пациентов с рецидивом кЛХ удалось сохранить ооциты и эмбрионы. В дальнейшем 7 пациентам с кЛХ выполнена высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТГСК).

При ПМВКЛ успешная криоконсервация репродуктивного материала выполнена у 7 из 8 пациенток. В последующем аутоТГСК проведена одной из них. Неэффективный сбор зафиксирован у 1 пациентки 38 лет, которая получила большой объем предшествующей химиотерапии.

Заключение. Вопросы онкофертильности представляют актуальную проблему онкологии в целом. Пациентки молодого возраста с лимфопролиферативными заболеваниями перед началом противоопухолевого лечения должны быть консультированы репродуктологом с целью обсуждения целесообразности сохранения репродуктивного материала.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, криоконсервация ооцитов, криоконсервация эмбрионов.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ВОПРОСЫ В ГЕМАТОЛОГИИ

Взаимосвязь стоматологического статуса больного и инфекционных осложнений ТГСК

**И. Б. Баранова^{1*}, А. И. Яременко², Л. С. Зубаровская¹, М. О. Попова¹, А. А. Спиридонова²,
А. Б. Чухловин¹, О. В. Голощапов¹, Т. А. Быкова¹, О. В. Паина¹, О. А. Слесарчук¹, И. В. Казанцев¹,
А. А. Осипова¹, Ю. Ю. Власова¹, А. Г. Смирнова¹, Н. Б. Михайлова¹, М. Д. Владовская¹,
С. С. Баранов², Н. П. Алексеева², С. Н. Бондаренко¹, А. Д. Кулагин¹**

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

***Контакты:** Ирина Бембеевна Баранова, irina@acstom.ru

Введение. Инфекционные осложнения — главная причина посттрансплантационной заболеваемости и смертности, особенно после аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТГСК).

Полость рта — потенциальный источник развития системной инфекции, все очаги одонтогенной инфекции должны быть санированы до начала химиотерапии и ТГСК.

Цель. Изучение взаимосвязи стоматологического статуса и инфекционных осложнений у реципиентов ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 1034 пациента НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Ретроспективный анализ — 715, проспективная часть исследования — 319 реципиентов ТГСК (из них 693 (67 %) пациента — аллоТГСК; 341 (33 %) — аутоТГСК).

Изучались данные объективного осмотра полости рта; рентгенологические исследования зубочелюстной системы; микробиологические исследования микрофлоры полости рта, крови. Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Из 1034 больных по стоматологическому статусу выделены 2 группы: группа А — удовлетворительный стоматологический статус (УСС), не нуждавшиеся в санации и просанированные ($n = 879$); группа Б — неудовлетворительный стоматологический статус (НСС), нуждавшиеся в санации, но не просанированные ($n = 155$).

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	УСС ($n = 879$)	НСС ($n = 155$)	p (Chi ²)
Возраст, медиана, лет	27 (4–68)	32 (19–70)	0,367
Пол, женский, n (%)	370 (42)	68 (43,9)	0,680
Диагноз, n (%)	418 (47,5)	76 (49)	0,735
Острые лейкозы			
Лимфомы	149 (16,9)	27 (17,4)	0,887
Миелопролиферативные заболевания	85 (9,7)	39 (25,2)	< 0,001
Плазмоклеточные дискразии	68 (7,7)	6 (3,9)	0,086
Опухоли головного мозга	41 (4,6)	0 (0)	0,007
Солитарные опухоли	67 (7,6)	1 (0,6)	0,002
Незлокачественные заболевания	53 (6,0)	6 (3,9)	0,286
АутоТГСК, n (%)	222 (25,3)	26 (16,8)	0,023
АллоТГСК, n (%)	657 (74,7)	129 (83,2)	0,023
Статус заболевания, ремиссия, n (%)	537 (61)	97 (62,6)	0,726

УСС — удовлетворительный стоматологический статус; НСС — неудовлетворительный стоматологический статус.

Частота развития мукозита полости рта III–IV степени в группе УСС составила 27 % ($n = 238$), в группе НСС — 32 % ($n = 50$) ($p < 0,042$). Частота инфекций кровотока до Д30 в группе УСС составила 8 % ($n = 74$), в группе НСС — 17 % ($n = 27$) ($p < 0,001$). Частота развития стоматологических осложнений, которые включали обострения очагов одонтогенной инфекции: хронического периодонтита, пародонтита, перикоронита, острого периостита челюсти, — до Д100 в группе УСС составила 0 % ($n = 1$), в группе НСС — 3 % ($n = 5$) ($p < 0,002$).

Для выявления совокупного влияния факторов риска (НСС, аллоТГСК, злокачественность) и факторов осложнений (инфекция кровотока, мукозит III–IV степени и стоматологические осложнения) использовался симптомный анализ. С достоверностью $p = 10^{-5}$ при наличии факторов риска возрастает фактор осложнений.

При использовании многомерного дисперсионного анализа оценен вес переменных для построения интегрального фактора, в котором наибольший вес вносят стоматологические осложнения в сочетании с мукозитом и инфекцией кровотока (где у каждого больного есть «индекс»), определена значимость влияния НСС с $p = 7 \times 10^{-7}$, а также определена значимость влияния аллоТГСК с достоверностью $p = 0,01$.

При использовании статистической модели дисперсионного анализа с эффектом взаимодействия с одной стороны НСС, а с другой стороны сочетания злокачественности и аллоТГСК с достоверностью $p = 0,1$ (10 %) выявлено выраженное различие (рис. 1).

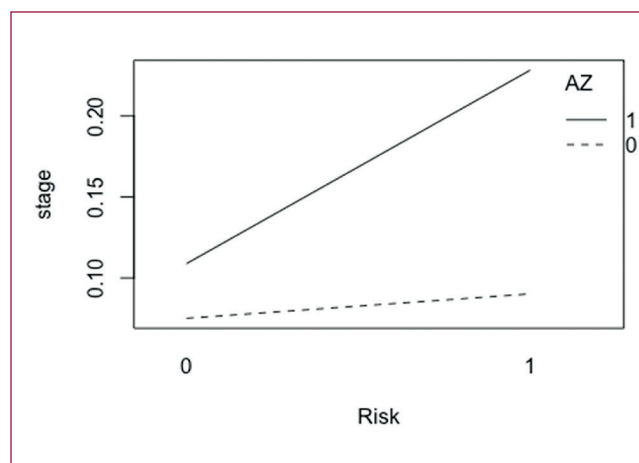


Рис. 1. Эффект взаимодействия НСС и аллоТГСК по поводу злокачественного заболевания

Заключение. При отсутствии санации полости рта выявлено повышение риска развития мукозита полости рта, инфекций кровотока до Д30 и стоматологических осложнений до Д100. Определено неблагоприятное влияние НСС при проведении аллоТГСК при злокачественных заболеваниях. Доказана необходимость проведения стоматологической санации очагов инфекции полости рта перед ТГСК.

Ключевые слова: стоматологический статус, одонтогенная инфекция, очаг инфекции, периодонтит, пародонтит, перикоронит, периостит, одонтогенный остеомиелит, ТГСК, инфекционные осложнения.

Хирургическое лечение и реабилитация после инвазивного микоза с поражением челюстно-лицевой области

**И. Б. Баранова^{1*}, А. И. Яременко², М. О. Попова¹, Ю. А. Роднева¹, И. Ю. Николаев¹,
О. Н. Пинегина², О. В. Паина¹, Т. А. Быкова¹, О. В. Голощапов¹, С. С. Баранов²,
Л. С. Зубаровская¹, А. Д. Кулагин¹**

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

***Контакты:** Ирина Бембеевна Баранова, irina@acstom.ru

Введение. Отмечается увеличение частоты оральных инвазивных микозов (ИМ). Гематологические и онкологические больные находятся в группе высокого риска развития ИМ. Основная локализация — околоносовые пазухи, верхняя че-

люсть. ИМ относятся к жизнеугрожающим состояниям за счет анатомической близости с головным мозгом и высокого риска генерализации микотической инфекции. У выживших больных ухудшают качество жизни.

Цель. Изучить эпидемиологию ИМ орофациальной области, опыт хирургического лечения у онкогематологических больных.

Материалы и методы. С 2010 по 2022 г. в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой и клинике челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ имени И. П. Павлова зарегистрировано 5 случаев орофациальных ИМ у гематологических пациентов детского возраста и 2 случая у взрослых. Диагноз ИМ устанавливали на основании критериев EORTC/MSGERC2020.

Результаты. Частота ИМ с поражением орофациальной области при аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТГСК) в период наблюдения составила менее 0,1 %. Характеристика фонового состояния: агранулоцитоз в результате противоопухолевой химиотерапии по поводу острых лейкозов — 43 % ($n = 3$), аллоТГСК — 43 % ($n = 3$) у пациентов с острым лейкозом и синдромом Гурлер, лекарственный агранулоцитоз в результате приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — 14 % ($n = 1$). Клинические проявления орофациальных ИМ: нарушение носового дыхания — 100 % ($n = 7$), полисинусит — 100 % ($n = 7$), боли в верхней челюсти — 84 % ($n = 6$), онемение участка челюсти или лица — 100 % ($n = 7$), птоз —

56 % ($n = 4$), некроз слизистой оболочки и кости верхней челюсти — 43 % ($n = 3$) (рис. 1), отек лица и гиперемия — 100 % ($n = 7$), офтальмоплегия — 43 % ($n = 3$), микотическое поражение легких — 43 % ($n = 3$), одонтогенные заболевания — 28 % ($n = 2$). Рентгенологические проявления: деструкция верхней челюсти — 57 % ($n = 4$) (рис. 2), решетчатой кости — 43 % ($n = 3$), стенок орбиты — 14 % ($n = 1$), скуловой кости — 14 % ($n = 1$), клиновидной кости — 14 % ($n = 1$), носовых костей — 14 % ($n = 1$). Хирургическое лечение получили 57 % ($n = 5$), лекарственную терапию — 100 % ($n = 7$). У 1 ребенка хирургическое вмешательство с использованием дополненной реальности (рис. 3). Возникшие послеоперационные дефекты: рубцовые изменения мягких тканей лица — у 3 больных, дефект верхней челюсти — у 3 больных (рис. 4). У неоперированных больных: дефекты скуловой, основной кости, нижней стенки орбиты и верхней челюсти с ороантральным сообщением, субтотальный дефект наружного носа.

У 2 детей проведено реабилитационное лечение: изготовление защитной пластинки верхней челюсти в раннем послеоперационном периоде (рис. 5) и через 3 мес. после операции изготовлены протезы-обтураторы верхней челюсти с искусственными зубами (рис. 6). У 1 больного произведено пластическое закрытие дефекта наружного носа.



Рис. 1. Картина некроза слизистой оболочки верхней челюсти



Рис. 2. Рентгенологические признаки остеодеструкции верхней челюсти



Рис. 3. Дополненная реальность в хирургии



Рис. 4. Послеоперационный дефект верхней челюсти

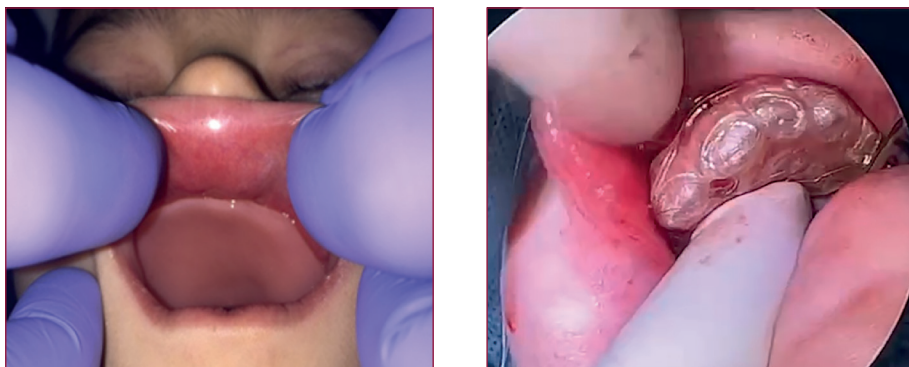


Рис. 5. Варианты защитных пластинок в раннем послеоперационном периоде

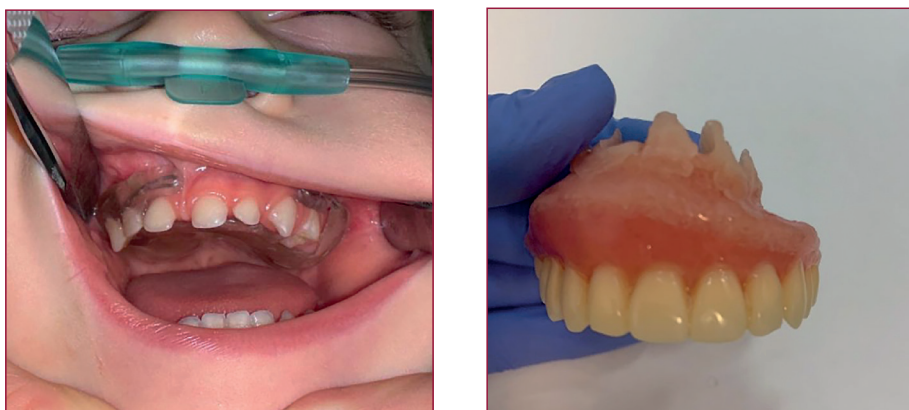


Рис. 6. Варианты протезов-обтураторов

Заключение. Орофациальные ИМ у онкогематологических пациентов встречаются редко: 7 случаев в течение 12-летнего периода. Клинические проявления связаны с органом поражения. Рентгенологические проявления — остеодеструкция. Хирургические вмешательства необходимы для локального контроля ИМ, имеют высокую диагностическую ценность, безопасны в случае системного контроля над инфек-

цией. Послеоперационные дефекты требуют многоэтапной реабилитации.

Ключевые слова: мукормикоз, аспергиллез, инвазивный микоз, орофациальный мукормикоз, челюстно-лицевой некроз, остеонекроз, грибковый остеомиелит костей лицевого отдела черепа.

Необходимость и особенности хирургической санации (экстракции зубов) у гематологических пациентов на фоне тромбоцитопении

С. С. Баранов*, П. С. Куга, И. Б. Баранова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

***Контакты:** Сергей Сергеевич Баранов, srg.1710.b@gmail.com

Введение. На конец 2021 г. зарегистрировано 3 924 582 больных со злокачественными заболеваниями, включая гематологические. Лечение таких пациентов связано с использованием препаратов, вызывающих костномозговую недостаточность, что приводит к цитопении и выраженной иммуносупрессии. Это может вызвать осложнения, вклю-

чая локальные или системные инфекционные процессы.

Перед началом лечения рекомендована санация хронических очагов инфекции, включая одонтогенные, т. к. полость рта является областью, контаминированной условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Однако состояние пациентов

часто не позволяет провести санацию до лечения, поэтому ее проводят между блоками полихимиотерапии (ПХТ) или перед трансплантацией гематопозитических стволовых клеток (ТГСК). В ряде случаев хирургическая санация проводится при цитопении, что может привести к жизнеугрожающему луночковому кровотечению.

С 1957 по 2023 г. опубликовано лишь 75 работ об экстракции зубов при тромбоцитопении на фоне коагулопатий, однако сведений о процедурах на фоне ПХТ или ТГСК недостаточно.

Цель. Выявить частоту развития луночковых кровотечений после экстракции зубов у пациентов с тромбоцитопенией, обусловленной ПХТ и ТГСК.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 84 историй болезней за 2019–2023 гг., включая 105 эпизодов экстракций зубов. Пациенты: 43 % ($n = 36$) — ПХТ, 57 % ($n = 48$) — ТГСК, возраст — 1,25–85 лет (медиана 20 лет).

Критерии включения:

- цитопения на фоне ПХТ и ТГСК;
- возраст 1–85 лет;
- злокачественные и незлокачественные заболевания;
- необходимость санации полости рта.

Критерии исключения:

- отсутствие тромбоцитопении;
- лучевая терапия.

Результаты. 1. Экстракции зубов. 53 % ($n = 56$) процедур выполнено при уровне тромбоцитов (PLT) $< 100 \times 10^9/\text{л}$; 34 % ($n = 36$) — PLT $20\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$; 19 % ($n = 20$) — PLT $< 20 \times 10^9/\text{л}$. Луночковое кровотечение — в 8 % ($n = 8$) случаев при PLT $6\text{--}34 \times 10^9/\text{л}$. Трансфузия потребовалась в 23 % ($n = 24$) процедур.

2. Трансфузионная поддержка. Проведено 25 трансфузий: 20 — при PLT $< 20 \times 10^9/\text{л}$; в 5 случаях выявлено кровотечение. Хирургический гемостаз не применялся.

Заключение. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При PLT $< 20 \times 10^9/\text{л}$ вероятность кровотечения — 100 %.
2. Максимальный уровень PLT с кровотечением без трансфузии — $34 \times 10^9/\text{л}$.
3. Кровотечения умеренные, устранялись трансфузионной коррекцией.

Тромбоцитопения средней и тяжелой степеней не служит противопоказанием к экстракции зубов, однако в некоторых случаях требует трансфузионной поддержки. Хирургическая санация полости рта у таких пациентов должна проводиться в условиях многопрофильного стационара с возможностью мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: одонтогенные инфекции, тромбоцитопения, экстракция зубов.

Лапароскопическая биопсия забрюшинной лимфомы. Клинический случай

Р. Н. Трушкин, С. А. Соколов*, А. А. Губко, Д. А. Кувырдин, П. П. Тейхриб

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,
ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

***Контакты:** Сергей Александрович Соколов, sergey.sokolow28@mail.ru

Введение. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома относится к гетерогенной группе лимфатических опухолей и является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 000 населения [1]. Такие лимфоидные новообразования представляют диагностическую сложность. Их клинические и радиологические проявления могут имитировать негематопэтические новообразования [2]. Наиболее важный этап для постановки окончательного диагноза — биопсия обнаруженного образования под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ) [3]. Такие биопсии часто не дают окон-

чательного результата из-за десмопластической реакции, малого количества забираемого материала, и результат может быть ложноотрицательным [4]. В некоторых случаях образования могут находиться вплотную к крупным сосудам, кишечнику, паренхиматозным органам, и традиционная биопсия при помощи УЗИ и КТ является технически сложной и потенциально небезопасной [5]. Когда чрескожная биопсия опухоли невозможна, становится необходимой хирургическая тканевая диагностика. Лапароскопическая биопсия имеет большее количество преимуществ относительно классической открытой операции [6]. Такая биопсия может быть показана пациентам с подозрением на рецидив диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфомы или при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения [7].

Цель. Диагностика лимфоидных образований с использованием лапароскопической техники.

Материалы и методы. Пациент с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой наблюдается с 2011 г. на базе ГБУЗ ГКБ № 52. Исходно отмечено поражение внутригрудных, забрюшинных, подвздошных узлов. Проведено 8 курсов RCHOP 21, полная ПЭТ-ремиссия. В 2012 г. ранний рецидив, 2 курса химиотерапии по программе ICE, 3 курса RHMA — полная ремиссия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В 2013 г. курс дистанционной гамма-терапии на лимфатический узел под левой ножкой диафрагмы, констатирована ремиссия. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) от 2024 г.: в забрюшинном пространстве справа под почкой, прилегая к поясничной мышце, зона с гиперметаболизмом радиофармпрепарата, неровными контурами размерами 25 × 26 мм. Выполнена эксцизионная лапароскопическая биопсия образования в забрюшинном пространстве справа. Гистологически: в лимфатическом узле морфологическая картина с учетом данных иммуногистохимии субстрата фолликулярной лимфомы 3А цитологического типа с нодулярным характером роста и инфильтрацией перинодальной ткани. При контрольном ПЭТ-КТ данных о наличии активной специфической ткани/очагов, характерных для неопластического процесса, не получено.

Результаты. При эксцизионной биопсии выявлен рецидив диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы в забрюшинном пространстве справа.

Заключение. В случае нахождения очага диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы в труднодоступных для классической биопсии местах возможно эффективное применение лапароскопической техники для верификации диагноза. В ряде случаев с полной элиминацией очага.

Ключевые слова: лимфома, лапароскопическая биопсия.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). ed. 2017: 585.
2. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 2015;125(1):22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.
3. El-Badrawy A, et al. Contrast-Enhanced CT-Guided Core Biopsy of Retroperitoneal Masses. Open Journal of Radiology. 2014;4:130–135. Doi:10.4236/ojrad.2014.41017
4. Gupta S. New techniques in image-guided percutaneous biopsy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2004;27(2):91–104. doi: 10.1007/s00270-003-0056-3.
5. Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. Surgery. 1977;81:250–257.
6. Diulus L, Chalikonda S, Pitt T, Rosenblatt S: Efficacy of laparoscopic mesenteric/retroperitoneal lymph node biopsy. Surg Endosc. 2009;23:389–393.
7. Tilly H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2015;26(5):116–25.

Современные принципы хирургического лечения мочекаменной болезни у пациентов с гипокоагуляцией или получающих антитромботическую терапию

Р. Н. Трушкин, Н. Е. Щеглов*, П. П. Тейхриб, Т. К. Исаев, С. А. Соколов

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

***Контакты:** Николай Евгеньевич Щеглов, nickshch@mail.ru

Введение. Оперативное лечение мочекаменной болезни у пациентов с гипокоагуляцией или получающих антитромботическую терапию может быть более сложным из-за риска непредсказуемых кровотечений. Перед проведением операции необходимо тщательно оценить риск осложнений и принять все необходимые меры для минимизации его вероятности.

Цель. Оценить безопасность хирургических методов лечения мочекаменной болезни (чрескожная нефро-

литотрипсия [ЧНЛТ], чрескожная пункционная нефростомия [ЧПНС], дистанционная ударно-волновая литотрипсия [ДУВЛ], установка внутреннего мочеточникового стента, проведение гибкой уретерореноскопии [УРС] с использованием лазерной энергии) у пациентов с гипокоагуляцией или получающих антитромботическую терапию.

Материалы и методы. В период с января 2018 г. по сентябрь 2024 г. в урологическом отделении ГБУЗ

«ГКБ 52 ДЗМ» проведено оперативное лечение 201 пациенту по поводу мочекаменной болезни с гипокоагуляцией или получающих антитромботическую терапию.

Результаты. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 111 пациентов, получающих антитромботическую терапию, которым требовалось плановое оперативное лечение. В данной категории больных проводилось временное назначение низкомолекулярных гепаринов (бридж-терапия) для профилактики тромбообразования в период временного прекращения основной антикоагулянтной терапии. В послеоперационном периоде геморрагических осложнений отмечено не было. Во 2-ю группу включено 90 пациентов, которым требовалось выполнение экстренного оперативного лечения. Предпочтение в выборе методики оперативного лечения у данной категории больных отдавалось хирургическим пособиям с низким риском кровотечения (установка внутреннего мочеточникового стента, проведение гибкой УРС с использованием лазерной энергии — 81 (90%) пациент). В послеопе-

рационном периоде в этой группе пациентов геморрагических осложнений отмечено не было.

После коррекции коагулопатии ДУВЛ была выполнена 2 (2,2 %) пациентам, ЧПНС — 4 (4,5 %) пациентам и ЧНЛТ — 3 (3,3 %) пациентам. В послеоперационном периоде у 1 пациента диагностирована тампонада ЧЛС после выполнения ЧПНС, которая разрешалась консервативно.

Заключение. Все методы хирургического лечения мочекаменной болезни могут быть безопасно применены при наличии коагулопатии при условии соблюдения всех мер безопасности и контроля за свертываемостью крови. Важно провести подробную диагностику и оценку состояния пациента перед назначением хирургического вмешательства. Гибкая УРС с использованием лазерной энергии служит предпочтительным методом у данной категории, поскольку имеет низкую травматичность.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, ДУВЛ, УРС, ЧПНС, УРС.

Периоперационная безопасность у пациента, получающего пероральные антикоагулянты во время гольмиевой лазерной энуклеации предстательной железы

Р. Н. Трушкин, Н. Е. Щеглов*, Н. В. Морозов, Д. А. Кувырдин, Н. О. Колесников

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

***Контакты:** Николай Евгеньевич Щеглов, nickshch@mail.ru

Введение. Прием антикоагулянтов до операции на предстательной железе может представлять опасность из-за увеличенного риска кровотечения во время операции. Поэтому врач должен принять решение о временном прекращении приема антикоагулянтов и заменить их на другие препараты, чтобы минимизировать риск осложнений во время операции. Пациент должен строго следовать рекомендациям врача по отмене и приему антикоагулянтов, чтобы обеспечить безопасность операции и успешное восстановление после нее.

Цель. Оценить безопасность гольмиевой лазерной энуклеации предстательной железы (HoLEP) у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты (ОА), в отношении осложнений, связанных с интра- и послеоперационным кровотечением.

Материалы и методы. В период с января 2016 г. по сентябрь 2024 г. в это исследование включено 58 пациентов, из которых 14 получали прямые перораль-

ные антикоагулянты или антагонисты витамина К до проведения HoLEP.

Результаты. Алгоритм проведения антикоагулянтной терапии основан на стандартизированном клиническом протоколе. После консультации с кардиологом пациенты, получавшие терапию DOAC, прекратили ОА за 48 ч до операции без контроля международного нормализованного отношения (МНО). Чтобы избежать осложнений со стороны сердца, пациентам, принимавшим прямые ОА, назначали низкомолекулярный гепарин (НМГ) один раз в день с учетом массы тела. Пациенты, принимавшие антагонисты витамина К, получали такую же поддерживающую терапию после снижения МНО до 1,5. Пациенты с искусственными клапанами сердца получали НМГ дважды в день. После операции всем пациентам в течение 14 дней проводилась субтерапевтическая терапия с НМГ перед возобновлением лечения. У пациентов, получавших ОА, было отмечено незначительное уве-

личение продолжительности послеоперационного периода (5,2 дня [4–6 дней]) по сравнению с контрольной группой (4,5 дня [4–4 дня]). Среднее снижение уровня гемоглобина в послеоперационном периоде достоверно не отличалось в 2 группах. Частота послеоперационных тампонад мочевого пузыря/вторичной коагуляции практически не отличалась в группе пациентов, принимающих ОА (1 [7,1 %] пациент) и контрольной группе (4 [6,8 %] пациента). Гемотрансфузии не проводились как у пациентов, принимающих ОА, так и у пациентов в контрольной группе.

Заключение. Наши результаты свидетельствуют о том, что пациенты, которые принимали ОА до проведения HoLEP, подвержены такому же риску осложнений, связанных с интра- и послеоперационным кровотечением, как и в группе не принимающих антикоагулянты. HoLEP — безопасная и эффективная процедурой для таких пациентов.

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы, гольмиевая лазерная энуклеация предстательной железы, оральные антикоагулянты.

Приложение опубликовано при поддержке генеральных спонсоров
IV научно-практической конференции
«Современные подходы к диагностике и лечению
гематологических заболеваний»
ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН» и ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Johnson&Johnson

AstraZeneca 