

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках приложение к 4-му номеру журнала «Клиническая онкогематология» с публикацией тезисов III Московской гематологической школы молодых ученых и врачей. Школа прошла 3–4 марта 2023 года в Москве и собрала рекордные 104 работы из разных городов России, от Санкт-Петербурга до Владивостока, а также из Белоруссии, Казахстана и Азербайджана. Суммарно в работе школы приняли участие 340 врачей и молодых ученых в очном формате и 250 человек подключались дистанционно.

Восемнадцать работ были отобраны для устных докладов. Записи всех докладов представлены на сайте: <https://mshg.ru/>

Пять участников стали победителями:

Рогачева Юлия Александровна, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева НИИ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, врач-гематолог НИИ ДОГиТ, г. Санкт-Петербург, с работой: **«Деэскалационный подход к терапии фебрильной нейтропении у пациентов, имеющих колонизацию карбапенем-резистентными штаммами в период аллогенной трансплантации костного мозга»**.

Гранаткин Максим Александрович, аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина, с работой: **«Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибиторами bcl-2 в лечении рецидивов острого миелоидного лейкоза»**.

Дорофеева Алена Игоревна, научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, с работой: **«Сыворотка крови больных апластической анемией ингибирует рост стромальных клеток костного мозга здоровых доноров»**.

Гурьянова Маргарита Анатольевна, врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, с работой: **«Предварительные результаты российского проспективного многоцентрового исследования по наблюдению больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой лечения (readit-2020)»**.

Винокурова Анастасия Николаевна, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ ТО ОКБ № 1, г. Тюмень, с работой: **«Клинический случай лечения пациента с рефрактерным течением пролимфоцитарного лейкоза»**.

К настоящему времени трое победителей уже прошли двухнедельную стажировку в медицинском центре Sheba в Тель-Авиве (Израиль).

IV Московская международная школа молодых ученых по гематологии имени С.П. Боткина состоится 1–2 марта 2024 года в Москве в гостинице «Новотель Сити». Впервые в этом году она пройдет в международном формате, на английском языке с синхронным переводом на русский язык. Модераторами сессий станут как российские, так и зарубежные эксперты.

В рамках подготовки к школе открыт прием научных работ, посвященных острым лейкозам, миелопролиферативным заболеваниям, миеломе и плазмоклеточным опухолям, Т- и В-клеточным лимфомам, хроническому лимфоцитарному лейкозу, неопухолевым заболеваниям крови. Тезис может быть подан как на английском, так и на русском языке. Если работа претендует на призовое место, тезис должен быть подан исключительно на английском языке. Все тезисы будут опубликованы в приложении к журналу «Клиническая онкогематология».

Прием тезисов открыт с 1 октября 2023 года по 1 декабря 2023 года на сайте <https://mshg.i-rs.ru/4rd-miysh>

Авторы 20 тезисов, прошедших конкурсный отбор, выступят с 15-минутным устным докладом. Трансфер в Москву и проживание для них будут предоставлены бесплатно. Лучшие доклады будут отмечены наградами научного комитета, а победители из России и стран ближнего зарубежья будут премированы недельной стажировкой в одном из зарубежных центров.

Организаторы Школы молодых ученых:

- ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы;
- АНО «Московская школа гематологии»;
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сложности диагностики мастоцитоза (данные НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой)

З.К. Абдулхаликова, М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, 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. Рентгена, д. 12,
Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79657993873 zarema_qwert@mail.ru

Difficulties in diagnosing systemic mastocytosis (RM Gorbacheva Research Institute Experience)

ZK Abdulkhalikova, MV Barabanshikova, EV Morozova, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation;
IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Мастоцитоз характеризуется крайне разнообразной клинической картиной, что существенно усложняет диагностику. В данном исследовании был проанализирован опыт и сложности диагностики пациентов, направляемых в наш центр с предположительным диагнозом «мастоцитоз».

Цель. Улучшение диагностики системного мастоцитоза.

Материалы и методы. Диагноз мастоцитоза устанавливался на основании критериев ВОЗ 2017 г. Для подтверждения диагноза выполнялись исследования клинического анализа крови с микроскопией, миелограмма, гистологическое исследование костного мозга, определение уровня сывороточной триптазы, мутации С-KIT (KITD816V, мутации в 8–11, 17-м экзонах), кариотипирование, FISH-исследования, низкодозная компьютерная томография костей всего тела.

Результаты. В период с 2019 по 2022 г. в НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой обследовано 53 пациента с подозрением на мастоцитоз, диагноз подтвержден у 34 (64 %), из них на долю кожного мастоцитоза (КМ) приходится 20 % ($n = 7$) и на системный мастоцитоз (СМ) 80 % ($n = 27$), из них в 62 % ($n = 17$) случаев СМ с поражением кожи.

В рамках первичной диагностики мастоцитоза до обращения в референсный центр проведено исследование клинического анализа крови с лейкоцитар-

ной формулой в 100 %, биопсия кожи выполнялась только у 22,7 % (44 пациента с распространенной кожной сыпью), исследование биоптата кожи на мутацию KITD816V — в 1,8 % случаев ($n = 1$), KITD816V в крови и/или костном мозге — в 26 % ($n = 14$), триптаза — в 33 % ($n = 18$), миелограмма — в 28 % ($n = 15$), гистологическое исследование костного мозга — в 28 % ($n = 15$), FISH-исследование костного мозга на реарранжировки PDGFRA, PDGFRB — в 3,7 % ($n = 2$); цитогенетическое исследование клеток костного мозга и/или периферической крови, дополнительные мутации при СМ (ASXL1, NRAS, RUNX1, SRSF2), а также низкодозная компьютерная томография не проводились. С подтвержденным СМ в других учреждениях зафиксировано 18,8 % случаев ($n = 10$).

В 70 % наблюдений диагноз мастоцитоза, с которым пациенты были направлены в референсный центр, был установлен на основании результатов только визуального осмотра.

В результате анализа работы референсного центра в группе пациентов с СМ ($n = 27$) индолентный СМ наблюдался в 44 % случаев, тлеющий СМ — 3,7 %, СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием, — 29 %, тучноклеточный лейкоз — 11 %, агрессивный СМ — 7,4 %, СМ в процессе верификации подгруппы — 3,7 %. Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 10 лет (диапазон 6 мес. — 49 лет). За время наблюдения зафиксирован 1 летальный случай в группе распространенных форм СМ (СМ, ассоциированный с хроническим миеломоноцитарным лейкозом-2).

Симптомы заболевания были у 96 % пациентов: кожные в 66 %, общие в 59 %, эпизоды анафилаксии в 14 %, проявления со стороны костной системы в 22 %, со стороны желудочно-кишечного тракта в 37 % случаев. До обращения в центр 96 % пациентов получали симптоматическую терапию: гидроксикарбамид в 11 %, интерферон в 11 %, глюкокортикостероиды в 11 %, кладрибин в 11 %, дазатиниб в 7,4 % случаев. Таргетная терапия не проводилась. За время наблюдения зафиксированы: трансформация из тлеющего СМ в тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) в 3,7 % случаев, поздний рецидив ТКЛ после аллогенной трансплантации костного мозга в 3,7 %, резистентность к симптоматической терапии при индолентном СМ в 11 % и при тлеющем СМ в 3,7 %. По результатам комплексной диагностики в условиях референсного центра в 11 % случаев ($n = 6$) уста-

новлены следующие диагнозы: эссенциальная тромбоцитемия с васкулитом ($n = 1$), миелодиспластический синдром ($n = 1$), первичный гиперпаратиреоз ($n = 1$), подозрение на конституциональную костно-мозговую недостаточность ($n = 1$) и неverified гастронтерологическая патология ($n = 2$).

Заключение. Результаты дообследования пациентов с правильным диагнозом «системный мастоцитоз» выявили дефекты диагностики по месту жительства. Пациенты с подозрением на СМ требуют дообследования в референсном центре и проведения дифференциального диагноза с соблюдением Национальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: мастоцитоз, системный мастоцитоз, KITD816V.

Влияние уровня гомоцистеина на процессы атерогенеза у пациентов с хроническим миелолейкозом при приеме ингибиторов тирозинкиназ

К.В. Наумова, С.Г. Черенова, Т.П. Миронова, Е.В. Самойлова

ФГБУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

+79371801521

chsg26@mail.ru

Effect of the homocystein level on the processes of atherogenesis in patients with chronic myeloleukemia, receiving tyrosinkinase inhibitors

KV Naumova, SG Cherenova, TP Mironova, EV Samoilova

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099

Введение. Гомоцистеин — побочный продукт многочисленных биологических процессов в организме человека. Повышение уровня гомоцистеина может провоцировать развитие тяжелого атеросклероза и тромботической окклюзии сосудов [2]. Эндотелиальные клетки особенно уязвимы для гипергомоцистеинемии, которая индуцирует увеличение оксида азота (NO), эндотелина-1 и других воспалительных маркеров [2, 5]. Данные процессы вызывают окислительный стресс, воздействуя на клеточное дыхание, приводя к окислению холестерина липопротеинов низкой плотности и других компонентов бляшек, усиливая высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления и клеточного деления [4]. Гомоцистеин также подавляет сосудорасширяющее действие оксида азота (NO) путем образования S-нитрозомоцистеина, что приводит к эндотелиальной дисфункции [3].

Согласно литературным данным, уровень гомоцистеина у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при применении иматиниба и нилотиниба составил 13,9 и 12,2 мкмоль/л соответственно, однако авторы не отмечали связи между уровнем гомоцистеина и типом сердечно-сосудистого события [1].

В связи с этим огромный интерес представляет исследование влияния уровня гомоцистеина на изменения в липидном спектре, а также оценка наличия и степени выраженности изменений сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов с ХМЛ, принимающих ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) I и II поколений.

Цель. Выявить влияние гомоцистеина на процессы атерогенеза у пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК I и II поколений.

Материалы и методы. Нами было обследовано 142 пациента с Rh-положительным ХМЛ в хронической фазе в возрасте от 30 до 50 лет на базе отделений гематологии и химиотерапии № 1 и № 2 клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург). В первую группу вошли 30 пациентов с ХМЛ, принимающие иматиниб в суточной дозе 400 мг, во вторую группу — 30 пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг, в третью группу — 30 пациентов, принимающих nilотиниб в суточной дозе 800 мг. Контрольную группу составили 22 пациента с впервые выявленным ХМЛ, еще не начавшие получать лечение. В группу сравнения вошли 30 пациентов, принимающих иматиниб в средней суточной дозе 695 мг. Данная группа была набрана в связи с тем, что переход на ИТК II поколения осуществляется только после повышения дозы ИТК I поколения — иматиниба до 600 и 800 мг/сут, чтобы выявить влияние повышенной дозы иматиниба на липидный обмен, процессы атерогенеза и нарушение функции эндотелия. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, а также по длительности течения заболевания и по длительности приема препарата.

Проводилось клиническое обследование пациентов, которое включало в себя обязательное исследование уровней: общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности (КА), гомоцистеина. При ультразвуковом исследовании визуализировали общую сонную артерию, ее бифуркацию, наружную и внутреннюю сонные артерии, измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Массив данных, полученных в исследованиях, обработан с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Результаты. В результате исследования были выявлены изменения липидного спектра у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения (дазатиниб 100 мг, nilотиниб 800 мг). При приеме nilотиниба 800 мг уровень ОХ составил $6,24 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП — $4,32 \pm 0,27$ ммоль/л, ХС-ЛПОНП — $0,93 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ — $1,84 \pm 0,06$ ммоль/л, что было выше ($p < 0,001$), чем в группах контроля, сравнения, группах приема иматиниба 400 мг и дазатиниба 100 мг. Уровень ХС-ЛПВП характеризовался снижением ($p < 0,001$) до $1,14 \pm 0,11$ ммоль/л в сравнении с другими группами пациентов. При приеме дазатиниба увеличение концентрации ОХ и ТГ отличалось ($p < 0,05$) от группы контроля. ХС-ЛПОНП при приеме дазатиниба — наиболее достоверно ($p < 0,01$) отличный от других составляющих липидного спектра показатель. Закономерно изменялись значения КА: при приеме дазатиниба 100 мг отмечено его увеличе-

ние на 4,02 % ($p < 0,01$) только в сравнении с группой контроля; а при приеме nilотиниба 800 мг значение КА составило $3,94 \pm 0,27$ и было выше ($p < 0,001$), чем в других исследуемых группах. Гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ХС-ЛПНП, ТГ и снижение ХС-ЛПВП — одни из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При ультразвуковом исследовании статистически значимые изменения ТКИМ выявлены у пациентов, принимающих ИТК II поколения. При приеме дазатиниба в дозе 100 мг/сут значение ТКИМ составило $0,94 \pm 0,05$ мм, что было выше ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля, сравнения и группой приема иматиниба 400 мг. В группе nilотиниба в дозе 800 мг/сут значение ТКИМ составило $1,21 \pm 0,04$ мм и достоверно ($p < 0,001$) отличалось в сравнении с другими группами пациентов.

Также была выявлена корреляционная зависимость показателя ТКИМ от показателей липидного обмена. Наиболее тесные взаимосвязи определялись при анализе ТКИМ с КА.

Уровни гомоцистеина в сравниваемых группах находились в рамках референсных значений (< 15 мкмоль/л), однако также достоверно ($p < 0,01$) различались между собой. Наибольшее значение показателя было выявлено в группе приема дазатиниба 100 мг — $10,94 \pm 0,38$ мкмоль/л.

Корреляционный анализ показал достоверную выраженную взаимосвязь показателей липидного спектра (ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА), ТКИМ и уровня гомоцистеина.

Заключение. В ходе исследования определяется соответствие изменений показателей липидного обмена и ТКИМ артерий плечевого ствола у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК II поколения. Вероятно, следствием этих изменений, особенно при приеме nilотиниба 800 мг, становится развитие специфических осложнений — периферической окклюзионной болезни артерий и тромбозов. Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают плотную взаимосвязь нарушений липидного обмена с процессами ремоделирования стенок сосудов.

Достоверное увеличение уровня гомоцистеина в группах пациентов, принимающих ИТК II поколения, и его выраженные взаимосвязи с показателями липидного обмена и ТКИМ свидетельствуют о зависимости дислипидемии и выраженности ремоделирования сосудистой стенки от уровня гомоцистеина.

Ключевые слова: гомоцистеин, хронический миелолейкоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fossard G, Blond E, Balsat M, et al. Hyperhomocysteinemia and high doses of nilotinib favor cardiovascular events in chronic phase Chronic Myelogenous Leukemia patients. *Haematologica*. 2016;101(3):e86–e90.

2. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism*. 2017;14(1). doi: 10.1186/s12986-017-0233-z.

3. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1–12. doi: 10.1159/000437098.

4. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.

5. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21(32):3662–72. doi: 10.2174/0929867321666140706142335.

Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом с мутацией Т315I в рамках программы управляемого доступа в России

**Е.А. Кузьмина¹, Е.Г. Ломаиа², Е.В. Морозова³, Е.Ю. Челышева¹, О.А. Шухов¹,
А.Н. Петрова¹, Т.В. Читанова², Ю.Ю. Власова³, И.С. Немченко¹, А.В. Быкова¹,
Е.И. Сбитякова², Т.А. Макарова², М.А. Гурьянова¹, А.Г. Туркина¹**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

³ 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79181673569

110ekuzmina@gmail.com

Results of therapy with asciminib in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation in the framework of the managed access program in Russia

EA Kuzmina¹, EG Lomaia², EV Morozova³, EYu Chelysheva¹, OA Shukhov¹, AN Petrova¹, TV Chitanava², YuYu Vlasova³, IS Nemchenko¹, AV Bykova¹, EI Sbityakova², TA Makarova², MA Guryanova¹, AG Turkina¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

² VA Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341

³ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Асциминиб — это первый аллостерический ингибитор ABL1-тирозинкиназы, связывающийся с миристоиловым карманом протеина в отличие от других ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), что обуславливает его эффективность в отношении резистентного к терапии другими ИТК опухолевого клона. По данным клинических исследований, препарат продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с неудачей терапии ИТК в анамнезе, в том числе у пациентов с мутацией Т315I [1–3]. В настоящее время препарат доступен в реальной клинической практике в некоторых странах, в том числе в России, в рамках программы управляемого доступа (Managed Access Program — MAP), спонсируемой Novartis.

Цель. Представить обновленные данные по результатам терапии асциминибом в группе больных с мутацией Т315I в рамках программы MAP при участии трех центров России.

Материалы и методы. В анализ включены данные 20 пациентов, получающих асциминиб более 6 мес., которым не выполнялась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Все пациенты на момент включения в программу соответствовали следующим критериям: наличие Ph+ ХМЛ, возраст старше 18 лет, наличие мутации Т315I в гене *BCR::ABL1*, отсутствие альтернативных коммерчески доступных терапевтических опций. Все больные находились в хронической фазе ХМЛ на момент включения в программу, у 2 из них в анамнезе была фаза акселерации, у одного — бластный криз. Пациенты получали препарат в дозе 400 мг/сут. Степень токсичности препарата оценивалась в соответствии с критериями СТСАЕ v5.0. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) соответствовал уровню транскрипта *BCR::ABL1* ≤ 1 % (МО2). Для расчета вероятности достижения ПЦО, большого молекулярного ответа (БМО) и глубокого молекулярного ответа (ГМО) использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий (CIF). Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась с использованием метода Каплана—Мейера.

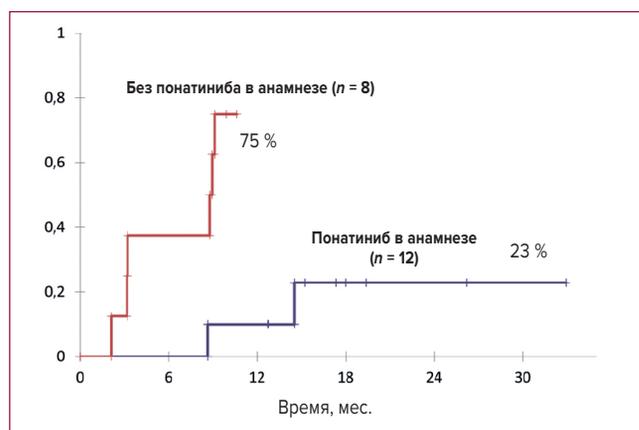
Таблица 1. Основные характеристики пациентов ($n = 20$)

| Характеристики | Показатель |
|---|----------------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 52 (34–58) |
| Пол, женщины | 12 (60 %) |
| Медиана (диапазон) длительности ХМЛ до начала терапии асциминибом, годы | 6,9 (0,9–15,9) |
| Нет ДХА/скрытая/вариантная транслокация | 15 (75 %) |
| ДХА | 5 (25 %) |
| Число ИТК до асциминиба | |
| 2 | 4 (20 %) |
| 3 | 6 (30 %) |
| ≥ 4 | 10 (50 %) |
| Мутации <i>BCR::ABL1</i> | |
| Т315I | 19 (95 %) |
| Другие | 1 (5 %) |
| Понатиниб в анамнезе | 12 (60 %) |
| Уровень <i>BCR::ABL1</i> на момент начала терапии асциминибом | |
| $< 1\%$ | 4 (20 %) |
| ≥ 1 – $< 10\%$ | 3 (15 %) |
| $\geq 10\%$ | 13 (65 %) |
| Наилучший уровень <i>BCR::ABL1</i> до терапии асциминибом | |
| $< 1\%$ | 8 (40 %) |
| ≥ 1 – $< 10\%$ | 6 (30 %) |
| $\geq 10\%$ | 6 (30 %) |

ДХА — дополнительная хромосомная аномалия; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Результаты. Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Медиана наблюдения за пациентами составила 16 мес. (диапазон 6–32 мес.). У 5 (25 %) больных на момент включения в программу обнаружены дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) в Ph-позитивном клоне (в т. ч. моносомия 7-й, трисомия 8-й, дериват 22-й хромосомы), 4 из них достигли БМО, 1 больной (с моносомией 7-й хромосомы) оказался резистентным к терапии. У всех больных выявлены мутации гена *BCR::ABL1*, у 19 из них — мутация Т315I. У 5 больных в анамнезе определялись также другие мутации (E255K, F359V, G250E, S348L, F317V, H396R), 4 из них достигли БМО, и у 1 пациента с тремя мутациями в анамнезе кон-

статирована резистентность. Всего прекратили лечение 2 (10 %) больных в связи с резистентностью к терапии. Двухлетняя ОВ составила 100 %. Кумулятивная частота достижения ПЦО, БМО и ГМО к двум годам терапии составила 45, 48 и 45 % соответственно. Отмечено, что вероятность достижения БМО значимо выше у пациентов, которым ранее не проводилась терапия понатинибом (75 vs 23 % у пациентов, предлеченных понатинибом, $p = 0,006$) (рис. 1). У 11 (55 %) пациентов отмечены нежелательные явления (НЯ) любой степени, и у 2 (10 %) зафиксированы НЯ III степени (нейтропения). Никому из пациентов терапия не была прервана в связи с токсичностью.

**Рис. 1.** Вероятность достижения большого молекулярного ответа в группе 400 мг/сут

Заключение. Терапия асциминибом — перспективная терапевтическая опция у сильно предлеченных больных ХМЛ с мутацией Т315I, а также с другими мутациями *BCR::ABL1* и ДХА, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом. Дозовый режим 400 мг/сут оказался более эффективным среди пациентов с мутацией Т315I, ранее не получавших понатиниб, по сравнению с предлеченными понатинибом больными.

Ключевые слова: асциминиб, хронический миелолейкоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cortes JE, Hughes TP, Mauro M, et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts)

with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):47–50 Abstract.

2. Rea D, Mauro MJ, Hochhaus A, et al. Efficacy and safety results from ASCSEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior

tyrosine kinase inhibitors (TKIs); Week 96 update. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16_suppl): Abstract 7004.

3. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа МАП (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):54–68.

Предварительные результаты российского проспективного многоцентрового исследования по наблюдению больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой лечения (READIT-2020)

М.А. Гурьянова¹, О.А. Шухов¹, Е.Ю. Челышева¹, А.Н. Петрова¹, А.В. Быкова¹, И.С. Немченко¹, Е.А. Кузьмина¹, Л.В. Гаврилова², Е.А. Степанова¹, А.Г. Туркина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4», ул. Ульянова, д. 32а, г. Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430032

+74956132454 margarita.samtcova@yandex.ru

Preliminary results of a russian prospective multicenter study of patients with chronic myeloid leukemia with deep molecular responses to therapy with reduced doses of tyrosinkinase inhibitors with subsequent withdrawal of treatment (READIT-2020)

MA Guryanova¹, OA Shukhov¹, EYu Chelysheva¹, AN Petrova¹, AV Bykova¹, IS Nemchenko¹, EA Kuzmina¹, LV Gavrilova², EA Stepanova¹, AG Turkina¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

² Mordovia Republican Central clinical hospital № 4, 32a, Ul'yanova ul., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032

Введение. По данным некоторых зарубежных исследований, наблюдение больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) перед отменой терапии позволяет улучшить показатель выживаемости без потери большого молекулярного ответа (БМО) ($BCR::ABL > 0,1\%$) при наблюдении в ремиссии без лечения (РБЛ) [1, 2]. Мы разработали программу наблюдения больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (ГМО) ($BCR::ABL \leq 0,01\%$), заключающуюся в двухэтапном снижении дозы ИТК с последующей отменой терапии (READIT-2020, Clinicaltrials.gov NCT 04578847).

Цель. Представить предварительные результаты выживаемости без потери БМО у больных ХМЛ в РБЛ с предшествующим наблюдением на терапии

сниженными дозами ИТК и вероятности восстановления БМО и ГМО после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах у больных с потерей БМО в РБЛ.

Материалы и методы. Исследование состоит из двух последовательных фаз:

- 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК ≥ 12 мес.;
- 2) наблюдение в РБЛ (24 мес.).

Фаза наблюдения на терапии сниженными дозами состоит из двух этапов, длительность каждого из которых 6 мес. Пациентов включали в исследование на любом этапе редукции доз ИТК при условии соответствия критериям включения. Критерии включения для первого этапа исследования: взрослые больные ХМЛ в хронической фазе, срок терапии ИТК ≥ 3 лет, длительность БМО ≥ 2 лет и ГМО ≥ 1 года. В фазу РБЛ включали пациентов с длитель-

ностью ГМО (как минимум М04,5 непосредственно перед отменой терапии) ≥ 2 лет. Молекулярным рецидивом на любом этапе исследования считалась однократная утрата БМО ($BCR::ABL > 0,1\%$). В случае потери БМО на любом из этапов исследования доза ИТК повышалась на 1 уровень от той, на которой произошел молекулярный рецидив.

С декабря 2019 по декабрь 2021 г. в исследование включено 103 пациента: женщины — 60 %, мужчины — 40 %; медиана возраста при включении в исследование составила 45 лет (1 диапазон 1–71 год) и 51 год (диапазон 23–74 года) соответственно; ELTS — 61, 17 и 1 % для низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. У 21 % пациентов данных по группе риска не было. У 30 (29 %) пациентов в анамнезе была как минимум одна попытка отмены терапии ИТК.

Медиана длительности терапии ИТК, длительности БМО и ГМО в общей группе пациентов составила 7 лет (диапазон 3–20,6 года), 3,3 года (диапазон 2–15,4 года) и 2,5 года (диапазон 1–11 лет) соответственно. Медиана длительности терапии ИТК в группе больных с первой и повторной попыткой отменой терапии ИТК — 5,4 года (диапазон 3,1–20,6 года) и 10 лет (диапазон 6,2–16,1 года) соответственно.

При включении в исследование 69 (67 %) больным проводилась терапия иматинибом: 600 мг ($n = 1$), 400 мг ($n = 61$), 300 мг ($n = 3$), 200 мг ($n = 4$). Терапия ИТК II поколения (ИТК2) проводилась 44 (33 %) пациентам, из них терапию нилотинибом получили 23 больных: 800 мг ($n = 2$), 600 мг ($n = 8$), 400 мг ($n = 10$), 200 мг ($n = 3$); дазатинибом — 6 пациентов: 70–100 мг ($n = 4$), 50 мг ($n = 2$); бозутинибом — 5 пациентов: 500 мг ($n = 1$), 300 мг ($n = 2$), 200 мг ($n = 2$).

Результаты. 73 больных завершили первый этап наблюдения на терапии сниженными дозами ИТК: на терапии иматинибом — 58 больных, на терапии ИТК2 — 15 пациентов. У 5 (8,6 %) из 58 больных

был утрачен ГМО на терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут. Ни у одного пациента не было констатировано потери БМО.

72 пациента завершили второй этап наблюдения на терапии сниженными дозами ИТК: на терапии иматинибом — 47 больных, на терапии ИТК2 — 25 пациентов. У 12 (15,5 %) из 77 пациентов был утрачен ГМО (без потери БМО): у 9 больных на терапии иматинибом в суточной дозе 200 мг, у 1 пациента — на терапии дазатинибом в суточной дозе 25 мг и у 2 пациентов — на терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут. У 3 больных на терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут была потеря БМО.

69 пациентов были включены в фазу РБЛ, из них у 18 (26 %) больных в анамнезе уже была как минимум одна попытка отмены терапии ИТК. Медиана времени наблюдения после отмены терапии ИТК составила 18 мес. (диапазон 1–33 мес.). Двухлетняя выживаемость без потери БМО после отмены терапии составила 48 % (ДИ 34–62 %) в общей группе больных, 54 % (ДИ 37–71 %) и 32 % (ДИ 10–54 %) в группе больных с первой и повторной попыткой отменой терапии ИТК соответственно (рис. 1, А).

Больным с потерей БМО в РБЛ была возобновлена терапия ИТК в сниженных дозах второго этапа. Вероятность восстановления БМО и ГМО через 3 мес. после возобновления терапии ИТК составила 71 и 42 % соответственно. Шестерым больным без БМО к 3-му мес. после возобновления терапии ИТК доза ИТК была повышена до доз второго этапа (иматиниб 300 мг, нилотиниб 400 мг, дазатиниб 50 мг и бозутиниб 300 мг). Вероятность восстановления БМО и ГМО через 6 мес. после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах составила 95 и 82 % соответственно (рис. 1, Б).

Заключение. Терапия сниженными дозами ИТК у больных ХМЛ с ГМО ≥ 1 года является безопасной опцией лечения при условии регулярного молекулярного мониторинга. Отмечена высокая веро-

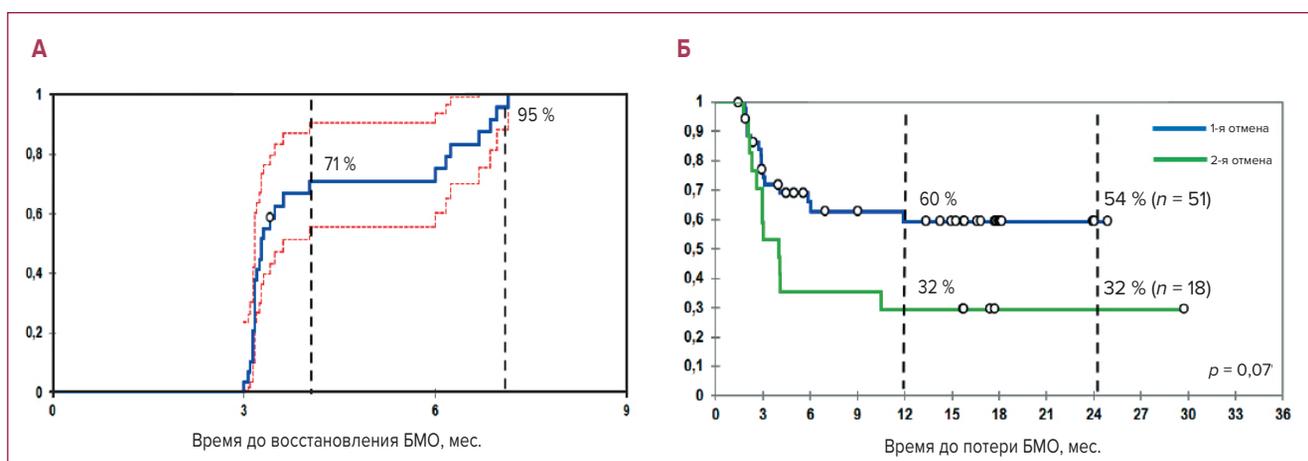


Рис. 1. (А) Выживаемость без потери большого молекулярного ответа (БМО) в группе больных с первой и повторной попыткой отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ. (Б) Вероятность восстановления большого молекулярного ответа после возобновления терапии иматинибом + ингибиторами тирозинкиназ II поколения ($n = 31$)

ятность восстановления БМО через 3 мес. после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа. Наблюдение больных в исследовании продолжается.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, деэскалация доз ингибиторов тирозинкиназ, ремиссия без лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rea D, Cayuela J-M, Dulucq S, et al. Molecular responses after switching from a standard-dose twice-daily nilotinib regimen to a reduced-dose once-daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real life observational study (NILO-RED). *Blood*. 2017;130(Suppl 1):318. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.318.318
2. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375–e383. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.

Отдаленные результаты наблюдения без терапии ингибиторами тирозинкиназ российской группы больных хроническим миелолейкозом

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

+79175193266

ap996@mail.ru

Long-term results of observation without therapy with tyrosine kinase inhibitors of the russian group of patients with chronic myelolukemia

AN Petrova, EYu Chelysheva, OA Shukhov, AV Bykova, IS Nemchenko, EA Kuzmina, NN Tsyba, MA Guryanova, AG Turkina

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

Введение. В настоящее время в мире более 3000 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) участвуют в клинических исследованиях по наблюдению в ремиссии без лечения (РБЛ), и данная опция включена в современные российские и международные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ. Оценка результатов длительного наблюдения в РБЛ — актуальная задача для внедрения этого подхода в клиническую практику.

Цель. Представить результаты длительного наблюдения российской группы больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (ГМО) после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Материалы и методы. Отмена терапии ИТК выполнена в рамках проспективного многоцентрового исследования RU-SKI у 98 больных в хронической фазе ХМЛ с длительностью терапии любыми ИТК ≥ 3 лет, с ГМО ($BCR::ABL1 \leq 0,01\%$ IS) длительностью ≥ 2 лет. Молекулярным рецидивом и показанием к возобновлению ИТК считали потерю большого молекулярного ответа (БМО, $BCR::ABL1 > 0,1\%$).

Характеристики пациентов перед отменой: 50 % мужчин, медиана возраста 46 лет (диапазон 22–80 лет). Иматиниб и ИТК II поколения получали 67 (68 %) и 31 (32 %) больной соответственно. Медиана длительности терапии составила 8,3 года (диапазон 3–16,2 года). Неудачная отмена ИТК в анамнезе была у 8 больных.

Статистический анализ проводили методами Каплана—Мейера и оценки кумулятивной частоты событий. Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием логрангового критерия.

Результаты. Медиана наблюдения после отмены ИТК составила 64 мес. (диапазон 51–86 мес.) Выживаемость без потери БМО через 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 51 % (ДИ 41–61 %) и 46 % (ДИ 36–57 %) соответственно. С 3-го по 5-й годы наблюдения без терапии потеря БМО произошла у 2 (4 %) больных. После 5 лет наблюдения потери БМО не зарегистрировано. Выживаемость без потери БМО у пациентов с повторной попыткой прекращения лечения достоверно ниже — 12,5 vs 50 % с первой отменой ($p = 0,039$, рис. 1).

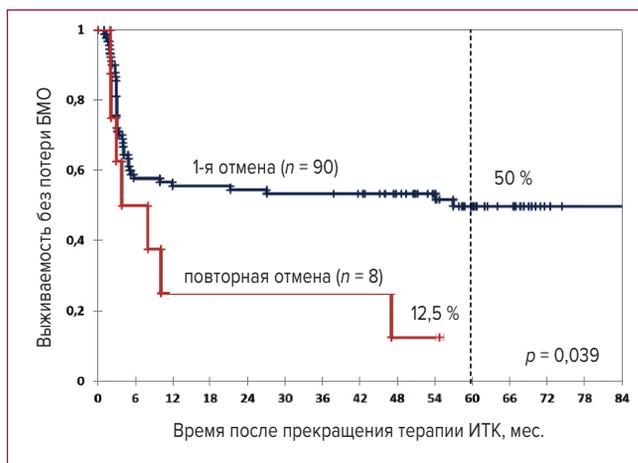


Рис. 1. Сравнительный анализ выживаемости без потери большого молекулярного ответа у больных хроническим миелолейкозом с первой и повторной отменой ингибиторов тирозинкиназ БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

У всех 50 больных, возобновивших лечение в связи с молекулярным рецидивом, были восстановлены БМО (медиана времени до восстановления 4 мес. [диапазон 1–13 мес.]) и ГМО4 (медиана времени до восстановления 5 мес. [диапазон 3–35 мес.]).

В группе пациентов, сохраняющих РБЛ к моменту анализа ($n = 47$), у 38 % больных весь период наблюдения регистрировался стабильно неопределяемый уровень *BCR::ABL*; у 56 % больных — транзиторные колебания уровня *BCR::ABL1* в пределах ГМО4 или

БМО, а в последующем — стабильно неопределяемый уровень; у 6 % больных — персистирование уровня *BCR::ABL* в пределах ГМО4 или БМО весь период наблюдения без терапии.

Из 90 больных с первой отменой у 38 (42 %) была зафиксирована потеря ГМО4 после отмены ИТК. Выживаемость без потери БМО от момента потери М04 составила 24 % к 5-му году наблюдения. Потеря ГМО4 в первые 3 мес. после отмены терапии ассоциирована с высокой вероятностью дальнейшей потери БМО (8 vs 54 % у больных с потерей М04 на сроке > 3 мес., $p = 0,00015$).

Заключение. Выживаемость без потери БМО после 5 лет наблюдения составила 46 %. Случаи развития поздних молекулярных рецидивов единичны (4 % после 3 лет наблюдения), а после 5 лет не зафиксированы. Однако выявлена возможность длительного персистирования минимальной остаточной болезни (МОБ) после отмены терапии, что определяет необходимость оптимизации сроков молекулярного мониторинга с учетом статуса МОБ. Частый молекулярный мониторинг на ранних сроках после отмены ИТК является обязательным для безопасного наблюдения в РБЛ; после 5 лет наблюдения допустим более редкий мониторинг с частотой 2–3 раза в год.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ деэскалация доз ингибиторов тирозинкиназ, ремиссия без лечения.

Характеристика и результаты лечения больных с бластным кризом хронического миелоидного лейкоза, не получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Ю.С. Яковлева, К.С. Юровская, Ю.Ю. Власова, И.С. Моисеев, Е.В. Морозова, Т.Л. Гиндина, 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

+79119071895 yakovlevayuliyas@yandex.ru

Characteristics and results of treatment of patients with blast crisis of chronic myeloid leukemia who have not received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

JS Yakovleva, KS Yurovskaya, JYu Vlasova, IS Moiseev, EV Morozova, TL Gindina, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Бластный криз (БК) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) — редкое, агрессивное заболевание. Несмотря на значительные успехи лечения хронической фазы (ХФ) при использовании ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), результаты терапии БК остаются неудовлетворительными с медианой общей выживаемости, по данным литературы, менее 1 года. Стандартных подходов к терапии БК нет.

Цель. Оценка результатов терапии пациентов с БК ХМЛ, не получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 95 пациентов (70 [74 %] мужчин и 25 [26 %] женщин) с верифицированным диагнозом ХМЛ, имеющих один и более БК в анамнезе и консультированных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям European LeukemiaNet (ELN).

Результаты. Медиана возраста на момент установления диагноза ХМЛ составила 40 лет (диапазон 18–62 года). Медиана возраста на момент развития первого БК — 44 года (диапазон 21–76 лет). Медиана времени от установления диагноза ХМЛ до первого БК — 39,47 мес. (диапазон 0–248 мес.). У 64 (67 %) пациентов заболевание дебютировало с ХФ, у 16 (17 %) — с фазы акселерации (ФА), у 15 (16 %) — с БК (9 — миелоидный БК, 6 — лимфоидный БК). В 75 % случаев имелся один БК, максимальное количество БК составило 5. Данные о цитогенетических изменениях на момент верификации БК были доступны у 91 (96 %) пациента, дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) выявлены у 37 (41 %) из них. Самыми частыми ДХА были: трисомия 8 (27 %), перестройки с участием 3q26 (19 %), моносомия 7/делеция 7q (16 %), трисомия 19 (11 %), дополнительная Ph-хромосома (14 %), делеция 6q (8 %), изохромосома 17 (8 %), остальные цитогенетические поломки встречались менее чем в 5 % случаев. Комплексный кариотип имелся у 46 % пациентов.

Морфологически чаще наблюдался миелоидный вариант БК (80 %), лимфоидный вариант БК — 19 %, смешанный фенотип — 1 %. Экстремедуллярные очаги присутствовали у 11 % пациентов (у половины из них изолированное экстремедуллярное поражение, у половины — в комбинации с костномозговым БК), в том числе нейрорлейкоз у 5 %. Большинство пациентов получили комбинированную терапию БК: полихимиотерапия (ПХТ) в сочетании с ИТК — 58 %, только ПХТ — 28 %, только ИТК — 14 % (наиболее часто используемым ИТК был дазатиниб — 77 %). АллоТГСК не была выполнена по причине прогрессирования, тяжести состояния, наличия значимой сопутствующей патологии, отсутствия доноров, от-

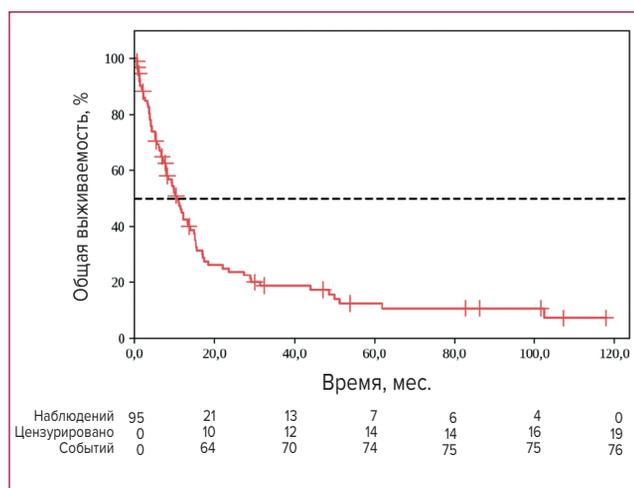


Рис. 1. Общая выживаемость больных с бластным кризом хронического миелоидного лейкоза, не получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

каза пациента. Данные об ответе на терапию проанализированы у 74 (78 %) пациентов: 43 (58,1 %) пациента не ответили на первую линию терапии БК, 1 (1,4 %) — достиг ФА, 30 (41,5 %) — достигли ХФ (ХФ без полного гематологического ответа у 3 %, полный гематологический ответ у 97 %, полный цитогенетический ответ у 29 %, большой молекулярный ответ у 19 %, полный молекулярный ответ у 16 %). У 25 % пациентов развился второй БК.

Медиана общей выживаемости от первого БК составила 10,6 мес. (95%-й доверительный интервал 7,9–13,9 мес.) (рис. 1). На момент последнего контакта оставались живы 20 % пациентов, умерло — 80 % (от прогрессирования 79 %, от инфекционных осложнений 5 %, нет данных у 16 %).

Заключение. Прогноз пациентов с БК ХМЛ остается крайне неблагоприятным, что диктует необходимость изучения предикторов прогрессирования заболевания и своевременного рассмотрения аллоТГСК.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз; бластный криз; ингибиторы тирозинкиназ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hehlmann R, Sauße S, Voskanyan A, et al. Management of CML-blast crisis. *est Pract Res Clin Haematol.* 2016;29:295–307. doi: 10.1016/j.beha.2016.10.005.
2. Saxena K, Jabbour E, Issa G, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes of myeloid blast phase CML. *Journal of Hematology & Oncology.* 2021;14:94. doi:10.1186/s13045-021-01106-1.
3. Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, et al. Management of chronic myeloid leukemia in advanced phase. *Front Oncol.* 2019;9:1132. doi: 10.3389/fonc.2019.01132.

Эпидемиология хронического миелоидного лейкоза в Азербайджане

А.Г. Ширинова

Национальный центр гематологии и трансфузиологии, ул. Мирали Гишкая, 145, Баку, Азербайджан

+994552609699

medicolisto@yahoo.com

Epidemiology of chronic myeloid leukemia in Azerbaijan

AG Shirinova

National Hematology and Blood Transfusion Center, 145, Miraly Gishkaya ul., Baku, Azerbaijan

Введение. Хронические миелоидные лейкозы (ХМЛ) широко распространены во всем мире, с определенными различиями в климатогеографических зонах, среди разных социальных и этнических групп населения. Изучение эпидемиологических данных необходимо для оценки заболеваемости, смертности и выживаемости больных, наблюдения и определения влияющих на них факторов. Эпидемиологические исследования могут быть использованы для организации и улучшения гематологической службы в стране.

Цель. Изучение эпидемиологических особенностей ХМЛ в Азербайджане.

Материалы и методы. Обследовано 766 пациентов с ХМЛ, диагностированных в период с 2010 по 2020 г. Рассчитано распределение больных ХМЛ по полу, возрастным группам на момент постановки диагноза, экономико-географическим и административным районам Азербайджана. Были проанализированы заболеваемость, распространенность, смертность и общая выживаемость больных ХМЛ. Кроме того, оценивали сезонность в диагностике ХМЛ. Значения p рассчитаны из хи-квадрата (χ^2) с использованием программного обеспечения IBM SPSS.

Результаты. В результате нашего исследования было установлено, что ХМЛ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соответственно 54 и 46 %). Медиана возраста — 49 лет. Наиболее высокая частота диагнозов приходится на возрастную группу 50–59 лет (1,96 на 100 000), 40–49 лет (1,65), 30–39 лет (1,26). Анализ эпидемиологических показателей за период 2010–2020 гг. показал, что заболеваемость в Азербайджане увеличивается. Самая низкая забо-

леваемость ХМЛ отмечена в 2010 г. (0,31), самая высокая — в 2019 г. (1,01). Летальность увеличилась с 0,057 (на 100 000) в 2010 г. до 0,163 в 2017 г. Однако в последние годы наблюдается не только стабилизация этого показателя, но и его снижение в 2018–2020 гг. по сравнению с 2017 г. В связи с последними достижениями в лечении ХМЛ ответ на терапию резко изменился. Общая выживаемость у наших пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), через 10 лет составила 79 %, в то время как выживаемость больных, не получавших ИТК, через 6 лет была всего 4 %.

Изучение распределения больных ХМЛ по экономико-географическим регионам Азербайджана показало, что самая высокая заболеваемость выявляется в восточной части, а именно на Абшеронском полуострове (10,6 на 100 000 населения), а самая низкая — в западной части, Гянджа-Газах (5,57). В результате сезонной характеристики ХМЛ выявлено 23,5 % больных, диагностированных осенью ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,317$), 21,5 % — зимой ($\chi^2 = 5,06$; $p = 0,024$), 29,6 % — летом ($\chi^2 = 8,51$; $p = 0,004$) и 25,4 % — весной ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,871$).

Заключение. Хотя за исследуемый период (2010–2020 гг.) наблюдается рост показателей заболеваемости, обнадеживает тот факт, что в результате применения ИТК в лечении больных значительно увеличилась выживаемость больных. Полученные результаты могут быть использованы для сравнительных исследований и совершенствования специализированной медицинской помощи больным ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, эпидемиология.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сравнительная характеристика мутационного статуса гена *MYD88* с клинико-лабораторными показателями у больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой

А.А. Дубровина, Е.В. Трегубова, Е.Л. Назарова, С.В. Самарина

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

+79536902197 shubeonkina@yandex.ru

Comparative characteristics of the mutational status of the *MYD88* gene with clinical and laboratory parameters in patients with diffuse large cell b-cell lymphoma

AA Dubrovina, EV Tregubova, EL Nazarova, SV Samarina

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology,
72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) остается самой распространенной патологией из неходжкинских лимфом среди взрослых (40–45 %). Агрессивный характер течения заболевания, разнообразие клинических проявлений с гетерогенными морфологическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими особенностями требуют персонализированного подбора терапии с учетом прогностических рисков [1]. Одна из широко применяемых систем оценки рисков — международный прогностический индекс (IPI). Однако данная система и ее модификации не в полной мере учитывают иммуногистохимические и генетические факторы. Открытие молекулярных подтипов ДВКЛ (GCB, non-GCB/ABC), а также новых генетических подгрупп (например, MCD, BN2, N1, EZB в классификации R. Schmitz, et al., 2018) позволило определить спектр молекулярно-генетических предикторов течения заболевания [2]. Так, миссенс-мутация L265P гена фактора миелоидной дифференцировки 88 (*MYD88*) считается неблагоприятным генетическим событием при ABC-подтипе и часто обнаруживается у пациентов с первичным экстранодальным поражением [3]. Общая выживаемость у таких больных крайне низкая [4]. Таким образом, обнаружение мутации гена *MYD88* при ДВКЛ имеет важное практическое значение.

Цель. Оценить связь мутационного статуса гена *MYD88* L265P с клинико-лабораторными показателями при ДВКЛ.

Материалы и методы. В исследование вошли 86 пациентов с диагнозом ДВКЛ, проходивших лечение в гематологической клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2014 по 2022 г. Больные со специфичными вариантами ДВКЛ (первичная кожная, первичная медиастинальная крупноклеточная лимфома, первичная ДВКЛ ЦНС) в анализе не учитывались. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой выборке равнялось 1:1,3 (37:49). Медиана возраста обследованных составила 59 лет (Q_1 – Q_3 : 27–82 года). Группа молодого и среднего возраста (18–59 лет) представлена 48 (55,8 %) больными, группа лиц пожилого и старческого возраста (старше 59 лет) — 38 (44,2 %) пациентами. По данным гистологических и иммуногистохимических исследований у 52 (60,5 %) больных опухолевый субстрат состоял из В-активированных клеток (non-GCB), у 34 (39,5 %) пациентов верифицирован герминальный подтип (GCB). Заболевание в стадии I–II на момент постановки диагноза (по Ann Arbor) находилось у 48 (48,6 %) больных, в III–IV стадиях — у 38 (51,4 %) обследованных. В качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из биоптатов опухолевых тканей с использованием набора реагентов ExtractDNA FFPE (ЗАО «Евроген», Россия). Мутацию L265P гена *MYD88* определяли методом полимеразной цепной реакции с SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) и оригинальными олигонуклеотидами (синтез — ООО «Синтол», Россия) путем детекции в режиме реального времени на амплификаторе нуклеиновых кислот QuantStudio 5 (Life Technologies Holdings Pte. Ltd., Син-

гапур). Для статистического анализа использовали непараметрические критерии.

Результаты. Мутация L265P гена *MYD88* обнаружена у 13 (15,1 %) больных ДВКЛ. Установлено, что ее частота встречаемости практически не различалась по полу: у 7 (53,8 %) мужчин и у 6 (46,2 %) женщин ($p = 0,39$). При сравнении возрастного показателя в дебюте заболевания обнаружено, что в 1,6 раза чаще носителями мутантного типа гена *MYD88* были больные пожилого и старческого возраста (8 человек, 61,5 %), чем лица моложе 59 лет — 5 (38,5 %) случаев ($p = 0,17$).

Выявление мутации L265P у больных с non-GCB-подтипом (12 человек, 92,3 %) превышало таковое в группе пациентов с герминальным подтипом (1 случай, 7,7 %) в 12 раз ($p = 0,01$, отношение рисков 9,90, 95%-й доверительный интервал 1,22–80,16). Полученные результаты подтверждают, что мутация характерна для негерминального подтипа ДВКЛ, что согласуется с данными литературы [5].

Обнаружено, что при I–II стадиях заболевания отмечается более высокий процент выявления мутации L265P, чем при стадиях III и IV: 7 (63,6 %) vs 4 (36,4 %) больных соответственно. Однако статистически значимых различий не наблюдалось.

Более чем у половины пациентов (50 случаев, 62,5 %) наблюдались экстранодальные поражения с локализацией опухолевого роста в желудке, кишечнике, почках, легких, ротоглотке, костном мозге, яичках у мужчин, молочных железах у женщин. В результате исследования мутационного статуса гена *MYD88* в зависимости от локализации опухоли показано, что в группе больных ДВКЛ с вовлечением экстранодальных органов встречаемость абберрантного варианта гена была в 5 раз выше, чем в группе с нодальными поражениями: 10 (83,3 %) vs 2 (16,7 %) случая соответственно. Обнаружена тенденция связи мутации L265P гена *MYD88* с экстранодальными поражениями при non-GCB-подтипе ДВКЛ ($p = 0,07$).

Согласно IPI, одним из факторов риска прогрессирования ДВКЛ служит поражение более одного экстранодального органа. Распределение частот

мутантного типа гена *MYD88* у 10 больных с одним поражением и у 2 пациентов с вовлечением двух и более органов составило 83,3 и 16,7 % соответственно. Сходная картина наблюдалась при учете числа вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических зон: без поражения или с вовлечением 1 группы лимфатических узлов мутация гена *MYD88* отмечена в 9 (75,0 %) случаях; 2 и более групп — в 3 (25,0 %) наблюдениях ($p = 0,36$).

Нами не выявлено связи между носительством мутантного типа гена и показателем лактатдегидрогеназы.

Заключение. Частота встречаемости миссенс-мутации L265P *MYD88* у пациентов с ДВКЛ составила 15,1 %. Обнаружена связь мутации абберрантного гена с развитием негерминального подтипа заболевания. Таким образом, оценку мутационного статуса гена *MYD88* можно рекомендовать в качестве дополнительного диагностического молекулярно-генетического маркера ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, мутации *MYD88*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Расторгуев С.М., Королева Д.А., Булыгина С.В. и др. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной. Клиническая онкогематология. 2019;12 (1):95–100. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
2. Rastorguev SM, Koroleva DA, Boulygina ES, et al. Clinical and Prognostic Value of Molecular Markers of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2019;12(1):95–100. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
3. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
4. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature. 2011;470(7332):115–119. doi: 10.1038/nature09671.
5. Niu J, Ma Z, Nuerlan A, et al. Prognostic value of MYD88 L265P mutation in diffuse large B cell lymphoma via droplet digital PCR. Molecular medicine reports. 2020;22(1):1243–1256. doi: 10.3892/mmr.2020.11186.
6. Chen R, Zhou D, Wang L, et al. MYD88 L265P and CD79B double mutations type (MCD type) of diffuse large B-cell lymphoma: mechanism, clinical characteristics, and targeted therapy. Therapeutic Advances in Hematology. 2022;13(20406207211072839):1–11. doi: 10.1177/20406207211072839. eCollection 2022.

Исследование безопасности и эффективности комбинированной иммунохимиотерапии NICE-40 у пациентов с резистентной/ рецидивирующей лимфомой Ходжкина во второй линии терапии (NCT04981899): результаты промежуточного анализа

А.М. Чекалов¹, Ю.Н. Кузнецов¹, К.В. Лепик¹, Л.В. Федорова¹, С.А. Шалаев², И.С. Зюзгин², М.В. Григорьева³, М.В. Демченкова³, Е.В. Кондакова¹, В.В. Байков¹, А.А. Гусак¹, И.С. Моисеев¹, Н.Б. Михайлова¹, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, 32, г. Иркутск, Российская Федерация, 664035

+79819101509 a.m.chekalov@gmail.com

Safety and effectiveness study of NICE-40 combined immunochemotherapy in second line patients with resistant/recurrent Hodgkin lymphoma (NCT04981899): results of the interim analysis

AM Chekalov¹, YuN Kuznetsov¹, KV Lepik¹, LV Fedorova¹, SA Shalaev², IS Zyuzgin², MV Grigorieva³, MV Demchenkova³, EV Kondakova¹, VV Baykov¹, AA Gusak¹, IS Moiseev¹, NB Mikhailova¹, AD Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, 68, Leningradskaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

³ Irkutsk Regional Cancer Center, 32, Frunze ul., Irkutsk, Russian Federation, 664035

Введение. Опубликованные данные продемонстрировали высокую эффективность ингибитора PD-1 ниволумаба в монотерапии или в комбинации с ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом (NICE) в качестве терапии второй линии и bridge-терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при рецидивирующей/рефрактерной классической лимфоме Ходжкина (р/р КЛХ) [1]. Ранее эффективность ниволумаба в дозе 40 мг была продемонстрирована у пациентов с р/р КЛХ [2]. Введение более низких доз ниволумаба при ПЭТ-адаптированной терапии второй линии может помочь избежать токсичности стандартной терапии второй линии перед аутоТГСК и снизить финансовые затраты на лечение.

Цель. Оценить безопасность и эффективность комбинированной иммунохимиотерапии NICE-40 у пациентов с р/р КЛХ во второй линии терапии.

Материалы и методы. В промежуточный анализ многоцентрового исследования было включено

20 пациентов с р/р КЛХ после неудачи терапии первой линии (табл. 1). Медиана возраста составила 34 года (диапазон 22–63 года), медиана периода наблюдения — 9 мес. (диапазон 3–21 мес.). Пациентам выполнялось 6 введений ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг (Ниво) с последующей оценкой ответа с помощью ПЭТ-КТ. Пациентам с полным ответом (ПО) после Ниво выполнялась аутоТГСК. Пациентам, не достигшим ПО после Ниво, проводилось два цикла комбинированной терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг, ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом (NICE-40) с последующей оценкой ответа с помощью ПЭТ-КТ. Пациентам с частичным ответом (ЧО) и ПО после NICE-40 выполнялась аутоТГСК. Ответ оценивался в соответствии с критериями LYRIC. В промежуточном анализе оценивались частота общего ответа (ЧОО), нежелательные явления (НЯ) в соответствии с NCI CTCAE 5.0, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Статистический анализ проводился в Rstudio v2022.07.2.

Таблица 1. Характеристики пациентов ($n = 20$)

| Характеристики | Показатель |
|----------------------------------|-----------------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 34 (22–63) |
| Мужчины/женщины | 10/10 (50/50 %) |
| Предшествующая лучевая терапия | 7 (35 %) |
| Терапия первой линии | |
| ABVD | 13 (65 %) |
| BEACOPP | 7 (35 %) |
| Первично-рефрактерное течение | 15 (75 %) |
| Ранний рецидив | 3 (15 %) |
| Поздний рецидив | 2 (10 %) |
| В-симптомы на момент начала Ниво | 6 (30 %) |
| Bulky | 7 (35 %) |
| Стадия на момент начала Ниво | |
| I | 1 (5 %) |
| II | 9 (45 %) |
| III | 2 (10 %) |
| IV | 8 (40 %) |

Результаты. ЧОО после 6 введений Ниво составила 55 % (ПО — 25 %, ЧО — 30 %), неопределенный ответ (НО) — 45 %. АутоТГСК была выполнена 16 пациентам, среди которых 5 пациентов (25 % от общей группы), достигших ПО после 6 введений Ниво, и 11 (55 %) после 2 циклов NICE-40. ЧОО после NICE-40 составила 77 % (ПО — 46 %, ЧО — 31 %). До выполнения аутоТГСК не было зарегистрировано иммуноопосредованных НЯ III–IV степени. Аутоиммунный тиреоидит II степени наблюдался у 1 (5 %) пациента на Ниво. Живы на момент анализа 19 (95 %) пациентов, смерть одного пациента наступила в результате осложнений аутоТГСК. Лучший ответ на терапию в рамках протокола исследования: ЧОО — 85 %, ПО — 55 % и ЧО — 30 %, НО — 15 %. Медианы ОВ и ВБП не были достигнуты, 1-летняя ОВ и ВБП составила 93 % (95%-й доверительный интервал 80–100) и 69 % (95%-й доверительный интервал 47–100) соответственно.

Заключение. Промежуточный анализ подтверждает предложенный терапевтический подход как эффективный и безопасный, что позволяет части пациентов с р/р КЛХ избежать токсичности стандартной терапии второй линии. Для дальнейшего анализа необходимо продолжение исследования с более длительным наблюдением.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022;139(25):3605–16.
2. Lepik K, Fedorova L, Kondakova E, et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(5):e480.

Эффективность обинутузумаб-содержащих режимов в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза

А.Е. Пестова¹, М.И. Кислова¹, Е.А. Дмитриева¹, Т.Н. Обухова², Ю.Н. Кобзев¹, Б.В. Бидерман², С.А. Луговская³, Е. В. Наумова³, Н.В. Дегтярева¹, Е.А. Никитин^{1,3}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

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

+79879953031 pestova_alinaaa@mail.ru

Efficacy of obinutuzumab-containing regimens in the treatment of recurrent CLL

AE Pestova¹, MI Kislova¹, EA Dmitrieva¹, TN Obukhova², YuN Kobzev¹, BV Biderman², SA Lugovskaya³, EV Naumova³, NV Degtyareva¹, EA Nikitin^{1,3}

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

Введение. Иммунохимиотерапевтические режимы по-прежнему входят в клинические рекомендации по лечению пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) как в первой линии терапии, так и в рецидивах. В настоящее время выбор терапии велик и предполагает возможность использования нескольких режимов с обинутузумабом. В исследовании CLL14 было доказано, что сочетание обинутузумаба с ингибитором BCL2 венетоклаксом значимо улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с комбинацией обинутузумаб + хлорамбуцил. По данным исследования MURANO, у пациентов с рецидивами ХЛЛ комбинация R-Ven в 6 раз улучшила показатели ВБП по сравнению с комбинацией ритуксимаб + бендамустин (RB) [3]. В исследовании CLL13 комбинация обинутузумаб + венетоклаксом (G-Ven) превзошла режимы FCR и Ven-R у молодых пациентов в первой линии терапии как по числу МОБ-негативных ремиссий, так и по ВБП [2]. Схема G-Ven продемонстрировала умеренную токсичность, что имеет особое значение у пожилых пациентов с ХЛЛ со значимой коморбидностью [4]. Сравнительных исследований комбинаций G-Ven и GB у пациентов с рецидивами ХЛЛ не опубликовано.

Цель. Ретроспективное сравнение комбинированной терапии режимами G-Ven и GB у пациентов с рецидивами ХЛЛ.

Материалы и методы. В билинейное наблюдательное исследование включались пациенты с рецидивами ХЛЛ. В первую проспективную когорту входили пациенты, получавшие комбинацию G-Ven с апреля

2020 по январь 2023 г. В качестве исторического контроля была взята когорта пациентов, получавших терапию по схеме GB с февраля 2016 по сентябрь 2020 г. Конечными точками были анализ ВБП и общей выживаемости, оценка факторов, оказывающих влияние на выживаемость, анализ переносимости протоколов. Все больные лечились в дневном стационаре гематологии МГГЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. Режим G-Ven начинали с эскалации венетоклаксом в течение 5 нед. [20 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг]; терапия венетоклаксом продолжалась 2 года. Обинутузумаб добавлялся с 5-й нед., т. е. со второго цикла (25 мг в 15-й день и 975 мг в 16-й день 2-го цикла, 1000 мг в 22-й день 2-го цикла и 1-й день 3-го цикла, затем по 1000 мг однократно с 3-го по 7-й цикл). В режиме GB бендамустин вводился в дозе 70–90 мг/м² в день внутривенно в 1-й и 2-й дни циклов с 1-го по 6-й, обинутузумаб в том же формате, что и в режиме G-Ven, — с 1-го дня 1-го цикла.

Результаты. В исследование включено 77 пациентов. 46 пациентов получали режим GB и 31 G-Ven. В группе GB пациенты получили от 1 до 6 курсов терапии (медиана 6 курсов), в группе G-Ven 30 больных завершили терапию обинутузумабом и 23 человека продолжают лечение венетоклаксом.

Достоверных различий в характеристике пациентов не было (табл. 1). Медиана возраста в обеих группах составила 68 лет. Делеция 17p была выявлена у 20 % больных в группе G-Ven и у 8 % в группе GB, различия недостоверны. Немутированный вариант IGVH был обнаружен у 79 % больных в группе G-Ven и у 68 % в группе GB.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Характеристики | Обинутузамаб + бендамустин | Обинутузамаб + венетоклакс | <i>p</i> |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------|
| Всего пациентов, <i>n</i> | 46 | 31 | — |
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 68 (36–83) | 68 (48–78) | 0,5677 |
| Мужчины/женщины | 38/8 | 23/8 | 0,3721 |
| Стадия по Vinet на начало терапии | | | |
| А | — | — | 0,4803 |
| В | 31 (65 %) | 18 (58,1 %) | |
| С | 15 (35 %) | 13 (41,9 %) | |
| ECOG | | | |
| 0–1 | 46 (100 %) | 31 (100 %) | — |
| 2–4 | — | — | |
| CIRS, медиана (диапазон) | 4,5 (0–14) | 4 (0–13) | 0,5074 |
| Делеция 13q | 7/13 (53,8 %) | 8/20 (40,0 %) | 0,4351 |
| Делеция 11q | 6/13 (46,1 %) | 12/20 (60,0 %) | 0,4351 |
| Трисомия 12 | 0/13 (0 %) | 3/20 (15,8 %) | 0,2614 |
| Делеция 17p | 3/36 (8,3 %) | 6/30 (20,0 %) | 0,2804 |
| Немутированный вариант <i>IGVH</i> | 15/22 (68,2 %) | 22/28 (79,0 %) | 0,4058 |
| Медиана (диапазон) предшествующих линий терапии | 2 (1–6) | 2 (1–7) | 0,8171 |
| ВБП к 24-му мес. | 37,0 % | 80,6 % | 0,0142 |
| ОВ к 24-му мес. | 66,3 % | 80,7 % | 0,2827 |

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

Основными причинами преждевременного завершения терапии по схеме GB были прогрессия ($n = 5$), токсичность ($n = 10$), другие онкологические заболевания ($n = 3$), желание пациента ($n = 2$). Терапия G-Ven была окончена ранее 24 мес. у 3 пациентов по следующим причинам: постковидный синдром, желание пациента, другая опухоль. Лучший ответ для групп: полных ремиссий в группе GB — 6, частичных ремиссий — 22, прогрессия — 6, оценка не произведена — 12. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) в группе GB проводилась только у пациентов, достигших полной ремиссии. Из 10 больных в полной ремиссии МОБ-негативный результат был достигнут у 4 пациентов. Полных ремиссий в группе G-Ven — 23, частичных ремиссий — 2, оценка не произведена — 4. Из 23 больных в полной ремиссии МОБ-негативный результат был достигнут у 20 пациентов, МОБ-положительный результат у 3. Среди пациентов с частичной ремиссией все имели МОБ-негативный результат.

При анализе ВБП установлено, что у пациентов в группе GB медиана составила 18 мес., в группе G-Ven не достигнута (отношение рисков 4,5; 95%-й доверительный интервал 2,04–10,01), различия статистически достоверны ($p = 0,006$). К 24-му мес. ВБП составила 37 % в группе GB и 80,6 % в группе G-Ven (рис. 1). При медиане наблюдения 12,7 мес. (диапазон 0,9–24 мес.) существенных различий в общей выживаемости не получено ($p > 0,05$). В течение первых 2 лет в группе GB умерло 17 больных по следующим причинам: прогрессия — 8 (47 %), другие онкологи-

ческие заболевания — 3 (18 %), COVID-19 — 4 (23 %), токсичность — 2 (12 %) (рис. 2). Летальность у пациентов на терапии G-Ven была связана с другими причинами (COVID-19 — 3 [75 %], другие онкологические заболевания — 1 [25 %]). При оценке смертности, связанной с лечением (прогрессия, рецидив, токсичность лечения), общая выживаемость в группе G-Ven была достоверно выше, чем в группе GB ($p = 0,026$, отношение рисков 5,08; 95%-й доверительный интервал 1,21–21,25) (рис. 3). В однофакторном анализе с худшей общей выживаемостью ассоциировался только кумулятивный индекс коморбидности > 7 . Возраст, исходная цитопения, прогностически неблагоприятные хромосомные aberrации, мутационный статус не имели значения.

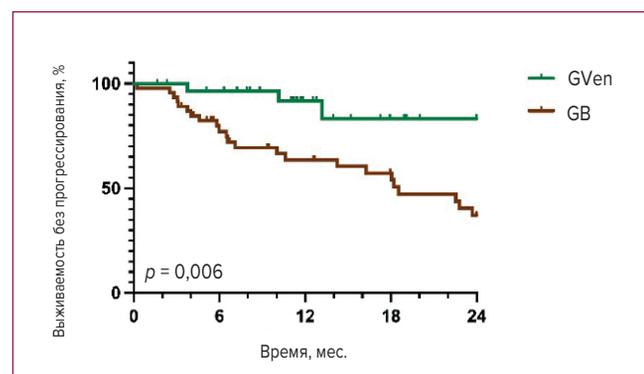


Рис. 1. Сравнение выживаемости без прогрессирования в группах пациентов, получавших комбинации обинутузамаб + бендамустин и обинутузамаб + венетоклакс

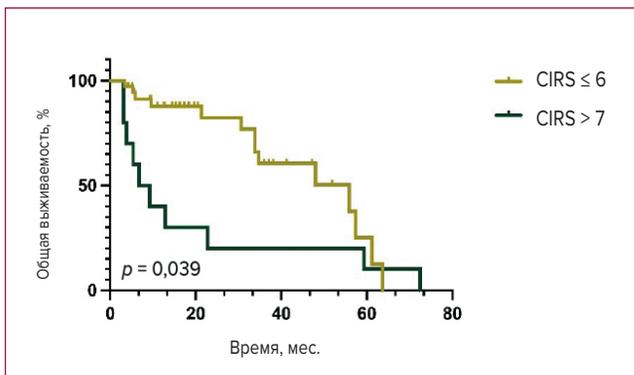


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости у пациентов, получавших комбинированную терапию по схеме обинутузумаб + бендамустин в зависимости от кумулятивного индекса коморбидности

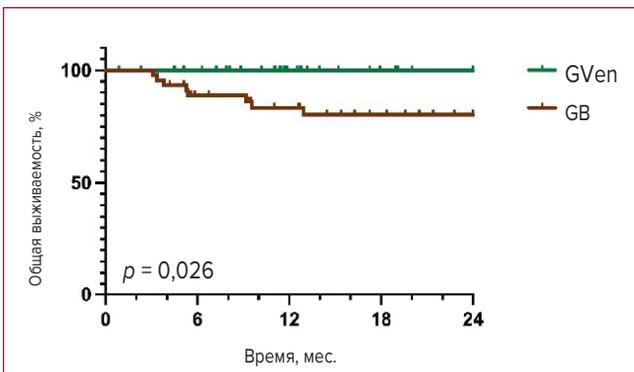


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости в группах пациентов, получавших комбинации обинутузумаб + бендамустин и обинутузумаб + венетоклак

Заключение. Комбинация G-Ven значительно улучшает ВБП по сравнению с GB у пациентов с ХЛЛ. При исключении случаев смерти, не связанных с основным заболеванием и лечением, общая выживаемость была выше в группе G-Ven при сопоставимых сроках наблюдения. Коморбидность послужила важным фактором, определяющим летальность в ранние сроки на фоне проведения химиотерапии по схеме GB. Несмотря на то что эта комбинация обеспечивает высокую частоту общего ответа, ее применение у пожилых пациентов с тяжелой коморбидностью не оптимально. Схемы терапии, не содержащие химиотерапевтические агенты у пациентов со значимой коморбидностью, более предпочтительны.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, обинутузумаб, венетоклак, бендамустин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602–1604. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.14>
2. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, et al. Time-limited venetoclax-obinutuzumab ± ibrutinib is superior to chemoimmunotherapy in frontline chronic lymphocytic leukemia (cll): PFS co-primary endpoint of the randomized phase 3 GAlA/CLL13 trial. Abstract: LB2365 at the EHA2022 Congress, 9–12 June 2022.
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–1120. doi: 10.1056/NEJMoa1713976.
4. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1188–1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.

Иммунотерапия резистентных и рецидивирующих агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование

О.Г. Смыкова¹, А.А. Семенова², Ю.Б. Черных³, Т.А. Митина³, А.В. Кильдюшевский³, С.К. Кравченко⁴, А.Е. Мисюрина⁴, А.У. Магомедова⁴, Е.А. Барях⁵, С.В. Самарина⁶, Н.П. Волков¹, В.В. Маркелов¹, П.В. Коцелябина¹, Л.В. Федорова¹, К.В. Лепик¹, Е.В. Кондакова¹, Л.В. Стельмах¹, В.В. Байков¹, Н.Б. Михайлова¹, И.С. Моисеев¹, Г.С. Тумян², 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115522

³ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

⁶ ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

+79811446795

olesya.gen@gmail.com

Immunotherapy in resistant and recurrent aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas: a russian multi-center study

OG Smykova¹, AA Semenova², YuB Chernykh³, TA Mitina³, AV Kildyushevsky³, SK Kravchenko⁴, AE Misyurina⁴, AU Magomedova⁴, EA Baryakh⁵, SV Samarina⁶, NP Volkov¹, VV Markelov¹, PV Kotselyabina¹, LV Fedorova¹, KV Lepik¹, EV Kondakova¹, LV Stelmakh¹, VV Baikov¹, NB Mikhailova¹, IS Moiseev¹, GS Tumyan², AD Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² National Medical Research Center for Oncology after N.N. Blokhin, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 115522

³ MF Vladimirkii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

⁴ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

⁵ Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

⁶ Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Пациенты с резистентными и рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р В-НХЛ), не являющиеся кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), имеют крайне неблагоприятный прогноз. Результаты химиотерапии остаются неудовлетворительными, и медиана общей выживаемости у данной группы пациентов не превышает 6,3 мес. Появление новых методов таргетной и иммунотерапии может улучшить результаты терапии р/р В-НХЛ. Полатузумаб ведотин представляет

собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из гуманизованного моноклонального антитела против CD79b и антимиотического агента, монометилаурицидина Е (ММАЕ). Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который является критическим компонентом сигнального пути рецептора В-клеток. Белок CD79b экспрессируется на всех нормальных В-лимфоцитах и на большинстве зрелых опухолевых В-клетках, в связи с этим применение полатузумаба ведотина не требует предварительного тестирова-

ния или молекулярных исследований, т. к. мишень CD79b широко распространена. В опубликованных исследованиях полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с р/р диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цель. Оценить эффективность Pola-BR в реальной клинической практике нескольких гематологических центров РФ у пациентов с р/р В-НХЛ, в т. ч. у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) и медиастинальной лимфомой серой зоны (МЛСЗ).

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 42 пациента с р/р В-НХЛ из 6 гематологических центров РФ с диагнозами: ДВКЛ — 32 (76 %) пациента, ПМВКЛ — 9 (22 %) пациентов, МЛСЗ — 1 (2 %) пациент. Медиана возраста составила 42 года (диапазон 18–69 лет). Медиана количества линий предшествующей терапии — 3 линии (диапазон 2–10). Большинство пациентов 74 % ($n = 31$) имели первично-резистентное течение лимфомы. 7 (17 %) больным была проведена аутоТГСК, 2 (1 %) — аллоТГСК и 4 (10 %) пациентам — анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия до начала Pola-BR. Стадия III–IV была у 33 (79 %) пациентов, ECOG ≥ 2 у 16 (38 %) больных, массивное опухолевое образование (bulky) у 13 (31 %). Пациенты получали терапию по схеме Pola-BR: бендамустин 90 мг/м² в дни 1 и 2, ритуксимаб 375 мг/м² в день 1 и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в день 1 каждого 21-дневного цикла. Ответ на терапию Pola-BR оценивался с помощью КТ или ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014. Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа, вторичными — общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и безопасность. Анализ ОВ и ВБП проводили по методу Каплана—Мейера, используя логранговый тест для оценки достоверности различий, статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего контакта, ВБП — от даты начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива или смерти по любой причине и цензурировали датой последнего контакта. Для сравнения количественных данных использовался тест Манна—Уитни. Для анализа данных использовалось открытое программное обеспечение R версии 4.0.2.

Результаты. Объективный ответ на терапию был констатирован у 26 (62 %) пациентов: полный — у 19 (45 %), частичный — у 7 (17 %) пациентов. Стабилизация как лучший ответ на терапию была

зарегистрирована у 3 (7 %) пациентов, у 13 (31 %) больных отмечалось прогрессирование заболевания. Общий ответ был достигнут у 19 (59 %) из 32 пациентов с диагнозом ДВКЛ (полный ответ 47 %), у 6 (67 %) из 9 пациентов с ПМВКЛ (полный ответ 33 %) и у 1 (100 %) пациента с МЛСЗ ($p = 0,9$). У пациентов с GCB-подтипом ДВКЛ общий ответ составил 42 % (полный ответ 20 %), с non-GCB-подтипом общий ответ — 68 % (полный ответ 62 %) ($p = 0,15$). Анализ факторов, влияющих на частоту общего ответа, выявил статистически значимые различия у пациентов с ECOG 0–1 по сравнению с теми, у кого был ECOG 2–3: общий ответ 82 % (полный ответ — 68 %) vs 35 % (полный ответ 24 %), $p = 0,003$. Также в нашем исследовании было продемонстрировано, что наличие или отсутствие bulky влияло на частоту достижения общего ответа — 18 % (полный ответ 8 %) vs 80 % (полный ответ 64 %), $p = 0,001$. В данном исследовании не было получено статистически значимых различий частоты общего ответа при первичной химиорезистентности против рецидивов ($p = 0,3$) и при проведении Pola-BR в третьей линии терапии по сравнению с четвертой и более линиями терапии ($p = 0,6$). Стоит отметить, что у 2 (50 %) пациентов, которые в анамнезе имели неудачу CAR-T-терапии, и у 7 (88 %) пациентов с рецидивом после ауто- или аллоТГСК был достигнут полный ответ. Медиана длительности ответа составила 12,4 мес. (диапазон 2,4–32 мес.), у 11 из 19 пациентов, у которых был достигнут полный ответ, длительность ответа была более 12 мес. (диапазон 12–32 мес.), в т. ч. у одного пациента, который получил Pola-BR после неудачи CAR-T-терапии, длительность ответа составила 32 мес. В качестве консолидации достигнутого полного ответа 2 (5 %) из 19 пациентов получили аутоТГСК, у 8 (19 %) больных в анамнезе уже была предшествующая ауто- или аллоТГСК, остальным пациентам трансплантация не была выполнена ввиду возраста, коморбидного статуса, отсутствия донора или отказа пациента от проведения ТГСК. 2-летняя ОВ составила 46 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 27–63 %), медиана ОВ — 20,1 мес.; 2-летняя ВБП составила 28 % (95% ДИ 13–44 %), медиана ВБП — 7,3 мес. В группе пациентов, которые достигли общего ответа, 2-летняя ОВ и ВБП составили 71 % (95% ДИ 46–86 %) и 46 % (95% ДИ 22–66 %) соответственно.

Нежелательные явления III–IV степени включали в себя анемию (10 %), нейтропению (38 %) и тромбоцитопению (7 %), у 5 % пациентов была фебрильная нейтропения, случаев периферической нейропатии III–IV степени не наблюдалось.

Заключение. Применение Pola-BR в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность, сопоставимую с опубликованными литературными данными, и приемлемый профиль токсичности, что позволяет рассматривать данную схему как перспективный метод иммунотерапии пациентов с р/р В-НХЛ.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, полатузумаб ведотин.

Взаимосвязь экспрессии протеина P14ARF с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, С.В. Самарина

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

+79097189069

marisarpova@mail.ru

Association of P14ARF protein expression with the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

MV Sarpova, EV Vaneeva, DA Dyakonov, VA Rosin, SV Samarina

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Сигнальный путь p14ARF-Hdm2-p53, направленный на супрессию опухолевого роста, сдерживание клональной пролиферации и поддержание стабильности генома, инактивируется при большинстве злокачественных новообразований человека. Одним из его участников является протеин p14ARF, закодированный в структуре локуса CDKN2A хромосомного региона 9p21, который регулирует остановку клеточного цикла и/или апоптоз как p53-зависимым, так и независимыми путями. В частности, p14ARF способен изолировать онкобелок HDM2, тем самым препятствуя деградации фактора транскрипции p53, который запускает экспрессию многих индукторов апоптоза и ингибиторов клеточного цикла. В норме уровень белка p14ARF поддерживается на низком уровне. При опухолевой трансформации внутриклеточный уровень протеина p14ARF увеличивается для стабилизации p53. Гомозиготные делеции 9p21, приводящие к инактивации белковых продуктов, в т. ч. p14ARF, часто встречаются у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и, по мнению ряда зарубежных авторов, связаны с неблагоприятным течением заболевания [1]. Некоторые исследователи предполагают, что белок помимо тумор-супрессорной функции обладает проонкогенными свойствами [2–4]. По данным Sánchez-Aguilera A. et al., сверхэкспрессия p14ARF выявлена в 22 % случаев агрессивных В-клеточных лимфом при отсутствии aberrаций соответствующего гена и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболеваний [2]. Сведений о прогностическом значении протеина p14ARF при ДВККЛ недостаточно.

Цель. Определить взаимосвязь экспрессии протеина p14ARF с выживаемостью больных ДВККЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 104 пациента (медиана возраста 59 лет, Q1–Q3 49–67 лет) с впервые установленной ДВККЛ, про-

ходивших лечение в клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Все больные получали первую линию терапии по схеме R-CHOP. Для исследования использованы биопсийные образцы опухолевой ткани (парафиновые блоки), из которых приготовлены гистологические срезы по общепринятому способу. Для идентификации неоплазированных элементов, положительных к моноклональному антителу p14ARF, использовался иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования. Оценку препаратов осуществляли с применением микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного камерой для получения цифровых изображений препаратов. Подсчет относительного количества клеток, экспрессирующих p14ARF, проводили с помощью морфометрического метода согласно патенту [5]. Статистическую обработку данных выполняли, используя программное обеспечение STADIA. Общую (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Различия между показателями выживаемости выявляли с применением логрангового теста. Риск наступления события вычисляли с помощью регрессионного анализа Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Опухолевые клетки, позитивные к антителу p14ARF, обнаружены у 84,6 % (88/104) пациентов. У 15,4 % (16/104) обследованных экспрессия маркера отсутствовала. Относительное количество позитивных клеток варьировало в диапазоне от 0 до 96 %, медиана — 76 % (Q1–Q3 22–84). С помощью ROC-анализа вычислен пороговый уровень p14ARF-положительных кариоцитов, равный 65 % (AUC = 0,687 ± 0,057, 95% ДИ 0,575–0,800; чувствительность — 79 %, специфичность — 53 %). Высокий показатель p14ARF (> 65 %) опре-

делен у 60,6 % (63/104) больных ДВККЛ. В 39,4 % (41/104) случаев доля позитивных клеток была ниже порогового уровня. Пятилетняя ОВ статистически значимо ниже у пациентов с количеством p14ARF \geq 65 % опухолевых клеток по сравнению с таковым показателем больных, имевших подпороговый уровень белка: 54,0 vs 80,5 % соответственно (медиана не достигнута; $p = 0,011$). Риск летального исхода в 2,6 раза выше у обследованных с высокой экспрессией p14ARF, чем у пациентов с низкой экспрессией (ОР 2,64; 95% ДИ 1,21–5,78). Пятилетняя ВБП ниже у пациентов с долей p14ARF-позитивных клеток \geq 65 %, чем у больных с подпороговым значением маркера: 44,4 % (медиана 24 мес.) vs 75,6 % (медиана не достигнута; $p = 0,004$). Риск прогрессии заболевания в 2,7 раза выше при количестве p14ARF-экспрессирующих клеток, превышающем пороговый уровень (ОР 2,67, 95% ДИ 1,32–5,40).

Заключение. Количество p14ARF-позитивных опухолевых клеток не менее 65 % ассоциировано с низкими ОВ и ВБП пациентов с ДВККЛ. Риск прогрессии заболевания и летального исхода более чем в 2 раза выше у больных с высокой экспрессией p14ARF, чем

у обследованных с низкими показателями исследованного маркера.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, P14ARF.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jardin F, Jais JP, Molina TJ, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with CDKN2A deletion have a distinct gene expression signature and a poor prognosis under R-CHOP treatment: a GELA study. *Blood*. 2010;116(7):1092–104. doi: 10.1182/blood-2009-10-247122.
2. Sánchez-Aguilera A, Sánchez-Beato M, García JF, et al. P14ARF nuclear overexpression in aggressive B-cell lymphomas is a sensor of malfunction of the common tumor suppressor pathways. *Blood*. 2002;99(4):1411–1418. doi: 10.1182/blood.v99.4.1411.
3. Humbey O, Pimkina J, Zilfou JT, et al. The ARF tumor suppressor can promote the progression of some tumors. *Cancer Res*. 2008;68(23):9608–13. doi: 10.1158/0008-5472.
4. Fontana R, Guidone D, Sangermano F, et al. PKC Dependent p14ARF Phosphorylation on Threonine 8 Drives Cell Proliferation. *Sci Rep*. 2018;8(1):7056. doi: 10.1038/s41598-018-25496-4.
5. Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В. и др. Способ морфометрического прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию p14ARF-позитивных опухолевых клеток в лимфатических узлах. Патент № 2785907/14.12.22. [Sarpova M.V., Dyakonov D.A., Vaneeva E.V. et al. A method for morphometric prediction of the course of diffuse large B-cell lymphoma based on the content of p14ARF-positive tumor cells in the lymph nodes. Patent No. 2785907/14.12.22. (In Russ)].

Прогностические факторы течения хронического лимфоцитарного лейкоза при наличии трисомии 12-й хромосомы

Т.В. Лебедева, О.М. Морозова, Т.М. Талако, В.В. Смольникова, А.В. Бакун, А.М. Мукадесова, Н.Ф. Миланович

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», ул. Семашко, д. 8, Минск, Республика Беларусь, 220045

+375296290514

tanya_talako@mail.ru

Prognostic factors for chronic lymphocytic leukemia in the presence of trisomy 12 chromosomes

TV Lebedeva, OM Morozova, TM Talako, VV Smolnikova, AV Bakun, AM Mukadesova, NF Milanovich

Minsk Applied Research Center for Surgery, Transplantation, and Hematology, 8 Semashko ul., Republic of Belarus, 220045

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) характеризуется гетерогенной клинической картиной. Большинство пациентов на момент постановки диагноза имеют раннюю стадию заболевания и не требуют лечения, однако в дальнейшем наблюдается прогрессия заболевания. Идентификация прогностических факторов прогрессии ХЛЛ особенно важна и является областью активных исследований в настоящее время.

Цель. Определить факторы прогноза течения заболевания при наличии трисомии 12-й хромосомы у пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 115 пациентов с ХЛЛ, находившихся на лечении в гематологическом отделении ГУ МНПЦ ХТГ в период с 2018 по 2019 г.: 49 женщин и 66 мужчин. Медиана возраста пациентов составила 56,5 года (диапазон

28,1–77,0 лет): среди женщин — 57,8 года (диапазон 31,92–76,8 года), среди мужчин — 54,3 года (диапазон 28,1–77,0 лет). Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (Becton Dickinson, USA) с применением моноклональных антител: CD45, CD19, CD14, CD21, CD23, CD5, CD20, CD43, CD38, ZAP70, CD200, CD10, CD81, CD35, CD79b, CD25, CD11c, CD24, kappa, lambda, CD49d. Присутствие трисомии 12-й хромосомы, del 11q (ATM), del 13q, del 17p (TP53) выявляли методом флуоресцентной *in situ* гибридизации с использованием соответствующих ДНК-проб (Abbot Molecular, США). Всем пациентам выполняли общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Статистическая обработка проведена с помощью пакета STATISTICA (Version 10, StatSoft Inc.). Параметры с распределением, отличным от нормального, представлены медианой с 25% и 75% квартилями. Для анализа применены методы непараметрической статистики: U-тест Манна—Уитни, тест Kruskal—Wallis. Оценка взаимосвязи двух количественных переменных выполнена методом ранговой корреляции по Спирмену (R). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки влияния иммунофенотипического и цитогенетического профиля опухоли на время от постановки диагноза до начала терапии построены кривые Каплана—Мейера.

Результаты. В соответствии с обнаруженными цитогенетическими aberrациями пациенты с впервые диагностированным ХЛЛ распределились следующим образом:

- без цитогенетических aberrаций ($n = 42$; 36,5 %);
- изолированная del 13q, включая моносомию 13-й хромосомы ($n = 25$; 21,7 %);
- изолированная del 11q ($n = 13$; 11,3 %);
- трисомия 12-й хромосомы ($n = 10$; 8,7 %);
- del 17p, включая моносомию 17-й хромосомы ($n = 5$; 4,3 %);
- комплексный aberrантный кариотип (одновременное наличие ≥ 2 хромосомных аномалий) ($n = 20$; 17,4 %).

В 17,4 % случаев отмечено сочетание делеции 13q14 с делецией гена ATM (11q22–q23) и гена p53. Наличие трисомии 12-й хромосомы у пациентов с ХЛЛ относят к фактору промежуточного риска. Изучение именно этой группы пациентов представилось нам интересным ввиду отсутствия четких рекомендаций по ведению таких пациентов. Среди указанных больных мы провели анализ экспрессии иммунофенотипических маркеров опухолевого клонна, а также оценили их влияние на время от постановки диагноза до начала терапии.

Нами выявлено, что опухолевые клетки с трисомией 12-й хромосомы характеризовались атипич-

ным иммунофенотипом: гиперэкспрессией CD20 ($p = 0,003$), CD79b ($p = 0,0009$), CD81 ($p = 0,030$), CD27 ($p = 0,040$), а также снижением уровня экспрессии CD43 ($p = 0,009$) и CD23 ($p = 0,0001$) по сравнению с пациентами без трисомии 12 (за исключением группы пациентов с факторами высокого риска: del 11q, del 17p, одновременное наличие ≥ 3 хромосомных аномалий). Среди пациентов с уровнем экспрессии CD23 > 70 % медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 35 мес., что значимо ($p = 0,017$) больше, чем в группе со сниженной экспрессией CD23 (≤ 70 %), со значением медианы 4 мес. Снижение экспрессии CD23 описано для пациентов с продвинутыми стадиями ХЛЛ и коррелирует с высокой степенью инфильтрации костного мозга клональными лимфоцитами [1]. Очевидно, потеря экспрессии CD23 (ниже 25% квартиля) на мембране клональных В-лимфоцитов вызывает прогрессию заболевания, что сокращает сроки до начала терапии при ХЛЛ.

Выявленная нами гиперэкспрессия антигена CD20 характеризовалась не только высоким процентом (> 95 %), но и высокой плотностью рецептора на клеточной мембране, что представляется важным аспектом для выбора тактики дальнейшего лечения.

В нашей работе медиана времени до начала терапии среди пациентов с трисомией 12-й хромосомы была значимо меньше, чем у пациентов без нее (за исключением группы пациентов с факторами высокого риска): 36 и 54 мес. соответственно ($p = 0,046$), что также было показано в других исследованиях [2]. Авторами описана более высокая частота выявления мутаций KRAS/NRAS/BRAF у пациентов с трисомией 12-й хромосомы, что было ассоциировано с укорочением длительности выживаемости без лечения [3].

Согласно литературным данным, у пациентов с трисомией 12 реже обнаруживается мутация TP53, что частично объясняет более доброкачественное течение заболевания в этом случае. В то же время есть сообщения о том, что мутация NOTCH-1 может быть выявлена у 30–40 % пациентов с трисомией 12, особенно при отсутствии мутации генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов, что связано с более низкой общей выживаемостью [4].

Заключение. Пациенты с впервые выявленным ХЛЛ с наличием трисомии 12-й хромосомы требуют тщательного наблюдения гематолога. Кроме цитогенетических маркеров важно оценивать иммунофенотипические характеристики опухоли. При отсутствии возможности определения мутационного статуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов цитогенетические и иммунофенотипические маркеры служат важными факторами прогноза течения ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, трисомия 12, факторы прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vosoughi T, Bagheri M, Hosseinzadeh M, et al. CD markers variations in chronic lymphocytic leukemia: New insights into prognosis. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19420–39. doi:10.1002/jcp.28724

2. Hu B, Patel KP, Chen HC, et al. Association of gene mutations with time-to-first treatment in 384 treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2019;187(3):307–18. doi:10.1111/bjh.16042.

3. Vendramini E, Bomben R, Pozzo F, et al. KRAS, NRAS, and BRAF mutations are highly enriched in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia and are associated with shorter treatment-free survival. *Leukemia.* 2019; 33:2111–15. doi: 10.1038/s41375-019-0444-6.

4. Balatti V, Lerner S, Rizzotto L, et al. Trisomy 12 CLLs progress through NOTCH1 mutations. *Leukemia.* 2013;27:740–3. doi: 10.1038/leu.2012.239.

Логистическая регрессионная модель как дополнительный математический метод прогнозирования течения заболевания у пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой

**Н.А. Степанов¹, Д.А. Стоян¹, А.А. Шевелёва¹, Боровлёва А.В.¹,
Ю.В. Батухтина^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Э.В. Семенов^{1,2}**

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», ул. 1-я Смоленская, д. 16, Красноярск, Российская Федерация, 660133

+79964280276 kolyaghost123@gmail.com

Logistic regression model as an additional mathematical method for predicting the course of the disease in patients with diflofenac

NA Stepanov¹, DA Stoyan¹, AA Shevelyova¹, YV Batuhina^{1,2}, RA Zukov^{1,2}, EV Semenov^{1,2}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

² Krasnoyarsk Krai Clinical Oncjlogy Dispensary Named after A.I. Kryzhanovsky, 16, 1-ya Smolenskaya ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660133

Введение. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее распространенная форма лимфомы. К существенному улучшению результатов лечения привело добавление ритуксимаба, моноклонального антитела против CD20, к схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон). При этом большинство людей (в зависимости от прогностических факторов) полностью излечимы с помощью ритуксимаба плюс СНОР (R-СНОР), однако примерно у 40 % пациентов заболевание рефрактерно к этому лечению или возникает рецидив после первоначального ответа [1].

Диагностика крупноклеточных В-клеточных лимфом основывается на детальном исследовании опухолевой ткани. В дополнение к морфологическим характеристикам точная классификация лимфомы требует специальных тестов, включая иммуногистохимию, проточную цитометрию, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и молекулярное тести-

рование [2]. У пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ имеется большая неоднородность в выживаемости без прогрессирования (ВБП). Для лучшей стратификации пациентов по риску и выбору терапевтических стратегий в 1993 г. был разработан Международный прогностический индекс (IPI), который определяет четыре четкие прогностические группы пациентов с ДВКЛ. Особо значимо выделение групп высокого и низкого риска, существенно различающихся по клиническому исходу и безрецидивной выживаемости. Однако остается необходимость в разработке прогностических систем оценки для лучшей стратификации риска пациентов и отбора тех, кто больше всего нуждается в новых методах лечения [3]. Применение методов машинного обучения в рамках прогнозирования течения и исхода заболевания представляется высокоперспективным направлением. Использование прогностических моделей в клинической практике в качестве системы поддержки принятия решений (СППР) поможет

мультидисциплинарной команде специалистов выбрать оптимальную тактику лечения.

Цель. На основе ретроспективных данных КГБУЗ ККОД им А.И. Крыжановского оценить возможность применения данных иммуногистохимического и цитогенетического исследований, а также времени от постановки диагноза до начала терапии в качестве факторов прогноза эффективности лечения ДВКЛ (NOS) путем построения прогностической модели на основе ретроспективных данных.

Материалы и методы. При сборе необходимых данных использовалась информация из первичной медицинской документации в период с 2019 по 2021 г. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». По итогам отбора в исследование были включены 84 пациента с диагнозом ДВКЛ (NOS) в возрасте от 16 до 94 лет (медиана возраста — 59 лет), из них 45 (53,6 %) мужчин и 39 (46,4 %) женщин, о которых была известна информация о результатах иммуногистохимического и цитогенетического исследований, наличии/отсутствии симптомов опухолевой интоксикации, времени от постановки диагноза до начала лечения.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводилась лекарственная терапия по схеме R-СНОР. Неполный ответ после первой линии терапии по схеме R-СНОР отмечался у 43 (51,2 %) из 84 пациентов.

Для реализации модели была использована бинариальная логистическая регрессия. Данный метод представляет собой алгоритм классификации в машинном обучении и используется для прогнозирования вероятности категориальной переменной отклика (зависимой переменной). При использовании логистической регрессии пространство исходных значений переменной отклика делится на две и более (в случае множественной) области, которые чаще всего обозначаются 1 (событие произошло) и 0 (событие отсутствует). В ходе работы модели исходным данным присваивается вероятность, на основе которой они попадают в один из определенных классов.

В нашем исследовании переменной отклика был исход ДВКЛ через год наблюдений, где 1 — полный ответ на терапию, 0 — отсутствие полного ответа. Уравнение логистической регрессии в классическом варианте представляет собой натуральный логарифм отношения шансов (logit-функция). Фактическим представлением модели служат коэффициенты регрессии: b_0 — свободный коэффициент и b_i — коэффициент при предикторе (независимой переменной x_i), которые являются отражением того, насколько каждый предиктор влияет на итоговый результат прогнозирования.

Результаты и обсуждение. По результатам моделирования общая точность логистической регрессионной модели составила 76,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,786. Данные значения общей точности и AUC соответствуют модели приемлемого качества, и мы предполагаем, что с расширением набора данных значение ROC AUC превысит 0,8. Логистическая регрессионная модель точно предсказала 13 из 17 результатов на тестовом наборе данных. Чувствительность составила 100 %, специфичность данной модели равна 57,1 %.

В соответствии с полученными коэффициентами логистической регрессии на вероятность рецидива заболевания статистически значимо оказывает влияние наличие мутаций генов *c-MYC* и *MUM1*, коэффициенты логистической регрессии которых равны $-1,028$ ($p < 0,05$) и $-0,789$ ($p < 0,05$) соответственно. Рассчитав экспоненту данных коэффициентов, можно получить экспонированное значение шансов (OR), которое позволяет сделать вывод о том, что наличие перестройки в гене *c-MYC* и мутации *MUM1* уменьшают вероятность полного ответа на применяемую терапию в 2,79 и 2,2 раза соответственно. Статистическая значимость не была достигнута у следующих категорий: наличие опухолевой интоксикации ($b = 0,317$, $p > 0,05$, OR 1,37), мутация *BCL-6* ($b = -0,237$, $p > 0,05$, OR 0,79), длительное ожидание начала лечения (2 и более месяцев до начала лекарственной терапии ($b = -0,01$, $p > 0,05$, OR 0,99).

Влияние времени до начала терапии на прогноз больных с агрессивными лимфомами сложно переоценить, что доказано многими авторитетными исследованиями. Olszewski AJ et al., рассматривая связь вышеописанного параметра с общей выживаемостью (ОВ) при агрессивных видах лимфом, установили, что у пациентов с ДВКЛ с началом терапии до 7 дней 3-летняя ОВ статистически достоверно ниже, чем у больных, начавших лечение позже 30 дней [4]. Зависимость между временем до начала лечения и выживаемостью пациентов с ДВКЛ также установили канадские исследователи: ОВ и ВБП статистически достоверно меньше у пациентов, которым терапия начата до 4 нед. и свыше 8 нед. Авторы связывают это с тем, что раннее начало терапии отмечалось у пациентов с агрессивными характеристиками заболевания и более продвинутыми стадиями, а задержка начала лечения приводит к обретению ДВКЛ агрессивных мутаций и появлению химиорезистентности [5].

В то же время полученные нами данные коррелируют с результатами работы группы бразильских исследователей, которая, изучая влияние экспрессии различных белков на продолжительность жизни у людей с ДВКЛ, установила, что экспрессия гена *MUM1* была связана с более низкой выживаемостью, чем при отсутствии экспрессии, а наличие гена *BCL-6* никак не влияло на продолжительность жизни пациентов [6].

Заключение. Согласно результатам, полученным в ходе исследования и реализации модели, можно сделать вывод о том, что использование метода логистической регрессии и иммуногистохимического и цитогенетического исследований, а также времени от постановки диагноза до начала терапии в качестве переменных является перспективным в прогнозировании течения заболевания пациентов с ДВКЛ. Поскольку полученная модель зависима от числа больных, определена необходимость увеличения выборки пациентов для повышения качества модели и точности анализа.

Машинное обучение в рамках прогнозирования течения и исхода заболевания представляется высокоперспективным направлением. Использование прогностических моделей в клинической практике в качестве СППР поможет мультидисциплинарной команде специалистов выбрать оптимальную тактику лечения.

Ключевые слова: ДВКЛ, логистическая регрессия, прогностические факторы, иммуногистохимическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tilly H, Morschhauser F, Shen LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):351–63. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
2. Shen LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):842–58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
3. S Ruppert A, G Dixon J, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;35(23):2041–48. doi: 10.1182/blood.2019002729.
4. Olszewski AJ, Ollila T, Reagan JL. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *British journal of haematology*. 2018;181(4):495–504. doi: 10.1111/bjh.15224.
5. Hay K, Lee B, Goktepe O, et al. Impact of time from diagnosis to initiation of curative chemotherapy on survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and lymphoma*. 2016;57(2):276–82. doi: 10.3109/10428194.2015.1055480.
6. de Mello CAL, de Andrade VP, de Lima VC, et al. Prognostic impact of MUM1 expression by immunohistochemistry on primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52(8):1495–503. doi:10.3109/10428194.2011.573032.

БИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Повышение эффективности лечения пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток в первой линии лечения

**А.К. Ковязин^{1,2}, Л.В. Филатова^{1,3}, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹,
И.Л. Поляцкин¹, Л.А. Крамынин¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,3}**

¹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195067

+79319762506

akkoviazin@gmail.com

Increasing the efficiency of the treatment of patients with diffuse large cell lymphoma in stage IV using high-dosage chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of treatment

*AK Kovyazin^{1,2}, LV Filatova^{1,3}, IS Zyuzgin¹, AS Artemyeva¹,
IL Polyatskin¹, LA Kramynin¹, TYu Semiglazova^{1,3}*

¹ National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, 68, Leningradskaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³ Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Введение. Повышение эффективности первой линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) остается актуальной клинической задачей онкогематологии. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) в первой линии лечения ДВКЛ слабо изучалась с целью снижения риска развития рецидива и улучшения прогноза. За последние 10 лет было проведено не более 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 2 метаанализа, показавших противоречивые результаты. На настоящий момент нет единого мнения о тактике применения ВДХТ с аутоТГСК в первой линии

у пациентов с ДВКЛ. В NCCN (версия 5.2022) ВДХТ с аутоТГСК в первой линии рассматривается только в рамках РКИ, EBMT (2019) рекомендует как полноценную клиническую опцию, а ASTCT (2020) — как опцию при В-клеточных лимфомах высокой степени злокачественности.

С учетом труднодоступности наиболее современных методик (CAR-T) и препаратов для лечения рецидивов ДВКЛ на территории РФ на настоящий момент есть необходимость изучения ВДХТ с аутоТГСК в первой линии как возможности повышения эффективности лечения и предотвращения рецидивов при ДВКЛ с наиболее неблагоприятным прогнозом.

Цель. Повышение эффективности лечения пациентов с IV стадией ДВКЛ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 105 пациентов в возрасте 18–65 лет с IV стадией ДВКЛ NOS, IPI ≥ 2 , достигших полного (ПО) или частичного ответа (ЧО) после 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ) по схемам R-CHOP/R-DA-EPOCH. Пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 г. В группе ТГСК ($n = 35$) проводилась ВДХТ с аутоТГСК в первой линии. Группа контроля ($n = 70$) находилась под наблюдением после 6 курсов ИХТ, у всех пациентов был достигнут полный ответ. Первичная конечная точка — 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичная конечная точка — 3-летняя общая выживаемость (ОВ).

Для статистического анализа применялась программа Jamovi v1.6.15.0. Цензурирование выживших пациентов проводилось по дате последних достоверных сведений о состоянии пациента. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана—Мейера, анализ различий между группами проводился с помощью логрангового теста. В однофакторном (ОФА) и многофакторном (МФА) анализах производились вычисления отношения рисков для каждой переменной. Для МФА применялся метод множественной регрессии Кокса.

Для оценки значимости во всех методиках применялся двусторонний p -value, результат считался значимым при $p < 0,05$. Вывод о характере достоверности различий формулировался при одинаковых по сути результатах по всему комплексу применявшихся критериев оценки.

Расчет размера выборки проводился на основании частоты рецидивов в группе ВДХТ с аутоТГСК в РКИ, наиболее схожем по дизайну и критериям включения в настоящее исследование (13 %) [1], и

средней частоты рецидивов ДВКЛ после ИХТ в сходных по критериям включения в настоящее исследование группам (40 %) [2]. Допустимый уровень альфа-ошибки составлял 0,05 при статистической мощности в 80 %. При условии компоновки групп ТГСК/контроль 1:2 был достигнут минимально достаточный (32:64, всего 96 пациентов) объем выборки.

Результаты. ВДХТ с аутоТГСК как независимый фактор продемонстрировала преимущество в 3-летней БРВ в ОФА — 91,4 % [95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 82,6–100] vs 71,9 % [95% ДИ 61,9–83,6], $p = 0,023$ (рис. 1, А). В МФА (рис. 2, А) также отмечены лучшие показатели в группе ТГСК (отношение рисков [ОР] 0,25 [95% ДИ 0,07–0,97], $p = 0,035$). Наличие DEL (double expressor lymphoma) оказало негативное влияние на БРВ (ОР 3,87 [95% ДИ 1,61–9,31], $p = 0,003$). Проведение ИХТ по схеме R-DA-EPOCH имело только тенденцию к увеличению БРВ (ОР 0,3 [95% ДИ 0,08–1,06], $p = 0,061$).

В отношении 3-летней ОВ ВДХТ с аутоТГСК в ОФА (рис. 1, Б) также показала себя значимым фактором — 97,1 % [95% ДИ 91,8–100] vs 75,7 % [95% ДИ 66,3–86,5], $p = 0,008$. В МФА (рис. 2, Б) проведение ВДХТ с аутоТГСК в первой линии увеличило время жизни пациентов (ОР 0,2 [95% ДИ 0,04–0,97], $p = 0,046$). Наступление как раннего (ОР 144,4 [95% ДИ 24,2–861,4], $p < 0,001$), так и позднего рецидивов (ОР 20,8 [95% ДИ 4,03–108], $p < 0,001$) значимо ухудшало ОВ. Режим ИХТ не оказал значимого влияния на ОВ (ОР 0,71 [95% ДИ 0,2–2,54], $p = 0,604$).

Наличие DEL в МФА ОВ проявилось, вопреки ожидаемому, положительным влиянием на ОВ (ОР 0,23 [95% ДИ 0,08–0,7], $p = 0,01$), несмотря на результат ОФА (ОР 2,1 [95% ДИ 0,89–5,01], $p = 0,092$) и данные МФА БРВ.

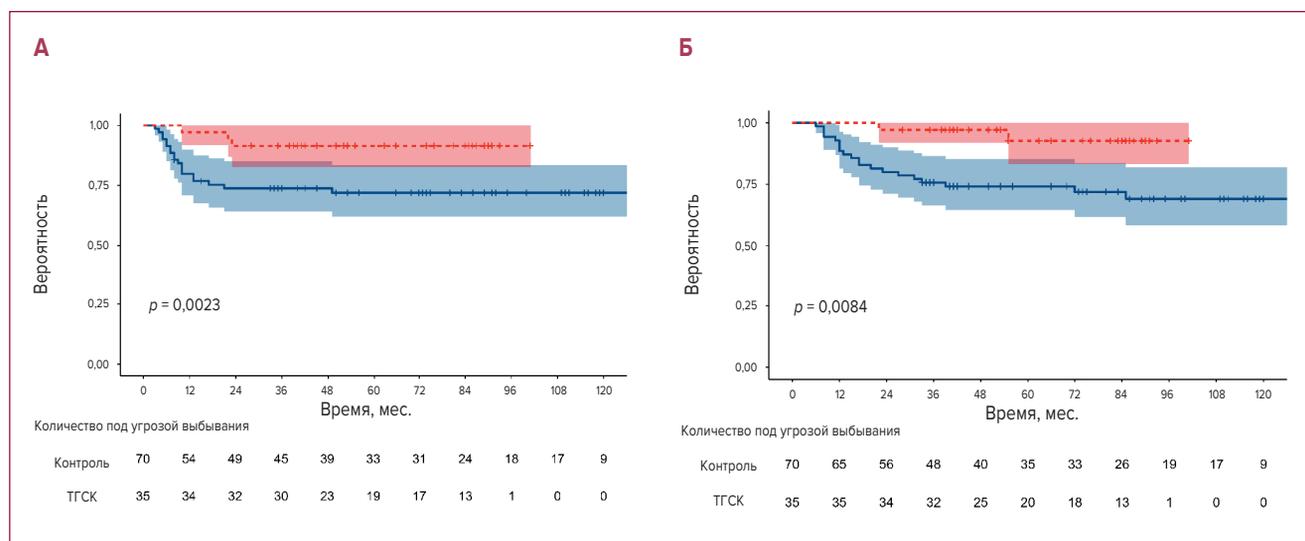


Рис. 1. Однофакторный анализ выживаемости в зависимости от проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой линии ($n = 87$): (А) 3-летняя безрецидивная выживаемость; (Б) 3-летняя общая выживаемость

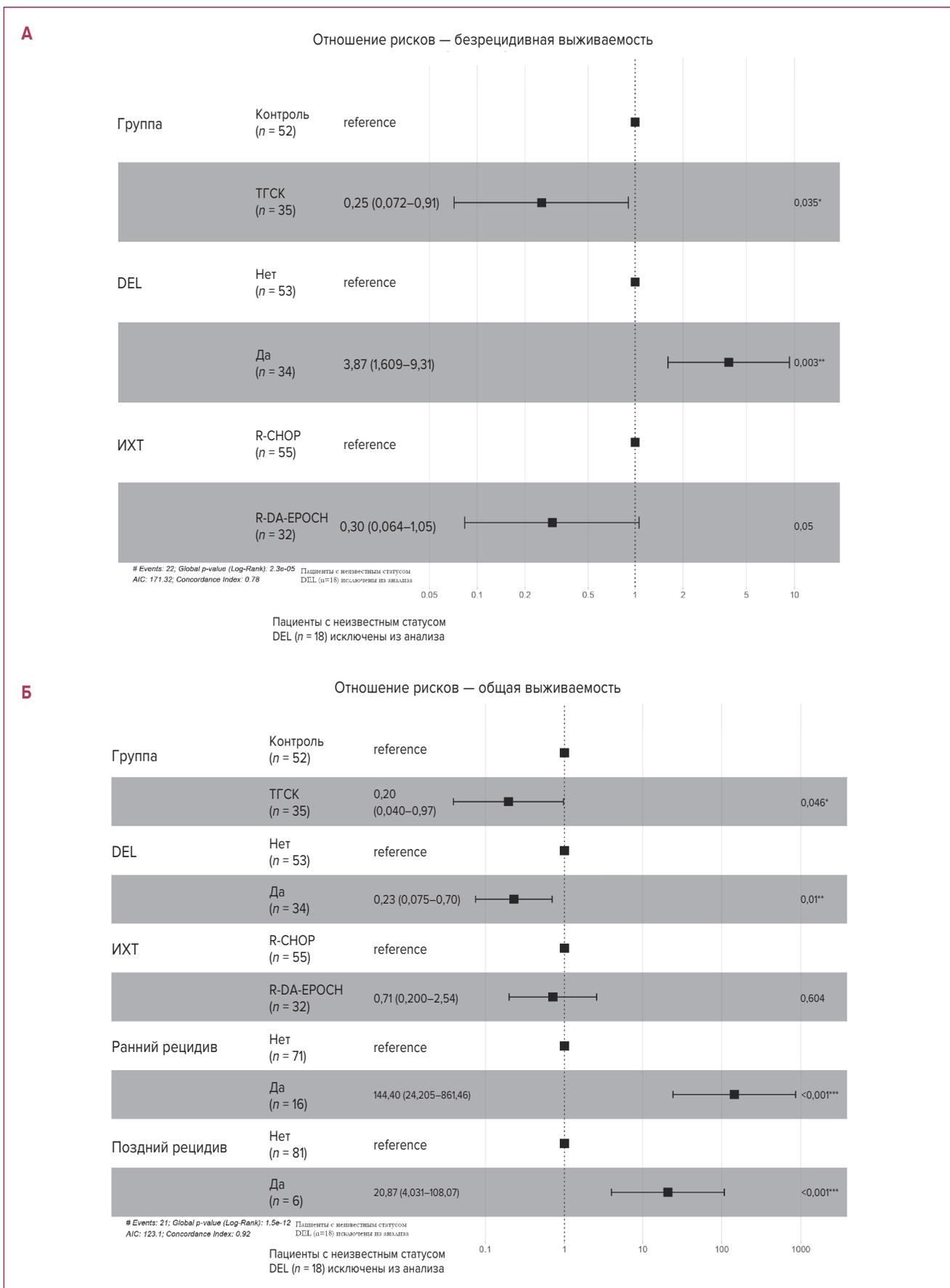


Рис. 2. Многофакторный анализ выживаемости в зависимости от проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в первой линии ($n = 87$): (А) 3-летняя безрецидивная выживаемость; (Б) 3-летняя общая выживаемость

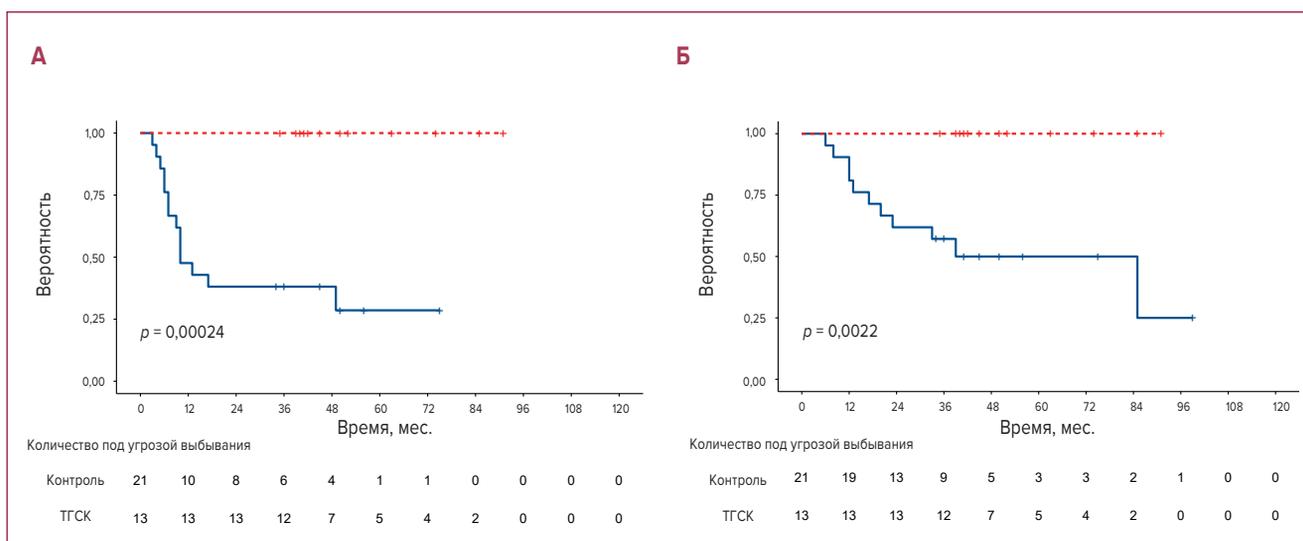


Рис. 3. Анализ выживаемости в зависимости от проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых (ТГСК) клеток в первой линии при наличии DEL ($n = 34$): (А) 3-летняя безрецидивная выживаемость; (Б) 3-летняя общая выживаемость

Для точной оценки характера влияния DEL и исключения статистической ошибки 3-летние БРВ и ОВ были оценены раздельно у пациентов в зависимости от статуса DEL.

У пациентов с DEL группы ТГСК отсутствовали рецидивы (рис. 3, А), 3-летняя БРВ составила 100 % (95% ДИ 100–100) vs 28,6 % (95% ДИ 13–62,7) в группе контроля, $p < 0,001$. Также выраженное позитивное влияние ВДХТ с аутоТГСК в первой линии в подгруппе пациентов с DEL сохранялось и для 3-летней ОВ (рис. 3, Б): не зарегистрировано ни одного случая смерти, 3-летняя ОВ — 100 % (95% ДИ 100–100) в группе ВДХТ vs 57,1 % (95% ДИ 39,5–82,8) в группе контроля, $p = 0,002$.

При отсутствии DEL влияния ВДХТ с аутоТГСК в первой линии на 3-летнюю БРВ (рис. 4, А) не прослеживалось — 86,4 % (95% ДИ 73,2–100) в группе ВДХТ vs 83,5 % (95% ДИ 71,3–97,8) в группе контроля, $p = 0,71$. В отношении 3-летней ОВ (рис. 4, Б) отмечалась только тенденция к повышению в группе ВДХТ — 95,5 % (95% ДИ 87,1–100) vs 77,4 % (95% ДИ 64–93,6) в группе контроля, $p = 0,11$.

Заключение. ВДХТ с аутоТГСК в первой линии показала значимое преимущество в показателях 3-летней БРВ ($p = 0,023$) и ОВ ($p = 0,008$). Наличие DEL оказало выраженное негативное влияние на 3-летнюю БРВ ($p = 0,003$). Выявлена выраженная взаимосвязь эф-

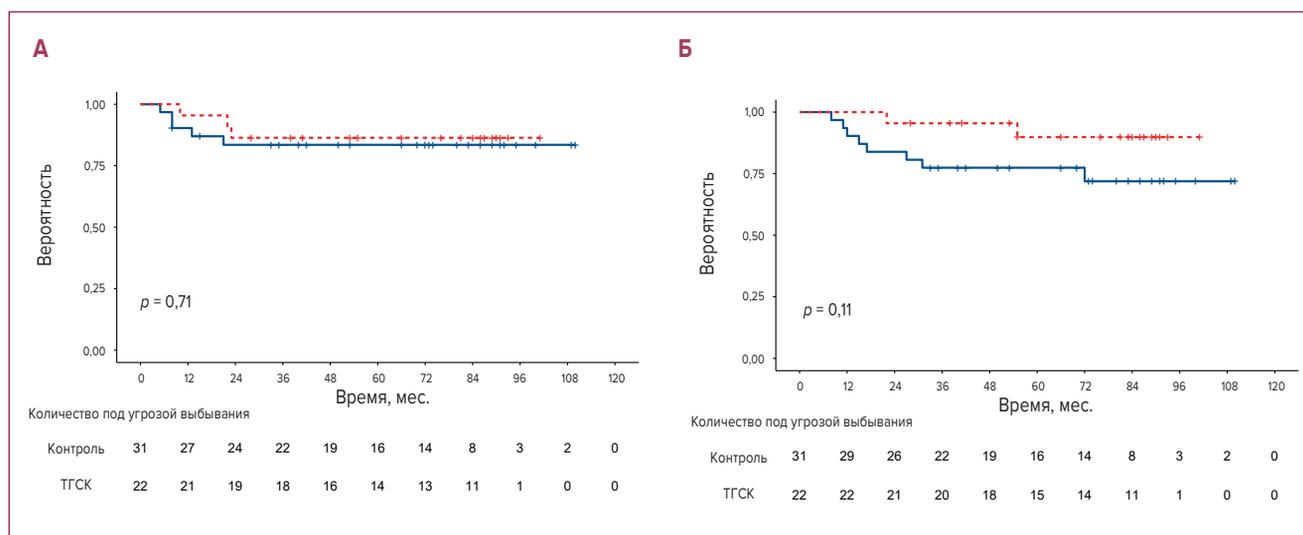


Рис. 4. Анализ выживаемости в зависимости от проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой линии при отсутствии DEL ($n = 53$): (А) 3-летняя безрецидивная выживаемость; (Б) 3-летняя общая выживаемость

фективности ВДХТ с аутоТГСК в первой линии и статуса DEL: в подгруппах с DEL 3-летние ОВ ($p < 0,001$) и БРВ ($p < 0,001$) оказались значимо выше в группе ТГСК.

Таким образом, проведение ВДХТ с аутоТГСК представляется адекватной клинической опцией предотвращения развития рецидивов и повышения эффективности лечения пациентов с IV стадией ДВКЛ в возрасте 18–65 лет, IPI ≥ 2 , в особенности при наличии DEL.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, высокодозная терапия, трансплантация аутологичных стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni A.M, et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphomas. @J. Clin. Oncol. 2016; 34(33):4015–22. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2980.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021;384(9):842–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.

Роль Т-клеточного иммунитета в развитии первично-множественных злокачественных неоплазий

Р.В. Варданян¹, Ю.Ю. Чукурина¹, Т.А. Митина¹, П.А. Зейналова²

¹ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

+79775113051 raisavardanan@gmail.com

The role of T-cell immunity in the development of multiple primary malignant neoplasia

RV Vardanyan¹, YuYu Chuksina¹, TA Mitina¹, PA Zeynalova²

¹ MF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

² FGAO VO «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov», Department of Oncology, Moscow, Kashirskoye shosse, 23

Введение. Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — независимое развитие двух и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток времени. Частота ПМЗН в мире, в зависимости от конкретной нозологии, колеблется в пределах от 2,4 до 17 %. В России частота ПМЗН находится в диапазоне от 7 до 9 %. Несмотря на интерес к проблеме ПМЗН, патогенез этого каскадного процесса не изучен. В этой связи крайне важно исследование функции звеньев противоопухолевого иммунитета человека. На текущий период времени в литературе имеется крайне мало данных, касающихся этой проблемы в аспекте именно ПМЗН. По данным литературы, Т-регуляторные клетки (CD4+CD25+hiCD127–) играют стратегическую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Их функции тесно связаны с развитием широкого спектра патологий, включающих аутоиммунные заболевания и развитие злокачественных новообразований.

Цель. Определить клиничко-прогностическое значение показателей адаптивного Т-клеточного звена иммунитета при ПМЗН у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. В настоящем проспективном когортном исследовании пациенты разделены на две группы: 1-я группа — пациенты с ПМЗН (сочетание 2 и более новообразований — солидных опухолей и неоплазий гемопоэтической и лимфоидной ткани (хронический лимфолейкоз [ХЛЛ])) и 2-я группа сравнения — пациенты с ХЛЛ без наличия иных солидных новообразований. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В исследование включены 22 пациента с верифицированным диагнозом ХЛЛ: 1-я группа состояла из 10 пациентов с зафиксированным рецидивом ХЛЛ в сочетании с ПМЗН, у 2-й группы из 12 пациентов зафиксирован рецидив ХЛЛ без наличия иных солидных неоплазий. Медиана возраста составила 64 года. У всех пациентов оценены анамнестические, клиничко-лабораторные данные, статус заболевания, проанализирована лечебная тактика, определена длительность ответа, а также количество рецидивов. Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов периферической крови (ПК) проводилось методом 6-цветной проточной цитометрии (Vecton Dickinson, США). Количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4,

CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессию активационных и костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах оценивали в пределах гейта CD45+ лимфоцитов; содержание Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+hiCD127-) и Т-лимфоцитов с супрессорной активностью (CD3+CD8+CD28-) оценивали в пределах гейта CD3+ лимфоцитов. В качестве референсных значений были использованы результаты 20 практически здоровых лиц, исследованных по аналогичным показателям.

Результаты. У пациентов с рецидивами ХЛЛ и наличием ПМЗН выявлено существенное снижение содержания популяции Т-лимфоцитов (CD3+) ($p < 0,001$) за счет выраженного снижения как хелперной (CD4+) ($p < 0,001$), так и цитотоксической субпопуляций (CD8+) ($p < 0,001$) лимфоцитов, резкое снижение содержания натуральных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+), по сравнению с группой пациентов, имеющих рецидив ХЛЛ без ПМЗН. Данные нарушения системы клеточного иммунитета в обеих сравниваемых группах пациентов выражены в еще более значительной степени по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Отмечено, что содержание двух популяций Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+hiCD127- и CD3+CD8+CD28- в обеих группах пациентов существенно выше ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно), чем в референсной группе. Не выявлено значимых различий между сравниваемыми группами больных ХЛЛ по содержанию Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+hiCD127-. Напротив, относительное содержание Т-лимфоцитов с супрессорной активностью с фенотипом CD3+CD8+CD28- существенно выше ($p < 0,01$) при сочетанной патологии ХЛЛ с наличием ПМЗН по сравнению с группой больных ХЛЛ без ПМЗН. При достижении ремиссии заболевания в обеих группах пациентов с ХЛЛ, независимо от наличия/отсутствия ПМЗН, выявлена нормализация относительного числа Т-лимфоцитов, Т-цитотоксической и НКТ-субпопуляций лимфоцитов, а также уровня естественных клеток-киллеров (НК) периферической крови.

Однако сохранялось резко выраженным ($p < 0,001$) снижение относительного числа Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+) и увеличение содержания Т-цитотоксической субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD8+) у пациентов с ХЛЛ без наличия ПМЗН даже по сравнению с группой пациентов с сочетанной патологией. Уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+hiCD127- в обеих группах пациентов существенно не отличался от показателей прак-

тически здоровых лиц, однако уровень Т-лимфоцитов с супрессорной активностью (CD3+CD8+CD28-) сохранялся достоверно выше ($p < 0,005$) нормальных показателей в обеих группах пациентов, хотя статистически значимых различий между ними выявлено не было.

Заключение. 1. Наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно усугубляет выраженные нарушения Т-/NK-клеточного иммунитета, характерные для пациентов с изолированным ХЛЛ.

2. Уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+hiCD127- при рецидиве ХЛЛ существенно увеличен по сравнению с нормальными значениями в обеих сравниваемых группах пациентов, но наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно не влияет на его количественные значения.

3. Наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ сопровождается выраженным увеличением уровня Т-лимфоцитов с супрессорной активностью (CD3+CD8+CD28-), как по сравнению с референсными значениями, так и по сравнению с больными ХЛЛ без ПМЗН.

4. Достижение ремиссии заболевания сопровождается резко выраженным снижением относительного числа Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+) и увеличением содержания Т-цитотоксической субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD8+) у пациентов с ХЛЛ без наличия ПМЗН.

5. При достижении ремиссии заболевания не происходит нормализации уровня периферических Т-регуляторных клеток с фенотипом CD3+CD8+CD28-, который сохраняется значительно увеличенным в обеих исследуемых группах пациентов.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, Т-регуляторные клетки, адаптивный Т-клеточный иммунитет, проточная цитометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000172. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
2. Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6799.
3. Wang Y, Jiao F, Yao J, et al. Clinical Features of Multiple Primary Malignant Tumors: A Retrospective Clinical Analysis of 213 Chinese Patients at Two Centers. *Discov Med*. 2021;32(166):65–78.
4. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*. 2017; 27(1):109–18.
5. Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol*. 2016; 28(8): 401–9.

Важные для понимания патогенеза острого миелоидного лейкоза отличия секретомы мультипотентных мезенхимных стромальных клеток больных в дебюте заболевания от такового клеток здоровых доноров

**А.В. Садовская^{1,2}, Н.А. Петинати¹, Н.И. Дризе¹, И.П. Смирнов³, Г.П. Арапиди³,
О.В. Побегуц³, А.Н. Васильева¹, О.А. Алешина¹, Е.Н. Паровичникова¹**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, Российская Федерация, 119991

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина» ФМБА России, ул. Малая Пироговская, д. 1, Москва, Российская Федерация, 119435

+79257031615 sadovskaya.sasha@gmail.com

Differences between the secretomes of multipotent mesenchymal stromal cells of patients at the onset of the disease and those of healthy donors that are important for understanding the acute myeloid leukemia pathogenesis

*AV Sadovskaya^{1,2}, NA Petinati¹, NI Drize¹, IP Smirnov³, GP Arapidi³, OV Pobeguts³,
AN Vasilieva¹, OA Gavrilina¹, EN Parovichnikova¹*

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

² MV Lomonosov Moscow State University, 1, str. 12, Leninskie gory, Moscow, Russian Federation, 119991

³ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, 1,
Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

Введение. Строма костного мозга играет ключевую роль в регуляции кроветворения как в норме, так и в случае гематологических заболеваний, в т. ч. острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Предшественники клеток стромы, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), принимают активное участие во взаимодействии с гемопоэтическими стволовыми клетками, а также регулируют многие физиологические функции костного мозга посредством паракринной секреции. МСК и их секретом рассматриваются в качестве объекта терапии при многих заболеваниях. В секретоме МСК содержатся как растворимые факторы, так и микровезикулы. У больных ОМЛ свойства МСК меняются, что находит отражение и в секретоме этих клеток. Исследование различий секретомов МСК здоровых доноров и больных ОМЛ может помочь в понимании патогенеза ОМЛ и поиске новых подходов к его лечению.

Цель. Проанализировать отличия секретомы МСК больных ОМЛ в дебюте заболевания до начала лечения от секретомы МСК здоровых доноров.

Материалы и методы. Были исследованы секретомы МСК, полученных из костного мозга 13 пациентов с ОМЛ: 3 мужчин, 10 женщин, медиана возраста

38 лет (диапазон 22–64 года); и 21 здорового донора: 10 мужчин, 11 женщин, медиана возраста 35 лет (диапазон 22–59 лет). МСК выделяли из 3–5 мл костного мозга, полученного во время диагностической пункции у больных в дебюте заболевания или эксфузии у доноров после подписания ими информированного согласия. Для получения мононуклеаров костный мозг смешивали с равным объемом среды α MEM, содержащей 0,2 % метилцеллюлозы (1500 cP). После оседания эритроцитов и гранулоцитов через 40 мин отбирали суспензию мононуклеаров и добавляли среду для культивирования. МСК культивировали в среде α MEM с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 50 мг/мл стрептомицина при 37 °С и 5 % CO₂. Для исследования секретомы МСК получали кондиционированную среду. МСК на втором пассаже рассаживали по 4000 клеток на квадратный сантиметр площади дна во флаконы T25 или T175. По достижении конfluence флаконы отмывали 5 раз фосфатным буфером без Ca²⁺/Mg²⁺, затем культивировали 24 ч в среде RPMI-1640 без фенолового красного и антибиотиков. Кондиционированную среду центрифугировали при 400 g и замораживали при –70 °С.

Анализ белков, содержащихся в кондиционированной среде, проводили на масс-спектрометре

Orbitrap Q Exactive HF-X, оборудованном наноэлектроспрейным (nano-ESI) источником и нанопотоковым хроматографом высокого давления (UPLC Ultimate 3000) с обращенно-фазовой колонкой C-18 (100 μm \times 300 mm). Результаты были проанализированы в программе Scaffold 5 (версия 5.1.0) для проверки и мета-анализа. Для характеристики идентифицированных белков использовали онлайн-сервис STRING (string-db.org) и базу данных GO (Gene Ontology).

Результаты. Секретом МСК включал белки, секретируемые в составе везикул и экзосом. Из 2833 проанализированных белков выявлено 685, секреция которых достоверно различалась в МСК больных и здоровых доноров. Из них 162 белка более чем в 2 раза ниже секретируются МСК пациентов по сравнению с МСК доноров, и 54 белка более чем в 2 раза выше секретируются МСК пациентов по сравнению с МСК доноров. Шесть белков секретируются только МСК доноров, и 43 — только МСК больных (табл. 1). Среди белков с пониженным уровнем секреции клетками больных — белки адгезии и организации внеклеточного матрикса, коллагена и актиновых филаментов, что указывает на изменение структуры и функции этих клеток. Пониженная секреция интегринов и большого числа связанных с ними белков говорит о том, что межклеточные взаимодействия также нарушены. Секретом МСК больных содержит существенно меньше белков, секретируемых на поверхности микровезикул, что может косвенно свидетельствовать о том, что эти МСК выделяют меньше микровезикул. Таким образом, нарушена их регуляторная функция, о чем говорит и измененная секреция ростовых факторов, хемокинов и цитокинов,

например пониженная секреция IGF-связывающих белков, CSF1, TGF β . Помимо этого, нарушена и их иммунологическая функция: они секретируют меньше важных компонентов комплемента, C3 и CFH, но в то же время в их секретоме, в отличие от донорских, присутствуют β 2-микроглобулин и HLA-A, C1S и MIF. β 2-микроглобулин и HLA-A — элементы комплекса гистосовместимости I класса, и их секреция может быть связана с провоспалительным опухолевым микроокружением. MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов) представляется как один из ключевых факторов, формирующих проонкогенное микроокружение. Он активируется в ответ на гипоксию и стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов. В настоящее время MIF рассматривается как потенциальная мишень терапевтического воздействия при лейкозе. В секретоме МСК пациентов достоверно повышены уровни белков, секретируемых в ответ на гипоксию, к которым относятся CXCL12, PGC1A, POSTN, PTK2B, PSMA и PSMB. C1S, компонент классического пути активации комплемента, секретируется только МСК больных, притом что секреция эффекторной молекулы комплемента C3 и ингибитора комплемента CFH в них понижена. Это может указывать на то, что комплемент активируется преимущественно по классическому, антитело-зависимому пути. Повышенная секреция CXCL12 МСК больных говорит об усиленном привлечении кроветворных клеток в костный мозг. По данным STRING, CXCL12 образует множество связей с такими молекулами, как CCL2, и компонентами внеклеточного матрикса — эластином, несколькими типами коллагенов, фибронектином, также достоверно выше секретируемые МСК пациентов.

Таблица 1. Белки, дифференциально экспрессированные в мезенхимальных стромальных клетках больных острым миелоидным лейкозом в дебюте заболевания по сравнению с донорами

| | |
|---|---|
| Гены белков, достоверно ниже более чем в 2 раза секретируемых МСК больных по сравнению с донорами | GALNT5, LRP1, HEL-S-72, LAMA4, CFH, AXL, INHBA, ECM1, TPT1, RNH1, ATIIR2, CLTC, DSTN, LAMB1, RPSA, RPLP0, GANAB, ARPC2, PRSS23, BMP1, NID1, SEMA7A, PDLIM1, PCOLCE, LTD, GARS1, OLFML3, SERPINA7, PAM, GNPTG, TUBB, CAPZA1, P3H1, ERP29, FERMT2, VCAM1, ACTR3, YBX1, C3, EIF4A1, MTPN, SERPINE2, FMOD, RPS3, AEBP1, WARS1, EMILIN1, ITIH3, USP5, ADAM9, COL12A1, PTK7, IGFBP2, NACA, TLN1, LOXL2, EHD2, SEPTIN2, LOXL1, SEPTIN9, HEL-S-51, CLIC4, HSPA13, PPP2R1A, CD109, EFEMP2, COMP, PTMS, MAP1B, B4GALT1, CCT4, RPS21, SFPQ, PEPD, HSPG2, SRPX, LOXL3, LTA4H, DDB1, ANXA6, CDC37, FABP5, GAS6, CNN3, MFAP2, PCBP, CSF1, ATP5F1B, NEO1, COPE, ACAN, ARHGAP1, ALCAM, CRK, ATOX1, CA12, ADAM10, PSME2, LTBP1, ITGB, CNTN1, PROS1, EXT1, DAG1, LMAN2, CRIM1, SYNCRIP, ADAMTS7, ADAMTS2, HNRNPA1, LAMB2, PTPRK, CCT5, CSPG4, MAN1A1, ADAMTS1, HINT1, LIMA1, APOH, MVP, SSC5D, EXT2, COPB2, NID2, IPO5, CAVIN1, LTBP3, TGM2, CAPG, NRP1, HMCN1, CNN2, ADAMTSL1, COPB1, KTN1, COL11A1, TGFB1, CCT2, CFL2, AKAP12, TUBA1B, TNC, SEC13, FGB, TWF2, COG1, APLP2, MMP15, SVEP1, FGG, ITGAV, PENK, NDNF |
| Гены белков, достоверно выше более чем в 2 раза секретируемых МСК доноров по сравнению с пациентами | ACTB, ACTBL2, AKR1A1, BASP1, BGN, CALU, CNDP2, CSTB, CTSD, ENO1, FKBP10, FKBP9, FN1, GALNT1, GDI1, GSTO1, HBA2, HLA-DRB1, IGFBP5, KCTD12, LAMP2, LGALS3, MARCKS, MDH2, MMP14, MYL6, NME1, NME2P1, PCLO, PDIA3, PFN1, POSTN, PPIB, PSMA1, PSMB5, RPS27A, RSU1, RTN4, SERPINF1, SSSH, STMN1, TALDO1, TPM1, TPM2, TRAJ56, TSSK4, UBE2V2, YIPF3 |
| Гены белков, секретируемых только МСК доноров | LOXL4, F10, CST6, NCAM1, A1BG |
| Гены белков, секретируемых только МСК пациентов | B2M, CRB2, CHMP1A, SYT7, BCAT1, HAGH, HLA-A, MIF, PTK2B, ARPC5L, DRAP1, APH1A, UBE2I, ANKRD20A8P, PPP1R3F, CHIC2, LOXL2, SRCAP, PPARGC1A, TCTN3, KRT31, C1S, SPOCK1, TPM2, CES1, C8orf82, ELN, ABCG2, SUMO2, NKTR, CAD, GABARAPL2, LAMTOR5, BOD1L1 |
| МСК — мезенхимальные стромальные клетки. | |

Заключение. Сравнение секретомов МСК больных в дебюте ОМЛ и здоровых доноров подтвердил их существенные различия. Достоверно различается секреция 685 белков, в т. ч. участвующих в регуляции иммунного ответа, поддержания стволовых кроветворных клеток и реорганизации внеклеточного матрикса. Таким образом, изменен общий паттерн взаимодействия МСК больных с другими клетками и внеклеточным матриксом. Клетки опухоли адапти-

руют стромальное микроокружение костного мозга под собственные нужды.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018>.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, острый миелоидный лейкоз, секретом.

Генетические aberrации при остром миелоидном лейкозе с T(8;21) и INV(16)

*Т.Н. Рыболовлева, Е.В. Трегубова, А.А. Дубровина,
Е.Л. Назарова, М.В. Сарпова, И.А. Докшина*

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

+79536784491

rybolovleva@niigpk.ru

Genetic aberrations in acute myeloid leukemia with T(8;21) and INV(16)

TN Rybolovleva, EV Tregubova, AA Dubrovina, EL Nazarova, MV Sarpova, IA Dokshina

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — наиболее распространенный вариант острых лейкозов, включающих различные цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии, на основании которых создана стратификация пациентов по группам риска. Подгруппа благоприятного генетического риска CBF-ОМЛ (от *англ.* core binding factor — острый миелоидный лейкоз) составляет около 11 % у взрослых и включает варианты с *inv(16)(p13q22) CBFβ::MYH11* и с транслокацией *t(8;21)(q22;q22) RUNX1::RUNX1T1* [1]. Его развитие связывают с нарушением функционирования факторов транскрипции. Тем не менее даже внутри этой группы риска длительность ремиссии и частота рецидивов имеют значительную вариабельность, что свидетельствует об исходной генетической гетерогенности или клональной эволюции опухолевых клеток. На данный момент считается, что появление таких хромосомных изменений, как *t(8;21)* и *inv(16)*, недостаточно для индуцирования лейкоза [2].

Цель. Оценить наличие дополнительных генетических aberrаций при варианте CBF-ОМЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы костного мозга 176 паци-

ентов с ОМЛ (91 мужчина, 85 женщин). Все больные обследованы и получили лечение в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Медиана возраста составила 56 лет (Q1–Q3 42–65 лет). Выделение геномной РНК осуществляли с использованием набора реагентов Triz reagent RNA Kit (ООО «Иноген», Россия), геномной ДНК — с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФГБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Присутствие химерного онкогена *RUNX1::RUNX1T1* оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов «Онкоскрин-4-1» (ООО «ГеноТехнология, Россия») и детекцией продукта амплификации в полиакриамидном геле. Выявление экспрессии химерного онкогена *CBFβ::MYH11* проводили методом ПЦР в режиме реального времени набором реагентов CBFβ-MYH11A RQ Kit (ООО «Иноген», Россия). Мутации генов *FLT3* и *CEBPA* исследовали методом фрагментного анализа, гена *NRAS* — методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов Real-time-PCR-NRAS-3R (ООО «БиоЛинк», Россия). Уровень экспрессии гена *WT1* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с применением комплекта реагентов WT1 RQ Kit (ООО «Иноген», Россия).

Результаты. Из 176 пациентов у 15 (8,5 %) наблюдались хромосомные перестройки, затрагивающие функционирование факторов транскрипции. Инверсия 16-й хромосомы или t(16;16) выявлены у 8 (4,5 %) наблюдаемых, медиана возраста которых составила 46 лет (Q1–Q3 35,5–59,0 лет). Несмотря на то что inv(16) по франко-американско-британской (FAB) классификации обычно ассоциируется с ОМЛ-М4, по данным литературы, в 20–30 % случаев при морфологическом исследовании костного мозга диагностируются другие FAB-подтипы лейкозов [1]. В представленном исследовании среди пациентов с inv(16) у 4 (50,0 %) обнаружен М4-вариант заболевания, у 2 (25,0 %) — М1, у 1 (12,5 %) — М2, и еще у 1 (12,5 %) пациента морфологический подтип ОМЛ не установлен.

Химерный ген *RUNX1::RUNX1T1*, результат транслокации t(8;21)(q22;q22), обнаружен у 7 (4,0 %) больных, медиана возраста которых составила 57 лет (Q1–Q3 47,5–62,5 года). Все пациенты с t(8;21)(q22;q22), согласно FAB-классификации, имели М2-вариант лейкоза.

Дополнительные цитогенетические аномалии наблюдались у 8 (53,3 %) из 15 пациентов с CBF-ОМЛ. В период постановки диагноза у 3 (20,0 %) больных с inv(16) (*CBFB::MYH11*) выявлены трисомии по хромосомам 8 или 22, у 1 (6,7 %) обследованного обнаружена гиперпloidия. Делеция хромосомного региона 17p13 установлена у 1 (6,7 %) пациента с t(8;21). В рецидиве заболевания у 3 (20,0 %) больных выявлены неблагоприятные прогностические факторы заболевания [3]: делеция 7q36 (у обследованного с *CBFB::MYH11*), делеция 9q22 (у пациента с *RUNX1::RUNX1T1*), комплексный кариотип, в т. ч. с трисомией по хромосоме 4 (у пациента с *RUNX1::RUNX1T1*).

Кроме цитогенетических нарушений в исследуемой группе CBF-ОМЛ в 7 (46,7 %) из 15 случаев на момент диагностики обнаружены мутации генов *NRAS*, *CEBPA*, *FLT3* и гиперэкспрессия гена *WT1*. Мутации гена *NRAS* в 12, 13, 61-м кодонах выявлены у 3 (20,0 %) больных с *RUNX1::RUNX1T1* и 1 (6,7 %) пациента с *CBFB::MYH11*. Изменения в структуре генов семейства RAS считаются одной из важных характеристик CBF-ОМЛ и отражают клональную гетерогенность опухоли. Выявленные аберрации относятся к известным онкогенным событиям, обеспечивающим активацию внутриклеточных сигнальных путей RAS/RAF/MAPK и PI3K/AKT, и, как правило, ассоциированы с плохим прогнозом при солидных опухолях. Влияние изменений

гена *NRAS* на прогноз ОМЛ неоднозначно. Мутации гена *FLT3* обнаружены у 2 (13,3 %) пациентов с *RUNX1::RUNX1T1* и представлены точечной заменой с.2503G>T p.D835Y в тирозинкиназном домене. Данные о влиянии мутации *FLT3-TKD* на прогноз заболевания противоречивы, однако ее выявление актуально в свете текущих исследований терапевтической эффективности ингибиторов тирозинкиназ [4]. Мутации домена TAD2 гена *CEBPA* обнаружены у 2 (13,3 %) наблюдаемых с t(8;21). В литературе не описаны модификации *CEBPA* при CBF-ОМЛ. Возможно, из-за единообразия функциональных свойств белков *CBFB*, *RUNX1* и *CEBPA*, которые служат транскрипционными факторами, аналогичные исследования ранее не проводились. Высокая экспрессия гена *WT1* выявлена у 3 (20,0 %) пациентов с CBF-ОМЛ (2 наблюдаемых с *RUNX1::RUNX1T1* и 1 — с *CBFB::MYH11*), что считается характерным для острой стадии или рецидива заболевания. В представленной работе у обследованных с гиперэкспрессией гена *WT1* наблюдался дебют ОМЛ. Таким образом, группа больных CBF-ОМЛ генетически гетерогенна.

Заключение. У пациентов с CBF-ОМЛ при диагностике представлены различные генетические нарушения. Наиболее часто встречались активирующие мутации генов *NRAS* (20,0 %), *FLT3* (13,3 %), *CEBPA* (13,3 %) и гиперэкспрессия гена *WT1* (20,0 %). На момент рецидива (20 %) выявлены дополнительные цитогенетические нарушения (делеция 7q, трисомия по хромосоме 4 и сложный кариотип).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, t(8;21), Inv(16).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurata K, Yamamoto K, Okazaki Y, et al. Detection of a novel *CBFB-MYH11* fusion transcript in acute myeloid leukemia M1 with inv(16)(p13q22). *Cancer Genetics*. 2020;241:72–6. doi:10.1016/j.cancergen.2019.07.005.
2. Панферова А.В., Гаськова М.В., Зеркаленкова Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика ОМЛ с t(8;21) у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17 (1):9–15. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-1-9-15. [Panfyorova AV, Gaskova MV, Zerkalenkova EA, et al. Molecular characterization of pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17 (1):9–15. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-1-9-15.]
3. Sussmana RT, Manning B, Ackerman D, et al. Interpretative differences of combined cytogenetic and molecular profiling highlights differences between MRC and ELN classifications of AML. *Cancer Genetics*. 2021;256–257: 68–76. doi:10.1016/j.cancergen.2021.04.004.
4. Marensi V, Keshan KR, MacEwan DJ. Pharmacological impact of *FLT3* mutations on receptor activity and responsiveness to tyrosine kinase inhibitors. *Biochemical Pharmacology*. 2021;183 1143–48. doi:10.1016/j.bcp.2020.114348.

Сравнительный анализ кариотипической изменчивости у больных миелодиспластическими синдромами разных возрастных групп

С.С. Рюмин, М.В. Латыпова, Т.Ю. Грачева, И.А. Петрова, Т.Л. Гиндина

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

+79213207728

sergriumin@yandex.ru

Comparative analysis of karyotypic variability in patients with myelodysplastic syndromes from different age groups

SS Riumin, MV Latypova, TYu Gracheva, IA Petrova, TL Gindina

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russia, 197022

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) — группа генетически гетерогенных клональных заболеваний системы крови, для которых характерны цитопения, дисплазия миелоидного ростка костного мозга, неэффективность гемопоэза в связи с активизацией процессов апоптотической гибели гемопоэтических клеток, а также высокая вероятность трансформации заболевания в острый миелоидный лейкоз.

Одним из важных диагностических признаков служит наличие у пациента цитогенетических нарушений. По этой причине классическое цитогенетическое исследование считается «золотым стандартом» при дифференциальной диагностике МДС. Тем не менее все более детальный анализ хромосомных нарушений и углубление наших представлений о структурной эволюции кариотипа при МДС представляет собой актуальную задачу, необходимую как для понимания механизмов патогенеза этого заболевания, так и для стратификации пациентов на прогностические группы при выборе тактики лечения.

Цель. Изучить частоты встречаемости отдельных хромосомных аномалий (ХА) у больных МДС в ассоциации с возрастом пациента.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 922 пациента, проходивших обследование в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2012 по 2022 г., с установленным диагнозом МДС. Среди пациентов было 474 (51,41%) мужчины и 448 (48,59%) женщин, которые были разделены на 5 возрастных групп: «детская» группа — 165 пациентов от 2 мес. до 17 лет (медиана возраста 8 лет); группа «молодых взрослых» — 235 пациентов от 18

до 44 лет (медиана возраста 34 года); группа «взрослых среднего возраста» — 244 пациента от 45 до 59 лет (медиана возраста 54 года); группа «пожилого возраста» — 211 пациентов от 60 до 74 лет (медиана возраста 66 лет); группа «старческого возраста» — 67 пациентов от 75 до 97 лет (медиана возраста 80 лет).

В ходе обследования в Лаборатории цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были проведены: рутинное цитогенетическое исследование с дифференциальным окрашиванием хромосом по GTG-методике, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием коммерческих центромерных и локус-специфичных ДНК-зондов для детекции делеции 5q, моносомии 7-й хромосомы, делеции 7q, трисомии 8-й хромосомы, реаранжировок гена *EVI1*. Для детальной идентификации сложных хромосомных перестроек в комплексных кариотипах на материале 36 пациентов была проведена мультицветная FISH с хромосом-специфичными (mFISH) и бэнд-специфичными (mBand) ДНК-зондами.

Результаты. Среди всех проанализированных наблюдений изменения нормального кариотипа были выявлены у 432 (46,06 %) из 922 пациентов, среди которых у 149 больных МДС был обнаружен патологический клон с комплексным кариотипом (более 3 хромосомных aberrаций на 1 метафазную пластинку).

В группе «детского возраста» ХА были описаны у 69 (41,82 %) из 165 пациентов. Среди некомплексных перестроек значительно преобладали аномалии 7-й хромосомы, обнаруженные в кариотипах 25 (36,23 %) пациентов, причем моносомия 7 была

отмечена в 19 из 25 наблюдений, а делеция 7q — в 4 из 25. По мере снижения частот встречаемости расположились трисомия 21-й (8,7 %) и трисомия 8-й хромосом (5,8 %), дисбаланс половых хромосом (5,8 %), aberrации 11q (4,35 %) и другие. Комплексные кариотипы в группе «детского возраста» были описаны у 20 (28,9 %) из 69 пациентов. Среди них 13 кариотипов были гипердиплоидными, а 7 — псевдодиплоидными. Наибольший вклад в количественные изменения кариотипа внесли трисомии хромосом 21 (19,24 %), 19 (9,62 %) и 8 (9,62 %), а также три- и моносомии хромосомы 7 (7,69 %). Наиболее активно в структурные перестройки вступали 1-я хромосома (17,57 %), 7-я хромосома (6,76 %), плечи 3q (6,76 %) и 11q (6,76 %).

Среди «молодых взрослых» ХА выявлены у 103 (43,83 %) из 235 пациентов. К доминирующим простым aberrациям относились аномалии 7-й хромосомы (24,27 %), а также структурные перестройки хромосом А-группы, на долю которых суммарно приходится 20,38 % ХА, причем половина из них была связана с перестройками 3q (10,57 %). Реже встречались трисомия 8 (6,8 %) и делеция 5q (2,91 %). Комплексные кариотипы в группе «молодых взрослых» встречались чаще, чем в «детской» группе, и были характерны для 37 (35,92 %) из 103 пациентов, среди которых 15 были с псевдодиплоидными, 12 с гиподиплоидными и 10 с гипердиплоидными кариотипами. Чаще других среди количественных перестроек комплексного кариотипа были представлены моносомии хромосом 7 (14,89 %) и 5 (10,64 %), трисомии 19-й хромосомы (8,51 %) и дисомии хромосомы X (8,51 %). Наибольший вклад в структурные изменения кариотипа внесли перестройки хромосом 1 (12,22 %) и 3 (10 %), а также 12q-плеча (7,77 %).

В группе «взрослых среднего возраста» ХА были отмечены у 115 (47,13 %) из 244 пациентов. На примере этой группы виден качественный перелом в частотах встречаемости отдельных ХА. Так, среди простых перестроек впервые доминирующую позицию стала занимать 5-я хромосома, на долю которой пришлось 15,65 % от изолированных аномалий, в т. ч. на изолированную делецию 5q (13,91 %). К другим значимым aberrациям относятся аномалии 7-й хромосомы (12,17 %), трисомия 8-й хромосомы (9,57 %), перестройки 3q (6,09 %), 11q (4,35 %), 1-й (3,48 %) и 2-й (3,48 %) хромосом, делеция 20q (2,61 %). Ком-

плексные кариотипы в этой группе были обнаружены у 42 (36,52 %) из 115 пациентов. При этом впервые начинают превалировать прогностически неблагоприятные гиподиплоидные формы.

В группе «пожилого возраста», так же как и в группе «старческого возраста», выявленный тренд по распределению частот встречаемости отдельных ХА сохраняется и усиливается. Для «пожилых» пациентов цитогенетические нарушения описаны в 103 (48,82 %) из 211 наблюдений, тогда как в «старческой» группе — в 35 (52,24 %) из 67. В частности, некомплексным кариотипам пациентов пожилого возраста соответствуют: делеция 5q (13,59 %), аномалии 7-й хромосомы (8,74 %), трисомия 8-й хромосомы (8,74 %) и делеция 20q (4,85 %). В «старческой группе» на долю делеции 5q приходится уже 25,71 % от общего числа изменений кариотипа, а на трисомию 8-й хромосомы — 11,43 %, в то же время аномалии 7-й хромосомы в этой группе обнаружены не были. Частота встречаемости комплексных кариотипов достигает максимальных значений у «пожилых» пациентов — 43 (41,75 %) из 103, но была значительно меньше в «старческой» возрастной группе — 8 (22,86 %) из 35, что может быть частично связано с малочисленностью последней.

Заключение. Миелодиспластические синдромы — генетически гетерогенные заболевания, при которых частота встречаемости отдельных ХА ассоциирована с возрастом. Представленные данные показывают, что частота встречаемости ХА нарастает с возрастом (от 41,82 % в «детской» группе до 52,24 % в группе «старческого возраста»). С возрастом пациентов меняется также цитогенетический профиль обнаруживаемых нарушений кариотипа. Так, для «детской» возрастной группы в большей степени характерны аномалии хромосом 7, 8 и 21, а также гипердиплоидные комплексные кариотипы, в то время как у пациентов старших возрастов увеличивается процент кариотипов, несущих делеции хромосом 5 и 20, перестройки хромосом 1 и 3, а также комплексные наборы хромосом с гиподиплоидией.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, цитогенетика, хромосомные перестройки, комплексный кариотип, гибридизация *in situ*, многоцветная FISH, многоцветное дифференциальное окрашивание хромосом.

Анализ клональной гетерогенности у пациентов со вторичным острым миелоидным лейкозом на фоне ювенильного миеломоноцитарного лейкоза методом ДНК-секвенирования единичных клеток

**Е.В. Волчков^{1,3}, М.Х. Гуржиханова¹, В.Е. Матвеев¹, А.А. Хозяинова²,
И.В. Ларионова², Д.А. Евсеев¹, А.К. Игнатова¹, М.Е. Меняйло^{2,3}, Д.А. Венёв¹,
Р.С. Воробьев², Ю.В. Ольшанская¹, Е.В. Денисов^{2,3}, М.А. Масчан¹**

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

² НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Кооперативный пер., д. 5, Томск, Российская Федерация, 634009

³ НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

+79197759846

volchcov.egor@yandex.ru

Analysis of clonal heterogeneity in patients with secondary AML developing from JMML by single cell DNA sequencing

EV Volchkov^{1,3}, MKh Gurzhikhanova¹, VE Matveev¹, AA Khozyainova², IV Lariionova², DA Evseev¹, AK Ignatova¹, ME Menyailo^{2,3}, DA Venev¹, RS Vorobyov², YuV Olshanskaya¹, EV Denisov^{2,3}, MA Maschan¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samory Mashela ul., Moscow, Russian Federation, 117997

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativniy per., Tomsk, Russian Federation, 634009

³ Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Peoples' Friendship University of Russia, 6, Mikluho-Maklaya, Moscow, Russian Federation, 117198

Введение. Пациенты с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) имеют неблагоприятный прогноз, особенно в случае трансформации во вторичный острый миелоидный лейкоз (вТОМЛ) [1]. Технология ДНК-секвенирования единичных клеток (scDNA-seq) дает возможность изучать генетическую гетерогенность на уровне индивидуальных клеток, что позволяет выявлять клоны, которые могут быть ответственны за прогрессию заболевания и трансформацию ЮММЛ во вТОМЛ [2, 3].

Цель. Изучить механизмы трансформации ЮММЛ во вТОМЛ с помощью метода scDNA-seq.

Материалы и методы. В исследование было включено 5 пациентов с ЮММЛ (4 мальчика и 1 девочка), у которых на терапии произошла трансформация во вТОМЛ. Диагноз ЮММЛ был установлен согласно рекомендациям 5-й версии классификации ВОЗ [4]. Всем пациентам на этапе диагностики было выполнено массовое секвенирование нового поколения (NGS) образцов костного мозга (КМ) с применением кастомного набора праймеров к миелоид-ассоциированным генам (139 генов) — QIAseq Targeted DNA Custom Panel (Qiagen, Germany) согласно инструкции

производителя. ДНК-библиотеки были отсековированы на приборе Miseq (Illumina, USA) с параметром чтения в 150PE и средней глубиной ×2500. FastQ-файлы были проанализированы с помощью QIAGEN Gene Globe Data Portal. В дальнейшем на этапе трансформации во вТОМЛ (более 25 % бластов в костном мозге) всем пациентам было выполнено scDNAseq образцов КМ (четверым на цельном КМ и одному пациенту на сортированной CD34+-популяции). Пробоподготовка выполнялась на приборе Tapestry (Mission Bio, USA) с использованием Mission Bio Tapestry Single-Cell DNA Myeloid Kit (Mission Bio, USA). Секвенирование проводилось на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, USA) с параметром чтения в 150PE и средней глубиной ×60 на ампликон. Среднее количество проанализированных клеток на образец было 4500 (334–7210). Обработка fastQ-файлов и визуализация результатов выполнялась с помощью программ Tapestry Pipeline и Tapestry Insights (Mission Bio, USA). Биоинформатическая постобработка выполнена с помощью Python 3 с использованием Mission Bio mosaic package v1.8.0.

Результаты. У 2 пациентов на этапе постановки диагноза методом массового NGS выявлены мис-

сенс-мутации в гене *PTPN11* (p.D61Y и p.A72T, VAF = 50 %) (пациенты № 1 и № 2), еще у 2 обнаружены миссенс-мутации в гене *KRAS* (p.G12D и p.G13D, VAF = 50 %) (пациенты № 3 и № 4) и у одного — одновременно мутации в генах *KRAS* и *PTPN11* (p.G13D и p.A72V соответственно) (пациент № 5). Помимо этого, у пациентов № 1–3 была моносомия 7-й хромосомы. ScDNA-seq было выполнено у всех пациентов в момент трансформации во втОМЛ (более 25 % бластных клеток в КМ). Среднее время от дебюта заболевания до трансформации составило 12 мес. (2–31 мес.). У пациентов № 1 и № 2 выявлены популяции опухолевых клеток (88 и 96 % от всех проанализированных клеток соответственно), несущих дополнительную мутацию в гене *SETBP1* (p.D868N). При первичной диагностике данная мутация не была обнаружена. Таким образом, в исследуемых образцах установлены клоны JMML (мутация в гене *PTPN11*), клон втОМЛ (сочетанные мутации в генах *PTPN11/SETBP1*) — 6 и 1,3 % соответственно. Кроме того, был выявлен клон клеток без мутаций. Также у пациента № 1, учитывая наличие моносомии 7-й хромосомы и достаточного количества клеток без выявленных мутаций, биоинформатически был проведен анализ числа копий на основе распределения целевых ампликонов в анализируемых клонах. В результате моносомия 7-й хромосомы была обнаружена исключительно в опухолевых клонах, что исключает предлейкозное/лейкозное происхождение клеток без выявленных мутаций. У пациента № 3 дополнительных мутаций установить не удалось, в то же время у пациента № 4 был обнаружен дополнительный клон клеток, несущих мутацию *KRAS* p.G13A в гомозиготном состоянии (5,3 % от всех клеток). Процент клеток без мутаций был 10 % и 7 % соответственно. У пациента № 5 при scDNA-seq-исследовании был найден клон клеток, несущих сочетанные мутации в генах *PTPN11* и *KRAS* (96 %). В оставшихся клетках мутации обнаружены не были.

Заключение. В ходе настоящей работы мы впервые изучили с помощью технологии scDNA-seq клональную гетерогенность пациентов с ЮММЛ в момент трансформации во втОМЛ. У пациентов № 1 и 2 удалось продемонстрировать эволюцию клона втОМЛ, развившегося в результате вторичной мутации в гене *SETBP1*. У пациентов № 3 и 4 дополнительных мутаций обнаружено не было, за исключением появления клона с гомозиготной мутацией в гене *KRAS*. Трансформация в таком случае может быть объяснена наличием мутаций в генах, не включенных в исследуемую миелоидную панель, или эпигенетическими механизмами. Другая интересная находка — обнаружение клеточных популяций, не несущих исследованные мутации. Нам удалось исключить предлейкозную природу данных клеток у пациента № 1 посредством анализа числа копий, что может говорить о том, что это остаточная популяция «нормального» гемопоэза. Эта находка согласуется с данными недавних исследований [5], показывающих, что взаимодействие опухолевого и «нормального» гемопоэза у пациентов с ЮММЛ сложнее, чем было принято считать, и нуждается в дополнительных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Locatelli F, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005;105(1):410–9
2. Bresolin S, De Filippi P, Vendemini F, et al. Mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the Italian AIEOP study group. *Oncotarget*. 2016;7(20):28914–19.
3. Guess T, Potts C, Bhat P, et al. Distinct Patterns of Clonal Evolution Drive Myelodysplastic Syndrome Progression to Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2022;3(4):316–29.
4. Khoury D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–19.
5. Yan Y, Dong L, Chen C, et al. JMML tumor cells disrupt normal hematopoietic stem cells by imposing inflammatory stress through overproduction of IL-1 β . *Blood Adv*. 2022;6(1):200–6.

Возможности секвенирования ДНК единичных клеток у детей с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

М.Х. Гуржиханова¹, Е.В. Волчков^{1,3}, В.Е. Матвеев¹, А.А. Хозяинова², И.В. Ларионова², Д.А. Евсеев¹, А.К. Игнатова¹, М.Е. Меняйло^{2,3}, Д.А. Венёв¹, Р.С. Воробьев², Ю.В. Ольшанская¹, Е.В. Денисов^{2,3}, М.А. Масчан¹

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

² НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Кооперативный пер., д. 5, Томск, Российская Федерация, 634009

³ НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

+79253217494

medina-gurzhikhanova@yandex.ru

Single cell DNA sequencing in children with juvenile myelomonocytic leukemia

MKh Gurzhikhanova¹, EV Volchkov^{1,3}, VE Matveev¹, AA Khozyainova², IV Larionova², DA Evseev¹, AK Ignatova¹, ME Menyailo^{2,3}, DA Venev¹, RS Vorobyov², YuV Olshanskaya¹, EV Denisov^{2,3}, MA Maschan¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samory Mashela ul., Moscow, Russian Federation, 117997

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativniy per., Tomsk, Russian Federation, 634009

³ Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Peoples' Friendship University of Russia, 6, Mikluho-Maklaya, Moscow, Russian Federation, 117198

Введение. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) у детей отличается агрессивным клиническим течением с необходимостью в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В качестве прогностических маркеров, по данным литературы, можно рассматривать наличие вторичных генетических событий, ответ на проводимую терапию и уровень химеризма после ТГСК [1, 2, 3]. Секвенирование ДНК единичных клеток (scDNA-seq), позволяющее изучать гетерогенность опухоли на уровне отдельных клеток, может быть использовано для решения данных задач.

Цель. Изучить возможности применения scDNA-seq у пациентов с ЮММЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 3 детей (1 мальчик и 2 девочки, средний возраст — 1,5 года (1–3 года)) с ЮММЛ. Диагноз ЮММЛ был установлен согласно рекомендациям 5-й версии классификации ВОЗ [4]. Всем пациентам была проведена первичная генетическая диагностика ЮММЛ с использованием балкового секвенирования нового поколения (NGS) образцов костного мозга (КМ) с применением кастомного набора

праймеров к миелоид-ассоциированным генам (139 генов) — QIAseq Targeted DNA Custom Panel (Qiagen, Germany) согласно инструкции производителя. Секвенирование ДНК-библиотек проводилось на приборе Miseq (Illumina, USA) с параметром чтения в 150PE и средней глубиной ×2500. В дальнейшем на этапе трансформации во вторичный миелоидный лейкоз (вТОМЛ) (более 25% бластов в КМ) нами было проведено scDNA-seq с использованием платформы Tapestry (MissionBio, USA) и миелоидной панели Tapestry Single-Cell DNA Myeloid Kit (MissionBio, USA), включающей 45 генов с 312 ампликонами: двум пациентам на цельном и одному на сортированной CD34+-популяции. Также двум пациентам было проведено scDNA-seq на образцах КМ, полученного в рамках контрольного обследования после ТГСК. Секвенирование проводилось на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, USA) с параметром чтения в 150PE и средней глубиной ×60 на ампликон. Среднее количество проанализированных клеток на образец было 4500 (3369–7210).

Результаты. У пациентов № 1 и № 2 в начальном материале КМ методом массового NGS обнаружены мутации в генах *PTPN11* (p.D868N) и *KRAS*

(p.G13D). В момент трансформации во втОМЛ методом scDNA-seq у пациента № 1 выявлена популяция опухолевых клеток (88 % от всех проанализированных клеток), несущих дополнительную мутацию в гене *SETBP1* (p.D868N). При первичной диагностике данная мутация не была обнаружена. Пациенту была проведена гаплоидентичная ТГСК и в рамках контрольного обследования на +30-е сутки была найдена остаточная опухолевая популяция в объеме 5 %. Исследование методом scDNA-seq также установило клон с SNV в генах *PTPN11* и *SETBP1* (12,8 % клеток), что совпадает с результатами, полученными методом проточной цитометрии. Оставшиеся клетки без патогенных мутаций были разделены на две популяции в зависимости от зиготности выявленных полиморфизмов. Одна популяция клеток (11,5 %) была идентична по анализу зиготности опухолевой, что подтверждает ее происхождение от пациента. Оставшиеся клетки (88,5 %) были донорского происхождения. В результате были оценены уровни минимальной остаточной болезни (МОБ) — 12,5 % и донорского химеризма — 75 %, что было подтверждено результатами STR-анализа. В дальнейшем пациент умер от прогрессии заболевания.

У пациента № 2 на этапе трансформации методом scDNA-seq было обнаружено два клона с гетерозиготной (87 % клеток) и гомозиготной (5,3 %) мутациями *KRAS* с.38G>A, а также популяция WT-клеток (7,7 %). Ребенку была проведена ТГСК. В рамках контрольного обследования на +180-е сутки у пациента отмечался смешанный химеризм по CD34+-клеткам (13,7 % собственных клеток). Используя scDNA-seq, мы генотипировали 6090 клеток, три из которых несли мутацию *KRAS* с.38G>A в гетерозиготном состоянии (0,05 %). Анализом полиморфизмов удалось выявить еще 15 клеток, имеющих реципиентское происхождение. Таким образом, были также определены уровни МОБ и донорского химеризма — 0,5 %. Пациенту была проведена терапия донорскими лимфоцитами. На сегодняшний день сохраняется МОБ-негативная ремиссия.

Пациенту № 3 был поставлен диагноз ЮММЛ в возрасте 1 года, в КМ была обнаружена мутация в гене *NRAS* p.G13D. Ребенок в течение 7 лет получал сдерживающую терапию, пока не развился цитопенический синдром с постепенным увеличением числа бластных клеток по данным

миелограммы и трансформация во втОМЛ. По результатам генетического исследования периферической крови выявлены дополнительные мутации в генах *NRAS*, *ASXL1*, *SETBP1*, *EZH2*. После циторедуктивной терапии и ТГСК удалось добиться МОБ-негативной ремиссии. Однако на +60-й день у пациента развилась Т-лимфобластная лимфома. Генетическое исследование биопсийного материала установило мутации в генах *NRAS*, *PTEN*, *EZH2* (новая), *TP53* и *PHF6*, что говорило о происхождении лимфомы из клона ЮММЛ. ScDNA-сек материала КМ (сортированная CD34+-популяция) на этапе трансформации обнаружило клоны клеток с мутациями в генах *SETBP1*, *EZH2* и новой мутацией в гене *GNAS* (49 % клеток). Отсутствие мутации в гене *NRAS* указывает на независимое от ЮММЛ происхождение втОМЛ. Также, согласно определению классификации ВОЗ [4], это исключает диагноз ЮММЛ, определяемого как «заболевание стволовой клетки». Наиболее вероятным диагнозом в данном случае является RAS-ассоциированное аутоиммунное лимфопролиферативное заболевание (RALD).

Заключение. В настоящей работе мы продемонстрировали возможности применения scDNA-seq у пациентов с ЮММЛ по мониторингу МОБ и уровня донорского химеризма после ТГСК. Также при исследовании у пациента № 3 сортированной популяции CD34+-клеток нам удалось исключить диагноз ЮММЛ и высказать предположение о наличии у пациента RALD. Данное открытие требует дальнейшего изучения, т. к. это может позволить найти точные диагностические критерии для разграничения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bresolin S, De Filippi P, Vendemini F, et al. Mutations of *SETBP1* and *JAK3* in juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the Italian AIEOP study group. *Oncotarget*. 2016;7(20):28914–19.
2. Archambeault S, Flores N, Yoshimi A, et al. Development of an allele-specific minimal residual disease assay for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1124–27.
3. Inagaki J, Fukano R, Nishikawa T, et al. Outcomes of immunological interventions for mixed chimerism following allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):116–20.
4. Khoury D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36:1703–19.
5. <https://www.orpha.net> (ORPHA:268114)

Секвенирование следующего поколения (NGS) в диагностике, определении прогноза и особенностей течения заболевания у Rh-негативных пациентов с миелопролиферативными новообразованиями

А.Н. Кириенко, Е.В. Мотыко, Д.В. Кустова, Е.В. Ефремова,
В.А. Шуваев, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич

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

+79811534669 dasha_94-07@mail.ru

Next generation sequencing (NGS) in the diagnosis, prognosis and clinical features in Ph-negative patients with myeloproliferative neoplasms

AN Kirienko, EV Motyko, DV Kustova, EV Efremova,
VA Shuvaev, SV Sidorkevich, IS Martynkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. Определение драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* у Rh-негативных пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (Ph-МПН) — «золотой стандарт» в диагностике. Однако геномный ландшафт таких пациентов очень сложен и характеризуется наличием мутаций не только в драйверных генах. Такие мутации могут обуславливать более агрессивное течение заболевания. Метод секвенирования последнего поколения (NGS) позволяет одновременно провести комплексный анализ обширной панели генов, что может значительно снизить сроки исполнения и стоимость исследования. Кроме того, важное преимущество NGS заключается в возможности прочтения всего гена, включая области, не изучаемые стандартным методом секвенирования по Сэнгеру. Этот факт делает NGS важным инструментом в выявлении патогенных мутаций и прогнозировании течения заболевания.

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

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент (12 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 27 до 85 лет (медиана 55 лет). Диагноз МПН, не ассоциированный с филадельфийской хромосомой (Ph-МПН), был ранее установлен у всех больных: первичный миелофиброз ($n = 18$), истинная полицитемия ($n = 3$), эссенциальная тромбоцитемия ($n = 7$), МПН неуточненное ($n = 3$). Все пациенты были проанализированы на наличие мутаций в драйверных генах: в 19 (61,2 %) случаях обнаруживалась мутация

в гене *JAK2* (V617F), в 5 (16,2 %) — *CALR*, у 3 (9,7 %) пациентов *MPL*, 4 (12,9 %) больных не имели мутаций ни в одном из драйверных генов (т. н. тринегативный статус). У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием миелоидной панели из 118 генов со средней глубиной прочтения $\times 200$ или $\times 1000$ на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3%-й порог частоты встречаемости аллеля (VAF). Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и ClinVar. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана—Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса—Мантела.

Результаты. В ходе выполнения NGS-анализа были выявлены генетические аномалии у всех исследуемых пациентов. При этом мутации соматической природы определены в 28 (90 %) случаях, в среднем 5 мутаций у одного пациента (1–18 у одного больного). В 29 (94 %) исследуемых пробах обнаруживались от 1 до 5 патогенных мутаций (медиана 2). Для 3 из 4 пациентов, имеющих тринегативный статус, были найдены соматические мутации, что позволило подтвердить с помощью NGS клональность заболевания и установить диагноз. У 16 из 27 пациентов были найдены патогенные мутации в «недрайверных» генах. Данные гены выполняют различные функции: эпигенетической регуляции (*ASXL1* ($n = 7$), *TET2* ($n = 4$), *IDH1* ($n = 2$), *EZH2* ($n = 1$), *SETBP1* ($n = 1$)), сплайсинг РНК (*SRSF2* ($n = 2$), *U2AF1* ($n = 2$), *DDX3X* ($n = 1$)), передача сигнала (*CBL* ($n = 1$), *EP300* ($n = 1$), *KRAS* ($n = 1$), *APC* ($n = 2$)) и ремоделирование хроматина (*ATRX* ($n = 2$)). Мутантные варианты *ASXL1* ($n = 7$) найдены более чем у 10 % пациен-

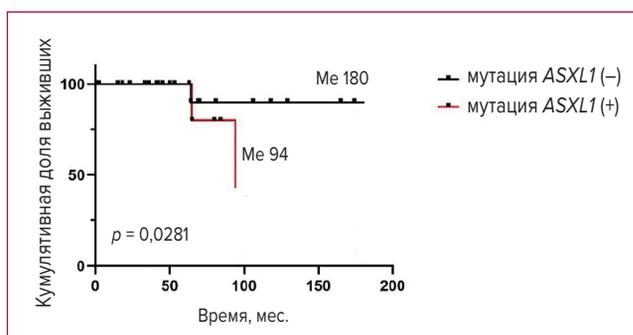


Рис. 1. Выживаемость пациентов с Rh-негативным миелопролиферативным новообразованием в зависимости от наличия мутаций в гене *ASXL1*, $p = 0,0281$
Me — медиана.

тов. Наличие мутаций в гене *ASXL1* ассоциируется с ухудшением медианы общей выживаемости по сравнению с больными без мутации (94 и 180 мес. соответственно, $p = 0,0281$) (рис. 1).

Заключение. Исследование мутационного профиля пациентов с Rh-МПН методом высокопроизводительного секвенирования позволяет подтвердить клональную природу заболевания. Применение метода NGS дает возможность прогнозировать течение заболевания и определить показания для аллогенной трансплантации костного мозга, в т. ч. и у пациентов без драйверных мутаций с диагнозом МПН.

Прогностическое значение мутаций, выявленных методом секвенирования нового поколения (NGS), у пациентов с фолликулярной лимфомой

Е.О. Куневич, С.В. Волошин, Е.В. Мотыко, И.С. Мартынкевич, С.В. Сидоркевич

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

+79087259462 kunevich17@gmail.com

Prognostic value of mutations detected by next generation sequencing (NGS) in patients with follicular lymphoma

EO Kunevich, SV Voloshin, EV Motyko, IS Martynkevich, SV Sidorkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — В-клеточная опухоль, происходящая из клеток герминальных центров лимфатических фолликулов. Особенности происхождения, повторяющиеся стадии пролиферации и мутагенеза в герминальных центрах обуславливают нестабильность генома и возникновение новых мутаций, которые в конечном итоге могут приводить к прогрессии заболевания и формированию резистентности [1]. Учет профиля экспрессии генов у больных ФЛ позволяет более рационально подходить к использованию современных и в то же время дорогостоящих таргетных препаратов. Анализ генетической информации позволит разработать генетическую стратификацию больных на группы риска, которая будет способствовать индивидуализации планируемой стратегии терапии у пациентов.

Цель. Оценить частоту встречаемости и влияние генетических нарушений на эффективность лечения при ФЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 160 больных ФЛ. Медиана возраста 64,0 года (10-й и 90-й процентиля: 36,5; 82,5). Доля мужчин и женщин составила 42 и 58 % соответственно, отношение 1:1,4. Всем пациентам было выполнено цитогенетическое исследование, FISH-исследование (*Bcl2*, *Bcl6*, *del17p/TP53*), секвенирование по Сэнгеру (*EZH2*). В пилотную часть исследования вошло 12 пациентов, которым было проведено секвенирование следующего поколения (NGS) на панели, включающей 118 генов, ассоциированных с патогенезом лимфо-пролиферативных новообразований. Лечение проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Данные анализировались с использованием пакетов IBM SPSS Statistics 26.0.0.0, Microsoft Excel 16.69.1, Jamovi. Различия между количественными переменными оценивались с помощью U-критерия Манна—Уитни, между номинальными и порядковыми — точного теста Фишера. Анализ выживаемости

проводили по методу Каплана—Мейера с логранговым тестом. Уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты. У всех больных имелись или в процессе наблюдения появились показания (GELF-критерии) для начала специфической терапии. IV стадия заболевания отмечалась у 10 (84 %) пациентов, II и III стадии — по 1 (8 %) соответственно.

По данным гистологического исследования биоптата лимфатического узла в 11 (92 %) образцах отмечался фолликулярный тип роста, в 1 — диффузный. Экспрессия клеточных антигенов по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования составила: CD10 — 75 %, CD20 — 100 %, CD23 — 50 %, Bcl2 — 75 %, Bcl6 — 67 %, CyclinD1 — 0 %. Медиана индекса Ki67 — 18 (10-й и 90-й процентиля: 10; 38).

У 7 пациентов кариотип был нормальным, у 1 пациента в 10 % клеток выявлялась трисомия по 18-й паре хромосом (+18), у 4 больных митозы не были получены. По данным FISH-исследования изменения в гене *BCL2* составили 50 %, *BCL6* — 17 %, *del17p/TP53* не была обнаружена ни у одного больного. Мутации гена *EZH2* по данным секвенирования по Сэнгеру отмечались у 2 (17 %) пациентов.

Распределение пациентов по группам риска: FLIPI2 (низкий — 0 %, промежуточный — 58 %, высокий — 42 %), m7-FLIPI (низкий — 75 %, высокий — 25 %).

Медиана наблюдения составила 111 дней (10-й и 90-й процентиля: 38; 1547). В качестве терапии первой линии у 1 (8 %) пациента применялся режим R-СНОР, у 6 (50 %) — RB, у 2 (17 %) — GB (обинтузумаб + бендамустин) и у 3 (25 %) пациентов — ритуксимаб в монорежиме. Частичный ответ (ЧО) был достигнут у 3 (25 %) человек, полный ответ (ПО) — у 7 (58,3 %), частота общих ответов (ЧОО, количество пациентов, достигших ЧО или ПО) составила 68 %. Поддерживающая терапия была инициирована у 3 больных. Медиана количества линий терапии составила 1 (максимум 4).

У всех пациентов, обследуемых методом NGS, отмечались генетические aberrации. Всего при оценке мутационного статуса 118 генов было выявлено 575 мутаций в 85 генах. Среднее число мутаций в одном гене составило 6,8 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 5,3–8,2). Наибольшая частота (доля мутаций на 1 больного) мутаций отмечалась в генах: *FAT1* — 9,6 % (458 %), *KMT2C* — 6,8 % (325 %), *RYR1* — 6,6 % (317 %), *KMT2D* — 4,3 % (208 %), *BRCA2* — 3,1 % (58 %), *TET2* — 3,1 % (150 %), *CIITA* — 2,8 % (133 %), *ALK* — 2,6 % (125 %), *BCR* — 2,6 % (125 %), *NOTCH2* — 2,4 % (117 %), *CREBBP* — 2,3 % (108 %), *EZH2* — 2,3 % (108 %), *KMT2A* — 2,3 % (108 %), *KIT* — 2,1 % (100 %).

Количество доброкачественных мутаций составило 197 (34,2 %), вероятно доброкачественных — 282 (49,0 %). Клиническое значение 84 (14,6 %) мутаций не известно на данный момент.

Патогенные и вероятно патогенные мутации встречались в 4 (0,7 %) и 9 (1,6 %) случаях соответственно. Данные мутации были выявлены у 5 (42 %) пациентов: *ARID1A* D1850fs, *BCR* V1094fs, *CREBBP* Y1433N, *CREBBP* L708fs, *CREBBP* Y1503H, *EZH2* Y646F, *EZH2* Y646N, *IKZF3* L162R, *KMT2C* K724*, *KMT2D* L3897*, *KMT2D* R4536*, *KMT2D* c.8366+1G>A (мутация с потерей сайта сплайсинга), *KMT2D* Glu676*. Средняя частота мутантных аллелей (VAF) составила 23,6 % (95% ДИ 20,5–26,7 %).

Все мутации из группы патогенных возникали в генах, регулирующих модификацию хроматина (*ARID1A*, *CREBBP*, *EZH2*, *KMT2C*, *KMT2D*) и генах сигнальных путей В-клеточного рецептора (*BCR*) и NF- κ B (*IKZF3*). В частности, гены *KMT2C*, *KMT2D* были выделены в отдельную группу кластерным анализом (метод *k*-средних, $p = 0,04$), что подтверждает вероятную коэкспрессию данных генов и их общие функции. Мутации в гене *KMT2D* были ассоциированы с недостижением ЧО, $p = 0,091$; в гене *IKZF3* — с недостижением ЧОО, $p = 0,091$ (коэффициент корреляции: $r = -0,632$, $p < 0,01$). Среди всех генов с патогенным значением только мутации в гене *IKZF3* были ассоциированы со снижением бессобытийной выживаемости (БСВ) ($\chi^2 = 2,25$, $p = 0,133$). Медиана БСВ у пациентов с мутацией составила 4,1 мес., в группе дикого типа — 15,6 мес.

Наличие экспрессии Bcl2 опухолевыми клетками по данным ИГХ служит благоприятным прогностическим фактором и связано с достижением ПО ($p = 0,045$) и ЧОО ($p = 0,018$), наоборот, экспрессия Bcl6 ассоциирована с недостижением ЧО ($p = 0,018$) и снижением БСВ ($p = 0,086$). Медиана БСВ в группе экспрессии составила 3,6 мес., в группе отсутствия экспрессии — 15,6 мес.

С целью прогнозирования неблагоприятных исходов (прогрессия, рецидив, трансформация, смерть) была построена модель логистической регрессии с последующим исключением малозначимых факторов. В конечную модель были включены наиболее достоверные параметры: наличие экстранодального поражения ($\chi^2 = 0,74$, $p = 0,386$), большой объем опухолевой массы в дебюте заболевания ($\chi^2 = 1,508$, $p = 0,219$), Bcl6 [FISH] ($\chi^2 = 1,2$, $p = 0,273$), BCR [NGS] ($\chi^2 = 2,0$, $p = 0,157$), IKZF3 [NGS] ($\chi^2 = 1,2$, $p = 0,273$). Коэффициент детерминации составил $R^2 = 0,627$, общая доля предсказанных значений — 83,5 %. Достоверность полученной модели не была достигнута по причине малой выборки, уровень значимости составил $p = 0,206$.

Заключение. Таким образом, продемонстрировано, что экспрессия Bcl2 связана с благоприятным прогнозом, а Bcl6 — с недостижением ЧОО и снижением БСВ. Частота патогенных мутаций составляет 2,3 % от общего количества. Мутации в генах *KMT2D* и *IKZF3* были связаны с плохим прогнозом. По данным

логистической регрессии наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятные исходы, служат наличие экстранодального поражения, большой объем опухолевой массы в дебюте заболевания, *Bcl6*, *BCR*, *IKZF3*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kupperts R. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*. 2018;131(21):2297–306. doi: 10.1182/blood-2017-11-764365.

Секвенирование следующего поколения (NGS) в диагностике *BCR::ABL*-независимых мутаций у больных с хроническим миелоидным лейкозом с резистентностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ

**Д.В. Кустова¹, А.Н. Кириенко¹, Е.В. Мотыко¹,
В.А. Шуваев¹, Е.В. Ефремова¹, В. Морозова²,
С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹**

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79992029205 dasha_94-07@mail.ru

Next generation sequencing (NGS) in the diagnostics of *BCR::ABL*-independent mutations in patients with chronic myeloid leukemia and resistance to therapy with tyrosine kinase inhibitors

*DV Kustova¹, AN Kirienko¹, EV Motyko¹,
VA Shuvaev¹, EV Efremova¹, EV Morozova²,
SV Sidorkevich¹, IS Martynkevich¹*

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — миелопролиферативное новообразование, ассоциированное с наличием химерного гена *BCR::ABL*, лечение которого осуществляется с помощью ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Присутствие мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* вызывает развитие резистентности к терапии ИТК. Поскольку мутации не определяются у 100 % резистентных пациентов, возникает вопрос о причинах резистентности к терапии у данных больных. Секвенирование следующего поколения (NGS) позволяет проанализировать мутации в широком спектре генов, оценить их влияние на устойчивость к лечению ИТК и выбрать адекватную терапию для каждого пациента.

Цель. Исследовать *BCR::ABL*-независимые пути развития резистентности к терапии ИТК с использованием современных молекулярно-генетических технологий.

Материалы и методы. В исследование включены две группы пациентов. Первую группу составили 32 пациента с резистентным течением ХМЛ (18 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 14 до 74 лет (медиана 44 года). Контрольная группа — 11 пациентов, ответивших на лечение ИТК (5 мужчин и 6 женщин), в возрасте от 33 до 75 лет (медиана 58 лет). Отсутствие мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL* у пациентов обеих групп подтверждалось прямым секвенированием по Сэнгеру. Наличие

резистентности к терапии ИТК оценивали по критериям ELN 2021. Для проведения NGS-исследования использовали миелоидную панель, включающую 118 генов, со средней глубиной прочтения $\times 1000$ на приборе MiSeq (Illumina). Клиническая значимость найденных мутаций оценивалась по базам данных COSMIC, ClinVar и VarSome. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана—Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса—Мантела.

Результаты. В ходе выполнения NGS-исследования в группе с резистентностью к терапии ИТК генетические аномалии обнаружены у всех пациентов: в среднем по 5 мутаций (от 1 до 10 у одного пациента). 95 % (144/152) мутаций имеют неясную клиническую значимость: наиболее часто такие мутации встречаются в опухолевом супрессоре *NF1* ($n = 14$), генах — регуляторах процесса транскрипции *TET2* ($n = 14$) и *ATRX* ($n = 11$) и гене когезинового комплекса *STAG2* ($n = 8$). Патогенные мутации обнаружены в гене, участвующем в активации клеточного сигнального пути Ras/MAPK, *PTPN11* ($n = 1$), генах эпигенетической регуляции *EZH2* ($n = 1$) и *ASXL1* ($n = 4$), протоонкогене *RHOA* ($n = 1$), транскрипционном факторе *RUNX1* ($n = 1$) и гене, участвующем в метилировании ДНК, *DNMT3A* ($n = 1$).

В контрольной группе генетические аномалии обнаружены у 81 % (9/11) пациентов: в среднем по 3 мутации (от 0 до 4 у одного пациента). Все варианты являются непатогенными: наиболее часто мутации встречались в генах *NF1* ($n = 4$) и *TET2* ($n = 3$). Отмечается, что патогенные мутации в генах *RUNX1* и *ASXL1* наблюдаются у больных резистентной формой ХМЛ и ассоциированы с неблагоприятным те-

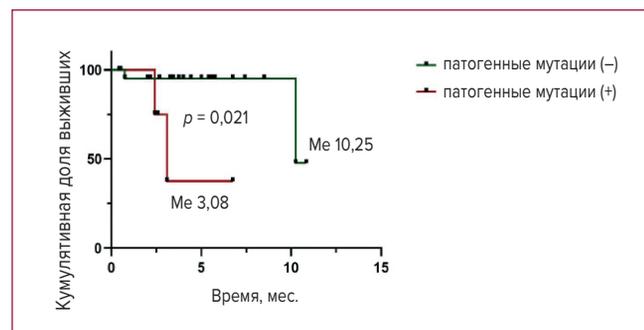


Рис. 1. Выживаемость резистентных к терапии больных хроническим миелолейкозом в зависимости от наличия патогенных мутаций, $p = 0,021$
Me — медиана.

чением заболевания. Наличие патогенных мутаций снижает общую выживаемость резистентных к терапии больных ХМЛ (рис. 1).

У 2 пациентов с патогенными мутациями в гене *ASXL1*, несмотря на несколько линий терапии, большой молекулярный ответ так и не был достигнут. В дальнейшем у данных пациентов отмечалось прогрессирование заболевания до бластной фазы.

Заключение. Метод секвенирования последнего поколения позволяет обнаружить у пациентов с резистентным течением ХМЛ патогенные мутации в генах *PTPN11*, *EZH2*, *ASXL1*, *RHOA*, *DNMT3A*, *RUNX1*, значительно ухудшающие выживаемость. Применение данного метода может выявить дополнительные *BCR::ABL*-независимые пути резистентности и оценить течение заболевания.

Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с различным акушерским анамнезом

А.Н. Загарских

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

+79229738189 zagarskikh@niigpk.ru

Polymorphisms of genes of the hemostasis system in women with various obstetric history

AN Zagarskikh

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Генетически обусловленная тромбофилия считается одной из причин венозной тромбоэмболии и гестационных нарушений. Однако необходимость скрининга полиморфизма генов системы гемостаза у женщин, планирующих наступление беременности, в настоящее время не имеет достоверного научного обоснования [1–4].

Цель. Оценить полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с репродуктивными неудачами.

Материалы и методы. Выполнено исследование полиморфизма генов системы гемостаза (*F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A, F7: 10976 G>A, F13: 103 G>T, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G*) у 288 женщин с репродуктивными расстройствами. В зависимости от диагноза обследованные разделены на несколько групп: первая ($n = 15$) — с женским бесплодием неуточненным (МКБ-10: N97.9) (другие факторы, приводящие к бесплодию, исключены; причина бесплодия неизвестна); вторая ($n = 180$) — с другими формами женского бесплодия (N97.8) (совокупность женских факторов, совокупность женских и мужских факторов); третья ($n = 20$) — с двумя полными или неуточненными абортами без осложнений (O03.9); четвертая ($n = 73$) — с привычным выкидышем (N96) (три и более самопроизвольных прерываний беременности). В группу сравнения вошли 105 женщин с нормальным зачатием и вынашиванием беременности, имевшие двоих и более детей.

Выявление полиморфизмов проводилось с реагентами и оборудованием фирмы «ДНК-Технология» (г. Москва, Россия). Статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия χ^2 .

Результаты. Установлены статистически значимые различия в распространенности аллеля С гена *ITGB3*: 1565 Т>С. Во второй группе женщин она составила 35,5 %, в группе сравнения — 22,9 % ($p < 0,05$) (табл. 1). В других группах женщин с репродуктивными нарушениями достоверных различий в частоте встречаемости генов системы гемостаза не зафиксировано.

Заключение. Наличие аллеля С гена *ITGB3*: 1565 Т>С связано с риском развития женского бесплодия. Влияние остальных генов гемостаза (*F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A, F7: 10976 G>A, F13: 103 G>T, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, PAI-1: -675 5G>4G*) на возникновение репродуктивных нарушений статистически не достоверно ($p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fabregues F, García-Velasco JA, Llacer J, et al. The role of thrombophilias in reproduction: A swot analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023;280:12–21. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.10.024.
2. Han AR, Han JW, Sung KL. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;85(4):e13271. doi:10.1111/aji.13378.

Таблица 1. Выявляемость полиморфизма генов системы гемостаза у женщин (%)

| Полиморфизмы | Генотипы | Группа | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа |
|------------------------------|-------------|----------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | | сравнения ($n = 105$) | ($n = 15$) | ($n = 180$) | ($n = 20$) | ($n = 73$) |
| <i>F2: 20210 G>A</i> | G/G | 97,1 | 86,7 | 96,1 | 95,0 | 97,3 |
| | G/A+A/A | 2,9 | 13,4 | 3,9 | 5,0 | 2,7 |
| <i>F5: 1691 G>A</i> | G/G | 94,3 | 86,7 | 92,2 | 90,0 | 97,3 |
| | G/A+A/A | 5,7 | 13,3 | 7,8 | 10,0 | 2,7 |
| <i>F7:10976 G>A</i> | G/G | 77,1 | 73,3 | 72,8 | 70,0 | 83,6 |
| | G/A+A/A | 22,9 | 26,7 | 27,2 | 30,0 | 16,4 |
| <i>F13: 103 (163) G>T</i> | G/G | 46,7 | 46,7 | 46,2 | 55,0 | 52,1 |
| | G/T+T/T | 53,3 | 53,3 | 56,7 | 45,0 | 47,9 |
| <i>FGB:-455 G>A</i> | G/G | 51,4 | 60,0 | 53,9 | 65,0 | 57,5 |
| | G/A+A/A | 48,6 | 40,0 | 46,1 | 35,0 | 42,5 |
| <i>ITGA2: 807 C>T</i> | C/C | 41,6 | 26,7 | 35,9 | 20,0 | 34,3 |
| | C/T+T/T | 58,4 | 73,3 | 67,1 | 80,0 | 65,7 |
| <i>ITGB3: 1565 T>C</i> | T/T | 77,1 | 80,0 | 64,4 | 75,0 | 68,5 |
| | T/C+C/C | 22,9 | 20,0 | 35,5* | 25,0 | 31,5 |
| <i>PAI-1: -675 5G>4G</i> | 5G/5G | 17,1 | 26,7 | 15,6 | 25,0 | 12,3 |
| | 5G/4G+4G/4G | 82,9 | 63,3 | 84,5 | 75,0 | 87,7 |

* $p < 0,05$, статистически значимые различия с группой сравнения.

3. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(1):45–50. doi:10.5152/jtgga.2016.15212.

4. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А. и др. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, протромботическими состояниями и нарушениями фолатного цикла, у женщин с репродуктив-

ными расстройствами. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016;2:52–7. <https://doi.org/10.25555/THR.2017.2.0784>. [Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaytseva G.A. Role of genetic polymorphisms associated with thrombophilia, prothrombotic state and folate cycle disturbances in women with reproductive disorders. *Thrombosis, Hemostasis and Reology.* 2016;2:52–7. <https://doi.org/10.25555/THR.2017.2.0784>. (in Russ)].

Мутационный статус и величина аллельной нагрузки *FLT3-ITD* при острых миелоидных лейкозах

А.М. Раджабова¹, Е.В. Мотыко¹, Л.Б. Полушкина¹, М.П. Бакай¹, А.А. Кузяева¹,
М.Н. Зенина¹, И.С. Мартынкевич¹, С.В. Волошин^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

+79315384047 aradzhabova91@gmail.com

Mutational status and *FLT3-ITD* allele burden in acute myeloid leukemia

A.M. Radzhabova¹, E.V. Motyko¹, L.B. Polushkina¹, M.P. Bakai¹, A.A. Kuzyaeva¹,
M.N. Zenina¹, I.S. Martynkevich¹, S.V. Voloshin^{1,2}

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² Kirov's Military Medical Academy, 6, Lebedev ul.,
Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

Введение. На сегодняшний день принципиальная роль в прогнозе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) принадлежит хромосомным aberrациям и генетическим аномалиям, которые позволяют правильно стратифицировать больных не только на группы риска, тем самым оптимизировать интенсивность цитостатической химиотерапии (ХТ), своевременно запланировать проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), но и использовать весь арсенал тергетных лекарственных препаратов. Наиболее часто встречаемые мутации среди пациентов ОМЛ — *FLT3* (ITD и TKD), которые рассматривают как потенциальные предикторы неблагоприятного прогноза течения заболевания.

Цель. Оценить влияние мутационного статуса гена *FLT3* и величины аллельной нагрузки (АН) *FLT3-ITD* на течение ОМЛ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное исследования влияния мутационного статуса гена *FLT3* на клинические особенности и течение заболевания у 199 пациентов с ОМЛ.

Проанализирована динамика величины аллельной нагрузки мутации в гене *FLT3-ITD* на фоне проведения стандартных программ ХТ и аллоТГСК, а также влияние на показатели выживаемости у 91 пациента ОМЛ.

Результаты. В исследуемой группе больных ОМЛ частота встречаемости мутаций гена *FLT3* составила 30,5 % (*FLT3-ITD* — 24 % (48/199), *FLT3-TKD* — 5,5 % (11/199), сочетание *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD* — 1,0 % (2/199)), 69,5 % (138/199) пациентов не имели мутаций в гене *FLT3*. Выделены две группы в зависимости от величины АН мутаций в гене *FLT3-ITD*: с низкой АН (< 0,5) — 50 (55 %) пациентов и с высокой АН (≥ 0,5) — 41 (45 %). Наличие мутаций в гене *FLT3* характеризовалось более высоким уровнем лейкоцитов периферической крови ($p < 0,001$). При этом пациенты, имевшие высокую АН в гене *FLT3-ITD*, по сравнению с пациентами с низкой АН, отличались высоким лейкоцитозом ($p < 0,001$) и blastsозом костного мозга ($p = 0,04$). Процент снижения АН *FLT3-ITD* на фоне ХТ достоверно коррелировал с показателями безрецидивной и общей выживаемости ($r = 0,45$; $p < 0,01$ и $r = 0,46$; $p < 0,01$ соответственно). Достовер-

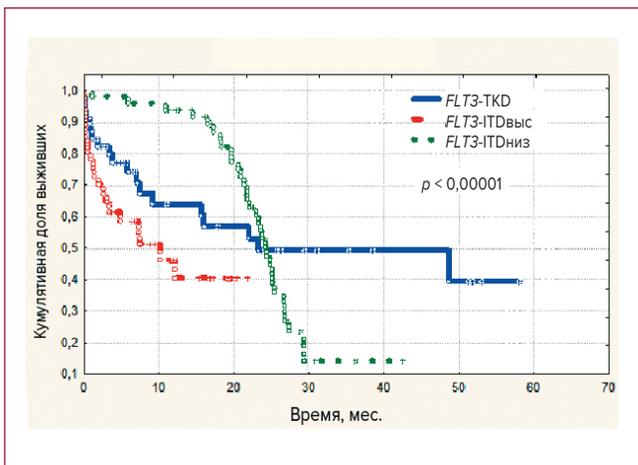


Рис. 1. Кривые общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса *FLT3*

ное уменьшение АН после ХТ по сравнению с данными до лечения выявлено только у пациентов с полной ремиссией заболевания ($p < 0,01$).

Мутации в гене *NPM1* достоверно чаще обнаруживались в группе пациентов *FLT3-ITD* — 37 (32,4 %) из 114 пациентов ($p = 0,0001$). Однако наличие мутации в гене *NPM1* не улучшало показатели общей выживаемости у пациентов с высокой АН *FLT3-ITD*. Результаты общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса представлены на рис. 1 и 2.

Применение аллоТГСК в качестве терапевтической опции достоверно улучшает показатели общей выживаемости: в группе с высокой *FLT3-ITD* после

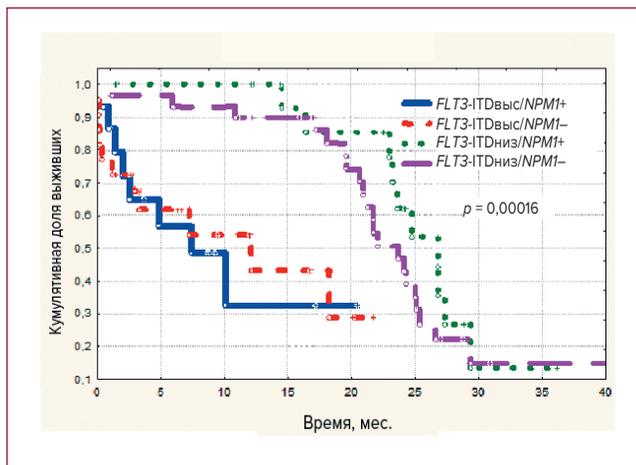


Рис. 2. Кривые общей выживаемости в зависимости от *NPM1* и величины аллельной нагрузки *FLT3-ITD*

аллоТГСК ($n = 15$) медиана наблюдения не была достигнута, а в группе без аллоТГСК ($n = 10$) составила 2,5 мес. ($p = 0,00008$).

Заключение. Пациенты с ОМЛ и наличием мутаций в гене *FLT3* остаются одной из сложных категорий пациентов, требующих своевременного назначения таргетных препаратов и проведения аллоТГСК, что позволяет улучшить показатели выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мутации в гене *FLT3*.

Характеристика мутационного профиля пациентов с СВФ-ОМЛ: гетерогенность и влияние на прогноз течения заболевания

Е.В. Мотыко¹, А.Н. Кириенко¹, Д.В. Кустова¹, А.М. Раджабова¹, О.С. Успенская², Е.В. Карягина³, В.А. Шуваев¹, С.В. Волошин¹, С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр. Луначарского, д. 45/49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

³ ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

+79500202248

katteerina@mail.ru

Characteristics of the mutation profile of CBF-AML patients: heterogeneity and impact on the prognosis

EV Motyko¹, AN Kirienko¹, DV Kustova¹, AM Radzhabova¹, OS Uspenskaya², EV Karyagina³, VA Shuvaev¹, SV Voloshin¹, SV Sidorkevich¹, IS Martynkevich¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² Leningrad Regional Clinical Hospital, 45/49, Lunacharskogo pr., Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

³ Municipal Hospital No. 15, 4, Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

Введение. Примерно 15 % взрослых с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составляют подгруппу ОМЛ с участием основного связывающего фактора (СВФ-ОМЛ) и имеют в целом хороший прогноз течения заболевания. Пациентов с хромосомными аберрациями t(8;21) и inv(16)/t(16;16), характерными для СВФ-ОМЛ, в исследованиях часто объединяют в одну группу с учетом их высокой выживаемости и вовлеченности в патогенез СВФ-транскрипционных факторов. Однако у этих групп имеются свои биологические и клинические особенности, генетические основы которых становятся понятными только в последнее время, в т. ч. благодаря исследованиям методом секвенирования последнего поколения (NGS). Таким образом, функциональное взаимодействие нескольких мутаций может влиять на патофизиологию СВФ-ОМЛ и указывать на уникальный патогенез каждой из подгрупп. В данном контексте определение дополнительных генетических изменений позволит наиболее точно понять патогенез СВФ-ОМЛ с t(8;21) и inv(16)/t(16;16), спрогнозировать клинический исход и найти подходы для новых терапевтических мишеней.

Цель. Проанализировать геномную гетерогенность ОМЛ с t(8;21) и inv(16)/t(16;16) с использованием метода NGS (высокопроизводительного секвенирования) и оценить влияние наиболее часто встречающихся аберраций на прогноз.

Материалы и методы. В исследование включено 46 больных СВФ-ОМЛ, наблюдавшихся в гематологических клиниках с 2015 по 2022 г.: 22 пациента с inv(16) и 24 больных с t(8;21), все больные с *de novo* ОМЛ, 27 (58,7 %) мужчин и 19 (41,3 %) женщин, медиана возраста составила 40 лет (диапазон 18–60 лет). Пробы анализировали методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора TruSight Myeloid Sequencing Panel (Illumina, США) для создания библиотек ампликонов. На основании литературных данных разработана панель, состоящая из 118 генов. При анализе полученных данных применялся 3%-й порог частоты встречаемости аллеля (VAF). Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и ClinVar. Анализ общей и безрецидивной выживаемости проводили с использованием метода Каплана—Мейера. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Найдены 97 мутаций в 48 из 118 генов-мишеней: у больных ОМЛ с t(8;21) — 60 мутаций, с inv(16) — 37 мутаций. В 21 гене мутации были обнаружены повторно (≥ 2 раз). У 95,8 % больных с t(8;21) и 95,5 % пациентов с inv(16) выявили по крайней мере одну мутацию. В среднем у больных ОМЛ с t(8;21) находили значительно больше мутаций, чем у пациентов с ОМЛ с inv(16) — 2,6 vs 1,9 мутации соответственно ($p = 0,04$). У больных ОМЛ с t(8;21) мутирован 41 различный ген, с inv(16) —

19 генов содержали мутации. Из 48 поврежденных генов мутации в 12 генах были общими в обеих подгруппах CBF-ОМЛ, в то время как пациенты с $t(8;21)$ имели более высокую долю частных мутаций (29 (70,7 %) vs 7 (36,8 %) соответственно).

Что касается типа обнаруженных мутаций, это точечные мутации и инсерции/делеции (в генах *KIT*, *ASXL1*, *EZH2*, *CBL*, *KMT2C*, *MYC*, *FAT1*, *RAD21*, *MGA*, *NF1*, *BCORL1*, *CFTR*). Мутации в RTK/RAS-сигнальных путях были наиболее распространенными событиями при двух типах CBF-ОМЛ, с наибольшей частотой встречаемости в *NRAS+KRAS* (26,1 %; $t(8;21)$ — 12,5 %; $inv(16)$ — 40,9 %), *KIT* (19,6 %; $t(8;21)$ — 20,8 %; $inv(16)$ — 18,2 %) и *FLT3* (4,3 %; $t(8;21)$ — 0 %; $inv(16)$ — 9,1 %). Выявлены специфические паттерны мутаций: при ОМЛ с $inv(16)$ чаще мутировал кодон Q61 в гене *NRAS* (5/8), в то время как при ОМЛ с $t(8;21)$ чаще мутировали кодоны G12/G13 (2/2). ОМЛ с $inv(16)$ чаще ассоциировался с изменениями в *FLT3* (TKD) по сравнению с группой ОМЛ с $t(8;21)$ (9,1 vs 0 %).

Характеристика молекулярно-генетического профиля больных ОМЛ с $t(8;21)$: найдены мутации в генах эпигенетической регуляции — *ASXL1* (16,7 %) и *EZH2* (4,2 %), метилирования ДНК — *DNMT3A* (4,2 %), комплекса когезии — *RAD21* (8,3 %) и *SMC3* (8,3 %), *MGA* (16,7 %), вовлеченный в сигнальный путь *MYC*, *SH2B3* (8,3 %), *SETBP1* (8,3 %), которые отсутствовали при ОМЛ с $inv(16)$. Молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ с $inv(16)$: абберрации генов, вовлеченных в модификацию хроматина, были редкими событиями (в гене *ASXL1* — 0%), как и мутации, относящиеся к комплексу когезии, которые отсутствовали во всех случаях. У одного больного обнаружена мутация в транскрипционном корепрессоре *BCORL1*.

Примерно у половины (45,7 %) пациентов с CBF-ОМЛ выявлены мутации в генах, активирующих сигнальные пути, исследована прогностическая значимость таких мутаций (рис. 1). Обнаружено значительное увеличение риска возникновения рецидива у больных с такими мутациями по сравнению с пациентами без них ($p = 0,046$). У больных с мутациями в

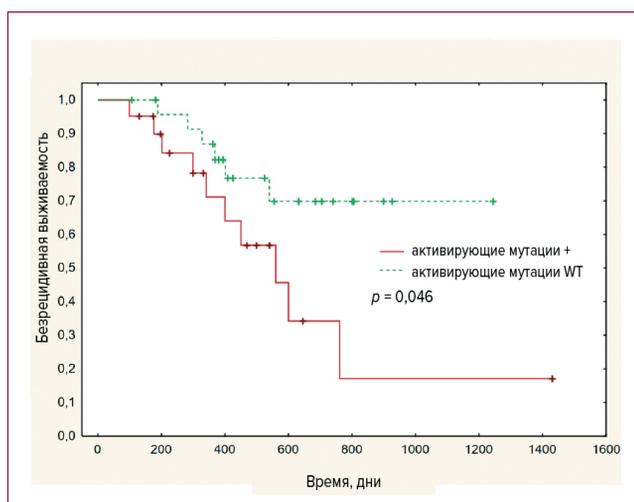


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с CBF-ОМЛ с и без мутаций в генах, активирующих сигнальные пути

гене *KIT* безрецидивная выживаемость была значимо хуже, чем у больных без мутации ($p = 0,031$).

Заключение. Пациенты с CBF-ОМЛ имеют высокогетерогенный молекулярно-генетический профиль. Поскольку в каждой группе CBF-ОМЛ — с $t(8;21)$ и $inv(16)$ — есть свои характерные генетические особенности, целесообразно проводить их анализ отдельно. Наиболее частыми молекулярными событиями в обеих группах CBF-ОМЛ являются мутации в генах *N/KRAS*, *KIT* и *FLT3*, активирующих внутриклеточные сигнальные пути с участием тирозинкиназ. Мутации в гене *KIT*, так же как и другие мутации генов, участвующих в активации сигнальных путей, негативно влияют на безрецидивную выживаемость пациентов с CBF-ОМЛ. Использование новейших молекулярно-генетических технологий, таких как метод NGS, дает возможность получить развернутую характеристику мутационного профиля для каждого больного, что критически важно для больных CBF-ОМЛ, с учетом высокой частоты встречаемости у них мутаций и появления эффективной таргетной терапии.

Оценка микросателлитной нестабильности при классической лимфоме Ходжкина

Е.В. Трегубова, Е.Л. Назарова, Т.Н. Рыболовлева, М.С. Минаев, Д.А. Дьяконов

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

+79127227510 tregubova.e@bk.ru

Assessment of microsatellite instability in classic Hodgkin's lymphoma

EV Tregubova, EL Nazarova, TN Rybolovleva, MS Minaev, DA Dyakonov

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, при котором неопластические клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга (БРШ) составляют до 10 % от всей клеточной опухолевой массы [1]. Недавние исследования показали, что клетки БРШ обладают способностью рекрутирования своего микроокружения, вовлекая в неопластический процесс множество иммунных клеток, поддерживая их выживание и пролиферацию, а также создавая иммуносупрессивную среду [2]. С внедрением в клиническую и лабораторную практику молекулярных технологий высокого разрешения появились данные о геномной нестабильности опухолевых клеток, которую связывают с первично-резистентным или рецидивирующим течением ЛХ. Наиболее распространенные модели такой нестабильности — микросателлитная (MSI, microsatellite instability) и хромосомная. MSI характеризует нарушения функционирования системы репарации геномной ДНК человека (MMR — mismatch repair). Известно, что опухолевые клетки с MSI защищаются от воздействия иммунной системы повышенной экспрессией лигандов иммунных контрольных точек (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO), при этом данные лиганды экспрессируются не на опухолевых, а на миелоидных клетках на границе опухоли [3]. Имеются результаты исследований, в которых MSI связывают с агрессивным течением кЛХ, но из-за высокой гетерогенности данного заболевания и низкого процентного содержания опухолевого субстрата этот вопрос до сих пор остается малоизученным [1, 2, 5].

Цель. Определить частоту встречаемости MSI при кЛХ.

Материалы и методы. Проанализирован 51 образец опухолевой ткани больных с впервые диагностированной кЛХ, наблюдавшихся в ФГБУН

КНИИГиПК ФМБА России. Среди обследуемых 28 (54,9 %) женщин, 23 (45,1 %) мужчины. Медиана возраста составила 30 лет (диапазон 13–66 лет). Согласно клинико-anamnestическим данным в 24 (47,1 %) случаях установлено прогрессирование заболевания. Для оценки MSI в качестве матрицы использовалась ДНК, выделенная из опухолевой ткани лимфатических узлов, заключенных в парафиновые блоки, с применением набора реагентов ExtractDNA FFPE (ЗАО «Евроген», Россия). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов CorDIS MSI (ООО «Гордиз», Россия) с последующим фрагментным анализом продуктов амплификации капиллярным электрофорезом (генетический анализатор ABI 3500xL (Thermo Fisher Scientific, США)). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью непараметрических методов анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частота встречаемости MSI при кЛХ составила 10,0 % (5/50). Из них в 4 (80,0 %) случаях присвоен статус низкой MSI (MSI-L, low) (нестабильность одного локуса). В одном образце выявлена нестабильность трех локусов, что соответствовало высокой MSI (MSI-H, high). Остальные случаи, без нарушений повторов микросателлитов, считались стабильными MSS (MS-Stable). Провели сопоставление результатов молекулярно-генетических исследований с лабораторными данными, а именно с концентрацией сывороточного альбумина человека (ЧСА), лактатдегидрогеназы, количеством лейкоцитов, лимфоцитов, уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов. Средняя концентрация ЧСА в группе пациентов с маркерами нестабильности генома составила 35,6 (28,9–38,3) г/л и была ниже, чем у лиц с MSS-статусом — 40,5 (25,8–66) г/л ($p = 0,02$). Различий по остальным изучаемым показателям, а также по полу и возрасту пациентов с MSI

и MSS не обнаружено. Среди больных с изменениями в повторях микросателлитов в 3 (60,0 %) из 5 случаев наблюдалось прогрессирование заболевания, но значимых различий с пациентами со стабильным статусом (21 [46,7 %] из 45) не было выявлено ($p = 0,66$).

Заключение. Частота встречаемости MSI составила 10,0 %. Учитывая ограниченное количество исследований геномного ландшафта при изучаемой нозологии, необходимы дальнейшие изыскания с целью выявления прогностически значимых генетических aberrаций, в т. ч. в качестве перспективных мишеней для таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cuceu C, Colicchio B, Jeandidier E, et al. Independent Mechanisms Lead to Genomic Instability in Hodgkin Lymphoma: Microsatellite or Chromosomal Instability. *J Cancers*. [Internet] 2018;10:233–23. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/7/233>. doi:10.3390/cancers10070233.
2. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *J Leukemia*. [Internet] 2021;35:968–81. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>.
3. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>. [Трякин АА, Федянин МЮ, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours*. 2019;9(4):59–69. (In Russ.)].
4. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. Клиническая онкогематология. 2013;6(3):294–302. [Kaplanov KD, Shipayeva AL, Vasilyeva VA, et al. International prognostic score in advanced Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):294–302. (In Russ.)].
5. Трегубова Е.В., Назарова Е.Л., Дьяконов Д.А., Минаева Н.В. Микросателлитная нестабильность лимфомы Ходжкина. Вестник гематологии. 2021;17(4):60. [Tregubova EV, Nazarova EL, Dyakonov DA, Minaeva NV. Microsatellitnaya nestabilnost' limfomy Hodzhkina. *Vestnik gematologii*. 2021;17(4):60. (In Russ.)].

Химерные PD-1-основанные рецепторы в терапии солидных новообразований

А.А. Голдаева¹, К.А. Левчук²

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

+79502284114 alexandra33013@gmail.com

Chimeric PD-1 based receptors in the therapy of solid neoplasms

A.A. Goldaeva¹, K.A. Levchuk²

¹ Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab.,
Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

² VA Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova st.,
Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341

Введение. Сравнительно низкая эффективность CAR-T-терапии солидных опухолей заключается в ряде причин. Одна из важнейших — низкая способность Т-клеток персистировать в опухолевой ткани. Предполагается, что низкая эффективность связана с наличием PD-1/PD-L1 контрольной точки, которая влечет за собой ингибирующий сигнал для Т-клеток, обуславливая иммунотолерантность со стороны клеток иммунного ответа и, как следствие, иммунный побег со стороны опухоли [1]. Один из рассматриваемых вариантов решения проблемы состоит в принципиально новом подходе к воздействию на мультикомпонентное

опухолевое окружение: активировать Т-клетки, т. е. использовать иммуносупрессивный сигнал в качестве активирующего [2]. Классическое и используемое в клинической практике строение химерного антигенного рецептора заключается в наличии трансмембранного региона, стимулирующего домена (CD28) и домена CD3zeta, в то время как непосредственно распознающий участок — переменные участки моноклональных антител к PD-L1. Помимо этого, возможно создание CRS-рецептора (chimeric switch receptor), который, в отличие от классического CAR (chimeric antigen receptor), является PD-1-основанным,

т. е. состоящим из внеклеточного домена последовательности рецептора PD-1 дикого типа.

Наличие активирующего рецептора на поверхности модифицированных клеток позволяет при взаимодействии с PD-L1/2 не ингибироваться, как в классическом сценарии, а, наоборот, активироваться ввиду наличия активирующего сигнала от CD28 (или 4-1BB) домена. Таким образом, Т-клетки вырабатывают ряд цитокинов, позволяющих элиминировать опухоль: провоспалительные цитокины, гранзимы, перфорины и т. д.

Цель. Молекулярный дизайн PD-1-основанного рецептора, оценка цитотоксической активности и специфичности ответа на *in vitro* тестах.

Материалы и методы. Первым этапом произведена трансдукция лентивирусными векторами, несущими репортерный флуоресцентный белок mCherry и лиганд программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), для получения модельных клеточных линий HeLa control и HeLa_PD-L1 соответственно. Следующим этапом была получена фракция Т-лимфоцитов из периферической крови здорового донора, которую инкубировали с анти-PD-L1-CAR лентивирусным вектором, предварительно полученным методом транзientной ко-трансфекции несущей CAR плазмидной ДНК и упаковочных плазмид в клетках линии HEK 293T. Далее модифицированные Т-клетки ко-культивировались с опухолевыми клетками-мишенями в соотношении Е:Т 1:20 (effector : tumor).

Результаты. Молекулярный дизайн CAR PD-L1-рецептора. Анти-PD-L1 CAR был основан на последовательности PD-1-рецептора, внутриклеточного ко-стимулирующего домена CD28 и CD3 ζ , домена, являющегося ко-стимулирующим для Т-клеточного рецептора. В качестве антиген-распознающего домена CAR были выбраны аминокислоты 21–170 человеческого рецептора PD-1; участок связывания с PD-L1 представлен аминокислотной последовательностью MSPSNQTD [3], а также эпитопами связывания Nivolumab — LDSPDRPWNP [4] и Pembrolizumab — NQTDKLAAFPEDRSQPGQDCFRVTQ [5].

Уровень экспрессии анти-PD-L1 CAR. Полученные лентивирусные частицы на основе созданной целевой конструкции трансдуцировали первичные Т-лимфоциты с эффективностью более 20 %. По-

средством цитофлуориметрической оценки произведен подсчет эффективности трансдукции Т-клеток по наличию рецептора PD-1 на поверхности цитоплазматической мембраны эффекторов и PD-L1 на поверхности клеток линии-мишени HeLa-PD-L1.

Оценка специфической цитотоксической активности клеток-эффекторов CAR-T PD-1. Сокультивирование исследуемой субпопуляции CAR-T-клеток инициирует цитолиз HeLa-PD-L1 и снижение клеточного индекса, что доказывает специфичность дизайна молекулы химерного рецептора PD-1 к лиганду, экспрессируемого на опухоли.

Оценка функциональности специфического цитотоксического ответа клеток-эффекторов CAR-T PD-1. Была произведена оценка панели цитокинов, являющихся медиаторами иммунного ответа: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-17A. При сокультивировании исследуемых эффекторов CAR-T PD-1 с линией-мишенью HeLa_PDL1 происходит значительное увеличение концентрации цитокинов IL-2 (1000 пкг/мл), IL-6 (438,5 пкг/мл), TNF- α (44 пкг/мл), IFN- γ (1034 пкг/мл), IL-10 (11,7 пкг/мл).

Заключение. Получен и проверен на активность *in vitro* CAR-T PD-1. CAR-T-клетки, экспрессирующие данный рецептор, специфически распознают PD-L1-несущие опухолевые клетки и проявляют цитолитическую активность, экспрессируя специфические цитокины: IFN- γ , TNF- α и IL-2. Данный химерный антигенный рецептор PD-1 возможно модифицировать в активационный (CSR) путем делеции CD3 ζ -домена и использовать совместно с другими химерными антигенными рецепторами без прогнозируемой неспецифической токсичности и с увеличенной персистенцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qin L, Cui Y, Yuan T, Chen D, Zhao R, Li S, et al. Co-expression of a PD-L1-specific chimeric switch receptor augments the efficacy and persistence of CAR T cells via the CD70-CD27 axis. *Nat Commun.* 2022;13(1):6051.
2. Ma Q, He X, Zhang B, Guo F, Ou X, Yang Q, et al. A PD-L1-targeting chimeric switch receptor enhances efficacy of CAR-T cell for pleural and peritoneal metastasis. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):380.
3. Zak KM, Kitel R, Przetocka S, Golik P, Guzik K, Musielak B, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. *Structure.* 2015;23(12):2341–8.
4. Tan S, Zhang H, Chai Y, Song H, Tong Z, Wang Q, et al. An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab. *Nat Commun.* 2017;8(1):14369.
5. Na Z, Yeo SP, Bharath SR, Bowler MW, Balıkcı E, Wang C-I, et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. *Cell Res.* 2017;27(1):147–50.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Эффективность первичной профилактики нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с классической лимфомой Ходжкина при проведении химиотерапии по схемам EACODD-14 и EACOPP-14

Н.С. Васильев, А.А. Спорник, Е.А. Демина, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин, А.А. Самойлова, А.А. Мамедова, В.С. Богатырев, Е.Г. Смирнова, А.А. Банникова, А.А. Рукавицын, Н.С. Шорохов, В.Я. Мельниченко

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

+79859737888 kv9737888@gmail.com

Effectiveness of primary prevention of neutropenia with empegfilgrastim in patients with classic Hodgkin's lymphoma during chemotherapy with EACODD-14 and EACOPP-14 schemes

NS Vasiliev, AA Spornik, EA Demina, VO Sarzhevsky, NE Mochkin, AA Samoilova, AA Mamedova, VS Bogatyrev, EG Smirnova, AA Bannikova, AA Rukavitsyn, NS Shorokhov, VYa Melnichenko

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya ul.,
Moscow, Russian Federation, 105203

Введение. Эффективность интенсивных программ химиотерапии (ХТ) первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) зависит от соблюдения межцикловых интервалов и суммарной курсовой дозы. Нейтропения III–IV степени и инфекционные осложнения приводят к снижению доз ХТ, удлинению интервалов, что способствует ухудшению результатов лечения. Первичная профилактика нейтропении (ППН) с использованием дискретных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (филграстим) на 9–13-й дни цикла позволяет проводить полную дозу ХТ с соблюдением цикловых/курсовых доз и межцикловых интервалов. Введение пролонгированной формы Г-КСФ — пэгфилграстима на 4-й день цикла в схеме EACOPP-14 при лечении кЛХ показало двукратное снижение частоты нейтропении III–IV степени по сравнению с введением на 9–13-й дни [1].

Цель. Изучить эффективность эмпэгфилграстима — пролонгированной формы Г-КСФ на 4-й день цикла для ППН с целью проведения полной дозы ХТ по схемам EACOPP-14/EACODD-14 при лечении распространенных стадий кЛХ.

Материалы и метод. В анализ включено 37 пациентов в возрасте 19–55 лет (медиана 32 года) с распространенными стадиями кЛХ (IIAX–IVB), получивших ХТ по программе 6 циклов EACOPP-14/EACODD-14 ±

лучевая терапия с 03.2013 по 01.2023 г., медиана наблюдения 31 мес. (диапазон 2–120 мес). Все больные были разделены на две группы: в первой ($n = 23$) ППН проводилась пролонгированной формой Г-КСФ (эмпэг) в дозе 7,5 мг однократно на 4–5-й день цикла; во второй ($n = 14$) — дискретной формой Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг в 9–13-й дни. Полнодозный режим — введение > 75 % указанной в протоколе дозы ХТ и увеличение интервала не более чем на 3 дня.

Результаты. Полная программа ХТ (6 циклов) выполнена у всех 37 пациентов, всего 222 цикла. В первой группе лечение в полнодозном режиме выполнялось статистически значимо чаще, чем во второй: у 57 % пациентов vs 36 % и 96 % циклов vs 29 % ($p < 0,05$) соответственно.

Лейкопения и нейтропения III–IV степени развивались чаще у пациентов второй группы по сравнению с первой: 86 vs 35 % ($p < 0,01$) и 71 vs 39 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1) — и на большем числе циклов (34 vs 11 %, $p < 0,001$ и 25 vs 12 %, $p < 0,01$ соответственно). Инфекционные эпизоды чаще отмечались у пациентов во второй группе (50 vs 26 % пациентов), на большем числе циклов (15 vs 5 %, $p < 0,05$) и возникали у этих пациентов повторно. Снижения дозы миелосупрессивных препаратов не было ни в одном случае, но интервал более чем на 3 дня чаще увеличен во второй группе: 64 vs 43 % больных, также во второй группе было

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина, получивших лечение по программе EACODD-14/EACOPP-14

| Показатель | Пролонгированные Г-КСФ (эмпэгфилграстим) | Дискретные Г-КСФ (филграстим) | <i>p</i> |
|--|---|-------------------------------|----------|
| <i>Гематологическая токсичность III–IV степени* у пациентов с кЛХ, получивших первичную профилактику Г-КСФ (всего 37 пациентов)</i> | | | |
| Количество пациентов | 23 | 14 | |
| Лейкопения (III–IV степени) | 8 (35 %) | 12 (86 %) | < 0,01 |
| Нейтропения (III–IV степени) | 9 (39 %) | 10 (71 %) | < 0,05 |
| <i>Число пациентов, получивших химиотерапию в полнодозном режиме</i> | | | |
| В полнодозном режиме* | 13 (57 %) | 5 (36 %) | > 0,05 |
| Увеличение интервала | 10 (43 %) | 9 (64 %) | > 0,05 |
| Увеличение интервала на более чем одном цикле | 3 (13 %) | 6 (43 %) | < 0,05 |
| <i>Характеристика выполнения циклов химиотерапии и пациентов, получивших лечение по программе EACODD-14/EACOPP-14 (всего 222 цикла)</i> | | | |
| Запланированных | 138 (100 %) | 84 (100 %) | |
| Выполненных | 138 (100 %) | 84 (100 %) | |
| Выполненных в полнодозном режиме | 132 (96 %) | 24 (29 %) | < 0,05 |
| <i>Гематологическая токсичность III–IV степени на циклах EACODD-14/EACOPP-14 у пациентов с кЛХ, получивших первичную профилактику Г-КСФ</i> | | | |
| Лейкопения (III–IV степени) | 15 (11 %) | 29 (34 %) | < 0,001 |
| Нейтропения (III–IV степени) | 16 (12 %) | 22 (25 %) | < 0,01 |
| Инфекционные эпизоды | 6 (5 %) | 13 (15 %) | < 0,01 |
| * Токсичность III и IV степени определяется в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений, версия 5.0 (СТСАЕ). Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина. | | | |

больше пациентов с неоднократным увеличением интервала — 43 vs 13 %, $p < 0,05$.

Полная ремиссия после окончания ХТ достигнута у 83 % пациентов в первой группе и у 57 % во второй. За время наблюдения все пациенты живы, у 35 пациентов сохраняется полная ремиссия, ранний рецидив возник у 2 пациентов первой группы.

Заключение. Раннее введение эмпэгфилграстима уменьшает частоту лейкопении и нейтропении III–

IV степени, число инфекционных эпизодов, что позволяет снизить частоту удлинения интервалов и проводить лечение в полнодозном режиме у большего числа пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546–9.

Деэскалационный подход к терапии фебрильной нейтропении у пациентов, имеющих колонизацию карбапенем-резистентными штаммами в период аллогенной трансплантации костного мозга

*Ю.А. Рогачева, М.О. Попова, А.А. Синяев,
А.А. Спиридонова, Ю.Ю. Власова, С.Н. Бондаренко,
Л.С. Зубаровская, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79215631376 juli_rogacheva@mail.ru

Deescalating approach to the therapy of febrile neutropenia in patients colonized by carbapenem-resistant strains in the period of allogeneous bone marrow transplantation

*YuA Rogacheva, MO Popova, AA Sinyayev, AA Spiridonova,
YuYu Vlasova, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya, AD Kulagin*

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation;
IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Диагностика и контроль бактериальных инфекций, рациональная эмпирическая антибактериальная терапия имеют решающее значение для успешного исхода инфекционного эпизода у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (аллоТГСК), что непосредственно связано с проблемой преодоления карбапенем-резистентности грамотрицательных бактерий (Гр-). Колонизация карбапенем-резистентными бактериями значимо влияет на развитие инфекций кровотока и других инфекционных осложнений в раннем периоде после трансплантации костного мозга [1, 2] и существенно повышает риск летального исхода. Данные об использовании деэскалационного подхода при терапии фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов, имеющих колонизацию Гр- бактериями, устойчивыми к карбапенемам, ограничены.

Цель. Оценить эпидемиологию колонизации и эффективность использования деэскалационного подхода в терапии ФН у пациентов, имеющих предшествующую колонизацию Гр- бактериями с устойчивостью к карбапенемам.

Материалы и методы. В исследовании проанализировано 536 пациентов старше 18 лет, получивших первую аллоТГСК в период с января 2018 по декабрь 2021 г. в центре НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Согласно стандартной операционной процедуре тера-

пии ФН, принятой в мае 2020 г., пациентам, имеющим колонизацию Гр- бактериями с устойчивостью к карбапенемам, при развитии лихорадки рекомендовано назначать комбинацию антибактериальных препаратов с включением карбапенемов и препаратов из группы аминогликозидов, полимиксинов или фосфомицина при сохранной чувствительности к этим препаратам. В исследуемую группу с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. включено 248 пациентов, в группу контроля с января 2018 г. по апрель 2020 г. — 288 пациентов. Больным контрольной группы в период проведения аллоТГСК рутинно выполнялось стандартное микробиологическое исследование нестерильных сайтов (зев, моча, кал). Дополнительный метод диагностики карбапенем-продуцирующих штаммов в исследуемой группе — использование хромогенных сред для исследования ректальных мазков. Таким образом, в группе исследования колонизация карбапенем-резистентными бактериями была выявлена у 31 пациента, в группе контроля — у 35 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Для анализа эффективности деэскалационного подхода использовались следующие точки: общая выживаемость, частота развития инфекции кровотока, сепсиса и локализованных инфекций. Из контрольной группы были исключены 8 пациентов, стартовая терапия которых включала в себя назначение аминогликозидов при сохранении чувствительности к ним.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Характеристика | Исследуемая группа, n = 31 | Контрольная группа, n = 35 | p |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | 05.2020–12.2021 | 01.2018–04.2020 | |
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 36 (18–54) | 32 (18–66) | NS |
| Мужчины | 18 (58,0 %) | 17 (48,6 %) | 0,441 |
| Основной диагноз | | | |
| ОМЛ | 25 (80,6 %) | 10 (28,6 %) | <0,001 |
| ОЛЛ | 1 (3,2 %) | 10 (28,6 %) | 0,005 |
| ХМПЗ | 1 (3,2 %) | 9 (25,7 %) | 0,010 |
| ЛХ и НХЛ | 1 (3,2 %) | 3 (8,6 %) | 0,364 |
| АА | 2 (6,6 %) | 2 (5,7 %) | 0,901 |
| ХЛЛ | 1 (3,2 %) | 0 | 0,285 |
| Другие | 0 | 1 (2,8 %) | 0,343 |
| Рецидив/прогрессирование | 7 (22,5 %) | 7 (20,0 %) | 0,798 |
| Тип трансплантации | | | |
| MRD | 4 (13,0 %) | 4 (11,4 %) | 0,855 |
| MUD | 10 (32,0 %) | 12 (34,3 %) | 0,862 |
| MMUD | 7 (23,0 %) | 7 (20,0 %) | 0,902 |
| Гапло-ТГСК | 10 (32,0 %) | 12 (34,3 %) | 0,862 |
| Режим кондиционирования | | | |
| MAC | 13 (42,0 %) | 21 (65,6 %) | 0,143 |
| Режим профилактики РТПХ | | | |
| СуРихо | 3 (9,7 %) | 4 (11,4 %) | 0,818 |
| PtCyTхMMF | 22 (71,0 %) | 25 (71,4 %) | 0,374 |
| моноСу | 2 (6,4 %) | 2 (5,7 %) | 0,901 |
| Benda-содержащие | 3 (9,7 %) | 1 (2,8 %) | 0,247 |
| ATG-содержащие | 1 (3,2 %) | 3 (8,6 %) | 0,364 |
| Терапия ФН 1-й линии | | | |
| Цефоперазон/сульбактам ± ванко/линезолид | — | 12 (34,2 %) | — |
| Меропенем ± ванко/линезолид | — | 15 (43,0 %) | — |
| Меропенем + колистин | 20 (65,0 %) | 5 (14,2 %) | — |
| Меропенем + амикацин | 9 (29,0 %) | 3 (8,6 %) | — |
| Меропенем + фосфомицин | 2 (6,4 %) | — | — |

АА — апластическая анемия; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ФН — фебрильная нейтропения; ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз; ХМПЗ — хроническое миело-пролиферативное заболевание.

Результаты. Частота колонизации карбапенем-резистентными Гр- бактериями в группе исследования составила 12,5 %, в группе контроля — 12 %, $p = 0,794$. В исследуемой группе карбапенем-резистентные штаммы выявлены: при стандартном микробиологическом исследовании у 17 (53 %) пациентов, при исследовании на хроматических средах у 31 (100 %) ($p < 0,001$). В группе исследования этиология колонизации была представлена: *Klebsiella pneumonia* — 12, *Pseudomonas spp.* — 1, *Citrobacter spp.* — 1, *Acinetobacter spp.* — 1, *Escherichia coli* — 1, *Enterobacter spp.* — 1. В группе контроля: *Klebsiella pneumonia* — 23, *Pseudomonas*

spp. — 6, *Citrobacter spp.* — 1, *Escherichia coli* — 3, *Enterobacter spp.* — 1, *Chryseobacterium indologenes* — 1. Фебрильная нейтропения развилась в исследуемой группе у 31 (100 %) пациента, в группе контроля — у 31 (88,5 %) ($p = 0,053$). Медиана дня развития ФН составила 7 дней (диапазон 1–18 дней) в исследуемой группе и 6 дней (диапазон 0–19 дней) в группе контроля. Общая выживаемость от момента развития ФН в группе исследования и в группе контроля составила: в течение 60 дней — 90 vs 63 % ($p = 0,013$), в течение 100 дней — 87,1 vs 59,3 % ($p = 0,014$) соответственно (рис. 1, А, Б). Инфекция кровотока в груп-

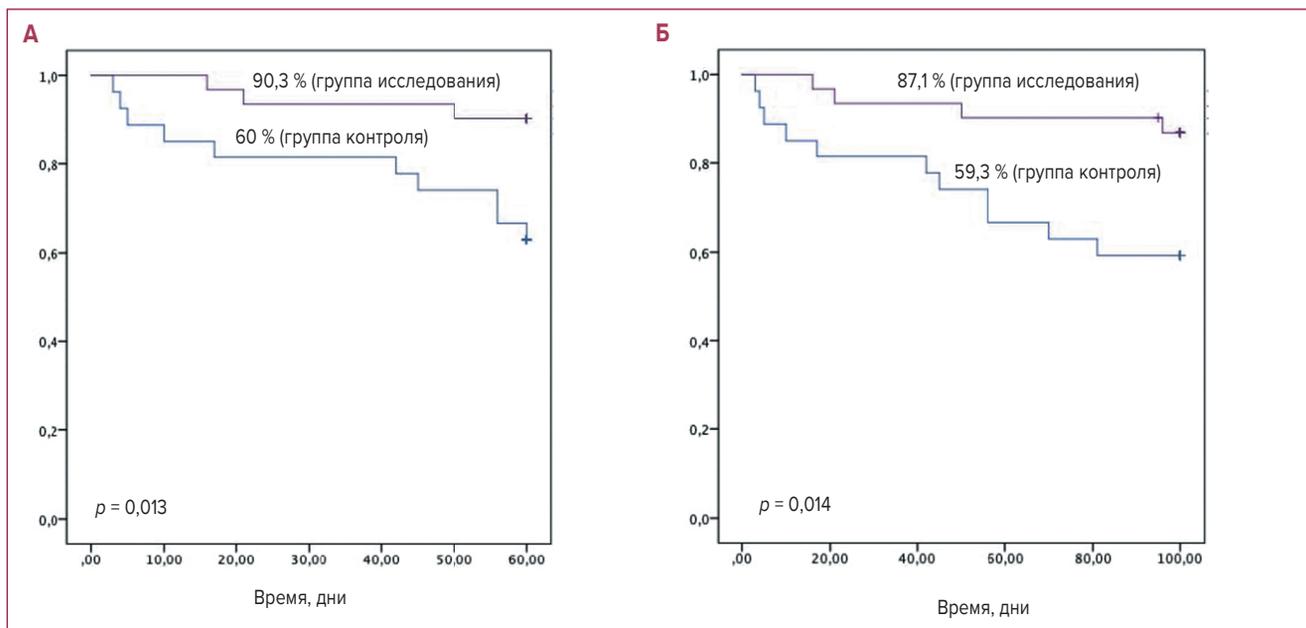


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах: (А) 60 дней от развития фебрильной нейтропении; (Б) 100 дней от развития фебрильной нейтропении

пе исследования развилась в 17 (55 %) случаях, в группе контроля — в 15 (51,7 %), $p = 0,810$ и была обусловлена карбапенем-резистентными бактериями в исследуемой группе и группе контроля у 8 (47 %) vs 12 (80 %) соответственно ($p = 0,055$). Этиология инфекции кровотока была представлена в группе исследования: *Klebsiella pneumoniae* — 5, *Acinetobacter spp.* — 1, *Escherichia coli* — 1, *Acinetobacter spp.* + *Escherichia coli* — 1, в группе контроля: *Klebsiella pneumoniae* — 9, *Acinetobacter spp.* — 1, *Escherichia coli* — 1, *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas spp.* — 1. Сепсис в группе исследования развился у 6 (75 %) больных, в группе контроля — у 12 (80 %), $p = 0,782$; инфекция мягких тканей — 1 (12,5 %) vs 3 (20 %), $p = 0,652$. Общая выживаемость в течение 30, 60 и 100 дней не имела достоверной разницы в группе исследования и контроля при анализе инфекции кровотока, сепсиса и инфекции мягких тканей.

Заключение. Частота колонизации карбапенем-резистентными штаммами составляет 12,5 vs 12 % в исследуемой и контрольной группах. Деэскалационный подход в терапии ФН у пациентов с колонизацией Гр- бактериями с карбапенем-продуцирующими штаммами демонстрирует значимое улучшение общей выживаемости в течение 60 и 100 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cattaneo C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1717–26. doi: 10.1007/s00277-018-3341-6.
2. Cano A, et al. Association between Timing of Colonization and Risk of Developing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infection in Hospitalized Patients. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2). doi: 10.1128/spectrum.01970-21
3. Mascitti H, et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: A case control study. *11 Medical and Health Sciences* 1103 *Clinical Sciences. Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1). doi: 10.1186/s13756-018-0412-3.

Колонизация полирезистентными грамотрицательными бактериями как предиктор ранней летальности у пациентов с острым миелоидным лейкозом

С.Б. Хертек^{1,2}, Е.С. Михайлов¹, М.А. Гранаткин^{1,2}, Е.А. Богурев¹,
В.А. Доронин¹, Е.А. Никитин^{1,2}, В.В. Птушкин^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

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

+79145986115

hertek_saglai@mail.ru

Colonization with polyresistant gram-negative bacteria as a predictor of early mortality in patients with acute myeloid leukemia

SB Khertek^{1,2}, ES Mikhailov¹, MA Granatkin^{1,2}, EA Boguraev¹, VA Doronin¹, EA Nikitin^{1,2}, VV Ptushkin^{1,2}

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) относится к злокачественным заболеваниям системы крови, прогноз которого остается по-прежнему неблагоприятным, несмотря на появление новых противоопухолевых таргетных препаратов. Пациенты с первичным ОМЛ на этапе проведения индукционной химиотерапии на фоне иммунодефицитного состояния подвержены риску инфекционных осложнений. Наиболее опасны инфекционные эпизоды, ассоциированные с грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (БМЛУ) [1]. Появление новых антибактериальных препаратов увеличивает резистентность нозокомиальной флоры, способствуя селекции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Колонизация БМЛУ у пациентов с агранулоцитозом — одна из основных проблем в гематологии, представляющая угрозу развития неблагоприятного исхода [2].

Цель. Проанализировать влияние колонизации БМЛУ на раннюю летальность пациентов с ОМЛ в период проведения индукционной терапии.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные пациентов, получающих химиотерапию ОМЛ на базе ГКБ им. С.П. Боткина. В настоящее ретроспективное исследование включено 98 человек (53 женщины, 45 мужчин) с медианой возраста 58 лет (диапазон 18–89 лет) с впервые диагностированным ОМЛ за период с 2020 по 2023 г. Больные, у которых отсутствовали посевы крови и/или посевы из других локусов, были исключены

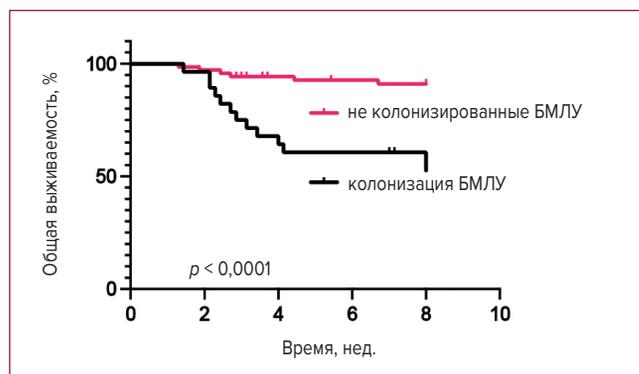
из исследования. Также в данную когорту не были включены пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом. Было проанализировано влияние колонизации БМЛУ на общую выживаемость пациентов с ОМЛ, а также частота развития сепсиса. К БМЛУ отнесены грамотрицательные микроорганизмы с резистентностью *in vitro* к пиперациллину, цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам и аминогликозидам. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 9. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана—Мейера. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Из 98 человек колонизация БМЛУ наблюдалась в 27 (28,3 %) случаях. У 17 (63 %) пациентов была выявлена культура *Klebsiella pneumoniae*, у 6 (22 %) — *Escherichia coli*, у 2 (7,4 %) — *Kl. pneumoniae* совместно с *E. coli*, у 1 (3,7 %) — *Pseudomonas aeruginosa*, у 1 (3,7 %) — *Acinetobacter baumannii*. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу (табл. 1). Терапию по протоколу «7 + 3» получили 55 (56,1 %) человек (19 пациентов из группы колонизированных), азациитидин + венетоклакс/малые дозы цитарабина + венетоклакс получили 43 (43,9 %) больных (из них 8 пациентов колонизированы БМЛУ). Нейтропеническая лихорадка развилась у 84 больных. У 100 % пациентов, колонизированных БМЛУ, была фебрильная нейтропения в период проведения ин-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

| | Колонизированные БМЛУ, <i>n</i> = 27 | Не колонизированные БМЛУ, <i>n</i> = 71 | <i>p</i> |
|--|---|--|----------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 56,5 (31–73) | 62 (18–89) | 0,64 |
| Медиана (диапазон) количества лейкоцитов | 35,4 (0,9–257) | 11,3 (1,1–231) | 0,15 |
| ECOG \geq 3 | 5 (18,5 %) | 14 (19,7%) | 0,7 |
| Терапия | | | |
| Интенсивная/низкодозная, <i>n</i> | 19/8 | 36/35 | 0,7 |

БМЛУ — грамотрицательные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

**Рис. 1.** Графики общей выживаемости больных с острым миелоидным лейкозом в зависимости от колонизации грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (БМЛУ)

дукционной терапии. У 23 (82 %) пациентов с БМЛУ отмечено развитие сепсиса, из них летальный исход — у 14 (50 %) человек. В группе пациентов, не

колонизированных БМЛУ, развитие сепсиса наблюдалась у 10 (14 %) пациентов, у 1 (1,4 %) из которых это послужило непосредственной причиной смерти. Анализ выживаемости представлен на рис. 1.

Заключение. Колонизация БМЛУ ассоциирована с высоким риском летального исхода в период индукции ОМЛ. Необходимо помнить о важности микробиологического скрининга у пациентов с нейтропенической лихорадкой для предупреждения неблагоприятного исхода и проведения своевременной этиотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. PLoS ONE. 2019;14(1):e0210991
2. Scheich S, Lindner S, Koenig R, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Cancer. 2018;124(2):286–96.

Эффективность лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом ибрутинибом в период коронавирусной инфекции SARS-COV-2 (COVID-19)

О.И. Якубова

ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3», ул. Лейтенанта Шмидта,
д. 7, Новороссийск, Российская Федерация, 353915

+79184965909 olesya_19891989@mail.ru

**Efficacy of treatment of patients with chronic lympholeukemia
with ibrutinib during SARS-COV-2 (COVID-19) coronavirus infection**

OI Yakubova

Oncology Dispansery No. 3, 7, Leitenanta Shmidta ul., Novorossiysk, Russian Federation, 353915

Введение. В публикации описан опыт применения ингибитора тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) — ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 из личной практики автора.

Вспышка новой коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) стала одной из самых серьезных глобальных угроз для здоровья во всем мире. По состоянию на январь 2023 г. во всем мире было зарегистрировано более 660 миллионов подтвержденных случаев заболевания и более 6 700 000 смертей. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску смертности от болезни SARS-CoV-2 (COVID-19). 60 % пациентов онкогематологического профиля имеют тяжелое течение COVID-19. Международные и российские рабочие группы сформулировали подходы к лечению новой коронавирусной инфекции у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями, которые заключаются в отсрочке в старте терапии, в предпочтении схем, которые можно вводить перорально (при выборе между одинаково эффективными схемами). Также необходимо, чтобы потенциальные риски лекарственной токсичности в отношении легочной ткани были сбалансированы с клинической эффективностью альтернативных схем, а профилактика нейтропении позволила бы снизить риск нейтропенической лихорадки и необходимость госпитализации.

В 2020 г. Thibaud et al. описали 8 пациентов с ХЛЛ, получавших ИТКБ на момент постановки диагноза COVID-19 (7 пациентов получали ибрутиниб, и 1 пациент — акалабрутиниб). При этом 6 пациентам отменили терапию ИТКБ, а 2 пациента продолжили прием ибрутиниба. У 2 пациентов в группе, которой был отменен ИТКБ, развилась тяжелая дыхательная недостаточность, и они умерли, а у других пациентов было заболевание от легкой до умеренной степени. Пациенты, которые продолжали лечение ибрутинибом, имели короткое время пребывания в больнице, минимальные потребности в кислороде, и исход был благоприятным. Никаких значимых нежелательных явлений, приписываемых ИТКБ, не развилось ни у одного из пациентов, которые продолжали терапию.

Цель. Анализ эффективности и безопасности лечения ибрутинибом пациентов с ХЛЛ, у которых развилась инфекция SARS-CoV-2, из личной практики автора.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт 10 пациентов с диагнозом ХЛЛ, находившихся на лечении в Онкодиспансере № 3 и имеющих такой фактор неблагоприятного прогноза, как делеция 17p. Они получают терапию ибрутинибом в дозе 420 мг ежедневно в течение 2 лет.

Результаты. У всех пациентов во время выявленной и подтвержденной лабораторно коронавирусной инфекции терапия ибрутинибом не прерывалась. Все эти 10 пациентов перенесли инфекцию SARS-CoV-2 в легкой форме и проходили лечение инфекции в амбулаторных условиях, не имели потребности в кислороде и полностью выздоровели. У всех пациентов группы при проведении спиральной компьютерной томографии не наблюдалось признаков пневмонии. Уровень СОЭ — $39 \pm 5,7$ мм/ч (15–57 мм/ч), уровень ферритина — 480 ± 35 мкг/л (200–630 мкг/л), С-реактивного белка — $18 \pm 2,1$ мг/л (6–27 мг/л). Лихорадка отмечалась у 7 из 10 пациентов (у 4 — субфебрильная, у 3 — фебрильная). Астенический синдром наблюдался у всех пациентов. Никаких значимых нежелательных явлений, приписываемых ИТКБ, не наблюдалось ни у одного из пациентов. Терапия ибрутинибом также не приводила к модификации клинической картины вирусной инфекции. При анализе параметров, отражающих функцию печени (общий билирубин и фракции, аланин- и аспаратаминотрансфераза) и почек (креатинин и мочевины крови) в динамике, не было отмечено изменений данных параметров под действием терапии ибрутинибом. Мониторинговый анализ жалоб пациентов и данных дополнительных исследований (контроль артериального давления, ЭКГ) в отношении развития возможных сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, не продемонстрировал их развития под влиянием терапии ибрутинибом. В последующем после перенесенной вирусной инфекции все они были вакцинированы против SARS-CoV-2 вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). Последующее наблюдение за больными в течение 12 мес. после перенесенной вирусной инфекции не продемонстрировало побочных эффектов проводимой терапии ибрутинибом. Сохраняется ответ на терапию ибрутинибом, в связи с чем все пациенты продолжают получать лечение по выбранной схеме.

Заключение. Таким образом, течение ХЛЛ на фоне коронавирусной инфекции позволяет использовать терапию ибрутинибом без развития дополнительных осложнений, обусловленных инфекцией SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://covid19.who.int>
2. Pagano L, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021;14:168.
3. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.: ООО «Издательство «Экон-Информ», 2022.
4. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Руководство для клиницистов. Под ред. Е.А. Никитина. М.: БукиВеди, 2021.
5. Thibaud et al. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e73–e76.

Прогностическое значение уровня лактата и сатурации центральной венозной крови у онкогематологических пациентов с нейтропенией IV степени и сепсисом

**Е.А. Смольякова^{1,2}, Е.С. Михайлов¹, А.А. Тлевцежева¹, Е.А. Богурев¹,
В.А. Доронин¹, Е.А. Никитин^{1,2}, В.В. Птушкин^{1,2}**

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

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

+79153413909

aldjeron19@mail.ru

Prognostic significance of lactate level and central venous blood saturation in patients with hematological malignancies and stage IV neutropenia and sepsis

EA Smolyakova^{1,2}, ES Mikhailov¹, AA Tlevtsezeva¹, EA Boguraev¹, VA Doronin¹, EA Nikitin^{1,2}, VV Ptushkin^{1,2}

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

Введение. Онкогематологические больные относятся к высокой группе риска развития инфекционных осложнений в связи с высокой частотой применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов и последующим агранулоцитозом. В 2016 г. были приняты новые критерии SEPSIS-3, в которых были уточнены понятия сепсиса и септического шока. Данные рекомендации определили сепсис как жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникшую в результате нарушения ответа макроорганизма на инфекцию. Септический шок относится к клиническому варианту сепсиса и характеризуется циркуляторной недостаточностью. Лактат и центральная венозная сатурация крови (ScvO₂) — суррогатные маркеры тканевой гипоперфузии. Лактат представляет собой продукт анаэробного гликолиза, в ходе которого он образуется из пирувата под действием фермента лактатдегидрогеназы.

Цель. Оценить выживаемость онкогематологических пациентов с нейтропенией IV степени и сепсисом в зависимости от уровня лактата и ScvO₂.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В исследование включались больные, у которых в процессе терапии развивался агранулоцитоз и сепсис. В качестве критериев диагностики использовались рекомендации SEPSIS-3. Уровни лактата и ScvO₂ измерялись в течение 4 ч после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при анализе газов крови из центральной вены, и далее — каж-

дые 24 ч. Антибактериальная терапия проводилась в соответствии с локальными стандартами, а также на основании чувствительности выделенных возбудителей. Пациенты были разделены на группы в зависимости от:

- уровня концентрации лактата (Lac) в крови в первые сутки: 1) Lac < 2 ммоль/л; 2) Lac 2–6 ммоль/л; 3) Lac > 6 ммоль/л;
- уровня ScvO₂ в первые сутки: 1) ScvO₂ < 40 %; 2) ScvO₂ 40–60 %; 3) ScvO₂ 60–80 %; 4) ScvO₂ > 60 %.

Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 9. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование было включено 86 больных, из них 44 мужчины, 42 женщины. Медиана возраста пациентов составила 59 лет (диапазон 20–84 года). Среди гематологических диагнозов встречались: острые лейкозы (62,7 %, $n = 54$), неходжкинские лимфомы (12,7 %, $n = 11$), миелодиспластический синдром (5,8 %, $n = 5$), апластическая анемия (5,8 %, $n = 5$), множественная миелома (5,8 %, $n = 5$), хронические миелопролиферативные заболевания (4,6 %, $n = 4$), лимфома Ходжкина (1,1 %, $n = 2$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17 дней. День диагностики сепсиса был принят точкой отсчета. Получены статистически значимые различия при

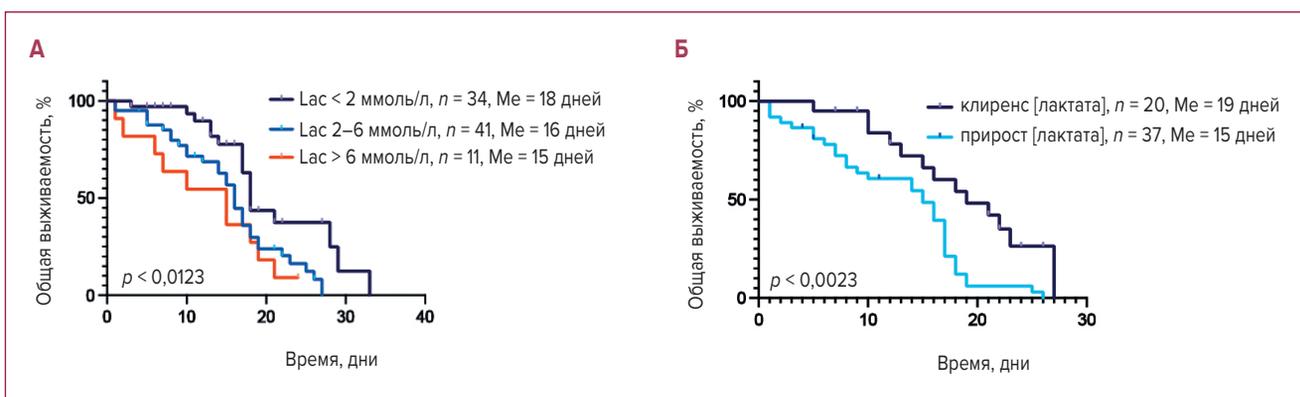


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от уровня лактата в дебюте сепсиса (А) и клиренса лактата в первые сутки интенсивной терапии (Б)
Lас — лактат; Me — медиана.

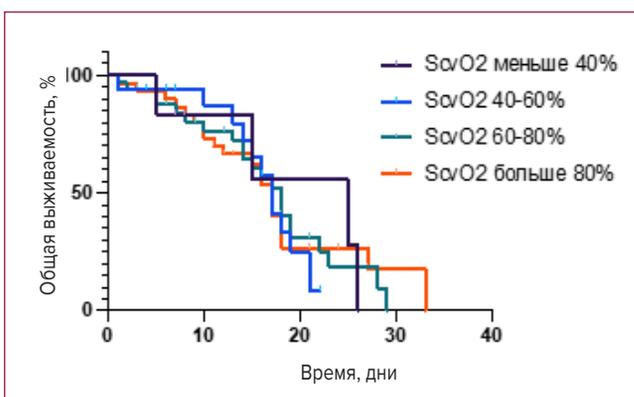


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от сатурации центральной венозной крови в первые сутки интенсивной терапии
ScvO₂ — сатурация центральной венозной крови.

сравнении уровня лактата в первый день развития сепсиса. Так, среди больных с Lас < 2 ммоль/л медиана ОВ составила 18 дней, у пациентов с концентрацией Lас 2–6 ммоль/л данный показатель равнялся 16 дням, в группе с Lас > 6 ммоль/л — 15 дней ($p = 0,0123$) (рис. 1, А). Пациенты с гиперлактатемией имели значимо худшие показатели ОВ в случае со-

хранения концентрации лактата на прежнем уровне или его роста через 24 ч после начала проведения интенсивной терапии сепсиса (рис. 1, Б). Медиана ОВ у больных с клиренсом лактата на первые сутки в ОРИТ составила 19 дней, в то время как в остальной группе медиана ОВ равнялась 15 дням ($p = 0,023$).

При сравнении показателя ScvO₂ в момент диагностики сепсиса существенных различий не получено (рис. 2).

Заключение. Уровень лактата служит предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с гематологическими заболеваниями, осложненными сепсисом на фоне нейтропении IV степени. Снижение концентрации данного маркера в первые сутки интенсивной терапии может отражать ее эффективность. Параметр ScvO₂ в настоящем исследовании не продемонстрировал своей прогностической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Critical Care Clinics*. 2011; 27(2):299–326.
2. Чертофф Дж., Чисум М., Гарсия Б. и др. Кинетика лактата при сепсисе и септическом шоке: обзор литературы и обоснование дальнейших исследований. *Интенсивная терапия*. 2015;3:39.

Эпидемиология инфекционных осложнений у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина»

А.А. Синяев, А.О. Гриненко, М.О. Попова, Ю.А. Рогачева,
Ю.Ю.Власова, А.Г. Смирнова, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79214535769 drsiniaev@yandex.ru

Epidemiology of infectious complications in patients with graft-versus-host disease

AA Sinyayev, AO Grinenko, MO Popova, YuA Rogacheva, YuYu Vlasova,
AG Smirnova, SN Bondarenko, IS Moiseev, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) находятся в группе высокого риска инфекционных осложнений (ИО). Стандартов и алгоритмов рациональной антимикробной терапии у пациентов с РТПХ не разработано, эпидемиология ИО у пациентов с РТПХ не изучена.

Цель. Изучить эпидемиологию ИО у пациентов с РТПХ: оценить кумулятивную частоту ИО в группах острой и хронической РТПХ, основные факторы риска, а также влияние ИО на общую выживаемость.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включено 131 и 128 взрослых пациентов с острой и хронической РТПХ соответственно в период с 2014 по 2021 г. Анализ ИО проводился с момента развития РТПХ до даты последнего контакта. Медиана времени наблюдения составила 513 дней (диапазон 22–2688 дней) и 1160 дней (диапазон 176–2854 дней) в группах с острой и хронической РТПХ соответственно. Анализ выживаемости был выполнен с помощью метода Каплана—Мейера и логрангового теста. Для оценки влияния ИО на выживаемость пациентов с РТПХ использовали landmark-анализ. В качестве временной точки отсчета выбрано время последнего инфекционного эпизода в анализируемый период. Пациенты, которые не пережили точку развития последнего инфекционного эпизода, были исключены из этой части анализа. Кумулятивную частоту ИО оценивали с учетом конкурирующих

рисков (в качестве конкурирующих рисков использовались рецидив и смерть) и теста Грея. Однофакторный и многофакторный анализ выполнен с помощью регрессионного анализа для конкурирующих рисков Файна—Грея. К группе риска «salvage» относились пациенты, которым выполнялась аллотГСК в рамках терапии спасения при прогрессировании заболевания и развернутом рецидиве.

Результаты. Острая РТПХ. В группе острой РТПХ у 54 пациентов развилось 70 эпизодов бактериальных инфекций (БИ). 100-дневная кумулятивная частота БИ составила 39,6 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 31,3–47,9). Основными возбудителями БИ были грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* — 36 (51,4 %) эпизодов и *Pseudomonas spp.* — 12 (17,1 %) эпизодов. 14 (20 %) эпизодов были вызваны грамположительными бактериями. Самыми частыми локализациями были пневмония и инфекция кровотока — 20 (28,5 %) эпизодов каждая. Медиана развития первого бактериального эпизода составила 28 дней (диапазон 0–91).

У 90 пациентов развилось 129 эпизодов вирусных инфекций (ВИ). 100-дневная кумулятивная частота ВИ составила 67,9 % (95% ДИ 59,2–75,2). Основные патогены — цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа с 70 (53,4 %) и 32 (24,4 %) эпизодами соответственно. Самая частая локализация — реактивация в крови или костном мозге — 71 (54,2 %) эпизод. Медиана развития первого вирусного эпизода составила 15,5 дня (диапазон 0–88 дней).

Таблица 1. Факторы риска инфекционных осложнений при острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»

| | Бактериальные инфекции | | | | | | Вирусные инфекции | | | | | | Инвазивные микозы | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------|----------|----------|----------------|---------|--------|-------------------|---------|--------|----------------|---------|--------|-------------------|----------|--------|----------------|----------|--------|--|
| | Однофакторный | | | Многофакторный | | | Однофакторный | | | Многофакторный | | | Однофакторный | | | Многофакторный | | | |
| | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | |
| Острая РТПХ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Степень тяжести РТПХ | 2,3 | 1,65–3,2 | < 0,0001 | 1,9 | 1,1–3,4 | 0,017 | 1,7 | 1,2–2,4 | 0,0017 | 1,8 | 1,1–3,0 | 0,0092 | 2,2 | 1,2–4,0 | 0,0074 | 2,0 | 0,6–6,3 | 0,2 | |
| RIC-МАС | 2,7 | 0,8–9,1 | 0,098 | — | — | — | 1,2 | 0,6–2,4 | 0,6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Источник СК | 0,8 | 0,4–1,6 | 0,62 | — | — | — | 1,1 | 0,6–1,8 | 0,68 | — | — | — | 0,6 | 0,2–1,7 | 0,34 | — | — | — | |
| Группа риска «Salvage» | 2,0 | 1,1–3,4 | 0,01 | 1,6 | 0,9–2,8 | 0,12 | 1,2 | 0,8–1,8 | 0,33 | 1,0 | 0,7–1,6 | 0,8 | 2,1 | 0,7–5,8 | 0,14 | 1,9 | 0,7–5,5 | 0,2 | |
| Число компонентов профилактики РТПХ | 1,4 | 0,9–2,2 | 0,11 | — | — | — | 1,0 | 0,7–1,4 | 0,6 | — | — | — | 0,9 | 0,4–1,8 | 0,88 | — | — | — | |
| РТПХ печени | 1,1 | 0,9–1,4 | 0,057 | 0,8 | 0,6–1,0 | 0,17 | 1,2 | 1,0–1,4 | 0,02 | 1,0 | 0,8–1,2 | 0,9 | 1,4 | 1,0–1,9 | 0,013 | 1,1 | 0,7–1,8 | 0,6 | |
| РТПХ ЖКТ | 1,5 | 1,3–1,7 | < 0,0001 | 1,3 | 1,1–1,6 | 0,0038 | 1,1 | 0,9–1,2 | 0,15 | 1,0 | 0,8–1,1 | 0,7 | 1,1 | 0,8–1,5 | 0,4 | 0,8 | 0,6–1,3 | 0,49 | |
| Хроническая РТПХ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Степень тяжести РТПХ | 1,5 | 0,9–2,6 | 0,09 | — | — | — | 1,5 | 0,9–2,5 | 0,052 | — | — | — | 12,3 | 1,9–80,2 | 0,0083 | — | — | — | |
| RIC-МАС | 1,8 | 0,5–6,5 | 0,33 | — | — | — | 0,8 | 0,3–2,1 | 0,7 | — | — | — | 0,69 | 0,1–2,3 | 0,49 | — | — | — | |
| Источник СК | 1,1 | 0,5–2,6 | 0,69 | — | — | — | 0,9 | 0,4–2,0 | 0,9 | — | — | — | 1,2 | 0,3–4,7 | 0,73 | — | — | — | |
| Группа риска «Salvage» | 2,0 | 0,9–4,4 | 0,08 | 1,5 | 0,6–3,5 | 0,33 | 2,7 | 1,3–5,8 | 0,0068 | 2,5 | 1,2–5,3 | 0,012 | 3,5 | 1,1–11,4 | 0,032 | 4,9 | 1,5–15,9 | 0,0068 | |
| Число компонентов профилактики РТПХ | 0,7 | 0,5–1,2 | 0,29 | — | — | — | 0,8 | 0,5–1,3 | 0,58 | — | — | — | 0,8 | 0,4–1,7 | 0,67 | — | — | — | |
| РТПХ печени | 0,7 | 0,5–1,1 | 0,2 | 0,7 | 0,5–1,1 | 0,24 | 1,1 | 0,8–1,5 | 0,41 | 1,1 | 0,8–1,4 | 0,51 | 1,1 | 1,2–3,9 | 0,0053 | 1,3 | 0,7–2,4 | 0,4 | |
| РТПХ ЖКТ | 1,6 | 1,2–2,2 | 0,0014 | 1,6 | 1,1–2,2 | 0,0035 | 1,2 | 0,8–1,7 | 0,29 | 1,1 | 0,8–1,6 | 0,45 | 1,4 | 0,7–2,8 | 0,26 | 1,5 | 0,8–2,9 | 0,15 | |
| РТПХ легких | 1,5 | 1,1–2,1 | 0,011 | 1,3 | 0,9–1,8 | 0,08 | 1,8 | 1,2–2,5 | 0,0009 | 1,7 | 1,2–2,6 | 0,0039 | 2,2 | 1,2–3,9 | 0,0053 | 2,5 | 1,5–4,4 | 0,0005 | |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; СК — стволовые клетки.

У 17 больных развилось 17 эпизодов инвазивных микозов (ИМ). 100-дневная кумулятивная частота ИМ составила 11,4 % (95% ДИ 6,7–17,6). Инвазивный микоз был вызван *Aspergillus spp.* в 14 (82,3 %) случаях и *Candida spp.* в 3 (17,7 %) случаях. Основной локализацией был аспергиллез легких — 12 (70,5 %) случаев. Медиана дня развития инвазивного микоза — 38 дней (диапазон 0–119).

Результаты анализа факторов риска представлены в табл. 1. В многофакторном анализе степень тяжести острой РТПХ ($p = 0,017$) и поражение ЖКТ ($p = 0,0038$) влияли на кумулятивную частоту БИ, и только степень тяжести острой РТПХ влияла на кумулятивную частоту ВИ ($p = 0,009$). Статистически значимых факторов ИМ не выявлено. Только БИ значительно снижали общую выживаемость в группе острой РТПХ — 64,2 % (95% ДИ 47,6–76,7) ($p = 0,018$) (рис. 1).

Хроническая РТПХ. У 30 пациентов с хронической РТПХ развилось 43 эпизода БИ. Кумулятивная частота БИ за 2,5 г. составила 22,8 % (95% ДИ 15,8–30,6). Основными возбудителями также были грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas spp.* с 17 (39,5 %) и 6 (14 %) эпизодами соответственно. 9 (21 %) эпизодов были вызваны грамположительными бактериями. Самыми частыми локализациями были пневмония — 25 (58,1 %) случаев и синусит — 9 (20,1 %) случаев. Медиана развития первого эпизода БИ составила 56,5 дня (диапазон 9–650 дней).

У 41 пациента развилось 52 эпизода ВИ. Кумулятивная частота ВИ за 2,5 г. составила 24,8 % (95% ДИ 17,5–32,8). Основными патогенами были цитомегаловирус — 25 (48 %) случаев и вирус Эпштейна—Барр — 7 (13,5 %) случаев. Самая частая локализация — также реактивация в крови или костном мозге — 26 (50 %) случаев. Медиана сроков развития первого эпизода ВИ составила 75,5 дня (диапазон 10–579 дней).

У 13 больных развилось 13 эпизодов ИМ. Кумулятивная частота ИМ за 2,5 г. составила 9,9 % (95% ДИ

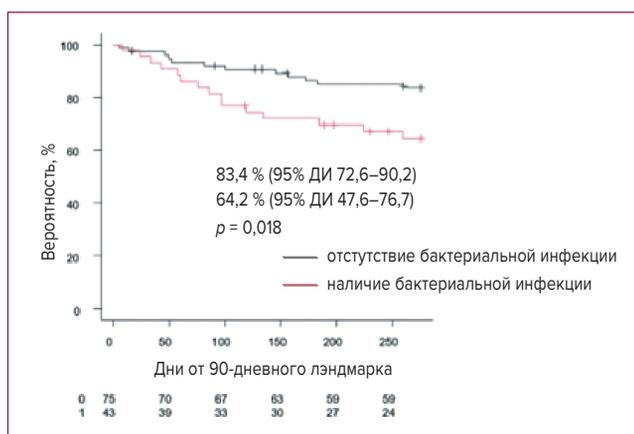


Рис. 1. Анализ общей выживаемости в зависимости от наличия и отсутствия бактериальной инфекции

5,2–16,3). Инвазивный аспергиллез легких диагностирован в 12 (92,3 %) случаях и в 1 (7,7 %) случае мукормикоз легких (*Lichtheimia ramosa*). Медиана дня развития ИМ — 243 дня (диапазон 115–523 дня).

В многофакторном анализе поражение ЖКТ влияло на кумулятивную частоту БИ ($p = 0,0035$). Поражение легких и предтрансплантационная группа риска «salvage» значительно влияли на увеличение кумулятивной частоты БИ ($p = 0,0039$, $p = 0,012$) и частоту ИМ ($p = 0,0005$, $p = 0,0068$). Инфекционные осложнения статистически значимо не влияли на 3-летнюю общую выживаемость в группе хронической РТПХ.

Заключение. Кумулятивная частота ИО варьировала от 9,9 до 67,9 % и зависела от этиологии возбудителя и вида РТПХ. Ключевыми факторами риска были степень тяжести РТПХ, поражение ЖКТ и легких, а также группа риска «salvage». Только БИ в группе острой РТПХ значительно снижали общую выживаемость. Полученные данные служат основой для создания алгоритмов ранней диагностики и рациональной антимикробной терапии у пациентов с РТПХ.

Клинический опыт применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

О.П. Мадзяра, Ю.Б. Черных, Т.А. Митина

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина,
д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

+79629873430

madzyara@mail.ru

Clinical experience of tixagevimab/cilgavimab for COVID19 pre-exposure prophylaxis in patients with hematologic malignancies

OP Madzyara, YuB Chernykh, TA Mitina

MF Vladimirkii Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

Введение. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями находятся в группе повышенного риска неблагоприятных исходов и смерти в результате инфицирования вирусом SARS-Cov-2 [1]. В настоящее время вакцинация — главная стратегия профилактики новой коронавирусной инфекции, однако исследованиями было показано, что пациенты с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в большинстве случаев формируют недостаточный или минимальный иммунный ответ на вакцину, обусловленный как самим заболеванием, так и проводимой цитостатической терапией, в особенности у пациентов, получающих анти-CD20 моноклональные антитела [2]. Таким образом, пациентам с онкогематологической патологией могут быть необходимы дополнительные методы профилактики COVID-19 на любом этапе терапии.

Тиксагевимаб/цилгавимаб (AZD442/Эвушелд) — это комбинация моноклональных антител к участкам S-белка вируса SARS-Cov-2, зарегистрированная для профилактики и лечения COVID-19 у лиц старше 18 лет, имеющих сниженный иммунный статус [3, 4]. Эффективность препарата изучалась в многоцентровом исследовании PROVENT, включающем в том числе 7 % исследуемых со злокачественными новообразованиями [5].

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата тиксагевимаба/цилгавимаба для профилактики COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В период с 26.04.2022 по 29.07.2022 г. в отделении клинической гематологии и иммунотерапии МОНИКИ препарат Эвушелд получили 67 пациентов (31 мужчина, 36 женщин,

медиана возраста 60 лет). Среди самых частых заболеваний были неходжкинские лимфомы (25,3 %), хронический лимфолейкоз (23 %), множественная миелома (22,9 %) (табл. 1). Все пациенты находились в процессе противоопухолевой терапии, в т. ч. 33 (49,2 %) пациента получали терапию анти-CD20-агентами. Подтвержденная коронавирусная инфекция зарегистрирована в анамнезе у 35 (52,2 %) пациентов, у 5 (14,3%) из них отмечено тяжелое течение COVID-19, требовавшее госпитализации в инфекционный стационар. Ранее вакцинированы 24 (35,8 %) пациента, 5 (21 %) из них болели после вакцинации, при этом у 4 коронавирусная инфекция диагностирована в период менее полугода после вакцинации. Препарат вводился за сутки до начала противоопухолевой терапии внутримышечно в дозе 150 + 150 мг.

Результаты. В период наблюдения с апреля по декабрь 2022 г. (8 мес.) после введения препарата Эвушелд у 6 (8,9 %) пациентов в течение 1–4 мес. отмечена коронавирусная инфекция, подтвержденная данными ПЦР. У всех 6 пациентов наблюдалось бессимптомное течение заболевания, не требующее специфического лечения. Осложнения после введения препарата не зарегистрированы.

Заключение. Комбинация моноклональных антител тиксагевимаба/цилгавимаба может быть эффективным дополнительным методом профилактики новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период активной противоопухолевой терапии. В группе наблюдения препарат обладал хорошей переносимостью и не вызвал клинически значимых нежелательных явлений.

Таблица 1. Характеристика пациентов по типу заболевания

| Заболевание | n (%) |
|---|--------------|
| Хронический лимфолейкоз | 16 (23,8) |
| Лимфома из клеток зоны мантии | 1 (1,5) |
| Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома | 7 (10,4) |
| Фолликулярная лимфома | 6 (9,0) |
| Лимфома из клеток маргинальной зоны | 1 (1,5) |
| Т-клеточная лимфома | 2 (3,0) |
| Лимфома Ходжкина | 13 (19,4) |
| Множественная миелома | 15 (22,4) |
| Миелодиспластический синдром | 1 (1,5) |
| Острый миелоидный лейкоз | 1 (1,5) |
| Острый промиелоцитарный лейкоз | 1 (1,5) |
| Острый лимфобластный лейкоз | 2 (3,0) |
| Хроническое миелопролиферативное заболевание | 1 (1,5) |

ЛИТЕРАТУРА

1. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881–92. doi:10.1182/blood.2020008824
2. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDENA. *Blood*. 2022;139(10):1588–92. doi:10.1182/blood.2021014124
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвушелд (набор растворов для внутримышечного введения: тиксагавимаб 1,5 мл/150 мг + цилгавимаб 1,5 мл/150 мг). Регистрационное удостоверение МЗ РФ ЛП-008665 от 16.11.2022 г.
4. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 [электронный ресурс], дата доступа: 16.11.2022.
5. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188–200. doi:10.1056/NEJMoa2116620.

Предиктивная модель внутригоспитальной летальности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с присоединившейся коронавирусной инфекцией

Ю.Ю. Поляков^{1,4}, М.А. Мингалимов^{1,4}, Е.А. Барях^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрин¹,
Е.И. Желнова¹, К.В. Яцков¹, О.Л. Кочнева¹, Т.С. Чуднова^{1,4}, Д.Д. Иванова¹,
Т.Н. Толстых¹, М.В. Новикова², А.Н. Головкина⁴, М.А. Лысенко^{1,2}

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

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

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

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

+79672281555 yurij.polyakov86@yandex.ru

A predictive model of hospital mortality in patients with diffused large B-cell lymphoma and coronavirus infection

YuYu Polyakov^{1,4}, MA Mingalimov^{1,4}, EA Baryakh^{1,2,3}, EN Misyurina¹, EI Zhelnova¹, KV Yatskov¹, OL Kochneva¹,
TS Chudnova^{1,4}, DD Ivanova¹, TN Tolstykh¹, MV Novikova², AN Golovkina⁴, MA Lysenko^{1,2}

¹ Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhohnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

⁴ AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46, Zhivopisnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123098

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, ставит перед гематологами новые вызовы, подчеркивая уязвимость пациентов из группы злокачественных гематологических новообразований, в частности пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) [1]. Необходимо выявление предикторов внутригоспитальной летальности для последующей стратификации пациентов на группы риска, что позволит в дальнейшем проведение риск-ориентированной терапии [2, 3].

Цель. Выявление клинико-параклинических предикторов внутригоспитальной летальности у пациентов с ДВККЛ в сочетании с COVID-19.

Материалы и методы. С 21.04.2020 по 31.12.2022 г. на базе гематологической службы городской клинической больницы № 52 (г. Москва) наблюдались 103 пациента с ДВККЛ (52 мужчины, 51 женщина). Для определения предикторов внутригоспитальной летальности выполнен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования была бинарная переменная — жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход). Список независимых переменных

(включенных в предварительный одномерный анализ) на момент госпитализации в стационар включал в себя: пол, возраст, статус гематологического заболевания, индекс коморбидности Charlson, клинические проявления, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ковид-ассоциированные иммуноглобулины, показатели гемограммы (уровень лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина), С-реактивный белок (СРБ), Д-димер, иммуноглобулины класса М и G, альбумин, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), наличие химиотерапии в течение месяца, предшествующего манифестации COVID-19, применение анти-CD20-моноклональных антител за последние 12 мес. (анти-CD20 МКА), степень поражения легочной ткани согласно данным компьютерной томографии (КТ), линии химиотерапии. Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Возрастная характеристика распределена следующим образом: 20–39 лет — 13 %, 40–59 лет — 32 %, 60 и старше — 55 %. Статус гематологического заболевания представлен: ремиссия заболевания — 23 (22 %) случая, рецидив/прогрессия — 30 (29 %), стабилизация — 42 (41 %), впервые выявленная ДВККЛ — 8 (8 %). Индекс коморбидности — 5. Структура клинических проявлений в зависимости от их распространенности: кашель — 52 (50 %)

случая, субфебрильная температура тела — 7 (6 %), фебрильная температура тела — 56 (54 %), слабость — 100 (97 %), одышка — 33 (32 %), диарейный синдром — 6 (5 %). ПЦР-положительный статус — 42 (41 %) пациента. Ковид-ассоциированные иммуноглобулины менее 10 ЕД/л — 24 (23 %). Абсолютное число лимфоцитов < 650 кл/мкл — 32 (30 %). Лейкоциты < 4 тыс./мкл — 34 (32 %), тромбоциты < 100 тыс./мкл — 25 (24 %), гемоглобин < 120 г/л — 48 (47 %), С-реактивный белок (СРБ) > 6 мг/л — 94 (92 %), Д-димер > 500 нг/мл — 15 (14 %), иммуноглобулины класса М < 130 мг/дл — 70 (68 %), G < 1000 мг/дл — 70 (68 %), альбумин < 35 г/л — 60 (58 %), ЛДГ > 248 ЕД/л — 69 (67 %).

При госпитализации в стационар у пациентов преобладала среднетяжелая степень поражения легочной ткани — 37 (36 %) пациентов. Иммунохимиотерапия (ИХТ) ДВККЛ в течение предшествующего месяца до манифестации COVID-19 проводилась 43 пациентам, из них летальность 37 %. Ретроспективное исследование демонстрирует, что из 66 пациентов после первой линии ИХТ летальность составила 21 %, у 33 пациентов после второй и последующей линии ИХТ летальность — 27 %. Анти-CD20-МКА в течение года до инфицирования SARS-CoV-2 применялись в рамках специфической терапии ДВККЛ у 72 пациентов, из них летальный исход составил 25 %. Терапия анти-CD20-МКА проводилась более 1 года у 7 пациентов, летальность — 14 %.

Результаты. В ретроспективный анализ включено 103 пациента, 24 из которых имели неблагоприятный исход и 34 потенциальных предиктора. Ввиду ограниченного количества включенных пациентов по сравнению с числом предикторов и с целью избежать переобучения применялся двухэтапный подход построения предиктивной модели. На первом этапе с помощью однофакторной логистической регрессии определялись признаки, статистически значимо ассоциированные с исходом на уровне значимости $p < 0,05$. В однофакторном анализе статистически значимыми на период госпитализации были: статус гематологического заболевания, ПЦР-положительный результат, СРБ > 6 мг/л, уровень тромбоцитов < 100 тыс./мкл, гемоглобина < 120 г/л, альбумина < 35 г/л, ЛДГ > 248 ЕД/л, Д-димер > 500 нг/мл и степень поражения ткани легких по данным КТ > 50 % (КТ II степени и более). Далее, финальная модель построена путем минимизации информационного кри-

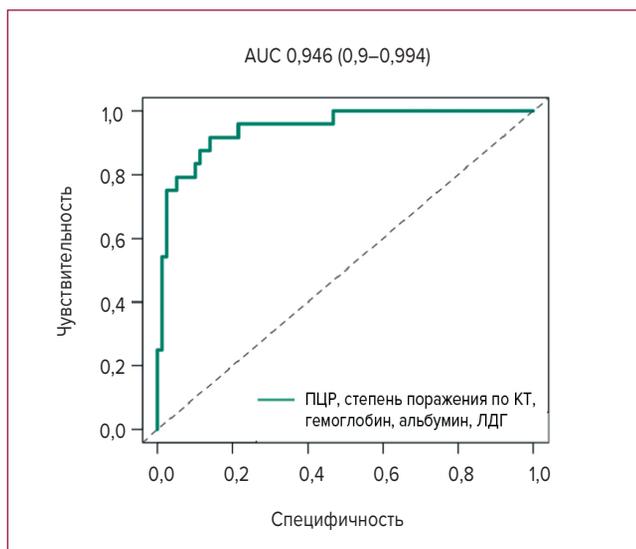


Рис. 1. ROC-кривая разработанной предиктивной модели

терия Акаике. В итоговую модель вошли ПЦР-положительный результат, степень поражения по КТ, а также уровень гемоглобина, альбумина и ЛДГ при поступлении. Модель показала площадь под ROC-кривой, равную 0,946 (95%-й доверительный интервал 0,9–0,994) (рис. 1), что соответствует очень высокому качеству предсказания исхода.

Заключение. Разработанная предиктивная модель может стать дополнительным инструментом для прогнозирования риска внутригоспитальной летальности для пациентов с ДВККЛ, сопряженной с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, диффузная В-крупноклеточная лимфома, внутригоспитальная летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonuomo V, Ferrarini I, Dell'Eva M, Sbisà E, Krampera M, Visco C. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: A review. *World J Virol.* 2021;10(6):312–25.
2. Kaluzhskaya KV, Polyakov YuYu, Baryakh EA, et al. Treatment and in-Hospital Overall Survival in Hematological Patients with Grade 4 Neutropenia and Coronavirus Infection. *Blood.* 2021;138(Supplement 1).
3. Polyakov Y, Kaluzhskaya K, Baryakh E, et al. P1599: Therapy and hospital mortality predictors in patients with lymphoproliferative disorders and concomitant COVID-19 infection. *HemaSphere.* 2022;6:1480–81.

ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ. ХРОНИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

Оценка качества жизни трансфузионно-зависимых больных большой β -талассемией, получающих хелаторную терапию по различным схемам

С. Гасанова

Национальный центр гематологии и трансфузиологии,
ул. Мирали Гишкая, 145, Баку, Азербайджан

+994503278654

ms.hematol@mail.ru

Assessment of the quality of life of transfusion-dependent patients with beta thalassemia major receiving chelation therapy according to various schemes

S. Gasanova

National Hematology and Blood Transfusion Center, 145,
Miraly Gishkaya ul., Baku, Azerbaijan

Введение. В последнее время термин «качество жизни» часто используется при обследовании и лечении хронических заболеваний. При талассемии, особенно при ее тяжелых формах, патологическая симптоматика возникает в результате воздействия самого заболевания и его лечения (переливание эритроцитарной массы, хелаторная терапия). Перегрузка железом возникает в течение короткого периода времени у больных в режиме гипертрансфузии, а адекватное хелатирование необходимо таким больным для поддержания безопасного уровня железа в организме.

Цель. Сравнительная оценка качества жизни трансфузионно-зависимых детей с большой β -талассемией, получающих хелаторы по парентеральной, пероральной и смешанной схемам.

Материал и методы. Проведено клиническое наблюдение и обследование 486 детей с большой β -талассемией в возрасте от 2 до 18 лет (279 мальчиков, 207 девочек), которые были разделены на четыре возрастные группы: первая группа — дети от 2 до 4 лет по оценке родителей ($n = 81$), вторая группа — дети 5–7 лет ($n = 116$) по оценке детей и родителей отдельно; третья группа — дети 8–12 лет ($n = 154$) по оценке детей и родителей отдельно; четвертая группа — дети 13–18 лет и их родители по раздельному обследованию ($n = 135$). Все пациенты время от времени проходили необходимые внутриклинические обследования. Пациенты, включенные во все четыре

группы, находились на гемотрансфузионном режиме.

Качество жизни оценивалось с помощью опросников PedsQL (Pediatrics Quality of Life Inventory, Generic Core Scales) и PedsQLTM4.0, которые служат основными психологическими показателями детей с большой β -талассемией. Пациентам назначалась различная хелаторная терапия. Тип хелатора: 1) дефероксамин подкожно 2) деферазирокс перорально; 3) комбинация дефероксамин/деферазирокс.

Результаты. В проведенных исследованиях отмечено снижение качества жизни у детей с большой β -талассемией разных возрастных групп, нерегулярно применявших парентеральные и пероральные хелаторы. У детей, регулярно применяющих хелатор, качество жизни снижалось при парентеральном приеме хелатора. Подкожные инъекции дефероксамина по 7 ч 5–7 дней в неделю вызывали больший дискомфорт у детей в возрасте 8–13 лет.

Заключение. У детей 4 различных возрастных групп имеется достоверная разница в приводимых пациентами и их родителями значениях качества жизни у пациентов, получающих парентеральную (дефероксамин подкожно инфузионная) и энтеральную хелаторную терапию.

Ключевые слова: качество жизни, хелаторная терапия, β -талассемия большая форма (М β).

Посттрансфузионная перегрузка железом и ассоциированные с ней осложнения у больных заболеваниями системы крови

Н.А. Романенко, Е.Р. Шилова, С.В. Грицаев, Д.В. Ласточкина

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

+79112248004 rom-nik@yandex.ru

Post-transfusion iron overload and associated complications in patients with blood diseases

NA Romanenko, ER Shilova, SV Gritsaev, DV Lastochkina

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. Анемия у пациентов онкологического и гематологического профиля выступает в качестве проявления заболевания и в качестве осложнения противоопухолевого лечения. Для ее коррекции назначаются трансфузии эритроцитов (ТЭ), позволяющие поднять уровень гемоглобина до безопасных цифр, а также купировать симптомы анемического синдрома и улучшить качество жизни больного [1]. Однако множественные ТЭ могут приводить к нежелательным эффектам, включая иммунные реакции, инфекционные осложнения (гемотрансмиссивные инфекции), тромботические события, а также перегрузку организма железом с развитием гемосидероза внутренних органов [1, 2, 3]. Среди наиболее подверженной категории пациентов — больные апластической анемией (АА), миелодиспластическим синдромом (МДС), первичным миелофиброзом (ПМФ), врожденными гемолитическими анемиями, например β -талассемией [1, 3, 4].

Цель. Определить частоту посттрансфузионной перегрузки железом и ассоциированные с ней осложнения у больных заболеваниями системы крови, получивших многократные трансфузии донорских эритроцитов.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация пациентов с АА ($n = 117$) в возрасте 19–67 лет (медиана 36 лет; моложе 60 лет — 93,1 %), МДС ($n = 239$) в возрасте 43–90 лет (медиана 66,5 года; моложе 60 лет — 42,7 %), ПМФ ($n = 35$) в возрасте 51–83 лет (медиана 67 лет; моложе 60 лет — 28,6 %), β -талассемией ($n = 78$) в возрасте 18–63 лет (медиана 28 лет; моложе 60 лет — 98,7 %), получивших многократные ТЭ. В исследуемые группы включались больные, которым было проведено не менее 4 гемотрансфузий. Пациентам переливали преимущественно эритроцитную взвесь (ЭВ) филь-

трованную лейкоредуцированную (93,1 %), отмытые эритроциты (4,7 %), реже размороженные отмытые эритроциты (1,2 %), ЭВ лейкоредуцированную облученную (0,8 %). Степень тяжести перегрузки железом оценивали по уровню сывороточного ферритина (СФ): легкая степень — 1000–2000 нг/мл, средняя — 2000–4000 нг/мл, тяжелая > 4000 нг/мл.

Результаты. Все наблюдавшиеся нами пациенты с АА получили переливания эритроцитов в количестве от 5 до 134 доз, из которых ≥ 20 трансфузий проведено 70,9 % пациентов. Перегрузка железом (уровень СФ ≥ 1000 нг/мл) констатирована у 55,4 % больных, легкая степень выявлена у 17,9 % из них, средняя — у 23,9 %, тяжелая — у 13,6 %. У пациентов, получивших < 20 ТЭ, уровень СФ в среднем составил 319 ± 56 нг/мл (21–1002 нг/мл), в то время как у больных, получивших ≥ 20 доз ЭВ, СФ был существенно выше — 2950 ± 208 нг/мл (498–11810 нг/мл; $p < 0,001$).

Пациенты с МДС получили 4–164 дозы донорских эритроцитов, из которых ≥ 20 ТЭ проведено 59,4 % больных. Перегрузка железом констатирована в 63,5 % случаев, легкая степень отмечена в 21,5 % из них, средняя — в 20,8 %, тяжелая — в 21,2 %. Больные, получившие < 20 доз эритроцитов, имели уровень СФ 590 ± 67 нг/мл (24–1410 нг/мл), в то время как у пациентов, получивших ≥ 20 доз эритроцитов, СФ был значительно выше, составляя 2920 ± 79 нг/мл (810–9801 нг/мл; $p < 0,001$).

Больным ПМФ проведено от 5 до 181 ТЭ, 20 и более доз ЭВ было перелито 62,9 % пациентов. Перегрузка железом выявлена в 65,8 % случаев: легкая степень установлена в 37,2 %, средняя и тяжелая констатирована с одинаковой частотой — по 14,3 %. Пациенты, которым было перелито < 20 доз донорских эритроцитов, имели уровень СФ 612 ± 99 нг/мл (108–1104 нг/мл), а у пациентов, получивших более

20 доз, уровень СФ был существенно выше — 2808 ± 288 нг/мл ($1012\text{--}6560$ нг/мл; $p < 0,001$).

Количество переливаний у больных β -талассемией варьировалось в очень широких пределах — от 4 до 764, при этом ≥ 20 трансфузий ЭВ было перелито 57,7 % пациентов. Уровень СФ ≥ 1000 нг/мл констатирован в 57,7 % случаев: легкая степень перегрузки железом — у 12,8 % больных, средняя — у 15,4 %, тяжелая — у 29,5 %. У пациентов с невысокой трансфузионной нагрузкой (перелито < 20 доз) уровень СФ составил 3290 ± 44 нг/мл ($39\text{--}1163$ нг/мл), в то время как у больных, получивших ≥ 20 доз эритроцитов, уровень СФ был достоверно выше — 1978 ± 187 нг/мл ($339\text{--}14063$ нг/мл; $p < 0,001$).

Анализ осложнений, ассоциированных с посттрансфузионной перегрузкой железом, показал, что у больных с АА существенно чаще наблюдались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (24,8 %) и печени (22,2 %) по сравнению с патологией иммунной (12,8 %) и эндокринной систем (7,7 %). При МДС патология иммунной (30,4 %) и сердечно-сосудистой систем (20,1 %) превалировали над патологией печени (14,0 %) и эндокринной системы (5,8 %); схожая ситуация наблюдалась при ПМФ: чаще констатированы изменения со стороны сердечно-сосудистой (62,9 %) и иммунной систем (40 %) по сравнению с патологией печени (22,9 %) и эндокринной системы (20,0 %). Однако при β -талассемии чаще имела место патология печени (54,7 %) по сравнению с дисфункцией сердечно-сосудистой (35,9 %), эндокринной (30,8 %) и иммунной систем (19,2 %).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что перегрузка железом констатирова-

на преимущественно у всех исследуемых пациентов, получивших суммарно более 20 доз эритроцитов. При этом в группе пациентов с АА число больных с перегрузкой железом было меньше, чем число пациентов, получивших более 20 доз, что могло быть обусловлено частым геморрагическим синдромом. Среди осложнений, ассоциированных с посттрансфузионной перегрузкой железом, чаще выявлялись патологии сердечно-сосудистой, иммунной системы и печени, реже — эндокринной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: рук. для врачей. М.: СИМК, 2017. [Bessmeltsev SS, Romanenko NA. Anemia in tumor diseases of the blood system. Moscow: SIMK, 2017; Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in neoplastic blood system diseases: Physicians Guide. Moscow: SIMK, 2017. (In Russ.)].
2. Грицаев С.В., Даваасамбуу Б., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Отбор больных для терапии хелаторами железа. Клиническая онкогематология. 2013; 6(2):204–209. [Gritsaev SV, Davaasambu B, Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. Selection of patients for iron-chelating therapy. Clinical Oncohematology. 2013;6(2):204–209(In Russ.)].
3. Лукина Е.А., Сметанина Н.С., Цветаева Н.В. и др. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России, 2018. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-4/83278-peregruzka_zhelezom_2018.pdf (дата обращения: 18.01.2023). [Lukina EA, Smetanina NS, Tsvetaeva NV. Iron overload: diagnosis and treatment. National recommendations. The Recommendations were approved at the IV Congress of Hematologists of Russia, 2018. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-4/83278-peregruzka_zhelezom_2018.pdf (date of application: 18.01.2023) (In Russ.)].
4. Грицаев С.В., Кострома И.И., Жернякова А.А. Клиническая эффективность хелаторной терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):120–124. [Gritsaev SV, Kostroma II, Zhernyakova AA. Clinical Efficacy of Chelation Therapy in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome. Clinical Oncohematology. 2019;12(2):120–124. (In Russ.) DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-120-124]

Влияние донаций крови на развитие латентного железодефицита у доноров крови

Д.В. Ласточкина, Н.А. Романенко, А.Д. Касьянов, И.В. Красильщикова, Г.В. Гришина, С.В. Сидоркевич

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

+79821100073 litvinova-dasha174@mail.ru

Impact of blood donations on the development of latent iron deficiency in blood donors

DV Lastochkina, NA Romanenko, AD Kasyanov, IV Krasilshchikova, GV Grishina, SV Sidorkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. Анемия у онкогематологических больных — одно из частых осложнений противоопухолевой терапии, и для ее коррекции требуются нередко множественные трансфузии эритроцитов, источником которых является донор. Частые донации крови могут истощать депо железа, которое не всегда успевает восполниться, что ведет к возникновению латентного железодефицита, а впоследствии может приводить к развитию железодефицитной анемии [1, 2]. Такая ситуация будет способствовать медицинским отводам доноров от кроводач, следовательно, уменьшению донорского потенциала.

Цель. Определить частоту железодефицитного состояния среди доноров крови.

Материалы и методы. Проведено обследование 64 доноров цельной крови. Исследовались образцы периферической крови с определением гемограммы (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, эритроцитарные индексы MCV, MCH), изучением обмена железа (сывороточное железо, трансферрин, сывороточный ферритин, растворимые рецепторы трансферрина). В качестве дополнительного маркера феррокинетики рассчитывался показатель: отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина — ферритиновый индекс (sTfR/log Fer) [3]. Наличие железодефицита диагностировали при уровне ферритина < 30 нг/мл.

Результаты. Обследовано 64 донора крови в возрасте от 19 до 51 года (медиана 35,5 года), которые были разделены на две группы в зависимости от количества донаций. Первая группа, основная, включала 42 человека, ими совершено 1–2 донации в год; из них было 16 (38,1 %) мужчин, 26 (61,9 %) женщин, медиана возраста 39 лет. Вторая группа, контрольная, состояла из 22 первичных доноров и доноров, не сдававших кровь в течение года; из них было 10 (45,5 %) мужчин и 12 (54,5 %) женщин, медиана возраста 28 лет. У 2 доноров при исследовании гемоглобина выявлено снижение его уровня ниже порогового для донации (114 и 118 г/л соответственно).

В целом по группам количество эритроцитов и уровень гемоглобина значимо не различались и составили $137,2 \pm 14,6$ и $142,0 \pm 14,8$ г/л соответственно. В первой группе сывороточный ферритин составил 23,4 нг/мл (15,0–59,5), а в группе сравнения

59,3 нг/мл (33,3–121,6). Железодефицитное состояние (по уровню ферритина менее 30 нг/мл) в основной группе доноров выявлялось значительно чаще, чем в контрольной: 23 (54,7 %) vs 5 (22,7 %) ($p < 0,01$), что свидетельствует о влиянии даже 1–2 донаций в год на риск развития дефицита железа. При этом дефицит железа обнаружен у 19 (73 %) женщин основной группы vs 5 (41,6 %) ($p < 0,05$) — в контрольной. В то же время у мужчин в основной группе дефицит железа наблюдался у 5 (31,25 %) из 16 человек, в контрольной же группе не выявлено ни в одном случае из 10 доноров.

При анализе уровня сывороточного железа не обнаружено статистически значимых различий между основной и контрольной группой ($19,7 \pm 9,13$ и $21,7 \pm 9,61$, $p > 0,05$). Однако при расчете sTfR/log Fer медиана ферритинового индекса была существенно больше в основной, чем в контрольной группе: 2,6 (1,9–3,8) vs 1,9 (1,5–2,6) ($p < 0,01$). При этом в основной группе увеличение данного параметра выше порогового значения (> 2) наблюдалось у 29 (69 %) доноров, в контрольной — лишь у 10 (45,4 %) человек ($p < 0,05$), что также указывало на более высокую частоту железодефицитного состояния.

Заключение. Установлено, что частота латентного железодефицита выявляется более чем у половины доноров, регулярно сдающих кровь, даже при 1–2-кратной кроводаче в год. Это указывает на тот факт, что донор не может восполнить имеющийся дефицит железа лишь за счет питания, поэтому частота доноров необходима дополнительная его профилактика путем назначения препаратов железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чететкин А.В., Данильченко В.В., Плоцкий Р.А. Проблема железодефицита у доноров крови и пути ее решения. Трансфузиология. 2020;21(2):129–45. [Chechetkin AV, Danilchenko VV, Plotsky RA. The problem of iron deficiency in blood donors and ways to solve it. Transfusiology. 2020;21(2):129–45. (In Russ.).]
2. Красильщикова И.В., Сидоркевич С.В., Касьянов А.Д. и др. Проблемы выявления и ведения доноров с железодефицитом. Трансфузиология. 2022;23(2):106–16. [Krasilshchikova IV, Sidorkevich SV, Kasyanov AD, et al. Problems of identifying and managing donors with iron deficiency. Transfusiology. 2022;23(2):106–16. (In Russ.).]
3. Потемина Т.Е., Волкова С.А., Кузнецова С.В., Перешейн А.В. Общие вопросы метаболизма железа и патогенеза железодефицитной анемии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2020;3(45):125–37. [Potemina TE, Volkova SA, Kuznetsova SV, Pereshein AV. General issues of iron metabolism and pathogenesis of iron deficiency anemia. Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: rehabilitation, doctor and health. 2020;3(45):125–37. (In Russ.).]

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

WT1 2.0. Новый взгляд на старый молекулярный маркер при остром миелобластном лейкозе

**М.В. Гаськова, И.И. Калинина, А.Н. Казакова, О.И. Солдаткина, К.А. Воронин,
М.Э. Дубровина, С.А. Кашпор, А.М. Попов, Е.А. Зеркаленкова, М.А. Масчан,
А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Ю.В. Ольшанская**

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

+79031321225 st.mira@mail.ru

WT1 2.0: A new look at the old molecular marker in AML

*MV Gaskova, II Kalinina, AN Kazakova, OI Soldatkina, KV Voronin, ME Dubrovina, SA Kashpor,
EA Zerkalenkova, MA Maschan, AA Maschan, GA Novichkova, YV Olshanskaya*

Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, 1, Samory Mashela ul., Moscow, Russian Federation, 117997

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — клинически и генетически гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит широкий спектр генетических изменений. Современная стратификация на группы риска и выбор терапии ОМЛ основаны на значимых молекулярно-генетических маркерах.

WT1 — ген опухолевой супрессии, мутации в нем впервые были описаны у пациентов с WAGR-синдромом (опухоль Вильмса, аниридии, урогенитальные аномалии, задержка психомоторного развития). Ранее было показано, что гиперэкспрессия мРНК *WT1* в периферической крови у больных с ОМЛ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, и были предприняты попытки использовать уровень экспрессии *WT1* для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) по оценке экспрессии *WT1*. Однако метод так и не вошел в стандарты рутинной диагностики. Мутации в гене *WT1* встречаются в 8–12 % случаев ОМЛ у взрослых пациентов и, как было недавно показано, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Данных о прогностическом значении мутаций *WT1* у детей недостаточно.

В настоящей работе представлены данные о частоте встречаемости и прогностической значимости мутаций в гене *WT1* у детей с ОМЛ в РФ.

Цель. Определить частоту и спектр мутаций в гене *WT1*, их прогностическую значимость у пациентов детского возраста с ОМЛ, получавших терапию в рамках протокола ОМЛ-MRD 2018.

Материалы и методы. В рамках проспективного многоцентрового исследования ОМЛ у детей в РФ

ОМЛ-MRD 2018 с 2018 по 2022 г. в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева были проведены молекулярно-генетические исследования 281 пациенту с ОМЛ. Медиана возраста составила 15,4 года (диапазон 2 мес. — 17,9 года), мальчиков и девочек было поровну (1:1). Всем пациентам было выполнено кариотипирование (G-banding) и флуоресцентная гибридизация *in situ* для определения стратифицирующих транслокаций. Секвенирование по Сэнгеру и фрагментный анализ были выполнены для обнаружения мутаций в генах *FLT3-ITD*, *CEBPA*, *NPM1*. Для оценки мутационного статуса *WT1* был использован метод высокопроизводительного таргетного секвенирования (ВПС) с набором Human Myeloid Neoplasms Panel № DHS-003Z (Qiagen, Германия). Показатели выживаемости оценивали по методу Капана—Мейера, достоверность различий между группами была оценена по логранговому критерию.

Результаты. Мутации в гене *WT1* были обнаружены в 27 (9,6 %) случаях. Преимущественно мутации встречались в ДНК-связывающем домене (экзоны 7–10): в 7-м экзоне — у 18 (67 %) пациентов, в 9-м экзоне — у 5 (18,5 %), в 8-м экзоне — у 3 (11 %). В одном случае мутация была обнаружена в 3-м экзоне N-концевого домена, отвечающего за транскрипционную регуляцию. Преимущественно мутации были представлены вариантами с потерей функции гена (loss-of-function) со сдвигом рамки считывания — 20 случаев; нонсенс-вариант был выявлен в 1 случае, миссенс-замены — в 6 случаях. У 3 пациентов была обнаружена повторяющаяся мутация c.1141_1144dup (p.A382Vfs*4), многократно описанная в литературе и зарегистрированная в базе соматических вариантов Cosmic (COSV60065589). В большинстве случаев

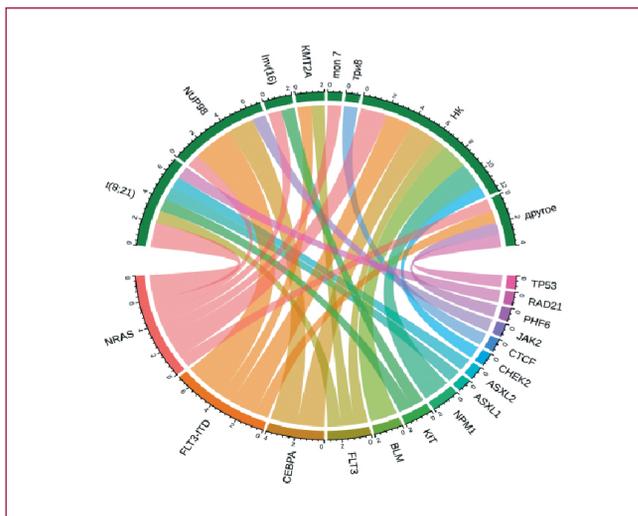


Рис. 1. Сочетание *WT1* с другими генетическими событиями

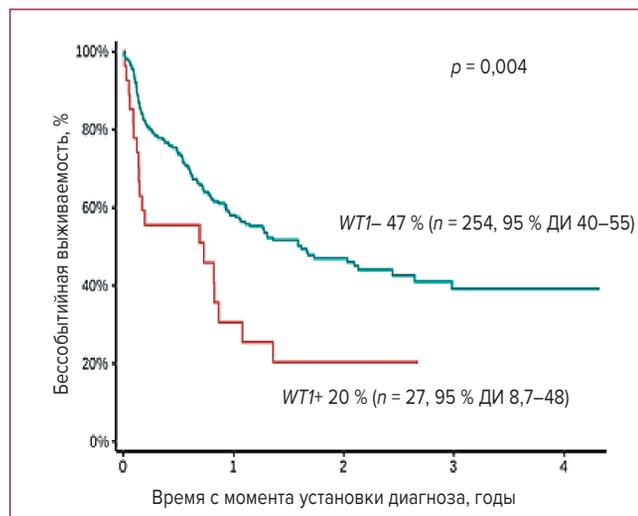


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость у детей с острым миелоидным лейкозом в зависимости от *WT1*
95 ДИ — 95%-й доверительный интервал.

мутации присутствовали в основном клоне, VAF составила 20–40 % у 25 из 27 пациентов.

Среди пациентов, имеющих мутации *WT1*, нормальный кариотип был выявлен в 7 (26 %) случаях, t(8;21) и перестройка гена *NUP98* — в 5 (18,5 %), перестройка гена *KMT2A* и inv16 — в 2 (7 %), трисомия 8 и моносомия 7 — по 1 случаю. У 4 пациентов значимые хромосомные aberrации выявлены не были (рис. 1).

Мутации *WT1* чаще всего сочетались с мутациями в генах тирозинкиназ — 70 % (*FLT3-ITD* [$n = 7$], *FLT3-TKD* [$n = 1$], *NRAS* [$n = 8$] и *KIT* [$n = 3$]). Также выявлено сочетание с мутациями в генах *CEBPA* ($n = 4$) и *NPM1* ($n = 2$).

Мутации в гене *WT1* чаще встречались у пациентов со следующими FAB-вариантами ОМЛ: M2 ($n = 7$) и M4 ($n = 8$). При других вариантах они встречались реже: M1 ($n = 4$), M5 ($n = 4$), M6 ($n = 3$), Mx ($n = 3$), M7 ($n = 1$).

Бессобытийная 2-летняя выживаемость (БСВ) у *WT1*-положительных пациентов была достоверно ниже, чем у *WT1*-негативных: 20 % ($n = 27$, 95%-й доверительный интервал 8,7–48 %) и 47 % ($n = 254$, 95%-й

доверительный интервал 35–51 %) соответственно ($p = 0,004$) (рис. 2). При этом в группе промежуточного риска мутации в *WT1* не оказывают достоверного влияния на БСВ, в то время как в группе высокого риска присутствие мутаций в *WT1* достоверно ухудшает БСВ (7 vs 41 %, $p < 0,001$). В группе стандартного риска было 2 пациента со временем наблюдения 10 мес., оба в ремиссии. За события в данном случае принимались: рецидив — у 6 пациентов, первичная рефрактерность — у 8, смерть — в 5 случаях.

Заключение. Мутации в гене *WT1* у детей с ОМЛ были обнаружены в 27 (9,6 %) случаях, сочетались с другими событиями, как со структурными хромосомными aberrациями, так и мутациями в других генах.

Пациенты детского возраста с мутациями в гене *WT1* имели худшую БСВ: 20 vs 47 %, особенно это характерно для группы высокого риска.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, секвенирование нового поколения, мутации гена *WT1*, дети.

Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибиторами BCL-2 в лечении рецидивов острого миелоидного лейкоза

*М.А. Гранаткин^{1,2}, Е.А. Никитин^{1,2}, М.И. Кислова¹, Е.С. Михайлов¹,
В.А. Доронин¹, М.М. Окунева^{1,2}, А.В. Антонова¹, Н.В. Дегтярева¹, М.Е. Почтарь^{1,2},
С.А. Луговская^{1,2}, Ю.Н. Кобзев¹, В.В. Птушкин^{1,2}*

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

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

+79805020812

maksim-granatkin@yandex.ru

Combination of hypomethylating drugs with BCL-2 inhibitors in the treatment of relapsed acute myeloid leukemia

*MA Granatkin^{1,2}, EA Nikitin^{1,2}, MI Kislova¹, ES Mikhailov¹, VA Doronin¹,
MM Okuneva^{1,2}, AV Antonova¹, NV Degtyareva¹, ME Pochtar^{1,2},
SA Lugovskaya^{1,2}, YuN Kobzev¹, VV Ptushkin^{1,2}*

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d,
Moscow, Russian Federation, 125284

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

Введение. Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых миелоидных лейкозов (Р/Р ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Варианты терапии таких больных ограничены. Несмотря на успехи последних лет, достичь увеличения долгосрочной выживаемости до сих пор не удалось. Только 30 % больных переживают 5-летний рубеж [1]. Лечение пожилых пациентов осложняется наличием факторов неблагоприятного прогноза, коморбидностью, а также соматическим статусом [2, 3].

Цель. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии азациитидином и венетоклаксом (AzaVen) у больных с Р/Р ОМЛ, а также сравнение с исторической когортой больных, получавших гипометилирующие препараты в монорежиме.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с Р/Р ОМЛ старше 50 лет, которые получали терапию AzaVen в период с 01.09.2019 по 01.06.2022 г. Группу сравнения составили пациенты с Р/Р ОМЛ, получавшие азациитидин в монорежиме с 01.03.2016 по 01.06.2022 г. (табл. 1). Оценка ответа и распределение пациентов на прогностические группы осуществлялись в соответствии с

критериями ELN 2017 г. Схема лечения AzaVen была стандартной. Первичная профилактика грибковых инфекций не предусматривалась, в связи с чем дозы венетоклакса исходно не корректировались.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPad Prism, версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com. Кривые выживаемости строились по методу Каплана—Мейера, а различия между кривыми в исследуемых группах рассчитывались с помощью логрангового теста.

Результаты. Условиям включения удовлетворяли 38 пациентов (см. табл. 1). Медиана возраста составила 66 лет (диапазон 51–84 года), 36 % больных были старше 70 лет. У 12 пациентов ОМЛ был ассоциирован с предшествующей миелодисплазией. Цитогенетические данные были доступны для 27 пациентов: 88 % — промежуточный риск; 3 % — неблагоприятный риск. Из наиболее частых и значимых сопутствующих заболеваний отмечались: ишемическая болезнь сердца (учитываемая при наличии перенесенного инфаркта миокарда/стентирования, нарушений ритма, недостаточности кровообращения), сахарный диабет, гипертоническая болезнь (требующая медикаментозной коррекции), а также опухоли других локализаций.

Таблица 1. Характеристика больных

| Характеристика | AzaVen | ГМА | p |
|--|----------------------------|--|--------|
| Всего пациентов | 38 | 30 | — |
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 66 (51–84) | 66 (52–79) | 0,75 |
| Возраст | | | |
| 50–59 лет | 6 (16 %) | 5 (17 %) | 0,81 |
| 60–69 лет | 18 (47 %) | 14 (47 %) | 0,95 |
| 70–79 лет | 11 (29 %) | 11 (37 %) | 0,49 |
| > 80 лет | 3 (8 %) | 0 | 0,32 |
| Мужской пол | 19 (50 %) | 12 (40 %) | 0,41 |
| Тип ОМЛ | | | |
| Первичный | 26 (68 %) | 23 (77 %) | 0,45 |
| С предшествующей миелодисплазией | 12 (32 %) | 7 (23 %) | 0,45 |
| Число бластов в костном мозге | | | |
| < 30 % | 16 (42 %) | 14 (47 %) | 0,71 |
| ≥ 30 — < 50 % | 7 (18 %) | 10 (33 %) | 0,16 |
| ≥ 50 % | 15 (40 %) | 6 (20 %) | 0,14 |
| Исходная цитопения | | | |
| Анемия, Hb < 80 г/л | 9 (24 %) | 9 (16 %) | 0,56 |
| Нейтропения, < 1,0 × 10 ⁹ /л | 16 (42 %) | 12 (40 %) | 0,86 |
| Тромбоцитопения, < 50 × 10 ⁹ /л | 18 (47 %) | 6 (20 %) | 0,02 |
| Трансфузионная зависимость до начала терапии | | | |
| Эритроциты | 3 (8 %) | 3 (10 %) | 0,89 |
| Тромбоциты | 4 (11 %) | 1 (3 %) | 0,51 |
| Группа цитогенетического риска | | | |
| Промежуточный риск | 28/32 (88 %) | 10/23 (43 %) | 0,0014 |
| Неблагоприятный риск | 1/32 (3 %) | 3/23 (13 %) | 0,38 |
| | (комплексный кариотип — 1) | (комплексный кариотип — 2; -5 или del(5q) -1) | |
| Нет данных | 6/38 (16 %) | 10/30 (33 %) | |
| Число линий терапии до включения в протокол | | | |
| 1 линия | 19 (50 %) | 13 (43 %) | 0,58 |
| 2 линии | 8 (21 %) | 5 (15 %) | 0,65 |
| 3 и более линий | 11 (29 %) | 12 (40 %) | 0,34 |
| Значимые сопутствующие заболевания | | | |
| Сахарный диабет 2-го типа | 4 (11 %) | 3 (10 %) | 0,92 |
| Бронхиальная астма | 2 (5 %) | 0 | 0,58 |
| Ишемическая болезнь сердца | 13 (34 %) | 8 (27 %) | 0,5 |
| Вторые опухоли | 5 (13 %) | 2 (7 %) | 0,64 |
| ОНМК | 1 (3 %) | 1 (3 %) | 0,58 |

ГМА — гипометилирующие агенты; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Медиана срока наблюдения за пациентами составила 6,2 мес. (диапазон 0,2–30 мес.), при этом 20 пациентов наблюдались более 6 мес. На момент итогового анализа лечение все еще получали 16 больных. Медиана общей выживаемости составила 15,6 мес. (рис. 1, А). Медиана безрецидивной выживаемости для пациентов, достигших общего ответа (ОО), не достигнута (рис. 1, Б). У 19 умерших пациентов причинами смерти были: прогрессия ОМЛ — 5 случаев, инфекционные осложнения, не связанные с COVID-19, — 3, COVID-19 — 5, другое онкологическое заболевание — 1 случай. Причина смерти осталась

неустановленной у 5 больных. За период наблюдения полная ремиссия была зарегистрирована у 13 (34 %), полная ремиссия с неполным восстановлением — у 8 (21 %), морфологическая ремиссия — у 2 (5 %) пациентов. Таким образом, ОО на лечение был получен у 23 (60 %) пациентов. 14 больных достигли ответа в течение первых 3 курсов химиотерапии. У 7 пациентов возник рецидив заболевания в среднем через 5 мес. от момента достижения ответа (диапазон 1,1–8,9 мес.), 20 пациентов на момент проводимого анализа все еще получали лечение. Медиана времени до достижения ОО составила 2,6 мес.

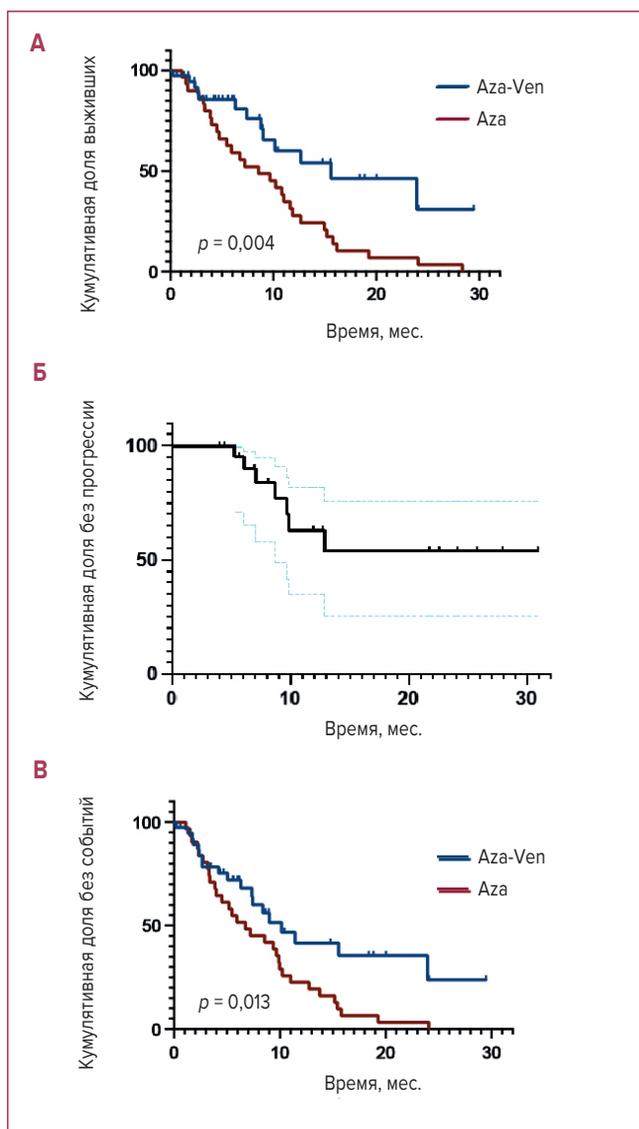


Рис. 1. (А) Общая выживаемость для пациентов на монотерапии азацитидином и на комбинированной терапии азацитидином и венетоклаксом. (Б) Безрецидивная выживаемость с доверительным интервалом у пациентов, достигших общего ответа. (В) Время до следующей терапии для пациентов на монотерапии азацитидином и на комбинированной терапии азацитидином и венетоклаксом

Среди 15 пациентов, у которых ответ не был достигнут, 6 получили только 1 курс AzaVen (1 больной на момент проведения анализа находился в процессе 1-го курса терапии, 5 пациентов умерли от разных причин), 4 пациента — 2 курса (2 смерти от прогрессии ОМЛ, 2 смерти от COVID-19), 1 пациент — 3 курса (смерть от инфекционных осложнений), 4 пациента — 4 и более курсов (3 умерло от инфекционных осложнений, 1 продолжает получать терапию). Медиана числа курсов терапии для пациентов, достигших ремиссии, составила 7 (диапазон 2–29). Наиболее часто встречаемыми осложнениями на терапии были: нейтропения > III степени — 6 (43 %) больных,

анемия > II степени — 3 (21 %), токсический гепатит — 1 (7 %). У 3 (21 %) пациентов не было зафиксировано осложнений.

Мы сравнили две когорты пациентов с рецидивами, получавших режим AzaVen и азацитидин в монорежиме в разные исторические периоды. Группы больных были сопоставимы по основным параметрам (см. табл. 1). Исключение составили исходный уровень тромбоцитов < 50 тыс./мкл (достоверно чаще выявлялся у пациентов в группе AzaVen), а также доля больных, отнесенных к группе промежуточного цитогенетического риска (достоверно выше в группе AzaVen). Доля больных, отнесенных к высокой группе риска, возраст и доля больных с ОМЛ из миелодиспластического синдрома (МДС) была сопоставима в обеих группах. Медиана времени до следующей терапии в группе AzaVen составила 10,16 мес., в группе азацитидина 6,7 мес. (отношения рисков наступления события 2,02, 95%-й доверительный интервал 1,15–3,5, $p = 0,013$) (рис. 1, В). Случаи смерти от коронавирусной инфекции в обеих группах цензурировались. Медиана общей выживаемости в группе AzaVen составила 15,6 мес., в группе азацитидина 8,5 мес. (отношения рисков наступления события 2,49, 95%-й доверительный интервал 1,36–4,5, $p = 0,0044$) (см. рис. 1, А).

Общая выживаемость в общей группе пациентов (гипометилирующие агенты + AzaVen) достоверно различалась у пациентов старше 65 лет, а также у пациентов с ОМЛ с предшествующим МДС. В многовариантном анализе в отношении общей выживаемости значение сохранялось только для ОМЛ из предшествующего МДС (табл. 2).

Заключение. Результаты ретроспективного исследования показывают превосходство режима комбинации AzaVen в терапии Р/Р ОМЛ как в отношении качества ремиссий, так и в отношении их длительности. С учетом худшей переносимости интенсивной химиотерапии у пациентов с Р/Р ОМЛ, селекции в этой группе пациентов с первично-рефрактерным течением и неблагоприятными факторами прогноза, режим AzaVen на сегодняшний день представ-

Таблица 2. Многовариантный анализ факторов, достоверно ассоциированных с общей выживаемостью

| | ОР | 95% ДИ | p |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| Возраст > 65 лет | 0,989052 | 0,487355–2,007212 | 0,975681 |
| ОМЛ из МДС | 2,001442 | 1,024601–3,909591 | 0,042253 |
| ГМА в монорежиме | 1,375857 | 0,739834–2,558655 | 0,313455 |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ГМА — гипометилирующие агенты; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОР — отношение рисков.

ляет оптимальный баланс между токсичностью и интенсивностью терапии, особенно у пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, венетоклак, азацитидин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный онкологический институт. Программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) [Electronic resource] // <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>.
2. Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–85.
3. Creutzig U, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016;122(24):3821–30.

Опыт применения венетоклакса у взрослых больных с острым Т-лимфобластным лейкозом из ранних Т-клеточных предшественников на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016

Е.С. Котова, О.А. Алешина, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов, Г.А. Исинова, А.Н. Васильева, А.Е. Грачев, Я.Б. Балжанова, В.Н. Двирнык, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, Е.О. Грибанова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4,
Москва, Российская Федерация, 125167

+79165322436 2017e.s.kotova@gmail.com

Experience with venetoclax in adult patients with acute T-lymphoblastic leukemia from early T-cell processors at different stages of treatment according to the ALL-2016 protocol

ES Kotova, OA Aleshina, IV Galtseva, LA Kuzmina, AN Sokolov, GA Isinova, AN Vasilyeva, AE Grachev, YaB Balzhanova, VN Dvirnyk, TN Obukhova, AB Sudarikov, YuO Davydova, NM Kapranov, ZT Fidarova, IA Lukyanova, EO Gribanova, VV Troitskaya, EN Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd,
Moscow, Russian Federation, 125167

Введение. Острый Т-лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР) — один из самых неблагоприятных иммунофенотипических вариантов [1]. Ремиссия заболевания при применении стандартных химиотерапевтических программ была подтверждена только у 33,7 % больных ЕТР Т-ОЛЛ в сравнении с 87 % больных не ЕТР Т-ОЛЛ ($p < 0,001$) [2]. При многофакторном анализе было показано, что ЕТР-вариант Т-ОЛЛ — независимый фактор неблагоприятного прогноза [3]. При терапии по протоколу ОЛЛ-2016 вероятность развития рецидива в течение 3 лет для ЕТР Т-ОЛЛ составила 52 % и 15 % для других иммунофенотипических вариантов Т-ОЛЛ [4]. Известно, что включение в качестве этапа лечения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) не-

сколько улучшило долгосрочные результаты терапии у взрослых больных с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ [2]. Оценка статуса заболевания с учетом определения значений минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многопараметрической проточной цитометрии перед аллоТГСК крайне важна. Известно, что показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно выше у тех больных, которым была выполнена аллоТГСК при достижении МОБ-негативного статуса по заболеванию [5]. Таким образом, современная стратегия лечения взрослых больных ЕТР Т-ОЛЛ основана на быстром достижении МОБ-негативной ремиссии заболевания (высокодозные химиотерапевтические схемы, nelарабин, децитабин, таргетные препараты: венетоклак, даратумомаб, руксолитиниб) и выполнении аллоТГСК.

Цель. Оценить эффективность и токсичность терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с венетоклаксом у взрослых больных с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 4 мужчины с ЕТР Т-ОЛЛ, которым проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с венетоклаксом (400 мг/сут) в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ с апреля 2021 по март 2022 г. Медиана возраста 27,5 года (диапазон 23–35 лет). Все больные подписали информированное согласие на включение в исследование. Количество проведенных курсов у больных было различным — от 1 до 4 (медиана 3). Терапия венетоклаксом была назначена на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016: 2 больным в связи с недостижением клинко-гематологической ремиссии по окончании I фазы индукции, 1 больному на этапе консолидации III по причине персистенции МОБ и только 1 больному была начата терапия с I фазы индукции. Были проанализированы следующие данные по токсичности проводимой программы: длительность миелотоксического агранулоцитоза (МТА) — лейкоциты $< 1 \times 10^9$ /л; спектр инфекционных осложнений, объем заместительной гемоконпонентной терапии (гемоглобин < 70 г/л, тромбоциты $< 20 \times 10^9$ /л, фибриноген

< 1 г/л); потребность редукции дозы или отмены 6-меркаптопурина (6-МП): снижение дозы на 50 % при условии, если количество лейкоцитов $1-2 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $50-100 \times 10^9$ /л; отмена препарата — лейкоциты $< 1 \times 10^9$ /л, тромбоциты $< 50 \times 10^9$ /л; наличие перерывов в лечении и их продолжительность.

Результаты. МОБ-негативная ремиссия заболевания была достигнута у 3 (75 %) из 4 больных. И только у 1 больного, которому была назначена терапия венетоклаксом с I фазы индукции, был диагностирован МОБ-рецидив на фоне лечения. Продолжительность приема венетоклакса при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 составила 1,5 мес. (диапазон 1–4 мес.). Всем больным, которые достигли МОБ-негативной ремиссии заболевания, была выполнена аллоТГСК (3 из 4). Медиана от достижения МОБ-негативной ремиссии заболевания до аллоТГСК составила 3 мес. (диапазон 1–3 мес.). Медиана длительности наблюдения за больными от момента достижения МОБ-негативной ремиссии — 8 мес. (диапазон 4–17 мес.). При анализе токсических осложнений не было отмечено длительных периодов МТА, перерывов в лечении, тяжелых инфекционных осложнений и необходимости в проведении массивной заместительной гемоконпонентной терапии (табл. 1).

Таблица 1. Профиль токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 на разных этапах в сочетании с венетоклаксом у взрослых больных с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ

| Параметры | Этапы терапии по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с венетоклаксом | | | | |
|--|---|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | I фаза индукции + венетоклак (n = 1) | II фаза индукции + венетоклак (n = 3) | Консолидация I + венетоклак (n = 2) | Консолидация II + венетоклак (n = 3) | Консолидация III + венетоклак (n = 1) |
| Медиана (диапазон) длительности МТА, дни | 22 | 17 (11–28) | 4(2–7) | 9(4–9) | 2 |
| Инфекционные осложнения | | | | | |
| Фебрильная нейтропения | 1 (100 %) | — | — | 1 (33,33 %) | — |
| Пневмония | — | 2 (66,67 %) | — | — | — |
| Инфекция кровотока | — | 1 (33,33 %) | — | — | — |
| Трансфузии компонентов крови, n (%) | 1 (100 %) | 3 (100 %) | 1 (50 %) | 1 (33,33 %) | — |
| Эритроциты, дозы | 3 | 6 | 1 | 5 | — |
| Тромбоциты, дозы | — | 16,5 | 7,5 | 9,3 | — |
| Криопреципитат, дозы | 12 | — | — | — | — |
| Редукция/отмена 6-МП, n (%) | — | 3 (100 %) | — | 1 (33,33 %) | 1 (100) |
| Перерывы в лечении, дни, n (%) | — | — | — | 27 дней 1 (33,33 %) | — |

6-МП — 6-меркаптопурин; МТА — миелотоксический агранулоцитоз.

Заключение. Применение венетоклакса на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016, возможно, является перспективной терапевтической опцией у взрослых больных с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ. Эффективность и приемлемая токсичность терапии, продемонстрированные в описанных клинических случаях, подтверждают необходимость проведения дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jain N, Lamb AV, O'Brien S, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: A high-risk subtype. *Blood*. 2016;127(15):1863–9. DOI:10.1182/blood-2015-08-661702.

2. Bond J, Graux C, Lhermitte L, et al. Early Response–Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2683–91. DOI:10.1200/JCO.2016.71.8585.

3. Genescà E, Morgades M, Montesinos P, et al. Unique clinico-biological, genetic and prognostic features of adult early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(6): 294–7. DOI:10.3324/haematol.2019.225078.

4. Паровичникова Е.Н., Алешина О.А., Троицкая В.В. и др. Сравнение результатов лечения взрослых больных острыми Rh-негативными лимфобластными лейкозами по протоколам российских многоцентровых исследований «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):460–77.

5. Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В. и др. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология*. 2021;66(4):539–55. DOI:10.35754/0234-5730-2021-66-4-539-555.

Прогностическое значение ранних иммуноподвариантов острого Т-лимфобластного лейкоза у взрослых на протоколе ОЛЛ-2016

**А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Г.А. Исинова,
Е.С. Котова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

+79262888035 vasilnastia@yandex.ru

Prognostic value of early variants of T-ALL immunophenotype in adults according to the RALL-2016 protocol

*AN Vasileva, OA Aleshina, GA Isinova, ES Kotova,
VV Troitskaya, EN Parovichnikova*

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd,
Moscow, Russian Federation, 125167

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — клональное заболевание системы крови, возникающее вследствие мутаций в Т- или В-клетках-предшественниках. Среди взрослого населения ОЛЛ составляет менее 1 % среди всех новообразований [1]. На долю Т-ОЛЛ приходится примерно 25 % всех случаев ОЛЛ у взрослых [2]. С 2017 г. в классификации ВОЗ опухолей из лимфоидных предшественников был выделен новый подвариант Т-ОЛЛ — ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток (ЕТР), характеризующийся своим уникальным иммунофенотипом (ИФТ) (отсутствие экспрессии CD1a и CD8, низкая (< 75 %) экспрессия CD5 при обязательном присутствии экспрессии одного или нескольких маркеров стволовых клеток или миелоидных предшественников), отличающийся своим неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития рецидива. В последние годы помимо ЕТР-ОЛЛ также выделя-

ют группу с неблагоприятным прогнозом, названную near-ЕТР, отличающуюся от ЕТР яркой экспрессией CD5 (> 75 %).

Цель. Проанализировать выживаемость у больных с Т-ОЛЛ, получающих терапию по протоколу ОЛЛ-2016, в зависимости от ИФТ-варианта, а также оценить влияние комплексного кариотипа (КК) на прогноз и риск развития рецидива.

Материалы и методы. С декабря 2016 по июнь 2022 г. было включено 94 больных с установленным диагнозом «Т-ОЛЛ/лимфобластная лимфома». Из них 67 (71 %) составили лица мужского пола, 37 (39 %) — женского пола. Распределение по ИФТ: 19 (20 %) пациентов — ЕТР, 8 (8,5 %) — near-ЕТР, 22 (23,5 %) — ТI/II, 40 (42,5 %) — ТIII, 5 (5,5 %) — ТIV.

Результаты. Достоверной разницы в медиане возраста во всех группах не получено, она составляла от 30 (в группе ЕТР) до 37 (в группе near-ЕТР) лет. Медиана лейкоцитов наиболее высокой была в группе ТIII и составляла 109 тыс./мкл, а наиболее низкой в группе near-ЕТР — 30 тыс./мкл. Медиана значения лактатдегидрогеназы была наиболее высокой в группе ТIII и составила 2690 ЕД/л. Количество больных со специфическим поражением средостения было ниже (в группе ЕТР — 44 %, в группе ТIV — 75 %), в то время как специфическое поражение ЦНС у них встречалось гораздо чаще (в группе ЕТР — у 5 (26 %) больных, в группе ТIV — не встречалось). Аномальный кариотип (АК) наблюдался наиболее часто в группе ЕТР (13 [72 %]) и ТIII (17 [56 %]). При этом КК был обнаружен только у 2 (11 %) больных из группы ТIII. Общая 3-летняя выживаемость составила: ЕТР — 40 %, near-ЕТР — 71,5 %, ТI/II — 56 %, ТIII — 86 %, ТIV — 60 %. Безрецидивная 3-летняя выживаемость: ЕТР — 54 %, near-ЕТР — 33 %, ТI/II — 79 %, ТIII — 89 %, ТIV — 75 % (рис. 1). Общая выживаемость в группе с АК составила 62 %, с нормальным — 80 % ($p = 0,097$), с КК — 30 %, с любым другим аномальным — 79 % ($p = 0,00017$).

Заключение. ЕТР — неблагоприятный вариант, требующий интенсификации терапии с включением аллогенной трансплантации в первой ремиссии заболевания. Для ранних подвариантов Т-ОЛЛ характерна высокая частота рецидивов при проведении стандартной химиотерапии. Полученные данные

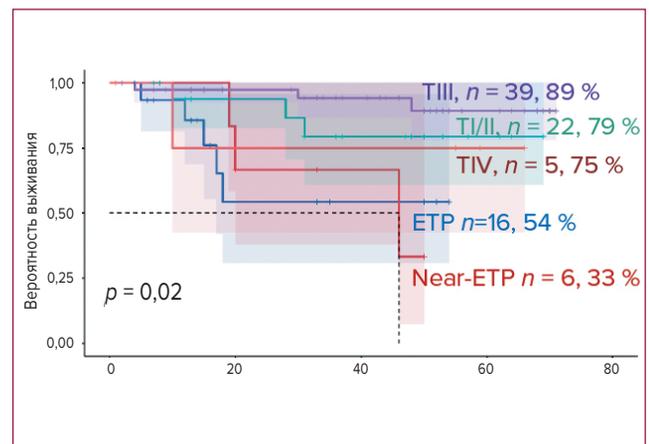


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных острым Т-лимфобластным лейкозом в зависимости от варианта иммунофенотипа на протоколе ОЛЛ-2016

склоняют рассматривать больных с near-ЕТР и КК в качестве кандидатов на более интенсивную терапию, применяемую у больных с ЕТР.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунофенотипирование, ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood*. 2012;119(1):34–43. DOI: 10.1182/blood.201104347872

Имунофенотипическая характеристика опухолевых клеток при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе

М.Л. Морозова, Е.Л. Назарова, Н.В. Исаева, Е.В. Трегубова, И.А. Докшина, А.Н. Загарских

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

+79991007637

morozova@niigpk.ru

Immunophenotypic characteristics of tumor cells in B-cell acute lymphoblastic leukemia

M.L. Morozova, E.L. Nazarova, N.V. Isaeva, E.V. Tregubova, I.A. Dokshina, A.N. Zagarskikh

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) представляет собой злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся пролиферацией незрелых лимфоидных клеток в костном мозге [1]. Филадельфийская (Ph) хромосома возникает в результате транслокации t(9;22)(q34;q11) с образованием химерного гена *BCR::ABL1* [2, 3], который определяет две формы В-ОЛЛ: Ph-положительный (ОЛЛ-Ph+) и Ph-негативный (ОЛЛ-Ph-). Среди всех случаев частота выявления ОЛЛ-Ph+ увеличивается с возрастом пациентов: от менее чем 5 % у детей младшего возраста до 20–30 % у пожилых лиц, с пиком заболеваемости в 35–50 лет. Ph-положительный ОЛЛ имеет неблагоприятный прогноз и низкую безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с Ph-негативным ОЛЛ [4].

Цель. Изучить диагностические особенности иммунофенотипического профиля Ph-положительных и Ph-негативных В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Изучены 38 образцов костного мозга у больных В-ОЛЛ (23 женщины и 15 мужчин), медиана возраста которых 50 лет (Q1–Q3 32–59 лет). Первую группу составили 18 (47,4 %) пациентов с Ph-положительным ОЛЛ, у которых обнаружены транскрипты химерного гена *BCR::ABL1*: p190 у 12 (66,7 %) человек и p210 у 6 (33,3 %). Во вторую группу вошли 20 (52,6 %) пациентов, у ко-

торых эти транскрипты не определены. Иммунофенотипирование опухолевых клеток костного мозга производили на этапе диагностики заболевания методом 6-цветной проточной цитометрии на приборе BD FACSCanto™ II (BD Biosciences, США) с использованием программного обеспечения BD FACS Diva версии 7.0 (BD Biosciences, США). Применялись моноклональные антитела, меченные флуоресцеинизотиоцианатом, R-фикоэритрином (PE), перидинилхлорофилл-протеином, аллофикиоцианином (APC), tandemными конъюгатами: PE с цианином-7 (Cy7) и APC с Cy7. Проанализирована экспрессия с применением следующих антител: CD10, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD20, CD22, CD24, CD33, CD34, CD38, CD58, CD66c, cyCD79a, CD117, cyTdT, NG2, HLA-DR, κ, λ, суMPO. Популяция клеток считалась положительной, если более 20 % В-лимфоцитов экспрессировали исследуемый маркер на мембране или 10 % — внутриклеточно. Различия в экспрессии маркера оценивали при помощи непараметрического точного критерия Фишера. Полученные данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что миелоидный антиген CD117 достоверно чаще ($p = 0,041$) выявляется у пациентов с Ph-положительным ОЛЛ. Диагностический профиль иммунофенотипических маркеров при Ph-положительном и Ph-негативном В-ОЛЛ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Диагностический профиль иммунофенотипических маркеров при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе

| Иммунофенотипический маркер В-лимфоцитов | Число больных ОЛЛ-Ph+ | Число больных ОЛЛ-Ph– | <i>p</i> |
|--|-----------------------|-----------------------|----------|
| CD34+ | 15 | 13 | 0,28 |
| CD38+ | 9 | 9 | 1,00 |
| HLA-DR+ | 18 | 20 | 1,00 |
| cyCD79a+ | 16 | 19 | 0,59 |
| cyTdT+ | 8 | 4 | 0,16 |
| CD10+ | 18 | 20 | 1,00 |
| CD19+ | 18 | 20 | 1,00 |
| CD20+ | 1 | 4 | 0,34 |
| CD22+ | 4 | 10 | 0,10 |
| CD24+ | 17 | 12 | 0,02 |
| CD58+ | 3 | 7 | 0,28 |
| NG2+ | 0 | 2 | 0,49 |
| CD13+ | 6 | 3 | 0,26 |
| CD33+ | 3 | 1 | 0,33 |
| CD117+ | 4 | 0 | 0,04 |
| CD15+ | 1 | 0 | 0,47 |
| CD11b+ | 2 | 0 | 0,21 |
| CD66c+ | 2 | 2 | 1,00 |

Число CD24+ (94,4 vs 60,0 %, $p = 0,02$) бластных клеток у больных ОЛЛ-Ph+ статистически значимо выше, чем у обследованных во второй группе.

Заключение. Таким образом, у пациентов с Rh-положительным В-ОЛЛ значительно чаще выявлялись опухолевые клетки, экспрессирующие CD24 и CD117, чем у больных Rh-негативным В-ОЛЛ. Это может быть дополнительным диагностическим маркером течения В-ОЛЛ и использоваться для иммунофенотипического мониторинга минимальной остаточной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forghieri F, Luppi M, Potenza L. Philadelphia chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2015;20(10):618–9. doi: 10.1179.

2. Yasuda T, Sanada M, Tsuzuki S, et al. Oncogenic lesions and molecular subtypes in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci*. 2023;114:8–15. doi:10.1111/cas.15583.

3. Corrente F, Bellesi S, Metafuni E, et al. Role of Flow-Cytometric Immunophenotyping in Prediction of BCR/ABL1 Gene Rearrangement in Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cytometry Part B*. 2018;94B:468–76. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21605>.

4. Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *British Journal of Haematology*. 2004;124:275–88. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04736.x>.

Рефрактерный/рецидивирующий острый миелоидный лейкоз с экстрамедуллярным поражением: оценка эффективности различных схем терапии

Б.И. Аюбова, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, А.Г. Смирнова, Д.К. Жоголев, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов, Т.Л. Гиндина, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79650808800 bella_ayubova@mail.ru

Relapsed and refractory acute myeloid leukemia with extramedullar lesions: evaluation of the effectiveness of various therapeutic regimens

BI Ayubova, SN Bondarenko, IS Moiseev, AG Smirnova, DK Zhogolev, EV Babenko, IM Barkhatov, TL Gindina, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Экстрамедуллярное поражение (ЭМП) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) диагностируется в 3–10 % случаев в дебюте и до 30 % в рецидиве после аллогенной трансплантации костного мозга (аллотГСК) [1]. Экстрамедуллярное поражение характеризует агрессивное течение ОМЛ и чаще развивается из предшествовавшего миелодиспластического синдрома (МДС), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ) [2]. Учитывая драматичность исходов в группе пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (Р/Р) ОМЛ, особенно при выявлении ЭМП в данной когорте, поиск оптимальной терапевтической тактики остается актуальным.

Цель. Оценить эффективность различных схем терапии пациентов с Р/Р ОМЛ и наличием ЭМП.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2022 г. из проанализированных 194 пациентов с Р/Р ОМЛ старше 18 лет в исследование включено 29 (15 %) пациентов с наличием ЭМП. Медиана возраста составила 34 года (диапазон 18–65 лет). С первично-рефрактерным течением ОМЛ включено 6 (20,7 %) пациентов, с рецидивом — 23 (79,3 %), с рецидивом после аллотГСК — 8 (27,6 %). Изолированное ЭМП имели 4 (13,8 %) больных, комбинированное — 25 (86,2 %). Проведенная терапия: высокодозная химиотерапия по протоколу FLAG-Ida — у 3 (10,3 %) человек, GO-FLAG (FLAG с гемтузумабом озогомицином (ГО) 3 мг/м²/сут в 1-й, 4-й и 7-й день) — 18 (62,1 %), ГО в других комбинациях — 2 (6,8 %), терапия гилтеритинибом — 6 (20,6 %) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Показатели | Количество пациентов, n (%) | 95% ДИ |
|--|-----------------------------|-------------|
| Пол | | |
| Женский | 15 (51,7) | 32,5–70,6 |
| Мужской | 14 (48,3) | 29,4–67,5 |
| Вариант по FAB-классификации | | |
| M0 | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| M1 | 3 (10,3) | 2,2–27,4 |
| M2 | 5 (17,2) | 5,8–35,8 |
| M3 | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| M4 | 15 (51,7) | 32,5–70,6 |
| M5 | 4 (13,8) | 3,9–31,7 |
| Вторичный ОМЛ | | |
| Из МДС | 2 (6,9) | 0,8–22,8 |
| Из ХММЛ | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| Генетическая группа риска (ELN 2022) | | |
| Благоприятная | 6 (20,7) | 8,0–39,7 |
| Промежуточная | 13 (44,8) | 26,4–64,3 |
| Неблагоприятная | 10 (34,5) | 17,9–54,3 |
| ЭМП в дебюте ОМЛ | | |
| ЭМП не было | 20 (69,0) | 49,2–84,7 |
| ЦНС | 2 (6,9) | 0,8–22,8 |
| Репродуктивные органы | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| Другая локализация | 6 (20,7) | 8,0–39,7 |
| Группы предшествовавшей терапии | | |
| Только индукция | 4 (13,8) | 3,9–31,7 |
| ВДХТ или две линии терапии | 17 (58,6) | 38,9–76,5 |
| АллоТГСК до терапии | 8 (27,6) | 12,7–47,2 |
| Статус ОМЛ | | |
| Первичная рефрактерность | 6 (20,7) | 8,0–39,7 |
| Рецидив | 23 (79,3) | 60,3–92,0 |
| Локализация ЭМП до терапии | | |
| ЦНС | 8 (27,6) | 12,7 – 47,2 |
| Генерализованная ЛАП | 6 (20,7) | 8,0–39,7 |
| Репродуктивные органы | 2 (6,9) | 0,8–22,8 |
| Кожа | 4 (13,8) | 3,9–31,7 |
| Опорно-двигательный аппарат | 5 (17,2) | 5,8–35,8 |
| Мягкие ткани и слизистые | 4 (13,8) | 3,9–31,7 |
| Поражение КМ | | |
| КМ интактен | 4 (13,8) | 3,9–31,7 |
| Поражен КМ | 25 (86,2) | 68,3–96,1 |
| Протокол терапии | | |
| FLAG-Ida | 3 (10,3) | 0,9–34,8 |
| GO-FLAG | 18 (62,1) | 42,3–79,3 |
| Гилтеритиниб | 5 (17,2) | 5,8–35,8 |
| Гилтеритиниб + цитарабин (20 мг/м ² , дни 1–14) | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| ГО + азацитидин | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |
| ГО + цитарабин (20 мг/м ² , дни 1–14) | 1 (3,4) | 0,1–17,8 |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ГО — гемтузумаб озогомицин; КМ — костный мозг; ЛАП — лимфаденопатия; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ЭМП — экстрамедуллярное поражение.

Методы статистического анализа были выполнены с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов χ^2 и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью непараметрических ранговых тестов (критерий Манна—Уитни). Многофакторный анализ предикторов выполнен посредством бинарной логистической регрессии. Анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) проведен с использованием метода Каплана—Мейера, влияние факторов на ОВ и БРВ оценивались с помощью логрангового критерия Манта—Хант. Анализ независимых предикторов был выполнен по методу регрессии Кокса.

Результаты. Общий положительный ответ (ПО) был достигнут у 22 (75,9 %) пациентов: полная ремиссия (ПР) — 15 (51,7 %), ПР без восстановления (б/в) — 5 (17,2 %), частичная ремиссия (ЧР) — 2 (6,9 %). В последующем была выполнена аллотГСК у 12 (41,4 %) человек: от родственного совместимого донора — 3, от гаплоидентичного — 3, от неродственного — 6. В зависимости от протокола терапии распределение ПО было следующим: 1 (из 3) после FLAG-Ida, 16 (из 20) после терапии ГО и 5 (из 6) после терапии гилтеритинибом. Медиана времени после терапии до реализации аллотГСК 38 дней (диапазон 16–122 дня). В ремиссии аллотГСК выполнена у 11 пациентов, в активном заболевании (с летальным исходом в раннем посттрансплантационном периоде) — у 1. По данным одно- и многофакторного анализа не получено статистически значимого влияния таких предикторов, как статус ОМЛ, группа предшествовавшей терапии, группа генетического риска, вариант ОМЛ по FAB, локализация ЭМП. Период наблюдения составил 12,3 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 7,3–55,7). Однолетняя ОВ составила 6,4 мес. (95% ДИ 3,6–8,8) и достигла 38 % (95% ДИ 22,7–56,0) (рис. 1). Показатели однолетней БРВ среди пациентов, достигших ПО: 41 % (95% ДИ 23–61 %), медиана 5,5 мес. (95% ДИ 2,8–∞). Улучшение ОВ наблюдалось в группе с ПО (отношение рисков 0,35; 95% ДИ 0,007–0,18; $p < 0,001$).

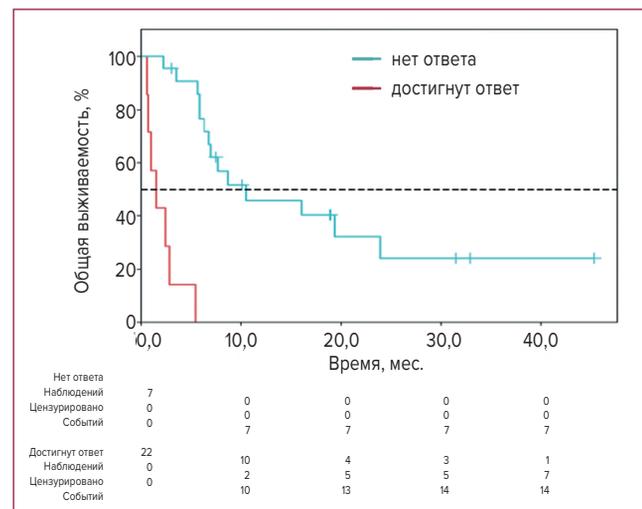


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от ответа

Заключение. По литературным данным, фактором, повышающим ОВ у пациентов с ЭМП при ОМЛ, служит достижение ремиссии, при этом выполнение аллотГСК в ремиссии сопоставимо с результатами ОВ пациентов с ОМЛ без ЭМП [1, 2]. Таким образом, анализ нашего исследования, в котором была продемонстрирована высокая эффективность в первую очередь иммуннохимиотерапии (ГО в комбинациях), таргетной терапии (гилтеритиниб) дает реальный шанс на улучшение исходов данной когорты. Учитывая небольшое количество исследований эффективности терапии пациентов с ОМЛ с ЭМП в дебюте заболевания и крайне ограниченные литературные данные о терапии Р/Р ОМЛ с ЭМП, полученные нами результаты представляются актуальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev.* 2021;47:100773. doi: 10.1016/j.blre.2020.100773. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33213985
2. Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):75. doi: 10.1007/s11912-020-00919-6. PMID: 32577912.

Оценка эффективности схем химиотерапии, включающих бортезомиб, при рецидивах острого лимфобластного лейкоза

**М.С. Рыкова¹, Е.С. Михайлов², В.В. Глазунова²,
В.А. Доронин², Е.А. Никитин^{1,2}, В.В. Птушкин²**

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

+79264175327 rukowa.masha1@yandex.ru

Evaluation of the effectiveness of chemotherapy regimens with bortezomib in relapsed acute lymphoblastic leukemia

MS Rykova¹, ES Mikhailov², VV Glazunova², VA Doronin², EA Nikitin^{1,2}, VV Ptushkin^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

² SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой злокачественное новообразование из ранних предшественников В- и Т-лимфоцитов, которое встречается как у детей, так и у взрослых. И если в педиатрической практике ОЛЛ — потенциально излечимое заболевание с долгосрочной выживаемостью в 90 %, то у взрослых результаты значительно хуже (долгосрочная выживаемость составляет примерно 40–50 %). Несмотря на появление новых таргетных препаратов и CAR-T-клеточной терапии, на сегодняшний день лечение рецидивов ОЛЛ у взрослых остается актуальной проблемой. Наряду с использованием моноклональных антител, для терапии рецидивов ОЛЛ по-прежнему применяется конвенциональная химиотерапия, в состав которой нередко входит бортезомиб — высокоселективный обратимый ингибитор активности протеасомы 26S. Предыдущие исследования показали, что бортезомиб воздействует на несколько мишеней, включая ядерный фактор-кВ (NF-кВ) и деацетилазу гистонов (HDACs) в клетках множественной миеломы, обе из которых могут быть терапевтическими мишенями при ОЛЛ. Также было продемонстрировано, что ингибиторы протеасом эффективно воздействуют на конститутивно активный внутриклеточный домен Notch1, вызывая цитотоксичность и повышая чувствительность клеток ОЛЛ к химиопрепаратам.

Цель. Оценить эффективность схем химиотерапии, содержащих бортезомиб, при рецидивах ОЛЛ у взрослых.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включено 16 пациентов, про-

ходивших лечение на базе ГБУЗ ГКБ им. Боткина в период с января 2021 по январь 2023 г.: среди них 7 женщин и 9 мужчин. Медиана возраста составляла 45,5 года (диапазон 19–72 года). Из всех пациентов, включенных в исследование, 11 (68,75 %) человек были с В-клеточным вариантом ОЛЛ и 5 (31,25 %) человек с ОЛЛ из Т-клеток-предшественников. Цитогенетическое исследование было выполнено у 13 пациентов, среди них высокая группа цитогенетического риска выявлена у 5 (38,5 %) пациентов и включала в себя следующие цитогенетические aberrации: t(4;11)(9q34), делеция локуса ABL1 (9q34), del(7)(p15), t(9;22)(q34;q11). Бортезомиб назначали в стандартных дозах и схемах в различных комбинациях с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами. Бортезомиб-содержащие режимы применялись чаще во второй линии терапии — у 9 человек, в третьей линии — у 5 человек, в четвертой — у 1 и в пятой — у 1. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была выполнена 8 (50 %) пациентам: 2 — до терапии бортезомибом, 6 — после. В ходе исследования проводился анализ общей выживаемости, беспрогрессивной выживаемости, а также оценка редукции бластога после одного курса химиотерапии с включением бортезомиба. Статистическая обработка данных выполнялась путем анализа выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 9. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$.



Рис. 1. График динамики бластоза у больных с рецидивом острого лимфобластного лейкоза после проведения одного курса химиотерапии, содержащего бортезомиб

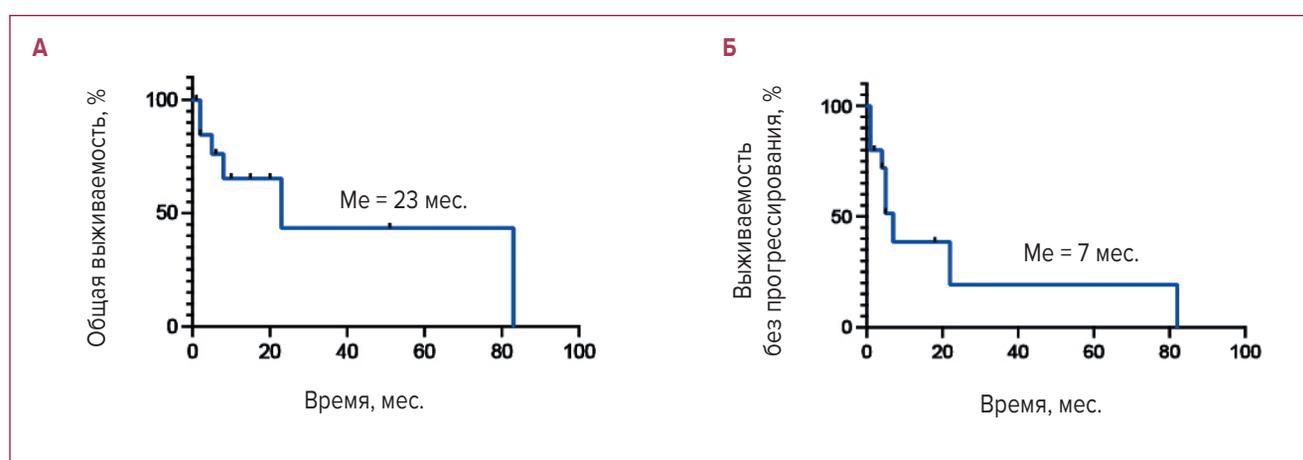


Рис. 2. График Каплана—Мейера общей (А) и беспрогрессивной выживаемости (Б) у больных с острым лимфобластным лейкозом на фоне терапии бортезомиб-содержащими режимами
Me — медиана.

Результаты. В данном исследовании у 10 (62,5 %) пациентов была отмечена положительная динамика — снижение количества бластов в костном мозге после первого курса полихимиотерапии с бортезомибом. У 4 (25 %) пациентов не наблюдалось ни положительной, ни отрицательной динамики бластоза, у 2 (12,5 %) было отмечено увеличение количества бластов после первого курса химиотерапии (рис. 1). Медиана общей выживаемости составила 23 мес., медиана беспрогрессивной выживаемости — 7 мес. Полного ответа на терапию бортезомиб-содержащими схемами достигли 11 (68,8 %) больных. Медиана общей выживаемости у пациентов, получивших 2 предшествующие линии терапии, не была достигнута, в то время как среди пациентов с 3 и более предшествующими линиями данный показатель составил 23 мес. (различия ста-

тистически незначимы ввиду малого объема выборки) (рис. 2).

Заключение. Таким образом, применение бортезомиба в составе схем химиотерапии при рецидивах ОЛЛ может быть эффективным как во второй, так и последующих линиях. Протоколы с включением бортезомиба могут использоваться в качестве bridge-терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sin CF, Man PM. The Role of Proteasome Inhibitors in Treating Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:1–11.
2. Koyama D, Kikuchi J, Hiraoka N, et al. Proteasome inhibitors exert cytotoxicity and increase chemosensitivity via transcriptional repression of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2014;28:1216–26.

Влияние эпигенетических мутаций на исходы терапии пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом с мутацией гена *NPM1*

А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, С.А. Силонов, А.Е. Ершова, Е.Г. Ломаиа, Т.С. Никулина, Ю.В. Миролубова, Ю.А. Алексеева, Л.Л. Гиршова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Акkuratова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

+79114763558

alexina-96@list.ru

Impact of epigenetic mutations on treatment outcomes among *de novo* *NPM1*-mutated AML

AA Shatilova, IG Budaeva, SA Silonov, AE Ershova, EG Lomaia,
TS Nikulina, YuV Mirolyubova, YuA Alekseeva, LL Girshova

VA Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova st.,
Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) представляет собой крайне гетерогенное заболевание с точки зрения особенностей молекулярного ландшафта и клинического течения. Ранним событием лейкемогенеза является нарушение регуляции эпигенетических процессов, в результате которого происходит изменение паттернов экспрессии генов, что влечет за собой дисбаланс между самообновлением и дифференцировкой гемопоэтических клеток [1]. Мутации в эпигенетических регуляторах (*DNMT3A* и *IDH1/2*) детектируются в 4–22 % случаев *de novo* ОМЛ, приводя к aberrантному метилированию ДНК и нарушению посттрансляционной модификации гистонов [2]. Известно, что мутации *DNMT3A* R882, *IDH1* R132, *IDH2* R140 имеют ассоциацию с нормальным кариотипом, промежуточной группой генетического риска и мутированным статусом генов *NPM1* и *FLT3* (ITD) [3]. Однако их прогностическое значение, как в изолированном варианте, так и в комбинациях с другими генетическими aberrациями, все еще остается неоднозначным.

Цель. Оценить влияние сопутствующих эпигенетических мутаций на прогноз пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутацией в гене *NPM1*.

Материалы и методы. В исследование было включено 147 пациентов с впервые выявленным ОМЛ (74 мужчины и 73 женщины), медиана возраста которых составила 51 год (диапазон 18–90 лет). Обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» проходило 64 (43,5 %) из 147 пациентов, остальные образцы костного мозга и данные медицинской документации были получены из лечебно-профилактических учреждений различных регионов РФ. Верификация диагноза проводилась на основании критериев

ВОЗ 2016 г. К благоприятной группе генетического риска согласно системе стратификации ELN-2022 отнесено 30 (24,2 %) из 124 пациентов, к промежуточной — 58 (46,8 %) из 124, а к неблагоприятной — 36 (29 %) из 124. Паллиативное лечение получило 9 (8,4 %) из 143 пациентов, остальным были назначены режимы индукционной терапии стандартной («7+3»), высокой (HiDAC, FLAG ± Ida) и низкой (малые дозы цитозара, гипометилирующие агенты [ГМА], венетоклак в комбинации с ГМА/МДЦ) интенсивности. По показаниям 54 (37,8 %) из 143 пациентов выполнена аллогенная трансплантация костного мозга. Для проведения молекулярно-генетического исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из образцов костного мозга или периферической крови, полученных в дебюте заболевания. Мутации *IDH1* R132 и *IDH2* R140 детектировались методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции (droplet digital PCR), мутация *DNMT3A* R882 — методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics 26.0.

Результаты. Частота обнаружения мутации *DNMT3A* R882 в группе пациентов с впервые выявленным ОМЛ составила 17,7 % (26/147), мутаций в генах *IDH1/2* — 15,6 % (24/147) (*IDH1* R132 — 6,1 % и *IDH2* R140 — 9,5 %). Мутированный статус генов *IDH1/2* статистически значимо чаще определялся в группе пациентов с нормальным кариотипом (26,8 vs 7,5 %, $p = 0,009$) и благоприятного генетического риска (30 vs 12,8 %, $p = 0,029$). Эпигенетические мутации имели достоверную кооперацию с мутированным статусом гена *NPM1*: частота обнаружения мутации *DNMT3A* R882 была 40,6 % в группе пациентов с мутацией гена *NPM1* и 13 % в группе с диким типом *NPM1* ($p =$

0,002), мутаций генов *IDH1/2* — 31,3 и 11,7 % соответственно ($p = 0,015$). Кроме того, мутации эпигенетических регуляторов имели ассоциацию друг с другом: 30,8 % пациентов с мутациями *IDH1* R132 и *IDH2* R140 имели мутированный статус гена *DNMT3A* и лишь 12,4 % — дикий тип *DNMT3A* ($p = 0,02$). В общей когорте пациентов выявление мутаций в генах *IDH1/2* коррелировало с увеличением показателей общей выживаемости (ОВ) (медиана в группе с мутациями не достигнута vs 11,3 мес., $p = 0,015$). Хотя в общей когорте мутация *DNMT3A* R882 не влияла на прогноз, наблюдалось снижение показателей ОВ (медиана 24,1 vs 10,7 мес., $p = 0,006$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) (14,8 vs 5,5 мес., $p = 0,03$) среди пациентов с мутированным статусом гена *NPM1*. Кроме того, наличие сопутствующей мутации *DNMT3A* R882 у пациентов с *NPM1*-мутированным ОМЛ приводило к увеличению риска развития рецидива в течение 6 мес. (50 vs 8,3 %, $p = 0,028$). Показатели прогноза также зависели от кооперации мутации в гене *NPM1* с мутациями *DNMT3A* R882 и *FLT3-ITD*. Так, медиана ОВ среди пациентов *NPM1*+/*FLT3-ITD*/*DNMT3A* R882 составила 10,7 мес., а в группе *NPM1*+/*FLT3-ITD* без *DNMT3A* R882 — 20,1 мес. ($p =$

0,048). Медианы БРВ были равными 5,3 и 19,9 мес. соответственно ($p = 0,04$) (рис. 1).

Пациенты с эпигенетическими мутациями имели преимущества в частоте достижения полной ремиссии после первого индукционного курса при назначении режимов терапии, содержащих венетоклак, по сравнению с другими неинтенсивными схемами: (83,3 vs 0 %, $p = 0,006$). Результаты терапии венетоклак-содержащими схемами по эффективности были сопоставимы с режимами стандартной и высокой интенсивности ($p > 0,05$).

Заключение. Эпигенетические мутации в генах *DNMT3A* и *IDH1/2* являются распространенными среди пациентов с *de novo* ОМЛ и имеют ассоциацию друг с другом и с мутацией гена *NPM1*. Мутированный статус генов *IDH1/2* увеличивает показатели ОВ, вероятнее всего, ввиду ассоциации с благоприятными генетическими поломками. Мутация *DNMT3A* R882 оказывает отрицательное влияние на прогноз пациентов с мутированным статусом гена *NPM1*. Кроме этого, прогноз пациентов с мутацией генов *NPM1* и *FLT3 (ITD)* хуже при увеличении мутационного бремени в виде кооперации с мутацией *DNMT3A* R882. Схе-

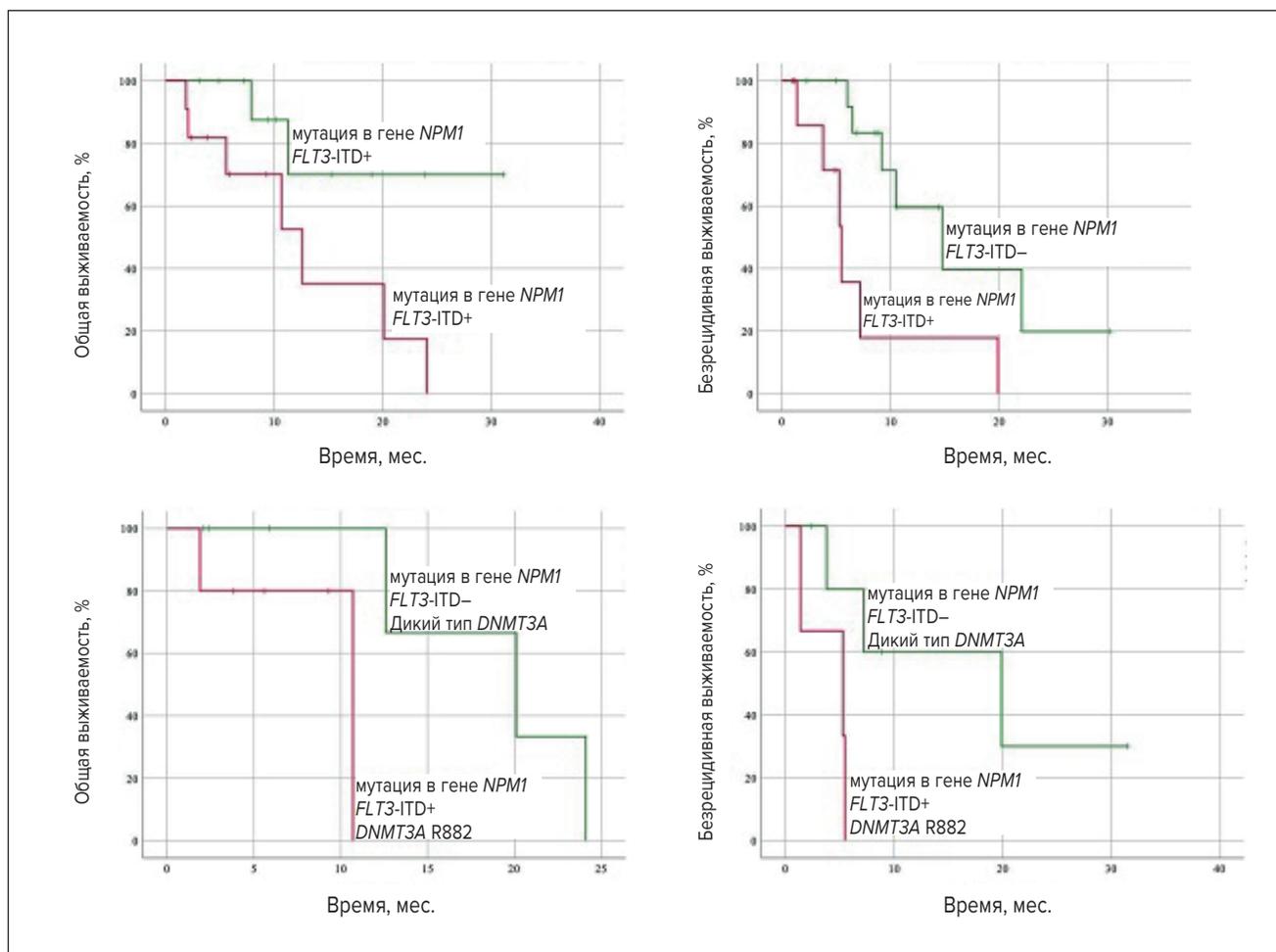


Рис. 1. Влияние сопутствующей мутации *DNMT3A* R882 на показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с *NPM1*-мутированным острым миелоидным лейкозом с мутацией *FLT3-ITD* или без нее

мы индукционной терапии, содержащие венетоклаксы, имеют преимущества по сравнению с другими неинтенсивными режимами у пациентов с эпигенетическими мутациями. Вопрос преимущества добавления венетоклакса к стандартным режимам индукции среди пациентов с мутациями генов — эпигенетических регуляторов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *NPM1*, *IDH*, *DNMT3A*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46. doi:10.1200/JCO.2016.71.2208
2. Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies [published correction appears in *Leukemia*. 2015;29(2):516]. *Leukemia*. 2014;28(9):1774–83. doi:10.1038/leu.2014.124.
3. Kishtagari A, Levine RL. The Role of Somatic Mutations in Acute Myeloid Leukemia Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(4):a034975. Published 2021 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a034975.

МИЕЛОМА

Возможности FISH-диагностики при множественной миеломе

Т.Ю. Грачева, М.В. Латыпова, С.С. Рюмин, М.Е. Власова, Т.Л. Гиндина

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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79600026060 miss-tyana@yandex.ru

FISH diagnostic capabilities in multiple myeloma

TYu Gracheva, MV Latypova, SS Riumin, ME Vlasova, TL Gindina

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой служат плазматические клетки. Низкая пролиферативная активность и часто небольшое содержание плазматических клеток в костном мозге делают метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на селективных CD138+-клетках ключевым для генетической диагностики пациентов с ММ.

Цель. Изучить генетические аномалии при ММ с использованием метода FISH на CD138+-клетках, выделенных из костного мозга методом иммуномагнитной селекции.

Материалы и методы. В исследование включены 314 пациентов с ММ, которые были обследованы на этапе установления диагноза или рецидива заболевания в лаборатории цитогенетики НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2020 по 2022 г. Среди пациентов было 137 (44 %) мужчин и 176 (56 %) женщин от 33 до 84 лет (медиана 61 год). Для FISH-анализа использовали ДНК-зонды (Metasystems, Германия) к транслокациям t(11;14)/MYEOV::IGH, t(4;14)/FGFR3::IGH, t(14;16)/IGH::MAF, t(14;20)/IGH::MAFB, локусам генов *IGH*, *TP53*, *DLEU1/LAMP1*, *CDKN2C/CKS1B* и хромосомным сегментам 5p15, 9q22, 15q22.

Результаты. Генетические аномалии были обнаружены у 251 (80 %) пациента. Реаранжировка гена *IGH* была определена у 122 (49 %) из 251 больного, из них у 56 (46 %) наблюдалась транслокация t(11;14)/MYEOV::IGH, у 35 (29 %) — транслокация t(4;14)/FGFR3::IGH, у 5 (4 %) — транслокация t(14;16)/IGH::MAF, а у 3 (3 %) пациентов — транслокация t(14;20)/IGH::MAFB. У 23 (18 %) больных транслокационный партнер *IGH* не был установлен.

При интерпретации результатов FISH от гена *IGH* классический рисунок сигналов 1F1R1G наблюдался у 47 (39 %) из 122 пациентов, в то время как нестандартное распределение FISH-сигналов — у 75 (61 %) из 122 больных. При этом самыми частыми паттернами сигналов были 1F1G, 1F1R и 2F2R2G. Кроме того, амплификация гена *IGH* была обнаружена у 2 пациентов, а гетерозиготная делеция гена *IGH* — у 22 (9 %). При анализе результатов FISH с транслокационными ДНК-зондами классический вариант распределения сигналов 2F1R1G был определен у 41 (33 %) из 122 пациентов, а нестандартное распределение сигналов было зарегистрировано у 82 (67 %) из 122 пациентов, где основными рисунками сигналов были: 1-3F 1-3R 1-3G.

Гипердиплоидия хромосом была выявлена у 164 (65 %) пациентов, причем у 50 (20 %) она сочеталась с реаранжировкой гена *IGH*. Чаще других нарушения были представлены полисомиями хромосом 5, 9, 15, а рисунок FISH-сигналов варьировал от 3G3R3B до 8G8R8B.

Аномалии 1-й, 13-й, 17-й хромосом были изучены в основном в группе пациентов с гипердиплоидией, транслокацией t(11;14) и гетерозиготной делецией гена *IGH*. Самыми частыми аномалиями высокого риска были перестройки 1-й хромосомы. При этом амплификация 1q21/CKS1B была отмечена у 77 (37 %) пациентов, с числом копий 1q21 от 3 до 8, в то время как делеция 1p32/CDKN2C была обнаружена у 10 (5 %) больных, а их сочетание (1p-/1q+) — у 4 (2 %). Самый распространенный рисунок сигналов с ДНК-зондом к генам *CDKN2C/CKS1B* был 3R2G и 4R4G.

Моносомия 13-й хромосомы была установлена у 63 (32 %) из 195 пациентов, делеция 13q встречалась реже и наблюдалась у 7 (4 %) больных. У 3 (2 %) пациентов было обнаружено сочетание делеции

13q и моносомии 13-й хромосомы в разных опухолевых клонах.

Делеция гена *TP53* была выявлена у 25 (12 %) из 211 пациентов, у 4 (2 %) — моносомия 17-й хромосомы, а у 7 (3 %) — одновременное присутствие и делеции *TP53*, и моносомии 17-й хромосомы в разных клонах клеток.

Более детальный анализ материала показал, что вторичные генетические нарушения 1-й, 13-й и 17-й хромосом имели место у 100 (61 %) из 164 пациентов с гипердиплоидией, при этом double-hit повреждения касались 30 (18 %) из 164 пациентов этой группы, а triple-hit — 4 (2 %) больных. В свою очередь, у пациентов с транслокацией t(11;14) вторичные генетические аномалии были обнаружены у 17 (31 %) пациентов, double-hit повреждения — у 9 (16 %), а triple-hit — у 2 (4 %). В то же время в группе пациентов с гетерозиготной делецией гена *IGH* абберации хромосом 1, 13 и 17 были выявлены у 9 (41 %) пациентов, а double-hit повреждения — у 4 (18 %).

Заключение. 1. Генетические аномалии могут быть найдены у большинства пациентов с ММ, основные из них — это транслокации с участием гена *IGH* и гипердиплоидия хромосом.

2. Самые частые вторичные аномалии высокого риска в условно «благоприятных» когортах пациентов с гипердиплоидией и t(11;14) — перестройки 1-й хромосомы, а double-hit и triple-hit повреждения свойственны 20 % пациентов этих групп.

3. Неклассическое распределение FISH-сигналов при диагностике ММ является преобладающим для ДНК-зондов на определение транслокаций и перестроек гена *IGH*, что усложняет интерпретацию результатов и диктует необходимость дальнейших углубленных исследований.

Ключевые слова: множественная миелома, FISH, иммуномагнитная сортировка, CD138-экспрессирующие плазматические клетки, транслокации IgH, гипердиплоидный набор хромосом.

Сравнение эффективности программ VCD и VRD в терапии первой линии больных с множественной миеломой группы высокого цитогенетического риска

А.Г. Попова^{1,2}, Е.С. Михайлов¹, В.А. Доронин¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

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

+79690323409

nastypopova98@yandex.ru

Comparison of the efficiency of the VCD and VRD regimens in the first-line therapy of patients with multiple myeloma in the high cytogenetic risk group

AG Popova^{1,2}, ES Mikhailov¹, VA Doronin¹

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Pirogov Russian National Research Medical University

Введение. Несмотря на успехи в терапии множественной миеломы (ММ), данное заболевание остается неизлечимым. Один из наиболее важных инструментов для стратификации больных по группам риска — цитогенетическое исследование опухолевых плазматических клеток. Пациенты с изменениями кариотипа высокого риска независимо от достижения оптимального ответа на лечение имеют неблагоприятный прогноз. Как правило, у больных ММ наибольший безрецидивный период достига-

ется в процессе проведения первой линии терапии, поэтому оптимизация стратегии индукционного лечения представляется важной задачей, особенно актуальной для пациентов с неблагоприятными генетическими аномалиями. Согласно современным данным, одна из предпочтительных схем индукционной терапии для больных ММ группы высокого риска — комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRD) [1]. Тем не менее, по данным Московского городского гематологического центра

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ($n = 65$)

| | VCD ($n = 41$) | VRD ($n = 24$) | p |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|------|
| Мужчины/женщины | 15/26 (36,6/63,4 %) | 11/13 (45,8/54,2) | 0,79 |
| Медиана (диапазон) возраст, лет | 62,5 (30–85) | 60 (44–72) | 0,9 |
| Стадия по ISS | | | |
| I | 10 (24,4 %) | 9 (37,5 %) | 0,2 |
| II | 13 (31,7 %) | 8 (33,3 %) | |
| III | 18 (43,9 %) | 7 (29,2 %) | |
| АутоТКМ | | | |
| Проводилась | 16 (39,0 %) | 11 (45,8 %) | 0,31 |
| Не проводилась | 25 (61,0 %) | 13 (54,2 %) | |

АутоТКМ — аутологичная трансплантация костного мозга.

в Москве, в качестве первой линии терапии ММ в 79 % случаев применяется протокол VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Сравнение эффективности данных режимов терапии ММ представляется актуальной задачей и требует дальнейшего изучения [2].

Цель. Провести сравнительный анализ влияния режимов индукционной терапии VCD и VRD на общую выживаемость (ОВ), бессобытийную выживаемость (БСВ) и глубину ответа у больных ММ группы высокого цитогенетического риска.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 65 больных с впервые выявленной ММ группы высокого цитогенетического риска, проходивших лечение в ГКБ им. С.П. Боткина в 2021–2022 гг. Стратификация риска осуществлялась в соответствии с критериями mSMART 3.0. Индукционную терапию в режиме VCD получил 41 пациент, а по протоколу VRD — 24. Противоопухолевый ответ оценивался в соответствии с критериями ответа на лечение Международной рабочей группы по ММ (IMWG, 2011). БСВ рассчитывалась от даты начала лечения до прогрессии заболевания, отсутствия ответа на терапию первой линии или смерти независимо от причины. Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 9. Сравнение групп пациентов проводилось с использованием критерия Манна—Уитни. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди всех больных у 11 (17 %) общесоматический статус по шкале ECOG соответствовал 3–4 баллам. Одна из цитогенетиче-

ских аномалий высокого риска по классификации mSMART 3.0 была обнаружена у 43 (66,2 %) пациентов, 14 (21,5 %) больных имели две цитогенетические аномалии (Double-Hit), у 1 (1,5 %) наблюдалось три аномалии высокого риска (Triple-Hit), 7 (10,8 %) пациентов не имели подобных цитогенетических аномалий, однако были отнесены к группе высокого риска в связи с наличием III стадии по R-ISS. В группе пациентов, которым проводились курсы VCD в первой линии, полная ремиссия (ПР) была достигнута у 6 (14,7 %) больных, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) — у 10 (24,4 %), частичная ремиссия (ЧР) — у 14 (34,1 %), стабилизация заболевания (СЗ) констатирована у 10 (24,4 %) пациентов, прогрессия заболевания — у 1 (2,4 %). У пациентов, лечившихся по схеме VRD, ПР достигнута у 3 (12,5 %) больных, ОХЧР — у 10 (41,7 %), ЧР — у 9 (37,5 %) пациентов, СЗ — у 2 (8,3 %). Таким образом, оптимальный ответ, включавший ПР + ОХЧР, среди пациентов, получивших VCD, был достигнут у 39,1 % больных, в группе VRD — у 54,2 % ($p < 0,05$). Медиана БСВ в группе пациентов, получивших VCD, составила 6 мес., в группе VRD — 58 мес. ($p < 0,05$, отношение рисков 2,148; 95%-й доверительный интервал 1,104–4,178). При медиане времени наблюдения 12 мес. медиана ОВ в группе VCD составила 92 мес., в то время как в группе VRD медиана ОВ достигнута не была, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами получено не было ($p = 0,88$) (рис. 1). Проведение индукционной терапии по схеме VCD осложнилось развитием нежелательных побочных реакций у 13 (31,7 %) пациентов. Наиболее часто встречаемыми явлениями были: полинейропатия — у 7 пациентов, анемия II–III степени — у 5. При применении комбинации VRD побочные эффекты терапии отмечались у 4 (16,6 %) пациентов: пневмония — у 2, анемия II–III степени — также у 2 больных.

Заключение. Данные, полученные в клинической практике, демонстрируют, что режим VRD представляется более эффективной схемой индукционной

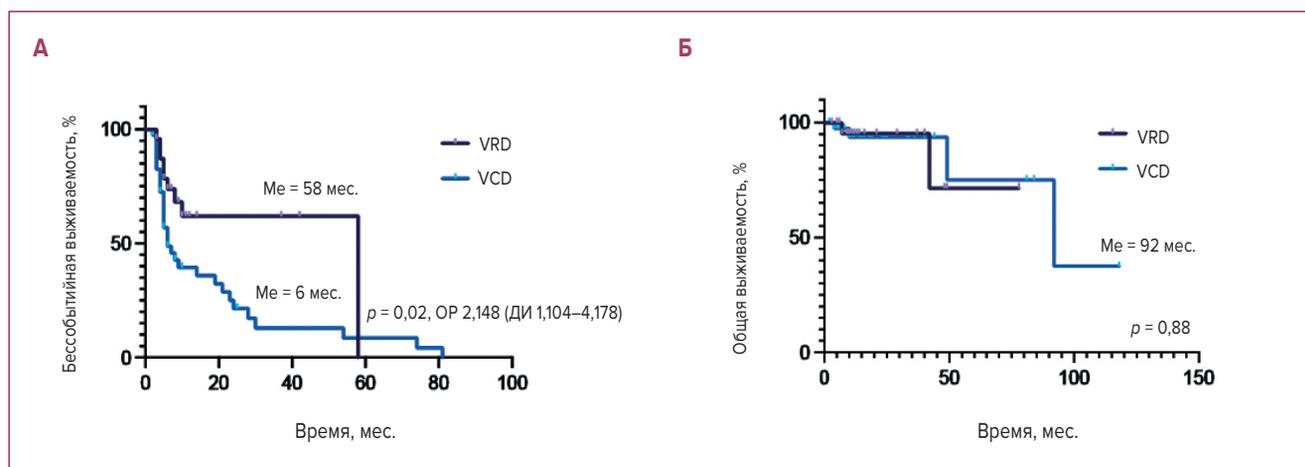


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от первой линии терапии

ДИ — доверительный интервал; Me — медиана; ОР — отношение рисков.

терапии пациентов ММ группы высокого цитогенетического риска ввиду лучших показателей БСВ. Достижение большей глубины ответа и продолжительности БСВ при применении VRD по сравнению с VCD характеризует эту схему как предпочтительную для терапии первой линии у больных ММ высокого цитогенетического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086–107. doi:10.1002/ajh.26590.
2. Kumar L, Chellapuram Sk, Sahoo R, Gupta R. VRd versus VCD as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: a phase III, randomized study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(10):e361. doi:10.1016/j.clml.2019.09.597.

Интерактивное веб-приложение для выбора стратегии лечения пациентов с множественной миеломой

А.С. Лучинин

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

+79195068786 glivec@mail.ru

Interactive web application for choosing the treatment strategy for multiple myeloma patients

AS Luchinin

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. В настоящее время проблема персонализированного и риск-адаптированного подхода к терапии больных множественной миеломой (ММ) является актуальной по ряду объективных причин. Множественная миелома остается полностью неизлечимым заболеванием, за исключением единичных наблюдений. Большое разнообразие доступных те-

рапевтических опций затрудняет их оптимальный выбор в каждом конкретном клиническом случае. Существующие традиционные подходы в виде международных систем прогноза не позволяют решить эту задачу. Следует отметить, что в различных медицинских публикациях результаты эффективности одних и тех же схем лечения часто отличаются. Осо-

бенно это явление заметно между результатами клинических исследований и реальной практики. Причина — гетерогенность популяции больных с ММ и случайный характер выборки, получаемой в ходе исследования. В связи с этим данные об эффективности терапии необходимо всегда оценивать с поправкой на интервал неопределенности, который может быть достаточно большим. Методы математического моделирования позволяют его рассчитать. Еще одной предпосылкой для исследований в данной области служит тот факт, что все схемы лечения ММ невозможно сравнить напрямую из-за финансовых и временных затрат на дополнительные клинические испытания. Таким образом, научные разработки в области риск-адаптированной терапии находятся на стыке разных областей знаний — клинической гематологии и биostatистики. Одно из перспективных решений заключается в создании инструментов, основанных на систематических обзорах результатов клинических исследований и данных реальной клинической практики с применением современных методов анализа данных.

Цель. Предоставить врачам-гематологам доступ к доказательным данным по эффективности различных режимов лечения ММ для разнообразных групп пациентов, определяемых комбинацией значимых характеристик их клинических профилей, с целью выбора наиболее эффективной стратегии лечения.

Материалы и методы. Данные о методах лечения на этапе индукции ремиссии, частоте ответов, количестве пациентов и других параметрах были собраны из научных медицинских публикаций о клинических исследованиях и реальной практики лечения пациентов с ММ. В качестве источника информации использовали сервис oncotriage.ru (автор сайта Лучинин А.С.), на котором собираются данные о методах терапии различных онкогематологических заболеваний, включая ММ, с референтными ссылками на первоисточники (MEDLINE, ASH, ASCO). В ходе обзора литературы нашли 135 публикаций и 107 вариантов лечения ММ, всего 19 463 пациента. Терапевтические опции не ограничены списком клинических рекомендаций Минздрава РФ и включают в себя самые современные варианты лечения, такие как CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела. Все терапевтические опции были размечены согласно условиям их применения в соответствии с характеристиками клинических профилей пациентов, которые включали в себя: линию терапии, приемлемость трансплантации стволовых аутологических клеток, наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,75 м²), общую коморбидность пациента, наличие t(11;14), высокий генетический риск ММ, резистентность к бортезомибу, леналидомиду и/или анти-CD38 моноклональ-

ным антителам. За прогнозируемый исход принимали частоту достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) или лучше. В реальной практике это легко оцениваемый параметр и один из потенциальных предикторов беспрогрессивной выживаемости. В качестве алгоритма рейтингования схем лечения применили несколько взаимодополняющих подходов: частотный сетевой метаанализ (СМА), байесовский СМА и моделирование по методу Монте-Карло для расчета интервала неопределенности ОХЧО или лучше для каждой из терапевтических опций. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R версии 4.1.0. и библиотек shiny, epiR, gemtc, netmeta.

Результаты. Разработано интерактивное веб-приложение для врачей-гематологов и исследователей, предоставляющее доступ к библиотеке научных публикаций и результатам моделирования в реальном времени в рамках поддержки принятия решений при выборе наиболее эффективной терапии ММ. Приложение доступно по адресу <https://luchinin.shinyapps.io/MyelomaTRIAGE>. База данных исследований продолжает пополняться по мере появления новых публикаций.

Для получения результата пользователь должен заполнить импровизированный профиль пациента с ММ, указать источники публикаций, которые разделены на три категории (рандомизированные клинические исследования, нерандомизированные клинические исследования и данные реальной клинической практики) и выбрать один из трех методов анализа. При моделировании по методу Монте-Карло результат отражается в виде ОХЧО с рассчитанным интервалом неопределенности на основе бутстрэппинга исходных выборок (генерация 1000 случайных выборок одинакового размера из исходного набора данных методом ресэмплинга). Результат ранжируется с учетом медианы частоты ОХЧО и величины интервала неопределенности. Схемы лечения с большим интервалом неопределенности обладают меньшим доказательным потенциалом, т. к. эффект получен в клинических исследованиях с изначально небольшими по числу пациентов выборками.

Байесовский и частотный СМА позволяют произвести не прямое сравнение различных схем лечения между собой и с контролем (наименее эффективная схема терапии) в рамках конкретного клинического профиля пациента. Результат визуализируется в виде форест-плот-диаграммы, представляющей собой графическое отображение отношений шансов достижения ОХЧО или выше и их доверительных интервалов. Байесовский СМА также позволяет ранжировать терапевтические опции путем дополнительного расчета площади под кривой кумулятивного ранжирования (SUCRA). Значения SUCRA находятся в диапазоне от 0 до 100 %. Чем выше значение SUCRA и чем оно ближе к 100 %, тем выше вероятность того,

что терапия находится на первом или одном из первых мест по своей эффективности.

Дополнительно создано веб-приложение для врачей-гематологов с интуитивно понятным интерфейсом, включающим в себя настройки выбора профиля пациента, с целью подбора оптимальной стратегии его лечения. Данный инструмент может помочь в выборе стратегии терапии пациентов с ММ на основе вероятности достижения ОХЧО или выше, а также оценить эффективность одной терапии по отношению к другой для различных категорий пациентов. Приложение доступно по адресу: <https://luchinin.shinyapps.io>

Заключение. Целью данного проекта была разработка интерактивного цифрового веб-приложения для помощи врачам-гематологам в выборе правильной стратегии лечения ММ, основанной на доказательствах ее эффективности. Наш анализ базировался на существующих статистических методах и некоторых инновационных решениях, а также на свободно распространяемом программном обеспечении. В будущем этот подход будет совершенствоваться и расширяться с целью его интегрирования в системы поддержки принятия клинических решений в гематологии.

Результаты терапии пациентов с системным амилоидозом легких цепей (AL) моноклональным антителом к CD38. Опыт одного центра

О.В. Кудяшева, О.В. Пирогова, М.В. Черноус, В.В. Порунова, С.В. Толстова, А.Г. Смирнова, И.С. Моисеев, М.А. Городнова, Д.К. Ламден, О.А. Кононов, Ю.С. Яковлева, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79531451867 olgakudjasheva@mail.ru

Results of treatment of patients with systemic light chain amyloidosis (AL) with monoclonal antibodies to CD38: single center experience

OV Kudyasheva, OV Pirogova, MV Chernous, VV Porunova, SV Tolstova, AG Smirnova, IS Moiseev, MA Gorodnova, DK Lamden, OA Kononov, YuS Yakovleva, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Использование моноклонального антитела к рецептору CD38 (даратумумаб) показало свою эффективность как у впервые выявленных пациентов с системным амилоидозом легких цепей (AL-амилоидозом) [1], так и у пациентов с резистентным/рецидивирующим течением болезни [2]. Первое рандомизированное исследование сравнения добавления даратумумаба к стандартной терапии СуVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) против стандарта первой линии терапии (СуVorD) ANDROMEDA показало увеличение количества как гематологических, так и органных ответов [1]. Однако данных об эффективности, безопасности, времени развития ответов в реальной клинической практике, как для терапии даратумумабом в первой линии, так и для рефрактерных пациентов, в настоящий момент недостаточно [3, 4].

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии даратумумабом при лечении пациентов с си-

стемным AL-амилоидозом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование последовательно включены 26 пациентов с системным AL-амилоидозом, получавших терапию даратумумабом. Среди них 17 (65,3 %) пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением и 9 (34,7 %) пациентов с впервые выявленным AL-амилоидозом с продвинутой стадией поражения сердца, почек и тяжелой вегетативной дисфункцией. Терапия назначалась в монорежиме (у 9 [34,6 %) пациентов) либо в комбинации с другими препаратами: с леналидомидом и дексаметазоном (DRd) — 3 (11,6 %), с карфилзомибом и дексаметазоном (KDd) — 2 (7,7 %), с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (Dara-SuVorD) — 12 (46,1 %). У больных с III стадией поражения сердца назначение даратумумаба в составе комбинированной терапии было отложено до 15-го дня курса для снижения риска развития аритмий.

Оценка стадии поражения сердца выполнялась в соответствии с классификацией клиники Mayo/Европейской модификации. Стадия поражения почек выставлялась в соответствии с системой стадирования 2014 г. Оценка гематологического и клинического ответов проводилась в соответствии с Международными рекомендациями ISA. Анализ выживаемости проводился методом Каплана—Мейера.

Результаты. Медиана возраста составила 60,5 года (46–76 лет). Соотношение мужчин и женщин — 11 (42,3 %) vs 15 (57,7 %) соответственно. 16 (61,5 %) пациентов имели статус ECOG \geq 2. Практически все пациенты ($n = 25$, 96 %) имели поражение ≥ 2 органов. Больше трети пациентов имели продвинутое поражение сердца: IIIa — 6 (23 %), IIIb — 5 (19,3 %), II — 13 (50 %). Только 2 (7,7 %) пациента имели I стадию. У 8 (30,7 %) пациентов были проявления тяжелой сердечной недостаточности на момент начала терапии (класс NYHA ≥ 3). Поражение почек II–III стадии зарегистрировано у 18 (69,2 %) пациентов, поражение печени — у 11 (42,3 %) пациентов. Треть пациентов ($n = 9$; 34,6 %) имела тяжелую гипокоагуляцию, связанную со снижением уровня X фактора свертывания крови в результате поражения печени (минимальное значение 5 % (норма 70–120 %)). Вовлечение нервной системы (НС) зарегистрировано у 18 (69,2 %) пациентов, из них с поражением автономной НС — 15 (83 %), с тяжелой вегетативной дисфункцией (синкопе, гипотония) — 10 (71 %), с нарушением функций тазовых органов — 2 (11,7 %) пациента. Медиана разницы между вовлеченной и невовлеченной цепями (pСЛЦ) составила 150 мг/л (диапазон 29–980 мг/л).

Медиана наблюдения — 7 мес. (диапазон 1–27 мес.). Медиана времени до назначения даратумумаба — 1 год (диапазон 13 дней — 7,6 года). Среднее количество инфузий даратумумаба составило 10 (2–25). На момент анализа 23 (88,5 %) пациента продолжают лечение.

В настоящее время гематологический ответ (ГО) оценен у 19 пациентов: полный ответ (ПО) достигнут у 5 (26,3 %) пациентов, очень хороший частичный — также у 5 (26,3 %) больных, частичный ответ — у 4 (21,1 %), не ответили на терапию, но не прогрессируют 5 (26,3 %) пациентов. Медиана времени до первого ответа составила 57 дней (диапазон 20–99 дней). Медиана времени до ПО — 3,3 мес. (диапазон 20 дней — 20 мес.). Глубокий ГО со снижением pСЛЦ < 10 наблюдался у 5 (26,3 %) пациентов.

Сердечный ответ был достигнут у 11 (44 %) из 25 пациентов с медианой времени до ответа 4,3 мес. (диапазон 1,8–14,0 мес.). 4 из 5 пациентов с IIIb стадией поражения сердца продолжают лечение.

Среди больных со II и III стадией поражения почек почечный ответ был достигнут у трети пациентов ($n = 6$; 33,3 %) с медианой времени ответа 4,0 мес. (диапазон 1,0–11,6 мес.). Ответ по печени был также достигнут у трети пациентов ($n = 4$; 36,3 %). У 2 (22,2 %) больных при этом отмечена нормализация уровня фактора X. Неврологический ответ наблюдался только у 2 (11,7 %) пациентов.

Годичная выживаемость без гематологического прогрессирования составила 88,5 %, годовая общая выживаемость — 93,3 %.

Один пациент погиб в полном гематологическом ответе из-за тромбэмболического инсульта на фоне фибрилляции предсердий, два пациента погибли от сердечной недостаточности в результате прогрессирования заболевания.

Тяжелых инфузионных реакций (III и IV степени) и гематологической токсичности не наблюдалось. Зарегистрировано 3 случая вирусной пневмонии и 6 случаев бронхита, что привело к прерыванию терапии, но не к полной отмене. Среди 12 пациентов, получавших комбинированную терапию с бортезомибом, ухудшение течения вегетативной дисфункции и периферической полинейропатии, требующее отмены терапии, возникло у 2 (16 %) пациентов с изначально пораженной НС. У одного пациента без вовлечения НС развилась полинейропатия I степени тяжести, не требовавшая отмены препарата.

Заключение. По данным нашего исследования, терапия с включением даратумумаба относительно безопасна и хорошо переносится пациентами с AL-амилоидозом, включая пациентов с тяжелой стадией поражения сердца. Отмечено быстрое достижение ГО и довольно высокий процент глубоких ответов (\geq ОХЧО) — 52,6 %, что подтверждает данные международных исследований. Для оценки продолжительности гематологических и органных ответов, а также результатов выживаемости необходим дальнейший мониторинг пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71–80.
2. Cohena OC, Brodermann MH, Blakeney LJ, et al. Rapid response to single agent daratumumab is associated with improved progression-free survival in relapsed/refractory AL amyloidosis. *Amyloid*. 4 May 2020.
3. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46–58.
4. Chung A, Kaufman GP, Sidana S. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood*. 2020;4(3):458–66.

Значение фенотипа опухолевой клетки и уровней некоторых цитокинов при прогрессии моноклональной гаммапатии неуточненного значения

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹, Ж.Н. Пугачева¹, Н.Н. Климкович²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», ул. Ильича, д. 290, Гомель, Республика Беларусь, 246040

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Минск, Республика Беларусь, 220013

+375291425136 jannakozi@rambler.ru

Value of tumor cell phenotype and cytokine levels in progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance

JM Kozich¹, VN Martinkov¹, ZhN Pugacheva¹, NN Klimkovich²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290 Il'icha ul., Gomel, Republic of Belarus, 246040

² Belarus Medical Academy of Postgraduate Education, 3 bld. 3 P. Brovki ul., Minsk, Republic of Belarus, 220013

Введение. Моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ) — доброкачественное состояние с риском прогрессирования во множественную миелому (ММ) или другие лимфопролиферативные заболевания 1 % в год [1]. Прогрессия МГНЗ зависит от множества факторов. Опухолевые плазматические клетки (ПК), выявляемые уже на стадии МГНЗ, способны изменять микроокружение, нарушать иммунный надзор и под опосредованным воздействием цитокинов способствовать увеличению выживаемости злокачественного клона. Отличительная черта злокачественных ПК — высокая экспрессия CD38 и CD138, потеря экспрессии CD19 с возможной aberrантной экспрессией CD56 [2]. Роль цитокинов в прогрессировании опухолевых заболеваний в настоящее время неоспорима. Каждый из интерлейкинов играет определенную роль на разных этапах развития злокачественного процесса, начиная со стадии МГНЗ до ММ [3].

Цель. Изучить особенности фенотипа опухолевой клетки и прогностическую значимость некоторых цитокинов при МГНЗ.

Материалы и методы. В группу исследования включены 148 пациентов с МГНЗ, наблюдавшихся с 2018 по 2022 г. в ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, г. Гомель. Диагноз МГНЗ установлен согласно международным критериям [4]. Всем пациентам проведены клинико-лабораторные исследования, определение цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ИФА-БЕСТ (РФ). Проведена аспираци-

онная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием (ИФТ). Поверхностную экспрессию антигенов CD138, CD56, CD200, CD117, CD95 на клональных клеточных линиях определяли проточной цитометрией (двухлазерный проточный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США, с использованием программного обеспечения CellQuest). Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20 % опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции — Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у.е.).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с использованием критерия Манна—Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана возраста пациентов с МГНЗ составила 62,0 года (54,0–67,0), среди пациентов преобладали лица женского пола (62,8 %, $p = 0,002$). Моноклональный белок чаще всего был представлен секретацией IgG (45,3 %) и легкими цепями иммуноглобулинов κ , λ (20,9 %). Сочетание двух иммуноглобулинов выявлено в 10,1 % случаев.

За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 13 (8,8 %) случаях. При анализе уров-

ней экспрессии основных антигенов на опухолевых ПК в зависимости от наличия прогрессии было обнаружено, что пациенты с МГНЗ с высокой экспрессией CD56 > 20 %, CD200 > 20 %, CD117 > 20 % значимо чаще прогрессировали до ММ ($p = 0,005$, $p = 0,048$, $p = 0,001$ соответственно). Экспрессия CD56 > 20 % обнаружена в 64,3 % случаев у пациентов с МГНЗ с прогрессией, что в 2,31 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии. Выявление повышенной экспрессии данных антигенов на момент постановки диагноза позволило нам рассматривать их как факторы риска прогрессии МГНЗ. Также обнаружено снижение экспрессии CD95 в 59,4 % случаев, в 16,7 % из которых определена прогрессия заболевания за период исследования.

Изучение уровней интерлейкинов у пациентов с МГНЗ позволило выявить значимые различия показателей в группах с прогрессией и без таковой за время исследования. При сравнении уровней цитокинов у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией заболевания до ММ показано значимое превышение уровня IL-8 ($p = 0,014$) и IL-1 β ($p = 0,046$). Также определены более высокие уровни IL-6 у пациентов с последующей прогрессией заболевания, но различия были статистически незначимыми.

Заключение. При изучении иммунологического и иммунохимического профиля пациентов с МГНЗ установлена взаимосвязь повышенных уровней экспрессии CD56 > 20 %, CD200 > 20 %, CD117 > 20 % с прогрессией до ММ. Отмечено значимое превышение уровня IL-8 и IL-1 β у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией заболевания. Необходимо дальнейшее изучение роли указанных факторов в сочетании с другими компонентами иммунной системы для более точного определения прогноза и своевременного начала лечения пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163–73. DOI:10.1182/blood-2017-09-807560.
2. Wang H-W, Lin P. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis in the Diagnosis and Prognostication of Plasma Cell Neoplasms. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019;96(5):338–50. DOI:10.1002/cyto.b.21844.
3. Jasrotia S, Gupta R, Sharma A, et al. Cytokine profile in multiple myeloma. *Cytokine*. 2020;136:155271. DOI:10.1016/j.cyt.2020.155271.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у больных множественной миеломой с делецией хромосомного региона 8P21

Ю.С. Лаптева, В.А. Овсепян, О.Э. Вязникова, М.В. Сарпова, О.В. Карпачева

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

+79229523033 lapteva_julia@list.ru

Comparative analysis of laboratory parameters in multiple myeloma patients with a deletion of the 8P21 chromosomal region

YuS Lapteva, VA Ovsepyan, OE Vyaznikova, MVSarpova, OV Karpacheva

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологический субстрат которой составляют плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности болезни связаны с хромосомными аномалиями, в частности t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), amp1q21 и del(17p), которые в большинстве исследований ассоциировались с высоким риском прогрессирования и низкой выживаемостью пациентов.

В настоящее время продолжается поиск новых маркеров неблагоприятного прогноза при ММ. Име-

ются противоречивые сведения о влиянии делеции хромосомного региона 8p21 на течение заболевания [1, 2, 3]. Хромосомный регион 8p21 содержит кластер генов, индуцирующих апоптоз (*TRAIL*). Подавление экспрессии *TRAIL*-рецептора на поверхности клетки в результате del8p21 может вызывать снижение чувствительности опухолевых клеток к *TRAIL*-опосредованному апоптозу [4]. Среди других известных генов в этой области — *BMP1*, *BMP2*, *BMP4*, *BNIP3L* и ген — супрессор опухолей *SCARA3*. Их утрата вследствие del8p21 может привести к нарушению регуляции клеточного цикла, а именно увеличению

пролиферативной способности опухолевых клеток. В зависимости от наличия или отсутствия del8p21 гены, локализованные в регионах генома, отличных от 8p21, различались по экспрессии. В частности, при наличии указанной аберрации гены с онкогенным потенциалом, такие как *MYC*, *BCL2*, были активированы, в то время как онкосупрессорный ген *TP53* был подавлен [1].

Международная система стадирования (R-ISS) учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий при ММ, а также высокую концентрацию лактатдегидрогеназы (ЛДГ), показатели β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови. Известно, что активность ЛДГ выше нормальных значений ассоциирована с агрессивным течением заболевания. В ряде исследований установлена связь высоких значений ЛДГ с резистентностью к терапии и низкой общей выживаемостью пациентов. У больных ММ выявлено превышение нормального уровня кальция в сыворотке крови ($> 2,75$ ммоль/л), почечная недостаточность (уровень креатинина > 173 мкмоль/л), анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л).

Цель. Провести сравнительный анализ лабораторных показателей у больных ММ с наличием и отсутствием делеции хромосомного региона 8p21.

Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов с ММ, находившихся на лечении в период с 2011 по 2021 г. в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Лабораторные показатели пациентов оценивались до начала терапии.

Исследование клеток костного мозга на наличие del8p21 проводили методом FISH с ДНК-зондом Kreatech 1q21/8p21 FISH probe. Оценку препаратов выполняли с помощью флуоресцентного микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Пороговые значения для FISH-исследований приняты равными 10 %.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета статистических программ SPSS Statistic 26. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц

сопряженности. Для оценки значимости применялся критерий χ^2 . Для оценки силы связи между признаками использовался критерий V Крамера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Делеция хромосомного региона 8p21 выявлена у 20 (26,3 %) больных, что согласуется с имеющимися в зарубежной литературе данными (от 19 до 24 %) [1, 2, 3]. Проведен анализ взаимосвязи лабораторных показателей: концентрации ЛДГ ($> 225/\leq 225$ Ед/л), уровня кальция ($> 2,75/\leq 2,75$ ммоль/л), β 2-микроглобулина ($> 5,5/\leq 5,5$ мг/л), гемоглобина ($< 100/\geq 100$ г/л), креатинина ($> 173/\leq 173$ мкмоль/л) — с делецией 8p21. В группе пациентов с утратой хромосомного региона 8p21 в 5,28 раза (доверительный интервал 1,62–17,18) чаще наблюдался высокий уровень ЛДГ (> 225 Ед/л) ($p = 0,004$), являющийся прогностически неблагоприятным признаком. Установлена положительная корреляция средней силы ($V = 0,358$, $p = 0,004$) высокой концентрации ЛДГ с del8p21. Взаимосвязь других лабораторных показателей с del8p21 не обнаружена.

Заключение. Высокая концентрация ЛДГ встречалась в 5,28 раза чаще у пациентов с del8p21, чем у больных без указанной аномалии. Установлена положительная корреляция высокого уровня ЛДГ с del8p21.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duru AD, Sutlu T, Wallblom A. Deletion of chromosomal region 8p21 confers resistance to bortezomib and is associated with upregulated decoy TRAIL receptor expression in patients with multiple myeloma. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138248. doi: 10.1371/journal.pone.0138248.
2. Neben K, Jauch U, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95(7):1150–7. doi: 10.3324/haematol.2009.016436.
3. Sutlu T, Alici E, Jansson M, et al. The prognostic significance of 8p21 deletion in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009;144(2):266–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07454.x.
4. Gazitt Y. TRAIL is a potent inducer of apoptosis in myeloma cells derived from multiple myeloma patients and is not cytotoxic to hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 1999;13(11):1817–24. doi: 10.1038/sj.leu.2401501.

Снижение общей выживаемости больных множественной миеломой во время пандемии COVID-19

Е.С. Осипова, А.С. Лучинин, Н.В. Минаева

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

+79091397578 elena.osipova93@bk.ru

Reduced overall survival of multiple myeloma patients during the COVID-19 pandemic

ES Osipova, AS Luchinin, NV Minaeva

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul.,
Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Множественная миелома (ММ) — одно из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний. За последние десятилетия общая выживаемость (ОВ) пациентов с ММ значительно улучшилась благодаря возможности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и новым лекарственным препаратам. Так, при анализе трех временных периодов: 1995–1999, 2000–2009 и 2010–2020 гг. — наблюдалось увеличение медианы ОВ, которая составила 5,8; 7 и 10 лет соответственно [1]. Пандемия COVID-19 стала одним из факторов избыточной летальности больных ММ вследствие их иммунокомпрометированности [2]. Показано, что больные ММ имеют более низкую эффективность вакцинации против COVID-19, чаще требуют госпитализации в отделение интенсивной терапии и высокий уровень смертности [3].

Цель. Провести анализ ОВ пациентов с ММ в Кировской области в период с 1995 по 2022 г., включая период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Из популяционного регистра получена информация о 835 пациентах (336 [40 %] мужчин, 499 [60 %] женщин) с впервые выявленной ММ, которым диагноз установили в период с 01.01.1995 по 31.12.2022 г. Общий период (с 01.01.1995 по 31.12.2022 г.) наблюдения — 27 лет. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 63 года (диапазон 55–71 год). Анализ ОВ проводили по методу Каплана—Мейера. Показатель ОВ рассчитывали как время от момента постановки диагноза до смерти пациента вследствие любой причины или до известной даты последнего наблюдения (цензурированное наблюдение), пока пациент был жив. Полный набор данных, используемый в исследовании, доступен для скачивания на сайте dataclone.ru.

Результаты. Стадию ММ по классификации Durie—Salmon верифицировали у 553 пациентов, из них: IA стадия — 49 (9 %) больных, IIA — 220 (40 %), IIB — 2 (< 1 %), IIIA — 196 (35 %), IIIB — 86 (16 %). Иммунохимический вариант ММ определили у 754 пациентов, из них: IgG — 436 (58 %), IgA — 167 (22 %), Бенс Джонса — 113 (15 %), IgM — 6 (< 1 %), IgD — 2 (< 1 %), IgE — 1 (< 1 %) и несекретирующая форма — 29 (4 %). Медиана ОВ в общей группе составила 45 мес. (95%-й доверительный интервал 41–49 мес.), 5-летняя ОВ — 39 % (рис. 1). За последние 10 лет продолжительность жизни больных ММ значительно возросла. Так, в период с 1995 по 2012 г. медиана ОВ равнялась 2,7 года, 5-летняя ОВ — 29 % (415 пациентов), в то время как с 2013 по 2022 г. аналогичные показатели ОВ увеличились до 5,7 года и 57 % соответственно (420 пациентов) (рис. 2). Динамика ОВ больных ММ за равные пятилетние календарные периоды наблюдения показана на рис. 3. Обращает на себя внимание снижение ОВ в период с 2018 по 2022 г. по сравнению с предыдущим — с 2013 по 2017 г. Вероятной причиной такой отрицательной динамики может быть пандемия COVID-19.

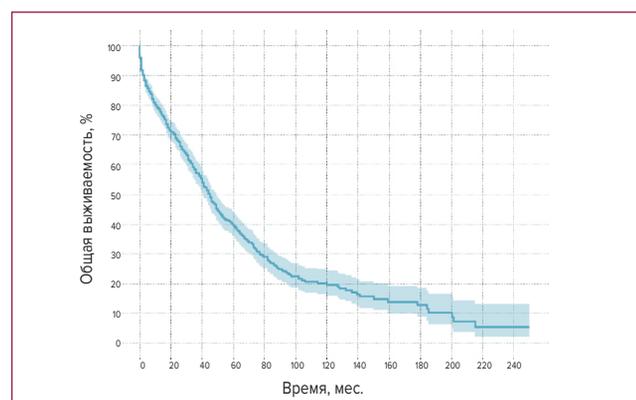


Рис. 1. Общая выживаемость больных множественной миеломой в период с 1995 по 2022 г.

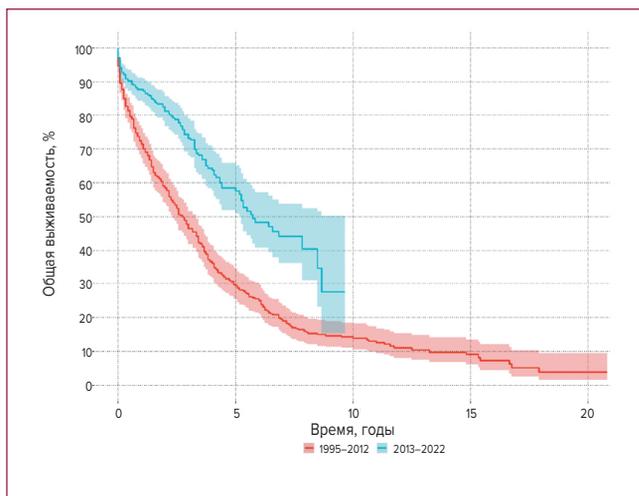


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости больных множественной миеломой в период с 1995 по 2012 г. и с 2013 по 2022 г.

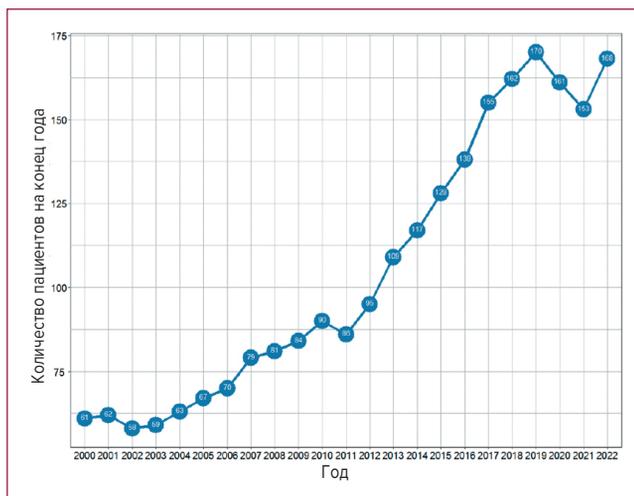


Рис. 4. Распространенность больных множественной миеломой в Кировской области

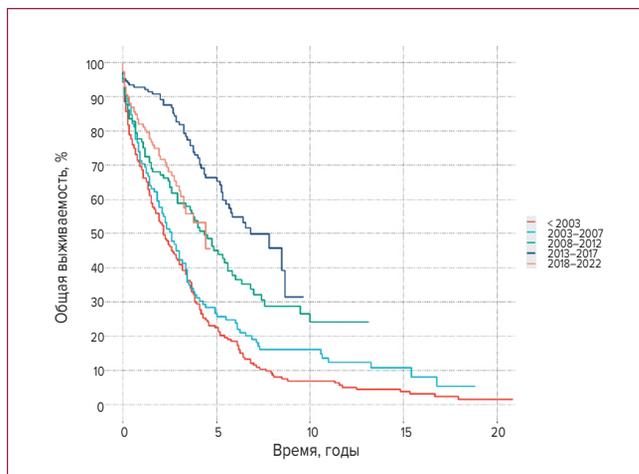


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости больных множественной миеломой в различные календарные периоды наблюдения

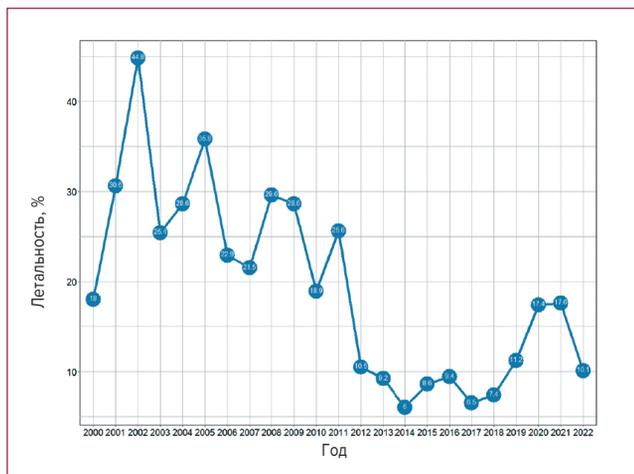


Рис. 5. Ежегодная летальность больных множественной миеломой в Кировской области

Для проверки этой гипотезы провели анализ распространенности (число пациентов с ММ на конец года) и летальности (процент умерших от числа наблюдаемых пациентов с ММ на конец года) за последние 20 лет (рис. 4 и 5). С 2000 по 2019 г. отмечается устойчивый рост распространенности ММ, который сменяется резким ее снижением в 2020 и 2021 гг. Данный календарный период совпадает с активным распространением COVID-19 и ростом общемировых показателей летальности. Результаты также согласуются с показателями годичной летальности от ММ в Кировской области, которая в период с 2012 по 2018 г. оставалась на низком уровне. Резкое увеличение летальности зарегистрировано в период с 2019 по 2021 г., что также сопряжено с пандемией COVID-19. Начиная с 2022 г. показатели летальности и распространенности ММ начали возвращаться на допандемийные уровни.

Заключение. Таким образом, полученные данные указывают, что пандемия COVID-19 в 2020–2021 гг. могла стать причиной роста летальности больных ММ и негативно повлиять на их ОВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afram G, Susek KH, Uttervall K, et al. Improved survival in multiple Myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation is entirely in the standard cytogenetic risk groups. 2021;106(4):546–54.
2. Susek KH, Gran C, Ljunggren H-G, Nahi EAH. Outcome of COVID-19 in multiple myeloma patients in relation to treatment. 2020;105(6):751–54.
3. Ho M, Zanwar S, Buadi FK, et al. Risk factors for severe infection and mortality in patients with COVID-19 in patients with multiple myeloma and AL amyloidosis. Am J Hematol. 2023;98(1):49–55.

Заболееваемость и распространенность множественной миеломы в Республике Башкортостан

Ю.Р. Мансурова¹, А.Ф. Фазылова¹, Д.Р. Сафуанова²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Заки Валиди, д. 47, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

+79174449482 yuliyayull@yandex.ru

Incidence and prevalence of multiple myeloma in the Republic of Bashkortostan

YuR Mansurova¹, AF Fazylova¹, DR Safuanova²

¹ Bashkir State Medical University, 47, Zaki Validy ul., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008

² National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

Введение. Множественная миелома (ММ) — В-клеточное злокачественное лимфолипролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, которые продуцируют патологический моноклональный иммуноглобулин. Проявлением заболевания служит CRAB-синдром, характеризующийся гиперкальциемией, дисфункцией почек, анемией и поражением костей. Множественная миелома составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. Дебют заболевания приходится на шестую декаду жизни, лица моложе 40 лет заболевают в 2–3 % случаев.

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ММ. Данная проблема является мультидисциплинарной и требует особого внимания в связи с поражением многих органов и систем и повышением инвалидизации пациентов.

На сегодняшний день ММ считается агрессивной, неизлечимой болезнью, однако благодаря полихимиотерапии с использованием современных таргетных препаратов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток можно добиться длительной ремиссии, увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества. Для эффективного планирования терапии и мониторинга пациентов с ММ необходимо изучение эпидемиологических показателей и общей характеристики больных.

Цель. Изучить общую характеристику больных ММ в Республике Башкортостан и некоторых эпидемиологических показателей (заболеваемость, распространенность) за период 2012–2022 гг.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием стандартных статистических ме-

тодов определения показателей заболеваемости и распространенности за период с 2012 по 2022 г. Проанализированы данные 323 пациентов с ММ в возрасте от 36 до 89 лет. Медиана возраста составила 65 лет. Гендерный состав — 121 (37,5 %) мужчины и 202 (62,5 %) женщины. Расчеты проводились с учетом данных Башстата о численности населения республики за период с 2012 по 2022 г.

Результаты. За анализируемый 10-летний период (2012–2022 гг.) отмечается рост населения Республики Башкортостан с 4,06 до 4,09 млн человек. Распространенность ММ за данный промежуток времени также имеет тенденцию к росту: с 0,24 случая на 100 тыс. населения в 2012 г. до 2,86 случая на 100 тыс. населения, т. е. в 11,9 раза.

По данным статистического анализа, заболеваемость ММ увеличилась в 15 раз. При этом минимальная заболеваемость отмечалась в 2012 г. — 0,1 случая на 100 тыс. населения, максимальная заболеваемость в 2022 г. — 1,5 случая на 100 тыс. населения. По годам показатель заболеваемости распределился следующим образом: 2013 г. — 0,27 случая на 100 тыс. населения, 2014 г. — 0,14 случая, 2015 г. — 0,29 случая, 2016 г. — 0,22, 2017 г. — 0,56, 2018 г. — 1,23, 2019 г. — 1,01, 2020 г. — 1,16, 2021 г. — 1,37 случая на 100 тыс. населения. Данный факт, по всей вероятности, связан не только с ростом заболеваемости, но и с повышением онконастороженности, образовательного уровня среди терапевтов, неврологов, нейрохирургов, нефрологов, гематологов, травматологов, а также с совершенствованием методов диагностики в Республике Башкортостан. Кроме того, на показатель заболеваемости могло оказать влияние повышение продолжительности жизни населения республики, увеличение количе-

ства пожилых, у которых с большей вероятностью развивается данное заболевание.

Заключение. Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы: распространенность и заболеваемость ММ в Республике Башкортостан имеет тенденцию к росту. Заболеваемость за последние 10 лет увеличилась в 15 раз, а распространенность в 11,9 раза. Литературные данные свидетельствуют, что ежегодная заболеваемость ММ неуклонно возрастает и во всем мире составляет 1,5 случая на 100 тыс. мужчин и 1,3 случая на 100 тыс. женщин [2]. Максимальная заболеваемость ММ отмечается в индустриальных районах Европы (5,3–6,5 случая на 100 тыс. человек), в Северной Америке (среди афроамериканцев этот показатель составляет 6,7–10,2 на 100 тыс. населения в год, а среди представителей белой расы — 3,2–4,7). В Восточной Азии (Японии) этот показатель, напротив, значительно ниже и не превышает 1,2 случая на 100 тыс. населения в год. К другим странам с низкой заболеваемостью ММ относятся Южная Корея (1,4 случая на 100 тыс. населения в год) [3], Китай (1,3 слу-

чая) [4] и Тайвань (1,8 случая). Заболеваемость ММ в Республике Башкортостан (1,5 случая на 100 тыс. населения) в 2 раза ниже по сравнению с показателем в Российской Федерации (2,7 на 100 тыс. в год), однако соответствует среднемировому показателю, ниже, чем в Европе и Северной Америке, и близка к показателям в странах Азии.

Рост заболеваемости и распространенности ММ в Республике Башкортостан требует дальнейшего изучения эпидемиологических показателей для эффективного планирования диагностики и лечения данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Множественная миелома. Клинические рекомендации. М., 2020.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignance. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676–81. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
3. Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5):820–34. doi: 10.3904/kjim.2015.408
4. Yamabe K, Inoue S, Hiroshima C. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review. *Value Health.* 2015;18(7):A449. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1129.

Множественная миелома впервые выявленная: опыт и результаты лечения в условиях дневного стационара амбулаторно-поликлинического учреждения

Е.Л. Шемякина¹, А.В. Шишкина¹, С.А. Волкова^{1,2}

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12», поликлиника № 1, ул. Павла Мочалова, д. 8, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603003

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Мина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005

+79107913819 shemyakina83@gmail.com

Newly diagnosed multiple myeloma: experience and results of treatment in a day hospital in an outpatient clinic

EL Shemyakina¹, AV Shishkina¹, SA Volkova^{1,2}

¹ Municipal Clinical Hospital No. 12, Polyclinic No. 1, 8 Pavla Mochalova ul., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603003

² Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minina i Pozharskogo pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Введение. Множественная миелома (ММ) занимает особое место в структуре онкогематологических заболеваний. Появление новых классов лекарственных препаратов для лечения пациентов с ММ способствовало увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов. Длительная беспрогрессивная выживаемость после первой линии терапии симптоматиче-

ской ММ или первого рецидива заболевания — важное условие в достижении максимально возможной общей выживаемости (ОВ). На сегодняшний день, несмотря на наличие большого количества клинических исследований новых препаратов [1], сведения об эффективности терапии первой линии в реальной клинической практике крайне ограничены.

Цель. Описать опыт и результаты терапии первой линии у пациентов с ММ, получивших хотя бы один курс химиотерапии в условиях дневного гематологического стационара амбулаторно-поликлинического учреждения с 01.01.2019 по 01.12.2022 г.

Материалы и методы. За четыре года в дневном стационаре городского гематологического центра г. Нижний Новгород пролечено 59 пациентов с первичной симптоматической ММ. 21 (36 %) пациент (10 мужчин, 11 женщин) в возрасте моложе 65 лет (от 40 до 64 лет, медиана — 59,7 года) объединен в группу А. 38 (64 %) пациентов (10 мужчин и 28 женщин) 65 лет и старше (от 65 до 85 лет, медиана — 72 года) составили группу Б. В 2019 г. индукционную терапию получили 24 человека, в 2020 г. — 18, в 2021 г. — 12, в 2022 г. — 5 пациентов. Множественная миелома с секрецией IgG диагностирована в 30 (51 %) случаях: с секрецией λ - и κ -цепей у 8 и 22 соответственно; IgA — в 11 (18 %) случаях: λ - и κ -цепей — у 5 и 6; IgM — в 5 (8 %) случаях: λ - и κ -цепей — у 2 и 3; с секрецией белка Бенс-Джонса κ -цепи — в 2 (3 %) случаях, с секрецией СЛЦ — в 5 (8 %) случаях, несекретирующая миелома — в 6 (10 %) случаях. Распределение пациентов по стадии заболевания (классификация SD) в группе А: IA — 1 пациент, IIA — 9, IIB — 3, IIIA — 1, IIIB — 6; в группе Б: IA — 1 больной, IIA — 24, IIB — 3, IIIA — 6, IIIB — 4.

В группе А 19 (90 %) пациентов в качестве индукционной терапии получили программу VCD (бортезомиб 1,3 мг п/к, циклофосан 300 мг/м² в 1, 8, 15, 22-й дни в/в капельно, дексаметазон 40 мг в/в капельно в 1, 8, 15, 22-й дни) [2], по 1 пациенту — программу PAD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в в 1, 4, 8, 11-й дни, доксорубин 9 мг/м² ежедневно болюсно в 1–4-й дни, дексаметазон 40 мг в/в капельно в 1-м цикле в 1–4-й и 8–11-й дни, в последующие циклы в 1–4-й дни) и программу VAD (винкристин 0,4 мг в/в в 1–4-й дни, доксорубин 9 мг/м²/день в 1–4-й дни, дексаметазон 40 мг в/в капельно в 1–4, 9–12, 17–20-й дни). В группе Б 31 (81 %) пациент также получали лечение по программе VCD, еще 6 (15 %) — по программе VMP (мелфалан 9 мг/м² внутрь в 1–4-й дни, преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в в 1, 8, 15, 22-й дни), и 1 (2,6 %) пациент по программе Vd.

Для оценки эффективности противоопухолевой терапии осуществляли стандартные исследования, включая количественное определение уровня парапротеина (M-градиента). Ответ на терапию оценивали в соответствии с критериями ответа Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) с определением полного ответа (ПО), очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), частичного ответа (ЧО), минимального ответа (МО), прогрессирования заболевания (ПЗ). Частота общего ответа на терапию (ЧОО) составила суммы ПО, ОХЧО, ЧО и МО. Статистическая обработка данных осуществлена програм-

мой STATISTICA с оценкой медианы длительности наблюдения до начала второй линии терапии, что расценивали как показатель безрецидивной выживаемости и общей выживаемости на момент 48 мес. наблюдения.

Результаты. В группе А на программе VCD ЧОО достигла 12 (63 %) случаев из 19 пациентов: ПО — 4 (21 %), ОХЧО — 4 (21 %), ЧО — 4 (21 %), у 5 (26 %) человек констатирована ПЗ, у 2 (10 %) результат терапии не известен. На программах VAD и PAD у 2 пациентов после первого курса была констатирована ПЗ с переводом на вторую линию терапии.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) осуществлена 6 (29 %) из 21 пациента в группе А: 2 больным — после первой линии терапии (одному из них проведена первая аутоТГСК, затем вторая гаплоидентичная аллогенная ТГСК); 3 пациентам после 2 линий терапии с добавлением препарата леналидомид (Rd/VRd); 1 пациенту после 6 линий терапии при достижении ОХЧО проведена тандемная ТГСК. В настоящее время 1 пациентка находится в Федеральном центре на этапе трансплантации.

На момент анализа в группе А ($n = 21$) клинически значимый ответ вне терапии сохраняют 4 (19 %) пациента, 4 (19 %) получают вторую линию терапии, 5 (23 %) — третью линию терапии, 4 (19 %) — монотерапию леналидомидом в дозе 15 мг после аутоТГСК. У 1 пациента после 6 линий терапии и тандемной аутоТГСК с поддерживающей терапией DaraRd констатирован биохимический рецидив. В группе А при ЧОО 63 % на терапии VCD медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 14 мес., вероятность общей выживаемости (ОВ) на 49-м мес. — 72 %. В группе Б ($n = 31$) на программе VCD общий ответ на терапию достигнут у 23 (74 %) пациентов: ПО — у 5 (16 %), ОХЧО — у 3 (9,6 %), ЧО — у 11 (35 %), МО — у 4 (12,9 %), у 5 (16 %) пациентов констатирована ПЗ, у 3 (9,6 %) пациентов результат терапии не известен. Сохраняют клинически значимый ответ 10 (26 %) пациентов, вторую линию терапии получают 10 (26 %) человек, третью линию терапии — 2 (5 %), четвертую линию терапии — 2 (5 %), пятую линию терапии — 1 (2,6 %). Из 6 пациентов на режиме VMP только 3 (50 %) ответили на терапию с достижением ЧО (1) и МО (2). В группе Б при ЧОО 73 % на программе VCD медиана ВБП составила 25 мес., вероятность ОВ на 49-м мес. наблюдения — 64 %.

По данным исследования фазы II (EVOLUTION) ранее не леченной ММ, были получены сведения об эффективности режима VCD с достижением ЧОО у 83 % пациентов после 8 курсов и 1-летней ВБП составила 93 % [1]. В нашем анализе ЧОО в группе А составила 63 %, 1-летняя ВБП — 76 %, в группе Б ЧОО — 73 %, 1-летняя ВБП — 76 %. Полученные нами данные ОВ 72 % на 48-м мес. терапии VCD оказались аналогичными результатам С.В. Reeder et. al. [3].

Заключение. В реальной клинической практике, несмотря на многообразие режимов терапии, в условиях дневного стационара основной программой индукционной терапии остается VCD. При реализации программы VCD с введением бортезомиба 1 раз в неделю констатировано только 2 случая клинически значимой нейропатии, ставшей основанием для перевода пациента на вторую линию терапии. На 50-м мес. наблюдения в группе А живы 18 (85 %) пациентов, в группе Б — 28 (73 %) пациентов. Программа VCD — эффективная опция для пациентов, способствующая достижению ремиссии, позволяющей мобилизовать стволовые клетки крови и консолидировать результат терапии с помощью аутоТГСК. Лечение в условиях дневного стационара служит наиболее оптимальным вариантом для пациентов, способствующим сохранению качества жизни.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб, плазматические клетки, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119 (19):4375–82.
2. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management *Am J Hematol.* 2014;89(10):999–1009.
3. Reeder C, Reece D, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009; 23:1337–41.

РОЕМС-синдром: идиопатический и как осложнение плазмоклеточного варианта болезни Кастлемана

А.М. Михайлов¹, Ю.М. Забродская², О.В. Кудяшева³, В.И. Один⁴, А.С. Поляков⁴, Н.Ю. Семёнова⁵, Н.М. Хмельницкая¹, А.А. Яковлев⁶, С.С. Бессмельцев⁵

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Маяковского, д. 12, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

³ 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

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

⁵ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

+7960-231-93-92 mihailov_anatolii@mail.ru

POEMS syndrome: presented as idiopathic variant or in the context of plasma cell type Castleman disease

AM Mikhailov¹, YuM Zabrodskaya², OV Kudyasheva³, VI Odin⁴, AS Polyakov⁴, NYu Semeonova⁵, NM Khmelnitskaya¹, AA Yakovlev³, SS Bessmeltsev⁵

¹ Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

² AL Polenov Russian Scientific-Researching Neurosurgical Institute, VA Almazov National Medical Research Centre, 12, Mayakovskogo ul., Saint-Petersburg, Russia, 191014

³ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022 6/8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, Russia, 197022

⁴ Kirov's Military Medical Academy, 6, Lebedev ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

⁵ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. РОEMS — крайне редко встречающийся и очень трудно диагностируемый синдром с ведущей демиелинизирующей сенсорно-моторной периферической полинейропатией в результате повреждения нервов свободными λ -цепями иммуноглобулинов, которые неуправляемо продуцируются плазматическими клетками костного мозга или лимфатических узлов при плазмноклеточном варианте болезни Кастлемана (БК). Впервые был описан Crow. В дальнейшем назывался синдромом Crow—Fukaci, но наиболее устойчиво закрепилось название РОEMS-синдром, по первым английским буквам ведущих клинических проявлений: полинейропатия (P), органомегалия (O) с увеличением, как правило, печени и селезенки, эндокринопатии (E), наличие в крови М-протеина (M), поражения кожи (S — skin). Заболевание смертельно опасно развитием нейромышечного блока дыхания и может приводить к инвалидности за счет прогрессирующей полинейропатии. Возможно одновременное развитие остеолита с неостеогенезом. Причина неуправляемого синтеза легкой λ -цепи неизвестна. Ангиоматоз кожи объясняют избыточной продукцией эндотелиального фактора роста сосудов, особенно при болезни Кастлемана. Стандарта терапии нет. Применяют препараты иммуносупрессивного действия, блокаторы неостеогенеза и аутологичную трансплантацию костного мозга (аутоТКМ).

Цель. Сравнить проявления РОEMS-синдрома в двух группах: при его идиопатическом развитии и как осложнения при плазмноклеточном варианте БК. Также оценить эффективность различных видов лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 17 больных с РОEMS-синдромом в различных больницах Петербурга. Сроки наблюдения составили от 6 мес. до 20 лет. Возраст от 39 до 60 лет. Для подтверждения РОEMS использовались критерии Мауо: наличие двух больших — полинейропатии и плазмноклеточной инфильтрации костного мозга или ткани лимфоузла либо повышенного содержания свободной λ -цепи иммуноглобулина в крови. Первая группа больных — идиопатическим РОEMS — состояла из 5 человек: 4 мужчины и 1 женщина. РОEMS-синдром как осложнение плазмноклеточного многоцентрового варианта БК был выявлен у 12 больных в возрасте от 30 до 70 лет. Из них было 9 мужчин и 3 женщины. У всех больных диагноз плазмноклеточного типа БК подтвержден гистологически с выявлением плазмноклеточной инфильтрации ткани узла реакцией с антителами к CD138, кроме того, у всех отмечалось повышенное содержание плазмцитов в костном мозге. У всех больных в крови определялся парапротеин в незначительных количествах. У всех больных с первичным РОEMS в крови определяли свободные λ -цепи. Для подтверждения полиней-

ропатии всем больным делали стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ). У 2 больных с первичным РОEMS произвели гистологическое исследование структуры миелина в биоптате *n. suralis* и в разветвлениях мелких ветвей нервов в биоптате кожи и исключили амилоидное поражение нервов. У 2 больных БК исследовали гормональный статус. В 2 летальных случаях при БК производили секционное исследование органов.

Результаты. Общим у всех 17 больных было подтверждение полинейропатии ЭНМГ: от нарушения проведения потенциалов до их полного отсутствия. У 4 больных с первичным развитием РОEMS заболевание началось с неврологической симптоматики конечностей: у 3 с нарушений походки и падений, у 1 с нарушений тонкой механики кистей рук. У одного молодого мужчины с развития импотенции как гормонального нарушения. В дальнейшем быстро присоединилась неврологическая симптоматика. У всех исследуемых имелась моноклональность свободной λ -цепи. Ангиомы кожи имелись у 1 больной с тяжелой нейропатией (ECOG 4). У 2 больных в биоптатах нервной ткани обнаружена тяжелая деструкция миелина. Одна больная получает терапию преднизолоном 6 мес. с небольшим улучшением (ECOG 4). Один больной получает разнобразную терапию два года: 4 курса дексаметазона с мелфаланом, затем в течение года леналидомид с дексаметазоном без заметного эффекта, в последнее время — бортезомиб с дексаметазоном, и отмечено клиническое улучшение с восстановлением моторики кистей. Судьба 3 больных не известна. У 11 больных второй группы с БК первые симптомы были обусловлены лимфаденопатией и компрессией бронхов. Только у 1 женщины начальными были симптомы тяжелой нейропатии (ECOG 4) и лишь в дальнейшем диагностировали БК. У всех больных БК лимфоузлы были инфильтрованы плазмцитами, имелась плазмноклеточная реакция костного мозга и М-протеин в крови. Ангиомы кожи отмечены у 3 больных. При исследовании гормонального статуса у 2 больных БК было обнаружено повышение фолликулостимулирующего гормона и пролактина. У 1 больного диагностировали сочетание остеолита с неостеогенезом позвонков и полное отсутствие самостоятельного дыхания. Гистологическое исследование установило у всех больных БК в перинодулярной ткани наличие продуктивного плазмноклеточного васкулита. Такой же васкулит был выявлен в секционном материале внутренних органов: сердце, печени, почках (клинически у 1 больного имелась хроническая болезнь почек V стадии). Из 12 больных БК в живых осталось 5 человек. Одна больная получила аутоТКМ с подготовкой по схеме PAD и в дальнейшем длительно талидомид (ECOG 2). Одной больной с рано диагно-

стированной БК начата терапия по программе VCD (ECOG 1). Двое больных не получили полных курсов VCD, имели противопоказания к аутоТКМ и глубоко инвалидизированы (ECOG 3–4). Наилучшие результаты получены у больной БК, у которой в клинике первыми появились манифестации РОEMS. Она получила 6 курсов VCD, многократные курсы реабилитационной неврологической терапии и в течение 5 лет наблюдения восстановилась ЭНМГ и физическая активность (ECOG 0).

Заключение. РОEMS-синдром не имел клинических отличий независимо от того, был ли он идиопатическим или диагностирован в контексте плазмочлечного типа БК. Постоянными симптомами РОEMS

оказалась полинейропатия, доказанная гистологически, плазмочлечная пролиферация, парапротеин в крови. Гемангиомы были редки, но одинаково часто встречались в обеих группах. Судить о частоте эндокринопатий невозможно из-за малого количества обследований. Терапия РОEMS-синдрома более эффективна при включении в ее состав бортезомиба, аутоТКМ и обязательно неврологической реабилитации. Возможна полная редукция симптомов РОEMS-синдрома и выздоровление.

Ключевые слова: РОEMS-синдром, плазмочлечный вариант болезни Кастлемана, осложнения.

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Химеризм в периферической крови на +14-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как критерий неприживления трансплантата

О.Е. Дубова^{1,2}, Ф.К. Шихвеледова¹, Н.В. Рисинская¹, М.Ю. Дроков¹,
А.А. Юшкова¹, У.В. Масликова¹, И.С. Сайдуллаева¹, Ю.А. Чабеева¹, С.М. Куликов¹,
Л.А. Кузьмина¹, А.Б. Судариков¹, Е.Н. Паровичникова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

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

+79674714977

doe30102001@gmail.com

Chimerism in the peripheral blood at +14 day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a criterion for graft failure

OE Dubova^{1,2}, FK Shikhveledova¹, NV Risinskaya¹, MYu Drokov¹, AA Yushkova¹, UV Maslikova¹, IS Saidullaeva¹, YuA Chabaeva¹, SM Kulikov¹, LA Kuzmina¹, AB Sudarikov¹, EN Parovichnikova¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

Введение. Первичная оценка молекулярного химеризма на +28-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) значима для прогнозирования всех видов нарушения функции трансплантата. Приживление трансплантата — ключевой момент, влияющий на исход аллоТГСК. Более ранний мониторинг химеризма может стать дополнительным инструментом для прогнозирования первичной несостоятельности трансплантата.

Цель. Оценить значимость донорского химеризма на +14-й день для прогнозирования неприживления трансплантата после аллоТГСК у больных острым лейкозом (ОЛ).

Материалы и методы. Мониторинг химеризма провели в архивных образцах ДНК из клеток крови 22 пациентов (13 [59 %] женщин и 9 [41 %] мужчин), прошедших аллоТГСК в НМИЦ гематологии за период с 2020 по 2022 г. Критерии отбора пациентов: доступность архивного материала для проведения ретроспективного исследования химеризма, первая трансплантация от гаплоидентичного донора (≥ 2 отличий по системе HLA), диагноз ОЛ, ремиссия на момент выполнения трансплантации, режим кондиционирования пониженной интенсивности — RIC [1]. Медиана возраста пациентов составила 39 лет

(диапазон 22–59 лет). Отсутствием приживления к +28-му дню считали: абсолютное число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин $< 70 \text{ г/л}$; тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$; донорское кроветворение 0–5 %; отсутствие рецидива заболевания [2]. Мониторинг химеризма осуществляли методом STR-ПЦР с использованием лиофилизированного мультиплексного набора CorDIS Plus (19 полиморфных STR-маркеров и локус X/Y амелогенина человека) с последующим разделением продуктов ПЦР методом капиллярного электрофореза. Химеризм рассчитывали на основе процентного содержания уникальных маркеров донора и реципиента в информативных локусах STR с использованием программного обеспечения GeneMapper v. 4-0.

Результаты. Было обнаружено, что уровень донорского химеризма в образцах периферической крови на +14-й день существенно ниже в группе пациентов, у которых на +28-й день было констатировано неприживление трансплантата. Для пациентов с приживлением медиана показателей химеризма составила 84 % (диапазон 46–100 %), без приживления 35 % (диапазон 0–90 %) ($p < 0,015$) (рис. 1). При проведении ROC-анализа исследовалась зависимость вероятностей ошибок классификации целевого признака (неприживление на +28-й день) от уровня донорского химеризма на +14-й день. Было показано, что донор-

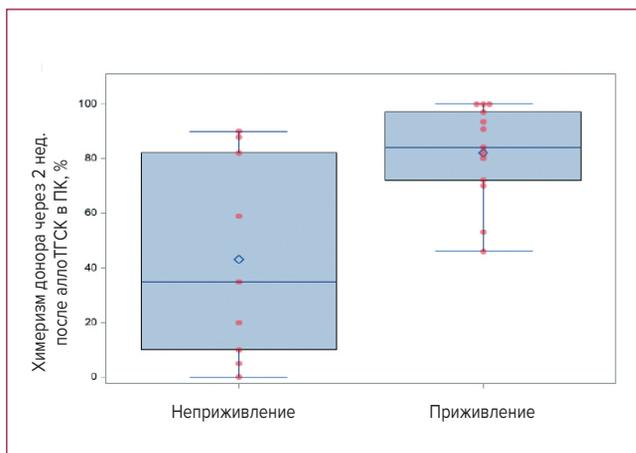


Рис. 1. Медиана показателей химеризма на +14-й день у пациентов с приживлением и без приживления трансплантата АллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПК — периферическая кровь.

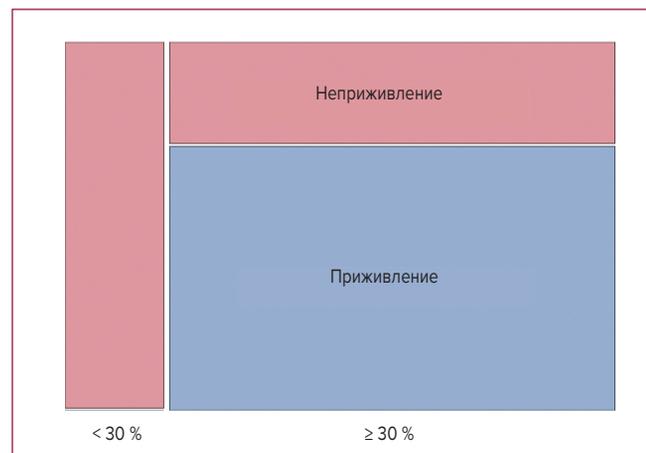


Рис. 3. Диаграмма распределения показателей приживления/неприживления трансплантата в группах с донорским химеризмом на +14-й день < 30 %, ≥ 30 %

ский химеризм 30 % и ниже в крови на 14-й день может выступать хорошим предиктором неприживления (AUC = 0,8162, $p = 0,0034$) (рис. 2). В соответствии с выбранным пороговым уровнем донорского химеризма все пациенты были разделены на две группы (< 30 %, ≥ 30 %). У пациентов с донорским химеризмом < 30 % неприживание констатировано в 100 % случаев (4 из 4), а в группе с химеризмом ≥ 30 % — в 27,8 % (5 из 22, $p = 0,0172$) (рис. 3).

Заключение. Уровень химеризма в периферической крови на +14-й день с высокой степенью достоверности предсказывает неприживание трансплантата на +28-й день.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу лаборатории вирусологии ФГБУ НМИЦ гематологии и лично Тихомирову Дмитрию Сергеевичу за предоставленные образцы ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning Leukemia. 2006;20:1690–1700. doi:10.1038/sj.leu.2404335;
2. Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022;13(1). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1>

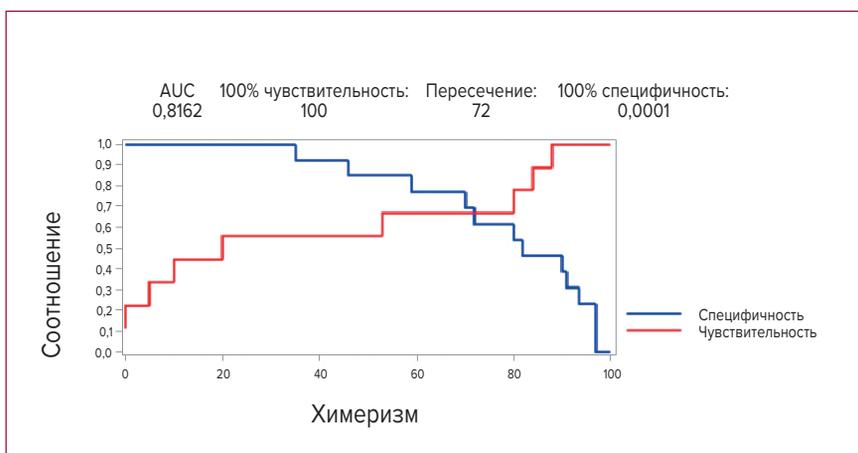


Рис. 2. ROC-кривая с изображением на одном графике чувствительности и специфичности в зависимости от численного значения исходной переменной. По результатам анализа кривых чувствительности/специфичности оптимальным порогом было выбрано значение 30 % донорского химеризма в крови на 14-й день. При превышении этого порога специфичность значительно снижается, а чувствительность остается практически неизменной

Аутологичная и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении пациентов с периферическими Т-клеточными лимфомами: многоцентровой опыт России и Казахстана

**Е.Е. Лепик¹, В. В. Ковалик¹, А.В. Козлов¹, Е.С. Борзенкова¹, К.В. Лепик¹,
Е.В. Кондакова¹, В.В. Байков¹, М.О. Попова¹, И.С. Моисеев¹, Т.В. Шнейдер²,
О.С. Успенская², В.В. Сергеевичева³, М.В. Демченкова⁴, В.М. Кеймакин⁵,
Г.С. Тумян⁶, А.А. Семенова⁶, И.С. Зюзгин⁷, Н.Б. Михайлова¹, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр. Луначарского, д. 45/49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

³ ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», ул. Ядринцевская, д. 14, Новосибирск, Российская Федерация, 630099

⁴ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, 32, г. Иркутск, Российская Федерация, 664035

⁵ Национальный научный онкологический центр, ул. Ханов Кирея и Жанибека, д. 3, Нур-Султан, Республика Казахстан, 010000

⁶ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115522

⁷ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

+79052268922

ee.dav@mail.ru

Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with peripheral T-cell lymphomas: multicenter experience in Russia and Kazakhstan

EE Lepik¹, VV Kovalik¹, AV Kozlov¹, ES Borzenkova¹, KV Lepik¹, EV Kondakova¹, VV Baikov¹, MO Popova¹, IS Moiseev¹, TV Schneider², OS Uspenskaya², VV Sergeevicheva³, MV Demchenkova⁴, VM Keymakin⁵, GS Tumyan⁶, AA Semenova⁶, IS Zyuzgin⁷, NB Mikhailova¹, AD Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Leningrad Regional Clinical Hospital, 45/49, Lunacharskogo pr., Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

³ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, 14, Yadrinsevskaia ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630099

⁴ Irkutsk Regional Cancer Center, 32, Frunze ul., Irkutsk, Russian Federation, 664035

⁵ National Research Oncology Center, 3, Hanov Kireya and Zhanibeka, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan, 010000

⁶ National Medical Research Center for Oncology after N.N. Blokhin, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 115522

⁷ National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, 68, Leningradskaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

Введение. Зрелые Т/НК-клеточные лимфомы (ТКЛ) представляют собой группу редких, преимущественно агрессивных неходжкинских лимфом, для которых также характерно развитие рефрактерного или рецидивирующего течения заболевания при неэффективности первой линии. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — терапевтический подход, который улучшает прогноз у этой группы пациентов. Мы проанализировали результа-

ты ТГСК, выполненных в нескольких центрах России и Казахстана.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные 86 пациентов с ТКЛ, перенесших ТГСК в 7 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2022 г. Гистологические подтипы включали: периферическую Т-клеточную лимфому неспецифицированную ($n = 23$); ALK-положительную ана-

пластическую крупноклеточную лимфому ($n = 23$); ALK-отрицательную анапластическую крупноклеточную лимфому ($n = 11$); нодальную TFH-клеточную лимфому ангиоиммунобластного типа ($n = 16$) (классификация ВОЗ 2022 г.). Остальные пациенты ($n = 13$) имеют более редкие формы периферической ТКЛ (ПТКЛ). Средний возраст составил 43 года (1–66 лет). 72 (62 %) пациента имели первично-резистентное заболевание или рецидив после терапии первой линии. Аутологичная ТГСК (аутоТГСК) выполнена 70 больным: при закреплении первой ремиссии — 27, после второй линии терапии — 32, после третьей — 10 и после четвертой — 1. Аллогенная ТГСК (аллоТГСК) была выполнена 24 пациентам с более агрессивным ПТКЛ. Схемы кондиционирования, использовавшиеся до аллоТГСК, представляли собой режимы со сниженной интенсивностью: FluBe — 22; FluMel — 1; FluCy — 1. У всех пациентов схема профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде.

Результаты. Медиана наблюдения составила 27 мес. 55 пациентов были живы на момент анализа. Медиана общей выживаемости (ОВ) после ауто- и аллоТГСК не достигнута; 3-летняя ОВ составила 58 и 72 % соответственно. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) после ауто- и аллоТГСК — 46 и 50 % соответственно. ВБП у пациентов с аутоТГСК в первой линии была лучше, чем у пациентов, которым была выполнена аутоТГСК после первой линии (41 vs 23 %, $p = 0,07$). Анализ подгрупп показал, что

пациенты, перенесшие аллоТГСК в условиях полного ответа (ПО), имеют преимущество перед больными, перенесшими аллоТГСК с частичным ответом или с активным статусом заболевания (СЗ/ПЗ): 3-летняя ВБП — 73 vs 20 vs 0 % ($p = 0,019$). Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени и тяжелой РТПХ III–IV степени составила 25 и 21 % соответственно. Кумулятивная частота хронической РТПХ — 26 %. 11 пациентов имели рецидив или прогрессирование ТКЛ. 6 из 11 пациентов прошли противорецидивное лечение после аллоТГСК, у 5 пациентов был достигнут ПО, который сохраняется на момент анализа. Лечение в посттрансплантационном периоде основывалось на стимуляции эффектов реакции «трансплантат против лимфомы» (РТПЛ) (инфузия донорских лимфоцитов — 3 пациента, ниволумаб — 1) или на таргетной терапии (брентуксимаб ведотин — 2; кризотиниб/церитиниб — 3). Кумулятивная частота достижения ремиссии ПТКЛ после аллоТГСК составила 45 %.

Заключение. Наши данные представляют дополнительные доказательства того, что аутоТГСК в качестве консолидации первой линии — предпочтительный клинический вариант. АллоТГСК служит эффективным вариантом лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ТКЛ. Проведение аллоТГСК при полном ответе связано с лучшим прогнозом для пациентов с ТКЛ. В нашем анализе мы также наблюдали возможность лечения рецидивов после аллоТГСК с помощью направленных противоопухолевых эффектов и/или стимуляции РТПЛ.

Сравнение результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного и полностью HLA-совместимого неродственного донора при применении циклофосфамид-содержащих режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, Н.П. Волков, А.Г. Смирнова, Т.А. Рудакова, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов, Т.Л. Гиндина, Ю.Ю. Власова, Е.В. Морозова, И.С. Моисеев, С.Н. Бонадренко, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79117879208

dr.zhogolev@gmail.com

Comparison of haploidentical and matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide GVHD prophylaxis in adult AML patients

DK Zhogolev, BI Ayubova, NP Volkov, AG Smirnova, TA Rudakova, AL Alyanskiy, EV Babenko, IM Barkhatov, TL Gindina, YuYu Vlasova, EV Morozova, IS Moiseev, SN Bondarenko, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) от гаплоидентичного донора (гаплоТГСК) служит важной альтернативой для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в отсутствие HLA-совместимого донора. Использование циклофосфамид-содержащих режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) значительно снизило частоту безрецидивной летальности и РТПХ в данной группе пациентов [1]. К настоящему времени опубликовано большое число исследований, показывающих сопоставимые результаты гаплоТГСК при использовании режимов профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦФ) в сравнении с аллоТГСК от HLA-совместимого неродственного донора при применении «классических» режимов профилактики РТПХ [2, 3]. Однако результаты недавних исследований, сравнивающих ТГСК от HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного донора при использовании ПТЦФ в обеих группах, не так однозначны [4, 5].

Цель. Сравнение результатов гаплоТГСК с аллоТГСК от HLA-совместимого неродственного донора у взрослых пациентов с ОМЛ при использовании ПТЦФ как основного компонента режима профилактики РТПХ.

Материалы и методы. Проанализировано 173 пациента с ОМЛ в статусе первой полной ремиссии, которым была выполнена аллоТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2014 по 2022 г. ГаплоТГСК выполнена 56 пациентам, аллоТГСК от HLA-совместимого неродственного донора — 117 больным.

Медиана возраста в группах гаплоТГСК и аллоТГСК от HLA-совместимого неродственного донора составила 34,5 года (диапазон 18–68 лет) и 35 лет (диапазон 18–70 лет) ($p = 0,664$), соотношение по полу — 58,2 к 41,8 % и 54,7 к 45,3 % соответственно с минимальным преобладанием пациентов женского пола в обеих группах ($p = 0,844$). Первично-рефрактерные формы ОМЛ составили 21,4 и 13,7 % ($p = 0,282$), наличие экстрамедуллярного поражения в анамнезе было отмечено у 14,3 и 8,55 % ($p = 0,373$), соотношение по риску ELN 2022 было сбалансировано в обеих группах с преобладанием промежуточной группы риска в 71,4 и 81,2 % случаев ($p = 0,152$), большинство пациентов получили режим кондиционирования со сниженной интенсивностью: 62,5 и 49,6 % соответственно ($p = 0,266$). В обеих группах все пациенты получили режим профилактики РТПХ на основе ПТЦФ.

Группа гаплоТГСК характеризовалась большей долей пациентов с вторичными формами ОМЛ — 28,6 vs 8,55 % ($p = 0,01$), меньшей медианой времени от достижения ремиссии до выполнения ТГСК —

180 vs 212 дней ($p = 0,044$), персистенцией минимальной остаточной болезни при предтрансплантационном рестадировании — 47,2 vs 21,2 % ($p = 0,01$), использованием костного мозга в качестве источника трансплантата — 41,1 vs 4,27 % ($p < 0,001$).

Анализ общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без рецидива и РТПХ (ОВ, БРВ, БРРВ) был выполнен с использованием метода Каплана—Мейера и логрангового теста с дальнейшим однофакторным скринингом в рамках выявления потенциальных конфаундеров и многофакторным анализом при помощи регрессионной модели Кокса. Анализ безрецидивной летальности, кумулятивных частот рецидива, приживления трансплантата, острой РТПХ, хронической РТПХ был проведен с учетом конкурирующих рисков, теста Грея, однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Файна—Грея. Статистические вычисления были выполнены с использованием языка статистического программирования R.

Результаты. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 46,6 мес. (диапазон 2–106,5 мес.). Кумулятивная частота приживления трансплантата — 76,8 % в группе гаплогТГСК и 97,4 % в группе аллогТГСК от HLA-совместимого неродственного донора ($p < 0,001$). В многофакторном анализе использование костного мозга в качестве источника трансплантата было ассоциировано со снижением вероятности приживления (отношение рисков [ОР] 0,47, 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,30–0,76, $p = 0,02$).

Трехлетняя ОВ составила 61,2 и 80,4 % ($p = 0,02$), БРВ — 58,2 и 75,8 % ($p = 0,018$), БРРВ — 42 и 64,6 % ($p = 0,013$) при ТГСК от гаплогидентичного и HLA-совместимого неродственного донора соответственно. При многофакторном анализе с увеличением возраста отмечался тренд к снижению как ОВ (ОР 1,06, 95% ДИ 1,03–1,09, $p < 0,001$), так и БРВ (ОР 1,05, 95% ДИ 1,02–1,07, $p < 0,001$) с БРРВ (ОР 1,04, 95% ДИ 1,02–1,07, $p < 0,001$), также было отмечено отрицательное влияние первичной рефрактерности ОМЛ на БРВ (ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,3, $p = 0,02$). В свою очередь, использование гаплогидентичного донора в сравнении с HLA-совместимым неродственным продемонстрировало отрицательное влияние на БРВ (ОР 1,91, 95% ДИ 1,04–3,51, $p = 0,037$) и БРРВ (ОР 1,83, 95% ДИ 1,03–3,29, $p = 0,04$), при этом не воздействуя статистически значимо на ОВ (ОР 1,69, 95% ДИ 0,8–3,57, $p = 0,16$).

Безрецидивная летальность составила 21,2 и 12,5 % ($p = 0,074$) в группах гаплогТГСК и аллогТГСК от HLA-совместимого неродственного донора, кумулятивная частота рецидивов — 20,6 и 10,6 % ($p = 0,238$) соответственно. При однофакторном скрининге была отмечена тенденция к росту безрецидивной летальности с увеличением возраста (ОР 1,05,

95% ДИ 1,02–1,07, $p < 0,001$), первичная рефрактерность в анамнезе повышала вероятность посттрансплантационного рецидива (ОР 3,97, 95% ДИ 1,68–9,39, $p = 0,002$).

Кумулятивная частота острой РТПХ составила 32,5 и 34,2 % ($p = 0,77$), в т. ч. III–IV степени 3,6 и 3,4 % ($p = 0,94$), кумулятивная частота хронической РТПХ — 36,6 и 33,9 % ($p = 0,61$), II–III степени 27,6 и 18,6 % ($p = 0,28$) в группах гаплогТГСК и аллогТГСК от HLA-совместимого неродственного донора соответственно.

Заключение. В данном исследовании было продемонстрировано преимущество выполнения аллогТГСК от HLA-совместимого неродственного донора по сравнению с гаплогТГСК в контексте БРВ и БРРВ при применении ПТЦф как основного компонента профилактики РТПХ в обеих группах сравнения. При этом статистически значимого различия в ОВ, кумулятивной частоте рецидивов, безрецидивной летальности, частоте острой и хронической РТПХ между данными группами выявлено не было. В то же время обращает на себя внимание крайне высокая частота первичного неприживления в группе гаплогТГСК, что, по данным многофакторного анализа, было связано со значительно более частым использованием костного мозга в качестве источника трансплантата в данной группе пациентов. Результаты аллогТГСК в старшей возрастной группе, а также в группе пациентов с первичной рефрактерностью в анамнезе закономерно хуже, чем в общей популяции пациентов с ОМЛ, как при использовании гаплогидентичного, так и HLA-совместимого неродственного донора.

Таким образом, гаплогТГСК остается важной и зачастую единственной опцией для пациентов с ОМЛ при отсутствии HLA-совместимого донора. Учитывая риски первичного неприживления, следует взвешенно подходить к выбору источника трансплантата при гаплогТГСК. В то же время необходимо учитывать, что последовательность выбора донора по-прежнему основывается на степени его HLA-совместимости с реципиентом, которая, в свою очередь, служит одним из основных факторов, определяющих исходы аллогТГСК.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплогидентичный донор, посттрансплантационный циклофосфамид, острый миелоидный лейкоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luznik L, O'Donnell P, Symons H, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641–50. PMID: 18489989. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

2. Di Stasi A, Milton D, Poon L, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1975–81. PMID: 25263628. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.

3. Ciurea S, Zhang M, Bacigalupo A, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126(8):1033–40. PMID: 26130705. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639831.

4. Sanz J, Galimard J, Labopin M, et al. Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):46. PMID: 32375860. DOI: 10.1186/s13045-020-00882-6.

5. Gooptu M, Romee R, St Martin A, et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood.* 2021;138(3):273–82. PMID: 34292325. DOI: 10.1182/blood.2021011281.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом, связанным с терапией: ретроспективное когортное псевдорандомизированное исследование

П.В. Коцелябина¹, В.В. Ковалик², А.М. Шахоткина¹, К.В. Лепик¹, Н.Ю. Цветков¹,
О.Б. Калашникова¹, Т.Л. Гиндина¹, И.С. Моисеев¹, А.Д. Кулагин¹, Е.В. Морозова¹

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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Кронверкский пр., д. 49А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

+79149489418

polina.kotselyabina.med@gmail.com

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with therapy related myelodysplastic syndrome: a retrospective cohort pseudorandomized study

PV Kotselyabina¹, VV Kovalik², AM Shakhotkina¹, KV Lepik¹, NYu Tsvetkov¹, OB Kalashnikova¹,
TL Gindina¹, IS Moiseev¹, AD Kulagin¹, EV Morozova¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² ITMO University, 49A, Kronverkskiy pr., Saint Petersburg, Russian Federation, 197101

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС), развивающийся у пациентов с предшествующей химио- и/или лучевой терапией (т-МДС), имеет неблагоприятный прогноз и требует аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Известно, что исходы терапии пациентов с МДС *de novo* (д-МДС) превышают таковые в группе т-МДС, однако на текущий момент данные о результатах аллоТГСК у пациентов с т-МДС по сравнению с д-МДС ограничены.

Цель. В данном исследовании мы оценили результаты аллоТГСК у пациентов с т-МДС в сравнении с пациентами с д-МДС.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное когортное исследование с участием 111 пациентов с МДС, перенесших аллоТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пациенты с частично отсутствующими

необходимыми данными были исключены из анализа. Таким образом, 14 пациентов с т-МДС были сопоставлены с пациентами с д-МДС с помощью метода сравнения оценок склонностей (псевдорандомизация) по следующим факторам: полу, возрасту на момент проведения аллоТГСК, IPSS-R, ECOG на момент проведения аллоТГСК, цитогенетическому риску по шкале Арманд и типу донора. Мы предположили, что пациенты с т-МДС и д-МДС могут иметь схожую 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) в случае проведения аллоТГСК. Для сравнения ОВ и частоты трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) мы использовали логранговый тест. Кроме того, мы провели регрессию конкурирующих рисков для кумулятивной частоты рецидивов (КЧР). Частоту восстановления нейтрофилов и тромбоцитов и случаев реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) сравнивали с помощью теста χ^2 . Также мы сравнили медиану приживления нейтрофилов и вос-

Таблица 1. Характеристики пациентов в группах

| Характеристика | т-МДС (n = 14) | д-МДС (n = 42) |
|---|----------------|----------------|
| Пол, % (n) | | |
| Женский | 71 (10) | 60 (25) |
| Мужской | 29 (4) | 40 (17) |
| Медиана (диапазон) возраста на момент аллотГСК, лет | 44 (31–59) | 47 (18–76) |
| IPSS-R, % (n) | | |
| Очень низкий | 0 | 0 |
| Низкий | 14 (2) | 7 (3) |
| Промежуточный | 7 (1) | 21 (9) |
| Высокий | 43 (6) | 36 (15) |
| Очень высокий | 36 (5) | 36 (15) |
| ECOG, % (n) | | |
| 0 | 7 (1) | 12 (5) |
| 1 | 71 (10) | 74 (31) |
| 2 | 7 (1) | 7 (3) |
| 3 | 14 (2) | 1 (2) |
| 4 | 0 | 5 (2) |
| Неблагоприятный цитогенетический риск по шкале Арманд, % (n) | 64 (9) | 60 (25) |
| Тип донора, % (n) | | |
| Полностью HLA-совместимый донор | 71 (10) | 69 (29) |
| Медиана времени от момента постановки диагноза МДС до проведения аллотГСК, мес. | 11 | 10 |

АллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МДС — миелодиспластический синдром.

становления тромбоцитов с помощью теста Вилкоксона. Сравнение проводилось в RStudio (v2022.07.2). Дальнейший анализ выполнялся в Stata/BE (v17.0), с уровнем значимости 0,05.

Результаты. В целом к 14 пациентам с т-МДС было подобрано 42 пациента с д-МДС в соотношении 1:3 по методу псевдорандомизации. Таким образом, пациенты имели схожие исходные характеристики между группами (табл. 1). Медиана наблюдения составила 37 мес. (диапазон 4–134 мес.). Не было обнаружено значимой разницы в 5-летней ОВ между группами: в группе т-МДС — 35 % и в группе д-МДС — 57 % ($p = 0,24$). Частота трансформации в ОМЛ существенно не отличалась в группах (31 и 36 % для т-МДС и д-МДС соответственно, $p = 0,55$). 5-летняя КЧР составила 21 % для т-МДС и 19 % для д-МДС (отношение рисков 1,79, 95%-й доверительный интервал 0,68–4,69). Частота приживления нейтрофи-

лов — 86 % в группе т-МДС и 88 % в группе д-МДС, тромбоцитов — 79 и 81 % соответственно ($p > 0,05$ для обеих групп). Кроме того, медиана времени до приживления нейтрофилов и тромбоцитов была одинаковой между двумя группами: для нейтрофилов 20-й и 21-й день, для тромбоцитов 15-й и 16-й день для т-МДС и д-МДС соответственно ($p > 0,05$ для обеих групп). Частота возникновения острой РТПХ составила 36 % ($n = 5$) и 38 % ($n = 16$) в группах т-МДС и д-МДС соответственно ($p = 0,87$). Частота хронической РТПХ — 36 % ($n = 5$) в первой группе и 36 % ($n = 15$) во второй.

Заключение. Пациенты с т-МДС и д-МДС, прошедшие аллотГСК, имеют схожую 5-летнюю ОВ. Таким образом, аллотГСК может обеспечить пациентам с т-МДС прогноз, сопоставимый таковому в группе д-МДС, однако требуются дальнейшие исследования с участием более крупных выборок пациентов.

Результаты хранения и использования некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток

С.Ю. Линников¹, С.В. Волошин^{1,2}, А.Д. Гарифуллин^{1,3}, А.А. Кузяева¹, А.В. Шмидт¹, М.Н. Зенина¹, В.А. Юдина¹, В.А. Балашова¹, А.Н. Богданов^{2,3}, А.Ю. Кувшинов¹, С.В. Сидоркевич¹

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

³ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

+79118300375

linnikovs@gmail.com

Results of storage and usage of non-cryopreserved hematopoietic stem cells

SYu Linnikov¹, SV Voloshin^{1,2}, AD Garifullin^{1,3}, AA Kuzyaeva¹, AV Shmidt¹, MN Zenina¹, VA Yudina¹, VA Balashova¹, AN Bogdanov^{2,3}, AYu Kuvshinov¹, SV Sidorkevich¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² Kirov's Military Medical Academy, 6, Lebedev ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

³ Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — одна из наиболее эффективных опций лечения гемобластозов. Традиционная методика аутоТГСК включает аферез гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), их криоконсервацию с диметилсульфоксидом (ДМСО), последующую разморозку и реинфузию в день трансплантации. Часть ГСК утрачивают жизнеспособность в процессе криоконсервации и разморозки, что, вероятно, обусловлено воздействием температурных факторов, криопротектора ДМСО и активацией раннего апоптоза. Для того чтобы исключить воздействие неблагоприятных факторов, можно использовать для трансплантации некриоконсервированные ГСК.

Цель. Определить минимальное количество стволовых клеток, которое требуется заготовить для того, чтобы к моменту реинфузии в продукте афереза осталось не менее 2×10^6 жизнеспособных CD34+-клеток/кг массы тела, что обеспечивает безопасное приживление трансплантата.

Материалы и методы. Объектом исследования были 78 больных множественной миеломой, проходивших лечение в клиническом отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с 2016 по 2022 г. Оценена жизнеспособность ГСК, определено минимальное количество ГСК, которое нужно заготовить в обеих

группах для того, чтобы обеспечить необходимое количество CD34+-клеток на момент реинфузии с учетом потерь при криоконсервации и хранении.

Результаты. Исходя из полученных данных, рассчитан процент утраты стволовых клеток от момента афереза до момента реинфузии (спустя 72 ч хранения) ГСК. Среднее значение потери в группе с использованием некриоконсервированных ГСК составило 31,4 % (диапазон 21–42 %), в группе с использованием криоконсервированных ГСК — 39,4 % (диапазон 26–52 %) ($p < 0,05$). Учитывая показатели количества заготовленных ГСК и процент их максимальной потери к 3-му дню хранения, определено минимальное количество стволовых клеток, которое требуется «собрать» для того, чтобы к моменту реинфузии в продукте афереза осталось не менее 2×10^6 жизнеспособных CD34+-клеток/кг массы тела, что обеспечивает безопасное приживление трансплантата. В группе некриоконсервированных ГСК с учетом максимально возможной потери этот показатель составил 3,9 (в среднем необходимо заготовить $2,91 \times 10^6$ CD34+-клеток/кг, в группе криоконсервированных ГСК — $4,47$ (в среднем — $3,3$) $\times 10^6$ CD34+-клеток/кг. Для проведения тандемной трансплантации в случае, когда для первой трансплантации используются некриоконсервированные клетки, а для второй криоконсервированные, необходимое для заготовки количество CD34+-клеток с учетом максимальной потери составило $8,37$ (в среднем — $6,2$) $\times 10^6$ CD34+-клеток/кг. Достовер-

ных отличий в частоте развития осложнений, сроках восстановления гемопоэза, потребности в заместительной гемокомпонентной терапии и времени нахождения пациентов в стационаре при сравнении безопасности трансплантации в группах с некриоконсервированными и криоконсервированными ГСК выявлено не было.

Заключение. Использование некриоконсервированных ГСК по эффективности не уступает стандартной методике с применением криоконсервации.

Необходимость в заготовке меньшего количества некриоконсервированных CD34+-клеток позво-

ляет сократить время и расходы, связанные с процессами сбора, криоконсервации и разморозки, что открывает перспективу широкого использования этого метода, в т. ч. в учреждениях, не имеющих криобанка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. DOI:org/10.1007/978-3-030-02278-5.
2. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles A, et al. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: long-term results. Arch Med Res. 1999;30(5):380–84. DOI: 10.1016/s0188-0128(99)00042-1.

Результаты мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфопролиферативными заболеваниями на стабильном кроветворении с добавлением плериксафора

**З.К. Симавонян, А.А. Давтян, И.В. Кобзева,
Т.А. Астрелина, Ю.Б. Сучкова, Е.К. Соколова**

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

+79153689118

zarui@inbox.ru

Results of hematopoietic stem cells mobilization in patients with lymphoproliferative diseases on stable hematopoiesis with the addition of plerixafor

ZK Simavonyan, AA Davtyan, IV Kobzeva, TA Astrelina, YuB Suchkova, EK Sokolova

AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46, Zhivopisnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123098

Введение. Высокодозная цитостатическая терапия с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДЦТ с аутоТГСК) входит в протокол лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями как в рамках первой линии терапии, так и при рецидиве/рефрактерной форме [1, 3]. Для реализации трансплантационной программы необходимо, чтобы заготовленный трансплантат соответствовал общепринятым критериям качества. В настоящее время наиболее часто применяют лейкоконцентраты, полученные при сборе периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК). Пациенты, которым проведено несколько линий терапии либо в схему лечения были включены мелфалан, леналидомид, флударабин, лучевая терапия, а также пациенты старшего возраста входят в группу риска неэффективной мобилизации. Для улучшения результатов мобилизации ГСК применяется селективный ингибитор CXCR4 — плериксафор, который ингибируя CXCR4, блокирует связывание его родственного ли-

ганда CXCL12, высвобождая из костномозговых ниш полипотентные ГСК с иммунологическим профилем: CD34+CD133+CD90+CD38–CD45+ [2].

Цель. Оценить результаты мобилизации и афереза у больных лимфопролиферативными заболеваниями из группы риска неэффективной мобилизации на стабильном кроветворении с добавлением плериксафора.

Материалы и методы. *Общая численность исследуемой группы.* 32 пациента: 13 больных множественной миеломой (ММ), 9 — лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 10 — неходжкинскими лимфомами (НХЛ), у которых имели место факторы риска неэффективной мобилизации либо в анамнезе была неудача мобилизации ПГСК при использовании стандартных методик.

Схема мобилизации. В первый день мобилизации было начато введение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в

дозе 12 мкг/кг/сут. Мониторинг CD45+/CD34+-клеток проводился ежедневно с помощью проточной цитофлюориметрии (BD FACS Canto II). При недостаточном количестве ПГСК в периферической крови (< 20 клеток в мкл) в четвертый день мобилизации выполняли введение плериксафора в дозе 0,24 мкг/кг. Процедуры афереза выполнялись на сепараторах: Amicus, Cobe Spectra, Spectra Optia.

Качество трансплантата после криохранения оценивали иммунологически (определение количества CD34+/CD45+-клеток) и культурально (определение количества колониеобразующих единиц — КОЕ).

Результаты. В целом мобилизация была успешна в 90,6 % случаев. У больных ММ среднее количество мобилизованных ГСК — 13,6 млн/кг (4,5–12,5 млн/кг), что позволило в 100 % выполнить тандемные курсы ВДЦТ с аутоТГСК. При НХЛ — 6,13 млн/кг (0,5–20 млн/кг), таким образом, трансплантации выполнены 90 % пациентов. При ЛХ — 4,18 млн/кг (0,5–9,7 млн/кг), трансплантации выполнены 78 % пациентов. При исследовании лейкоконцентратов после криохранения: жизнеспособность CD45+/CD34+ составила 90,91 % (с красителем 7-AAD), рост КОЕ-ГСК при культуральном исследовании.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что добавление плериксафора

к стандартным схемам мобилизации у пациентов с неудачей сбора в анамнезе или плохим прогнозом мобилизации позволяет получить лейкоконцентрат ПГСК, соответствующий всем стандартам качества, в оптимальном количестве для выполнения ВДЦТ с аутоТГСК. Меньшая эффективность мобилизации у группы с ЛХ наиболее вероятно обусловлена большей предлеченностью пациентов и наличием лучевой терапии в анамнезе.

Ключевые слова: мобилизация, гемопоэтические стволовые клетки, лимфопролиферативные заболевания, лейкоаферез, плериксафор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benekou K, Montoto S. Role of stem cell transplant in lymphoma in the era of new drugs. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(6):455–59. doi:10.1097/CCO.0000000000000403. PMID: 28841589.
2. Bilgin YM. Use of Plerixafor for Stem Cell Mobilization in the Setting of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantations: An Update. *J Blood Med.* 2021;12:403–12. doi: 10.2147/JBM.S307520. Erratum in: *J Blood Med.* 2022;13:483–84. PMID: 34104027; PMCID: PMC8180285.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et.al. EHA Guidelines Committee. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.

ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Результаты трехлетнего наблюдения больных апластической анемией в зависимости от программы иммуносупрессивной терапии

Д.А. Чебыкина, Е.Р. Шилова, С.В. Волошин

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

+79319653945 daria.chebikina@yandex.ru

Results of a three-year follow-up of patients with aplastic anemia depending on the program of immunosuppressive therapy

DA Chebykina, ER Shilova, SV Voloshin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Введение. На сегодняшний день для пациентов с апластической анемией (АА) существуют две основные опции специфического лечения: иммуносупрессивная терапия (ИСТ) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Препаратами программы комбинированной ИСТ остаются антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА), позволяющие получить стабильные ремиссии у 60–75 % больных АА. Однако главные недостатки при проведении ИСТ заключаются в неполном восстановлении кроветворения, вероятности клональной эволюции и нередких рецидивах. В реальной клинической практике характер терапии у некоторых больных значительно отличается от рекомендуемых стандартов как по причине плохой переносимости препаратов, сопутствующей патологии, так и в связи с организационными сложностями, включая позднее направление пациентов в специализированные медицинские центры и отсроченное начало ИСТ. Все это может снизить эффективность проводимой ИСТ.

Цель. Оценка результатов лечения больных АА в зависимости от программы ИСТ в течение трех лет в одном центре.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты ИСТ 35 больных АА в возрасте на момент начала терапии от 19 до 84 лет в (медиана возраста 31 год), находившихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России под постоянным наблюдением после начала ИСТ не менее 3 лет за период 2012–2023 гг. Преобладали пациенты с тяжелой формой АА (ТАА) — 18 (51 %). Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии был выявлен у 16 (46 %) больных. Большинство пациентов (24 [69 %]) получили комбинированную ИСТ, в режиме монотерапии иммуносупрессия проводилась 11 (31 %) больным с нетяжелой АА (НАА): монотерапия АТГ — 1 (3 %) больной и ЦсА — 10 (28 %). Ввиду

клинической неэффективности повторный курс терапии АТГ был проведен 9 (25 %) больным.

Статистический анализ данных проводился с помощью SPSS Statistics 26.0.0.0 и Ms Office Excel. Различия в связанных выборках оценивались с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок с поправкой Бенферони для множественных сравнений.

Результаты. Проводимая ИСТ оказалась эффективной для 91 % больных. Среди них полная ремиссия была достигнута у 12 (34 %) больных и частичная ремиссия у 20 (57 %) больных. Следует отметить, что у 7 (23 %) больных, достигших удовлетворительных результатов лечения, на протяжении трех лет сохранялась транзиторная нейтропения. К третьему году наблюдения у 9 пациентов проведена полная отмена терапии ЦсА.

Не ответили на лечение 3 (9 %) больных, у 2 из которых была ТАА. Летальных исходов в ходе наблюдения не отмечено. Результаты лечения за 3 года в зависимости от длительности наблюдения представлены на рис. 1.

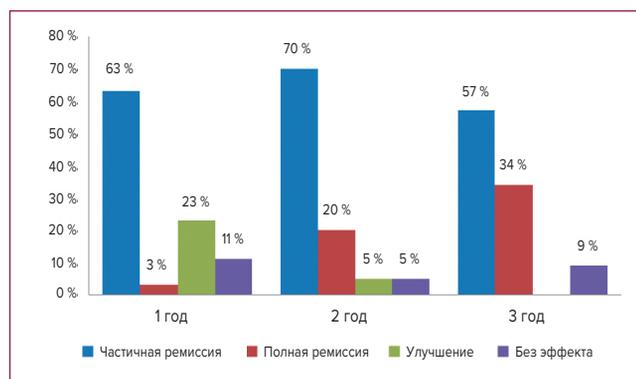


Рис. 1. Результаты лечения за 3 года в зависимости от длительности наблюдения

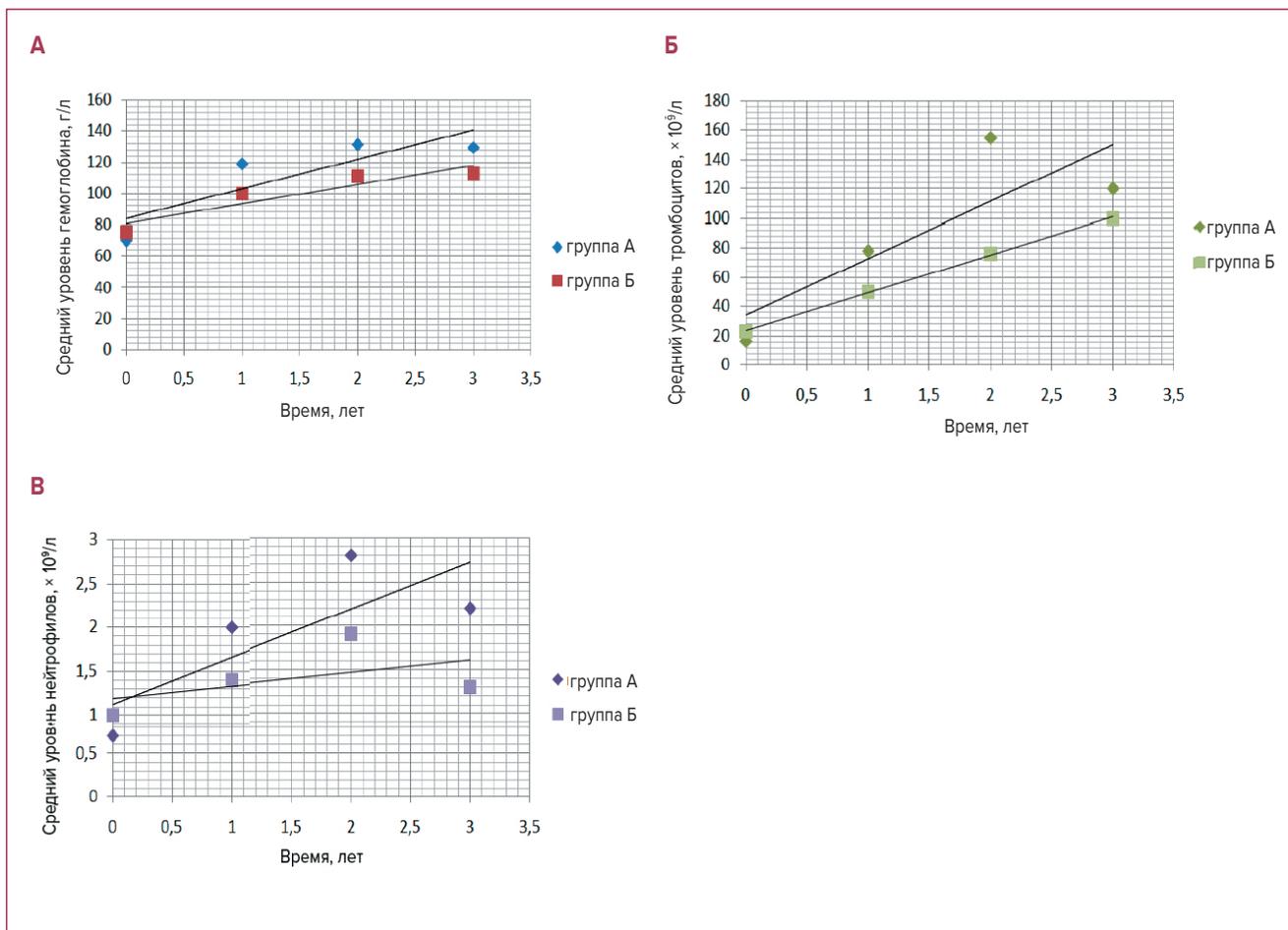


Рис. 2. Динамика показателей клинического анализа крови больных апластической анемией, получавших иммуносупрессивную терапию в течение 3 лет от начала терапии: (А) уровень гемоглобина; (Б) уровень тромбоцитов; (В) уровень нейтрофилов

Проведено сравнение между группами пациентов: группа А — 15 пациентов (10 с ТАА и 5 с НАА), получивших стандартную ИСТ в полных дозах, и группа Б — 20 пациентов (7 с ТАА, 13 с НАА), у которых по различным причинам имелись отклонения от принятых в настоящее время стандартов лечения.

При сравнении основных показателей клинического анализа крови средний уровень гемоглобина через 3 года наблюдения в группе А составил 129,7 г/л и в группе Б 112,4 г/л ($p < 0,0005$), уровень тромбоцитов в группе А $123,6 \times 10^9/\text{л}$ и в группе Б $100,7 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$), уровень нейтрофилов $2,2 \times 10^9/\text{л}$ и $1,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p = 0,003$) (рис. 2).

Что касается динамики восстановления основных показателей крови в группе А, через год терапии у 5 (33 %) пациентов восстановился уровень гемогло-

бина, через 2 года у 6 (40 %) больных восстановился уровень тромбоцитов, полного ответа на терапию к третьему году лечения достигли 8 (53 %) пациентов. В группе Б у 6 (30 %) пациентов через 2 года восстановился уровень гемоглобина, к третьему году лечения у 5 (25 %) больных восстановился уровень тромбоцитов, полного ответа на терапию к третьему году лечения достигли 4 (20 %) пациента.

Заключение. Стандартная ИСТ остается наиболее эффективным вариантом лечения АА. Полученные данные показывают очевидное преимущество установленных режимов ИСТ, при этом время и полнота восстановления показателей крови напрямую зависят от полноты проводимого лечения. Однако даже достижение полной ремиссии после ИСТ не отменяет необходимость длительного диспансерного наблюдения в динамике у пациентов с АА.

Особенности гематологического дебюта и этапов диагностики конституциональной костномозговой недостаточности у взрослых больных

**Ю.Н. Кузнецов, И.К. Голубовская, Т.А. Быкова, М.В. Марченко,
И.М. Бархатов, Е.В. Морозова, Л.С. Зубаровская, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79004649951 dr.kuznetsovyuriy@gmail.com

Features of the hematological manifestation and stages of diagnosis of constitutional bone marrow deficiency in adult patients

*YuN Kuznetsov, IK Golubovskaya, TA Bykova, MV Marchenko,
IM Barkhatov, EV Morozova, LS Zubarovskaya, AD Kulagin*

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Синдромы конституциональной костномозговой недостаточности (ККМН) — это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся цитопенией, пороками развития и органическими поражениями, а также высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям [1]. До недавнего времени данная проблема считалась прерогативой исключительно врачей детской клинической практики, однако с развитием новых высокоспецифичных методов диагностики участились случаи диагностики ККМН у взрослых пациентов [2].

Цель. Охарактеризовать варианты гематологической презентации ККМН у пациентов взрослого возраста. Проанализировать этапы диагностики и лечения до верификации диагноза.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент в возрасте старше 18 лет с ККМН. Среди данной группы был проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью характеристики основных гематологических проявлений в дебюте, этапов диагностики и лечения, предшествующих верификации ККМН. Медиана возраста пациентов в исследуемой когорте — 28 лет (диапазон 19–51 год), соотношение мужчин и женщин 21:10 (68:32 %). Медиана времени наблюдения от момента дебюта составила 10 лет (диапазон 1–45 лет).

Результаты. Гематологический дебют заболевания в виде монолинейной цитопении документирован у 16 (52 %) пациентов: анемия — у 10, тромбоцитопения — у 4, нейтропения — у 2. Билинейная цито-

пения и панцитопения у 6 (20 %) и 9 (28 %) больных соответственно. Медиана возраста гематологической презентации заболевания составила 17 лет (диапазон 0–43 года), у 14 (45 %) пациентов дебют в возрасте старше 18 лет. Морфологическая картина костного мозга в дебюте соответствовала аплазии кроветворения у 22 (71 %) пациентов, красноклеточной аплазии у 5 (16 %), мультилинейной дисплазии у 4 (13 %). Изменение кариотипа клеток костного мозга выявлено у 1 пациента. Первоначально ККМН заподозрена у 10 (32 %) пациентов, из них только трое имели гематологический дебют в возрасте старше 18 лет, двое представители одной семьи. В остальном заболевание трактовалось как приобретенная апластическая анемия ($n = 10$), иммунная тромбоцитопения ($n = 6$) и миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией ($n = 5$). Комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) антитимоцитарным глобулином в сочетании с циклоспорином А (ЦсА) получили 6 (19 %) больных, из них более одного курса — 3 (10 %). Монотерапию ЦсА получили 4 (13 %) пациента, в 1 случае проведена спленэктомия. Были идентифицированы факторы, указывающие на возможный врожденный генез цитопении: пороки развития ($n = 21$), рефрактерность к ИСТ ($n = 10$), отягощенный семейный анамнез ($n = 15$), длительный анамнез нетяжелой апластической анемии ($n = 9$), специфичные органические поражения ($n = 7$), ранний возраст дебюта ($n = 6$), монолинейная цитопения ($n = 5$), указание на близкородственные браки в семье ($n = 2$). Медиана возраста верификации ККМН составила 24 года (диапазон 1–54 года). В возрасте старше 18 лет диагноз установлен у 19 (61 %) пациентов. Распределение

синдромов ККМН: врожденный дискератоз — 10 (32 %), анемия Даймонда—Блекфена — 8 (26 %), анемия Фанкони — 7 (23 %), дефицит GATA2 — 2 (7 %), дефицит GATA1 — 1 (3 %), синдром Швахмана—Даймонда — 1 (3 %), врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения — 1 (3 %), синдром костномозговой недостаточности 3-го типа — 1 (3 %). Генетическое подтверждение диагноза методом NGS выполнено у 24 (84 %) пациентов. Среди пациентов с анемией Фанкони у 5 был положительный тест с диэпоксидибутаном, у 1 больного получен сомнительный результат, однако он имел классический фенотип и 2 гетерозиготные мутации в гене *FANCA*, что позволило установить диагноз. Медиана времени постановки диагноза от момента гематологического дебюта составила 3 года (диапазон 0–26 лет).

Заключение. ККМН может скрываться под масками различных заболеваний ввиду вариативности своих проявлений. При верификации костномозговой не-

достаточности всем пациентам, независимо от возраста гематологического дебюта, необходимо проведение дифференциальной диагностики между ККМН и приобретенными формами. Клиническая настороженность с учетом особенностей течения заболевания, тщательный сбор семейного анамнеза и осмотр пациента, доступные инструментальные методы диагностики могут способствовать своевременному распознаванию ККМН. Новые высокоспецифичные методы молекулярно-генетической диагностики позволяют верифицировать ККМН в сомнительных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groarke EM, Young NS, Calvo KR. Distinguishing constitutional from acquired bone marrow failure in the hematology clinic. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(2):101275. doi: 10.1016/j.beha.2021.101275.
2. Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann Med.* 2014;46(6):353–63. doi: 10.3109/07853890.2014.915579.

Сыворотка крови больных апластической анемией ингибирует рост стромальных клеток костного мозга здоровых доноров

А.И. Дорофеева, И.Н. Шипунова, А.В. Лучкин, З.Т. Фидарова, Е.А. Михайлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

+79268268649

Blood serum of patients with aplastic anemia inhibits the growth of bone marrow stromal cells in healthy donors

AI Dorofeeva, IN Shipunova, AV Luchkin, ZT Fidarova, EA Mikhailova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

Введение. Кроветворение происходит в нишах костного мозга (КМ) и регулируется образующими их клетками, компонентами межклеточного матрикса, а также растворимыми факторами. Особую роль в функционировании кроветворной ниши играют мезенхимные стволовые клетки и их потомки, формирующие строму КМ.

При апластической анемии (АА) происходит снижение продукции клеточных элементов крови, обусловленное уменьшением количества стволовых кроветворных клеток в КМ и нарушением их функционирования. По степени выраженности цитопении выделяют нетяжелую АА (НАА), тяжелую АА (ТАА) и сверхтяжелую АА (СТАА). В последнее время наблюдается прогресс в изучении патогенеза АА;

у большинства больных показана ведущая роль аутоиммунного механизма. Другой возможной причиной аплазии КМ при АА может быть нарушение функционирования стромальных клеток ниши, роль которых в патогенезе АА до сих пор не определена. Для изучения свойств стромальных клеток *in vitro* получают культуру мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК). Известно, что ММСК из КМ больных АА отличаются от ММСК здоровых доноров по пролиферативному и дифференцировочному потенциалу, а также по экспрессии ряда генов. Однако изучение ММСК больных в стандартных условиях культивирования не позволяет оценить влияние факторов, действующих на данные клетки в организме. Анализ изменений, происходя-

Таблица 1. Характеристика групп доноров и больных апластической анемией, включенных в исследование

| Группа | Количество, <i>n</i> | Пол (мужчины/женщины) | Возраст, диапазон (медиана), лет |
|--------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Доноры | 6 | 3 / 3 | 29–43 (37,5) |
| НАА | 22 | 11/11 | 21–51 (31) |
| ТАА | 16 | 8/8 | 18–63 (27) |
| СТАА | 5 | 5/0 | 19–28 (26) |

НАА — нетяжелая апластическая анемия; СТАА — свертяжелая апластическая анемия; ТАА — тяжелая апластическая анемия.

щих в ММСК здоровых доноров, культивированных в присутствии сыворотки крови больных АА, дает возможность изучить ее влияние на стромальные клетки-предшественники и приблизиться к пониманию патогенеза заболевания. В мировой литературе подобных исследований нет.

Цель. Оценить влияние сыворотки больных АА на рост ММСК здоровых доноров в дебюте заболевания и в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) в зависимости от степени тяжести и ответа на ИСТ.

Материалы и методы. Характеристика групп доноров и больных АА представлена в табл. 1. В исследование включены больные АА в дебюте заболевания (точка 0), которые проходили лечение в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ и получали ИСТ, включающую антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А, согласно протоколу, описанному ранее [1]. Через 3, 6, 12 и 24 мес. после начала ИСТ (точки 1, 2, 3 и 4 соответственно) проводилось определение варианта ответа в соответствии с критериями, опубликованными ранее [1]: нет ответа (НО), клинико-гематологическое улучшение (ГУ), частичная ремиссия (ЧР), полная ремиссия (ПР).

После подписания добровольного информированного согласия кровь больных АА и доноров получали в сухие вакуумные пробирки, инкубировали 40 мин при комнатной температуре для формирования сгустка и центрифугировали при 450 g в течение 10 мин. Сыворотку крови отбирали в чистые пробирки и хранили при температуре -70°C .

ММСК выделяли из 3–5 мл КМ, полученного при плановой эксфузии у доноров (3 мужчины, 3 женщины, возраст 13–32 года, медиана 23 года), по стандартной методике [2]. ММСК доноров на 2–5 пассажах рассаживали на 96-ячеечные платы из расчета 800 клеток на лунку в среде RPMI1640 с 2 mM глутамин и антибиотиками. В лунки добавляли сыворотку больных АА или здоровых доноров до конечной концентрации 10 % и инкубировали в течение 7 дней при 37°C и 5% CO_2 . После этого пролиферацию ММСК определяли с помощью CellTiter 96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). Полученные значения оптической плотности для каждого образца нормировали на среднее значение оптической плотности для образцов сыворотки доноров, определяя индекс роста ММСК.

Данные представляли как среднее значение индекса роста, полученное в трех независимых экспериментах с использованием ММСК от разных доноров. Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8. Сравнение выборок в случае нормального распределения проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли *U*-критерий Манна—Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Блочные диаграммы построены в стиле Тьюки.

Результаты. При инкубации ММСК в присутствии сыворотки больных АА до начала ИСТ происходит снижение индекса роста ММСК, по сравнению с сывороткой доноров, что свидетельствует об ингибиторном влиянии сыворотки больных на рост ММСК здоровых доноров (рис. 1). Выраженность ингибирующего эффекта сыворотки не зависит от тяжести заболевания (см. рис. 1, А) и от последующего ответа на ИСТ через 12 мес. после начала лечения (см. рис. 1, Б).

Анализ влияния сыворотки больных АА в процессе ИСТ на рост ММСК показал, что у больных с НАА в ходе лечения происходит постепенное увеличение индекса роста ММСК, который достигает донорских значений к 4-й точке (рис. 2, А). У больных с ТАА увеличение индекса роста ММСК выявлено только в точке 3 (см. рис. 2, Б). Известно, что больные с НАА чаще отвечают на ИСТ, чем больные с ТАА, поэтому мы проанализировали влияние сыворотки больных АА в процессе ИСТ в зависимости от ответа (рис. 3). Наиболее быстрый и полный ответ на ИСТ наблюдается у больных, достигших ремиссии через 3 мес. после начала терапии. В данной группе индекс роста ММСК возрастает в 1-й точке и уже со 2-й точки не отличается от значений доноров (см. рис. 3, А). У больных, не ответивших на ИСТ через год после начала лечения, индекс роста ММСК остается сниженным на протяжении всего времени наблюдения (см. рис. 3, Б). Следовательно, ингибиторный эффект сыворотки больных АА на рост ММСК здоровых доноров нивелируется при достижении пациентами ремиссии в ходе ИСТ.

Чтобы определить момент ослабления ингибиторного влияния сыворотки больных АА при достижении пациентами ремиссии в процессе ИСТ, мы проанализировали динамику изменения индекса

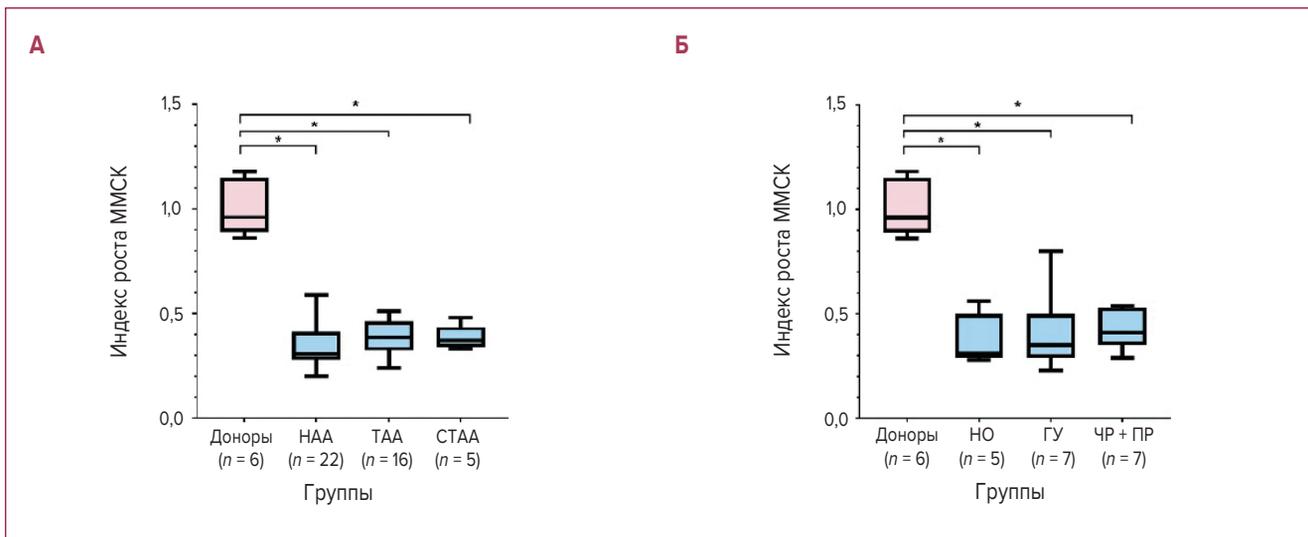


Рис. 1. Индекс роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток при инкубации с сывороткой доноров и больных апластической анемией в дебюте в зависимости от тяжести заболевания (А) и последующего ответа через 12 мес. после начала иммуносупрессивной терапии (Б)

В скобках указано количество доноров и больных апластической анемией. * — достоверное отличие ($p < 0,05$). ГУ — клинко-гематологическое улучшение; ММСК — мультипотентные мезенхимные стромальные клетки; НАА — нетяжелая апластическая анемия; НО — нет ответа; ПР — полная ремиссия; СТАА — сверхтяжелая апластическая анемия; ТАА — тяжелая апластическая анемия; ЧР — частичная ремиссия.

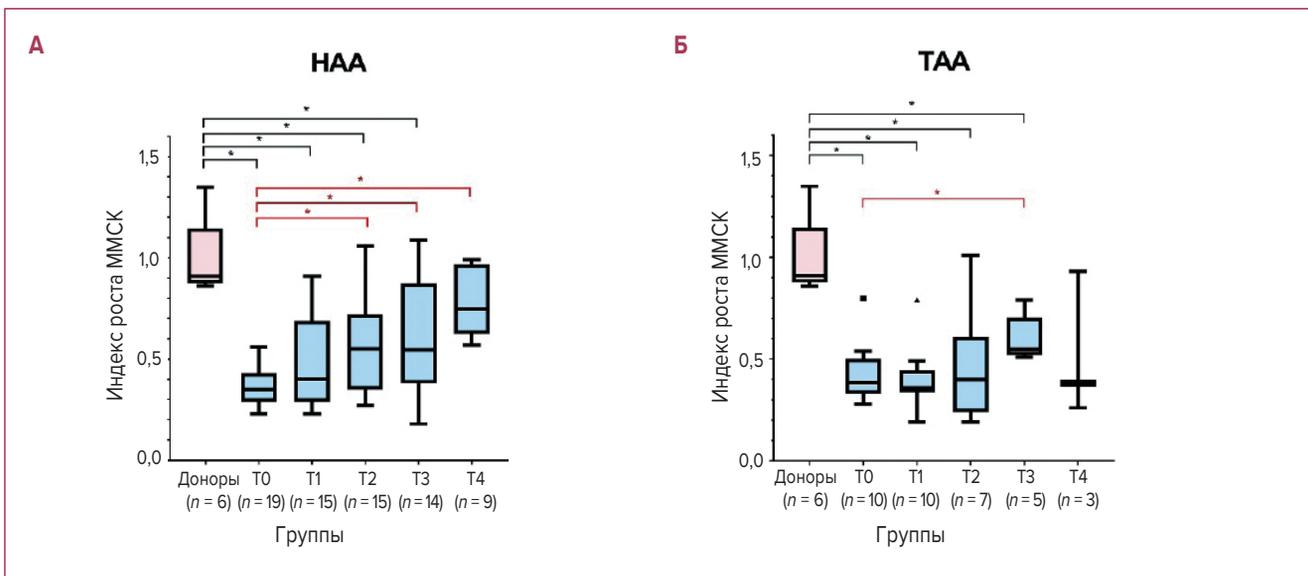


Рис. 2. Индекс роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) при инкубации с сывороткой доноров и больных нетяжелой (А) и тяжелой апластической анемией (Б) в дебюте (Т0) и через 3, 6, 12 и 24 мес. после начала иммуносупрессивной терапии (Т1, Т2, Т3, Т4 соответственно)

В скобках указано количество доноров и больных апластической анемией. * — достоверное отличие ($p < 0,05$), символами за пределами блоков диаграммы обозначены выбросы.

роста ММСК под воздействием сыворотки больных, не ответивших на терапию через 3 мес., но достигших ЧР через год (рис. 4), и обнаружили, что уменьшение выраженности ингибиторного влияния сыворотки происходит в момент достижения ремиссии в ходе ИСТ. Это позволило нам предполо-

жить, что наблюдаемый эффект может быть связан с восстановлением кроветворения и увеличением содержания кроветворных клеток в КМ и периферической крови.

Обнаруженное свойство сыворотки больных может быть связано с наличием ингибитора или не-

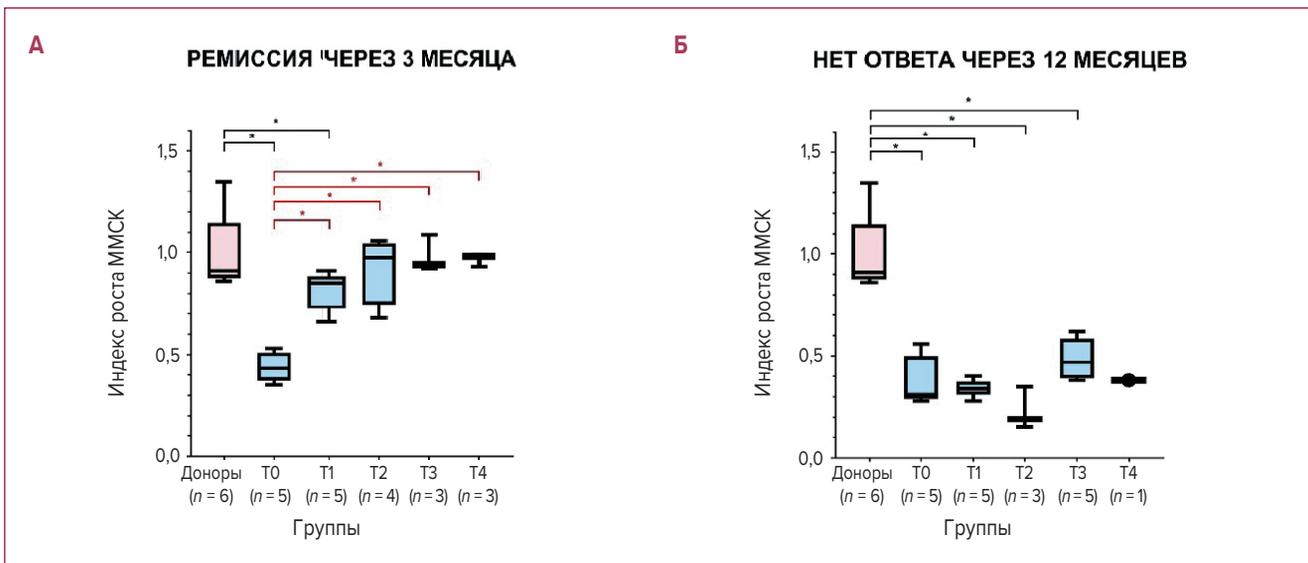


Рис. 3. Индекс роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) при инкубации с сывороткой доноров и больных апластической анемией, достигших ремиссии через 3 мес. после начала иммуносупрессивной терапии (А) и не ответивших на терапию через 12 мес. после ее начала (Б). Приведены данные анализа сыворотки в дебюте (Т0), через 3, 6, 12 и 24 мес. после начала иммуносупрессивной терапии (Т1, Т2, Т3, Т4 соответственно) В скобках указано количество доноров и больных апластической анемией. * — достоверное отличие ($p < 0,05$).

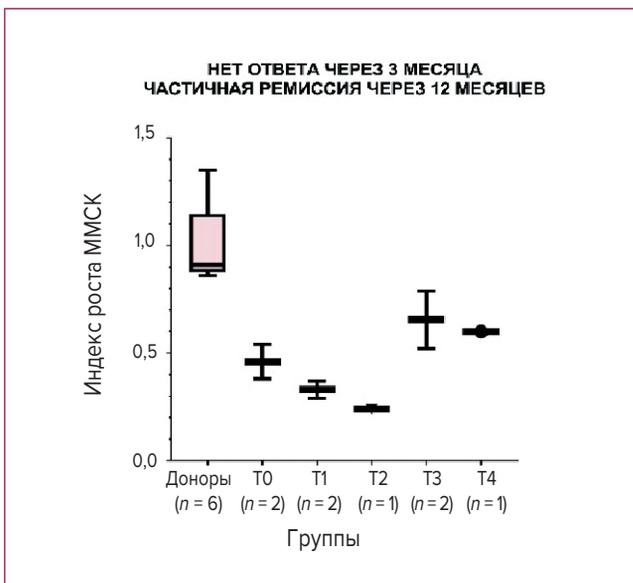


Рис. 4. Индекс роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) при инкубации с сывороткой доноров и больных апластической анемией, не ответивших на лечение через 3 мес., но достигших ремиссии через 12 мес. после начала иммуносупрессивной терапии. Приведены данные анализа сыворотки в дебюте (Т0), через 3, 6, 12 и 24 мес. после начала иммуносупрессивной терапии (Т1, Т2, Т3, Т4 соответственно) В скобках указано количество доноров и больных апластической анемией.

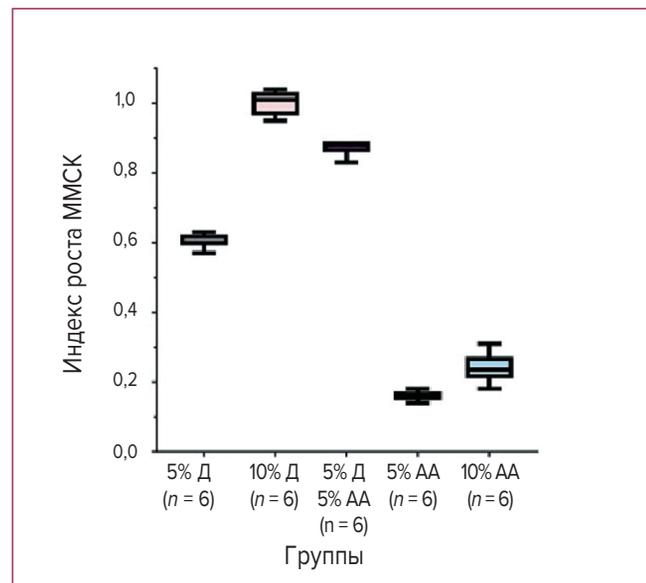


Рис. 5. Зависимость индекса роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) от содержания смеси сыворотки доноров (Д) или сыворотки больных апластической анемией в дебюте (АА) в среде инкубации. Различия между всеми группами достоверны ($p < 0,05$) В скобках указано количество повторов.

достатком фактора, необходимого для роста ММСК. Чтобы определить природу данного влияния, ММСК здоровых доноров культивировали при разных концентрациях сыворотки больных АА и доноров (рис. 5). Выяснилось, что увеличение содержания сыворотки больных АА в инкубационной среде не приводит к снижению индекса роста ММСК, что свидетельствует о недостатке фактора, необходимого для роста ММСК, в сыворотке крови больных АА по сравнению с донорами. Известно, что в сыворотке больных АА снижена концентрация некоторых факторов, которые необходимы для роста стромальных клеток. На наш взгляд, потенциальными кандидатами могут быть фактор, выделенный из тромбоцитов, и фактор роста сосудов [3, 4]. В то же время нельзя исключить влияние других цитокинов.

Заключение. Обнаруженное ингибиторное влияние сыворотки больных АА на рост ММСК здоровых до-

норов нивелируется при достижении пациентами ремиссии в ходе ИСТ и может быть связано с недостатком фактора, секретируемого кроветворными клетками и необходимого для роста ММСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В. и др. Иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: успехи и неудачи (одноцентровое исследование 2007–2016 гг.). *Терапевтический Архив*. 2020;92(7):4–9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000756>.
2. Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Stem Cells International*. 2012; 2012: 968213. <https://doi.org/10.1155/2012/968213>.
3. Liu B, Shao Y, Liu Z, et al. Bone Marrow Plasma Cytokine Signature Profiles in Severe Aplastic Anemia. *BioMed Research International*. 2020;2020:8789275. <https://doi.org/10.1155/2020/8789275>.
4. Füreder W, Krauth MT, Sperr WR, et al. Evaluation of angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *American Journal of Pathology*. 2006;168(1):123–30. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050034>.

Эффективность лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома

В.Г. Потапенко¹, М.М. Антонов³, Д.Д. Авдошина³, О.В. Голощапов², Э.Н. Дулаева¹, Ю.В. Забутова¹, Е.В. Карягина⁸, Н.А. Котова¹, В.В. Козыро¹, Т.Г. Кулибаба⁶, С.В. Лапин², Е.С. Павлюченко⁴, М.Ю. Первакова², М.С. Петрова⁷, Н.Н. Петрова⁷, Н.А. Потихонова⁵, И.В. Пискарев¹, В.В. Рябчикова¹, Н.В. Медведева¹, О.П. Миронова¹, М.И. Набилкова¹, О.В. Небелицкая¹, Ю.А. Нестеров⁷, И.А. Самородова¹, А.В. Серков¹, И.А. Скороход¹, К.В. Скорюкова¹, Н.В. Скоробогатова¹, И.П. Федуняк^{3,4}, Н.Ю. Черноокая¹, Д.А. Чагинская¹, С.Г. Щедрина³, А.В. Новицкий⁸

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой», ул. Лобачевского, д. 42, Москва, Российская Федерация, 119415

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195067

⁵ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁶ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁷ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Большая Подъяческая ул., д. 30, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 190068

⁸ ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

⁹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

+79052845138

potapenko.vsevolod@mail.ru

Effectiveness of treatment of secondary hemophagocytic syndrome

VG Potapenko¹, MM Antonov³, DD Avdoshina³, OV Goloshchapov², EN Dulaeva¹, YuV Zabutova¹, EV Karyagina⁸, NA Kotova¹, VV Kozyro¹, TG Kulibaba⁶, SV Lapin², ES Pavlyuchenko⁴, MYu Pervakova², MS Petrova⁷, NN Petrova⁷, NA Potikhonova⁵, IV Piskarev¹, VV Ryabchikova¹, NV Medvedeva¹, OP Mironova¹, MI Nabilkova¹, OV Nebelitskaya¹, YuA Nesterov⁷, IA Samorodova¹, AV Serkov¹, IA Skorokhod¹, KV Skoryukova¹, NV Skorobogatova¹, IP Fedunyak^{3,4}, NYu Chernookaya¹, DA Chaginskaya¹, SG Shchedrina³, AV Novitsky⁸

¹ GM Savel'eva Municipal Clinical Hospital No. 31, 42, Lobachevskogo ul., Moscow, Russian Federation, 119415

² IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

⁵ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁶ Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

⁷ Clinical Rheumatological Hospital No. 25, 30, Bolshaya Pod'yacheskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 190068

⁸ Municipal Hospital No. 15, 4, Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

⁹ National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, 68, Leningradskaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления, которая может быть осложнением онкологического, инфекционного или аутоиммунного заболевания (АИЗ). ВГФС проявляется лихорадкой,

лабораторными признаками печеночной дисфункции, цитопенией, гипокоагуляцией, гипертриглицерид- и гиперферритинемией. Без патогенетической терапии большинство больных погибает от полиорганной недостаточности.

Цель. Проанализировать эффективность лечения и динамику клинических и лабораторных показателей у больных с ВГФС.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные пациентов, получавших лечение с июня 2009 по январь 2023 г. Для установки диагноза ВГФС использованы критерии HLH-2004 и H-Score. Все пациенты с коллагенозами и опухолевыми заболеваниями, приведшими к ВГФС, ранее получали стандартную иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; больные с лихорадкой получали противомикробную терапию в соответствии с локальными правилами.

Для иллюстрации изменения лабораторных показателей представлены активность аспаратаминотрансферазы (АсТ), концентрация билирубина, концентрация ферритина и фибриногена, показатель МНО, количество лейкоцитов крови (только у пациентов без предшествующей химиотерапии), а также протеинурии в 0-й, 8-й и 15-й дни, где день 0 — это день верификации диагноза ВГФС и начала лечения. При отсутствии анализа в указанные дни использовались результаты, полученные в течение 24 ч до или после, а если было два анализа, то рассчитывалось среднее значение.

С целью уменьшения влияния атрибутивной летальности проанализирована выживаемость в течение 2 нед. после верификации ВГФС.

Ответ на лечение (клинический и лабораторный) оценивался в течение первых суток, через 7 и 14 дней после начала терапии. Оценены динамика concentra-

ции ферритина крови, показателей печеночной, почечной функции, коагулопатии и цитопении.

Для лечения ВГФС применялись преимущественно этопозид, глюкокортикостероидные гормоны, противоопухолевая полихимиотерапия и внутривенный иммуноглобулин.

Сравнения двух групп проводились с помощью двусторонних критериев Манна—Уитни и критерия Фишера.

Результаты. В исследование включены данные 129 пациентов (59 мужчин, 70 женщин, медиана возраста 56 лет [диапазон 18–90 лет]), получавших лечение в период с июня 2009 по январь 2023 г. Причины ВГФС: гемобласты ($n = 73$), АИЗ ($n = 12$), инфекции ($n = 16$), аллогенная трансплантация кроветворных клеток ($n = 17$) и криптогенная ($n = 10$).

У всех пациентов до начала лечения отмечалось нарастание астении, гиперферритинемии и/или гипокоагуляции, цитолитического и/или холестатического синдромов. Фебрильная лихорадка была у 117 (90,4 %) больных.

Проведено 178 эпизодов лечения у 117 больных. Медиана дней жизни больных без ответа на терапию составила 2 дня, а у больных с положительным ответом — не достигнута.

Стойкий лабораторный ответ на терапию ВГФС отмечен у 67 (51,9 %) больных. Эффективная терапия приводила к уменьшению гипокоагуляции, почечной, печеночной дисфункции и цитопении. Наиболее устойчиво отмечено снижение гиперферритинемии (табл. 1). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Изменение лабораторных показателей ответа на терапию вторичного гемофагоцитарного синдрома

| Показатель | Количество обследованных, количество с отклонением (%), медиана значения | | | | Статистический критерий | |
|---------------------|--|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---|
| | день 0 | день 1 | день 8 | день 15 | Тест Фишера | Тест Манна—Уитни |
| Наличие протеинурии | 42, 19 (45,2), 0,5 | 49, 21 (42,8), 0,27 | 51, 19 (37,2), 0,1 | 35, 17 (48,5), 0,1 | | День 0 vs день 8, день 0 vs день 15 |
| АсТ, МЕ/л | 53, 44 (83,8), 139 | 54, 37 (68,6), 176 | 56, 35 (62,5), 67,3 | 43, 30 (69,7), 107 | День 0 vs день 8 | День 0 vs день 8, день 1 vs день 15, день 1 vs день 8 |
| Билирубин, мкмоль/л | 51, 27 (52,9), 58 | 51, 30 (58,8), 47,9 | 49, 25 (51), 39 | 39, 14 (35,8), 42 | | День 0 vs день 8 |
| Ферритин, нг/мл | 44, 44 (100), 14505 | 35, 34 (97,1), 12080 | 38, 37 (97,3), 3768 | 32, 31 (96,8), 2225 | | День 1 vs день 15, День 8 vs день 15 |
| Фибриноген, г/л | 47, 22 (46,8), 0,9 | 54, 27 (50), 1,15 | 53, 18 (33,9), 1,29 | 38, 10 (26,3), 1,45 | День 1 vs день 15 | День 0 vs день 15 |
| Лейкоциты, тыс./мкл | 20, 15 (75), 1,45 | 15, 12 (80), 1,1 | 18, 13 (72,2), 2,5 | 13, 9 (69,3), 3,09 | | День 1 vs день 15, День 0 vs день 15 |

АсТ — аспаратаминотрансфераза.

Таблица 2. Эффективность препаратов при различных вариантах вторичного гемофагоцитарного синдрома

| | ППХТ | Этопозид | ВВИГ | ГКС |
|----------------------------|----------------|----------------|-------------|---------------|
| Гемобластозы ($n = 112$) | 36/13 (33,3 %) | 20/10 (52,6 %) | 20/6 (30 %) | 36/7 (19,4 %) |
| АИЗ ($n = 16$) | — | 3/3* | 1/0 | 12/9 (75 %) |
| АллоТКМ ($n = 22$) | 1/0 | 5/2 | 4/2 | 11/1 |
| Инфекция ($n = 11$) | 1/0 | 2/2 | 2/0 | 6/2 |
| ЭБВ ($n = 7$) | — | 7/7 | — | 6/0 |
| Криптогенный ($n = 10$) | — | 3/3 | 2/0 | 6/0 |

* Использован у больных с неэффективностью глюкокортикостероидов.
 АИЗ — аутоиммунное заболевание; аллоТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ГКС — глюкокортикостероиды; ППХТ — противоопухолевая полихимиотерапия; ЭБВ — вирус Эпштейна—Барр.

Достижение клинического ответа зависело от наличия сопутствующего инфекционного процесса. У 45 (67,1 %) пациентов наблюдалась нормализация температуры тела, у 11 (24 %) из них позже был диагностирован инфекционный процесс. У 22 (32,9 %) лихорадка сохранялась, у 11 (52,3 %) из них была выявлена инфекция. Различия статистически значимы ($p = 0,047$).

Наиболее эффективным препаратом в группе с опухоль-, гормонорезистентным аутоиммунным и ЭБВ-ассоциированным ВГФС оказался этопозид; в группе пациентов с АИЗ — глюкокортикостероиды. В табл. 2

представлена эффективность различных препаратов: указано общее количество эпизодов и в скольких из них достигнуто разрешение ВГФС (в т. ч. в процентах при количестве эпизодов более 10).

Заключение. Терапия глюкокортикостероидными гормонами эффективна у большинства больных с ВГФС-АИЗ. При остальных формах ВГФС в изученной группе наибольшим эффектом обладал этопозид. После начала эффективной терапии стойкий лабораторный и клинический ответ развивался уже в течение первых суток.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Успешный опыт лечения пациента с РОEMS-синдромом

**О.Е. Очирова, А.Н. Алексеева, Э.Б. Жалсанова,
А.Г. Карпова, И.С. Уланова, Е.Ж. Быкова**

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия,
ул. Павлова, д. 12, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Российская Федерация, 670031

+79149831173

4444anna_alekseeva@mail.ru

Successful treatment of a patient with Poems syndrome

OE Ochirova, AN Alekseeva, EB Zhalsanova, AG Karpova, IS Ulanova, EZh Bykova

NA Semashko Republican Clinical Hospital, 12, Pavlova ul., Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russian Federation, 670031

Введение. Многообразие симптомокомплекса РОEMS-синдрома и отсутствие специфических методов диагностики затрудняет диагностику данной нозологии.

Цель. Описание успешного опыта лечения пациента с РОEMS-синдромом в ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации и результатов обследования до установления диагноза пациента А, 1976 г. р.

Результаты и обсуждение. Заболевание дебютировало в октябре 2015 г., с развитием полинейропатии — онемения в нижних конечностях и болей в поясничном отделе позвоночника. Было выполнено МРТ поясничного отдела позвоночника, при котором выявлен остеосклероз L3. В НИИТО г. Иркутска выполнена пункционная биопсия тела позвонка, гистологически диагностирована гемангиома. Проводилось лечение у невропатолога без эффекта.

С апреля 2016 г. отмечено нарастание дистальной полинейропатии, появились отеки нижних конечностей, снижение массы тела на 8 кг за 6 мес. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) дополнительно обнаружены медиастинальная и подмышечная лимфаденопатия, очаговое образование средней доли правого легкого, гидроторакс, перикард. В анализах крови отмечался тромбоцитоз до $650 \times 10^9/\text{л}$, повышение ревматоидного фактора. Консультирован ревматологом, выставлялся диагноз системной склеродермии, синдром Шегрена. Получал пульс-терапию преднизолоном, циклофосфаном с клиническим улучшением в виде купирования периферических отеков, уменьшения полинейропатии. В дальнейшем продолжил прием глюкокортикостероидов (ГКС) в таблетированной форме, симптомокомплекс

не нарастал. 03.08.2016 г. в Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко в связи с впервые возникшей нестабильной стенокардией, стенозом огибающей артерии (ОА) до 70 % по результатам коронарографии было выполнено стентирование ОА; принимает постоянно дезагреганты. В октябре 2016 г. находился на обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, системные ревматологические заболевания были исключены, выставлен диагноз дистальной сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей, рекомендован прием метипреда 4 мг 2 раза/сут. В последующем проходил стационарное лечение в отделении неврологии факультетских клиник г. Иркутска (январь, июль 2017 г., проводилась пульс-терапия ГКС с последующей медленной отменой преднизолона).

С августа 2017 г. ГКС не получал, на этом фоне усилилась одышка за счет отека легкого (гидроторакс, периферические отеки, асцит), присоединилась лихорадка до $39,0^\circ\text{C}$ с ответом на антибактериальную терапию (амоксиклав). Пациент был заочно консультирован в НИИ неврологии (г. Москва). В рамках дифференциального диагноза предположены идиопатическая моноклональная гаммапатия, остеосклеротическая миелома и РОEMS-синдром.

В сентябре 2017 г. консультирован гематологом Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, выполнялась трепанобиопсия — трепан нормоклеточный, трехростковый, гиперплазия мегакариоцитов, часть мегакариоцитов крупные с гиперглобулярными ядрами, формирование рыхлых кластеров. В декабре 2017 г. находился на стационарном лечении в отделении неврологии факультетских клиник г. Иркутска, куда поступил с нарастанием полинейропатии с вовлечением дыхательной мускулатуры, что потребовало перевода в палату интенсивной терапии и реанимации и начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В последующем

присоединилась лихорадка до 38 °С, вырос отечный синдром до анасарки, по результатам МСКТ легких диагностирована двусторонняя застойная пневмония. Лечение проводилось с использованием комбинированной антибактериальной терапии с учетом бактериальных посевов бронхоальвеолярного лаважа и мокроты, назначался эртапенем, ванкомицин, флуконазол.

По иммунофиксации белков сыворотки крови обнаружена моноклональная секреция PIGG λ-типа 9,39 г/л, белок амилоида А сывороточный был повышен — 340 мг/л (при норме до 6,4 мг/л). При скрининге на системные заболевания соединительной ткани отклонений от нормы не отмечено. Проведена биопсия подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки с окраской на амилоид. Данных за амилоидоз нет. По данным электромиографии выявлено грубое поражение моторных волокон диафрагмальных нервов с двух сторон (парез диафрагмы), 20.12.2017 г. выполнена пункция плевральных полостей, получено 500 мл серозно-геморрагического отделяемого. В декабре 2017 г. проведен курс пульс-терапии метипредом 1000 мг/сут внутривенно капельно № 6 на фоне коррекции гипопроотеинемии, диуретической терапии, профилактики тромбоэмболических осложнений. Отмечалось уменьшение отечного синдрома, дыхательной недостаточности, нормализация температуры тела. Состояние пациента стабилизировалось, но сохранялась потребность в ИВЛ.

Таким образом, на основании 3 больших симптомов (полинейропатия, моноклональная секреция PIGG λ-типа, очаги остеосклероза) и 3 малых критериев (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, генерализованный отечный синдром, переходящий тромбозитоз), а также результатов миелограммы и МРТ позвоночника выставлен диагноз: POEMS-синдром в рамках остеосклеротической миеломы.

С 28.12.2017 г. проведен 1 курс полихимиотерапии (ПХТ) в режиме CD в 1–4-й, 8–11-й дни курса (без бортезомиба в связи с клиникой полинейропатии) с некоторой положительной динамикой в виде

уменьшения явлений полинейропатии, дыхательной недостаточности. В постцитостатическом периоде перенес двустороннюю нижнедолевую пневмонию, колит. Проводилась антибактериальная терапия сульперазоном и эртапенемом, противогрибковая терапия флуконазолом и амфотерицином, с улучшением в виде нормализации температуры тела, уменьшения дыхательной недостаточности, купирования клиники колита.

В январе 2018 г. начало второго курса ПХТ CD. Неврологом с целью уменьшения клинических проявлений полинейропатии назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение месяца с дальнейшим медленным снижением до поддерживающей дозы 5–10 мг внутрь постоянно через день. Выписан домой в удовлетворительном состоянии. В марте 2018 г. продолжил стационарное лечение в гематологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко по схеме CD. С апреля по декабрь 2018 г. по рекомендации ФГБУ НМИЦ им Н.А. Алмазова проведено 8 курсов ПХТ в режиме VCD. Перенес удовлетворительно, постцитостатические периоды осложнялись тяжелыми пневмониями с клиникой тромбоэмболии легочной артерии. С учетом коморбидности и тяжелых осложнений лечения от проведения высокодозной терапии с последующей трансплантацией решено воздержаться.

Ухудшение состояния с мая 2021 г., когда выросла слабость, болевой синдром, при обследовании двусторонний гидроторакс, асцит. В настоящее время пациенту проводятся курсы ПХТ по схеме RD. Достигнут положительный эффект в виде купирования астенического, болевого и отечно-асцитического синдромов.

Заключение. Данная нозология очень редкая и сложная в диагностическом плане из-за большого количества симптомокомплексов и отсутствия специфических методов диагностики. При общем неблагоприятном прогнозе при POEMS-синдроме проведение адекватной терапии позволяет достичь положительных результатов.

Полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом во второй линии терапии при рефрактерном течении диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с поражением легких и синдромом верхней полой вены

Е.Г. Астафьева¹, Ю.В. Батухтина^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», ул. 1-я Смоленская, д. 16, Красноярск, Российская Федерация, 660133

+79135689638

y.batukhtina@mail.ru

Polatusumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab as second-line therapy for refractory DLBCL with lung damage and ERW syndrome

EG Astafieva¹, YuV Batukhtina^{1,2}, RA Zukov^{1,2}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

² Krasnoyarsk Krai Clinical Oncjlogy Dispensary Named after A.I. Kryzhanovsky, 16, 1-ya Smolenskaya ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660133

Введение. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) составляет примерно 25 % всех впервые диагностированных случаев неходжкинских лимфом [1]. В большинстве случаев ДВКЛ излечима, примерно у 60–70 % достигается длительная ремиссия после лечения первой линии терапии (R-СНОР). Тем не менее у 30–40 % пациентов выявляется рецидив/рефрактерность заболевания. Терапия на основе платины с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных стволовых клеток может вылечить от 30 до 40 % пациентов с рецидивирующим и рефрактерным заболеванием. У пациентов, которым невозможно выполнить трансплантацию аутологичных стволовых клеток из-за возраста и сопутствующей патологии, прогноз плохой, медиана общей выживаемости приблизительно 6 мес. Полатузумаб ведотин представляет собой первый в своем классе конъюгат антитело-лекарственное средство, нацеленное на CD79b. CD79b служит идеальной мишенью для доставки цитотоксического лекарственного средства, поскольку антитела, которые связаны с CD79b, быстро мигрируют в клетки [2]. В исследовании фазы Ib/II пациенты с рецидивами и рефрактерными формами ДВКЛ, которым невозможно было выполнить трансплантацию аутологичных стволовых клеток, получали либо до шести 21-дневных циклов полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом либо BR. Значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) было в группе полатузумаб ведотин + BR по сравнению с

BR (медиана ВБП 9,2 vs 3,7 мес. [отношение рисков 0,39; 95%-й доверительный интервал 0,23–0,66]; медиана общей выживаемости 12,4 vs 4,7 мес. [отношение рисков, 0,42; 95%-й доверительный интервал, 0,24–0,72]). Учитывая обнадеживающий показатель полного ответа и значительный долгосрочный контроль заболевания полатузумаб ведотин + BR представляется эффективным вариантом лечения [3].

Описание клинического наблюдения. Пациентка Х. 1975 г. р. В марте 2021 г. пациентка обратилась в КГБУЗ ККОД им. А.И. Крыжановского с жалобами на боли в области грудины, отечность верхнего плечевого пояса, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 37–38 °С. В ККОД выполнено комплексное обследование. По данным фибробронхоскопии от 18.03.2021 г. в сегментарном бронхе В5 справа определяется опухоль, взята биопсия. По результатам иммуногистохимического исследования — картина В-клеточной лимфомы из группы крупноклеточных лимфом. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП) от 26.03.2021 г. картина рака правого легкого с инвазией в средостение и верхнюю полую вену (ВПВ), лимфаденопатия средостения, метастаз в правом надпочечнике, левом легком. Установлен диагноз: В-крупноклеточная лимфома IV с поражением верхней и средней долей правого легкого с инвазией в средостение и ВПВ. С 16.04.2021 по 28.07.2021 г. проведено: 1 курс по схеме СНОР и

с 04.05.2021 г. 5 курсов R-СНОР. В августе 2021 г. контрольное обследование. По данным ПЭТ-КТ от 11.08.2021 г. признаки лимфопролиферативного заболевания с наличием остаточной опухоли правого легкого и средостения с умеренной метаболической активностью (3 балла). С 01.09.2021 по 24.09.2021 г. в ККОД проведен паллиативный курс по радикальной программе в конформном режиме на линейном ускорителе электронов TrueBeam с использованием системы фиксации MammaeBoard, на остаточную опухоль средостения дана суммарная доза 30 Гр при разовой дозе 2 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. Динамическое наблюдение. В январе 2022 г. контрольный осмотр, по данным ПЭТ-КТ от 24.01.2022 г. динамика отрицательная в сравнении с 11.08.2021 г., появление метаболической активности в солидном образовании S10 левого легкого SUVmax 10.82 размер 37 × 33 × 40 мм, метаболически неактивное образование переднего и среднего средостения. В феврале 2022 г. телемедицинская консультация (ТМК) ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендовано выполнение повторной биопсии. 17.03.2022 г. выполнена торакотомия переднебоковым доступом по 5-му межреберью слева. При ревизии: внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. На медиастинальной плевре, на уровне корня легкого, инфильтрируя диафрагмальный нерв белесоватого цвета, плоское образование размером 3 × 2 см. В базальных сегментах нижней доли левого легкого образование 6 × 5 см, эластичное, инфильтрирует висцеральную плевру. Произведена резекция базальных сегментов с опухолью. Иммуногистохимическое исследование: морфологическая картина соответствует субстрату диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, центробластный цитологический вариант, GCB-подтип. В апреле 2022 г. ТМК ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендована терапия второй линии по схеме (Pola-RB), учитывая, что пациентка отказалась от аутологичной трансплантации клеток крови. В ККОД с 22.04.2022 по 06.07.2022 г. выполнено 3 курса терапии по схеме бендамустин 90 мг/м² в дни 1 и 2, ритуксимаб 375 мг/м² в день 1 и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в день 1 каждого 21-дневного цикла. С 25.07.2022 г. проведен очередной курс полихимиотерапии по схеме: ритуксимаб 750 мг в/в капельно № 1, бендамустин 180 мг в/в капельно в дни 1, 2. 16.08.2022 г. введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² — 750 мг, как терапия «сдерживания». В августе 2022 г. контрольное обследование. Пациентка отмечает улучшение состояния, сохранялись жалобы незначительную одышку при физической

нагрузке, что позволило вернуться к привычному образу жизни. По данным МСКТ ОГК от 15.08.2022 г. в сравнении с МСКТ от 28.02.2022 г. определяется объемное образование с неровными контурами, максимальными размерами до 58 × 17 × 45, ранее до 64 × 26 × 67 мм, прилежащее к стенке дуги аорты, включающее в себя ВПВ, прилежит к S3, S5 правого легкого, находящихся в состоянии частичного ателектаза, на этом фоне прослеживаются просветы сближенных и деформированных бронхов, на отдельных участках обрываются, сохраняется частичный ателектаз S8 правого легкого, а также базальных отделов нижней доли. В августе 2022 г. повторная ТМК ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендовано продолжить лечение по программе (Pola-RB): провести еще 2 цикла с последующей ПЭТ-КТ и повторной консультацией с результатами. В ККОД с 14.09.2022 по 07.10.2022 г. выполнено еще 2 курса терапии (всего 5 курсов) по схеме: полатузумаб 140 мг в/в капельно № 1 (адаптированная доза), ритуксимаб 750 мг в/в капельно № 1, бендамустин 180 мг в/в капельно в дни 1, 2. Контрольные обследования в октябре 2022 г. и январе 2023 г. По данным ПЭТ-КТ с ФДГ всего тела участков патологической гиперметаболической активности не выявлено. Жалоб пациентка не предъявляет. Продолжается динамическое наблюдение.

Заключение. При рефрактерности/прогрессии ДВКЛ для пациентов, не являющихся кандидатами для проведения трансплантации клеток крови, прогноз крайне неблагоприятный, поэтому уже при первом рецидиве необходимо выбирать самые эффективные опции терапии. Терапия комбинацией полатузумаба ведотина с бендамустином и ритуксимабом во второй линии терапии у пациентки с рефрактерным течением ДВКЛ позволила добиться полного метаболического ответа после 6 курсов. Длительность ответа на Pola-BR на текущий момент 3 мес. Пациентка входит в прогностически неблагоприятную группу с рефрактерным течением ДВКЛ и подлежит активному наблюдению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sehn LH, et al. PolatuzumabVedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2020;38(2):155–65.
2. Terui Y, et al. A phase 2 study of polatuzumabvedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Science. 2021;112: 2845–54.
3. Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 2022;6(2):533–543.

Особенности ведения пациента после HLA-совместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии хронической реакции «трансплантат против хозяина» с поражением периферической нервной системы

Ю.С. Китаева^{1,2}, К.М. Бадыкова^{1,2}, Т.С. Константинова^{1,2}, Е.А. Праскурничий³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, Российская Федерация, 620028

² ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ул. Волгоградская, д. 185, Екатеринбург, Российская Федерация, 620102

³ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

+79920193320

margosha513@gmail.com

Features of patient management after HLA-compatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the development of chronic GVHD with damage to the peripheral nervous system

YS Kitaeva^{1,2}, KM Badykova^{1,2}, TS Konstantinova^{1,2}, EA Praskurnichy³

¹ Ural State Medical University, 3, Repina ul., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185, Volgogradskaya ul., Ekaterinburg, Russian Federation, 620102

³ AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46, Zhivopisnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123098

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — эффективный метод лечения многих гематологических заболеваний, при этом она сопряжена с развитием высокого количества осложнений [1]. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), связанная с развитием иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками реципиента, остается основной причиной летальности данных пациентов [2]. Хроническая РТПХ (хрРТПХ) развивается не ранее чем через 100 дней после трансплантации и характеризуется нарушением функции органов и иммунной регуляции, вовлекая большее количество органов-мишеней [1, 2, 3]. Одно из наиболее редких проявлений хрРТПХ — поражение нервной системы по типу периферической мультифокальной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатии [4], однако в литературе подобных клинических случаев описано крайне мало.

Цель. Проанализировать особенности ведения пациента после HLA-совместимой аллоТГСК при развитии хрРТПХ с поражением периферической нервной системы.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных, а также наблюдение и изучение клинического случая развития хрРТПХ с поражением

периферической нервной системы у пациента после HLA-совместимой аллоТГСК.

Результаты. Пациент М., 1984 г. р., поступил в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО СОКБ № 1 г. Екатеринбург в ноябре 2021 г. с установленным диагнозом «острый миелобластный лейкоз, вариант М2 (по FAB), 46, XY, t (8;21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1 с коэкспрессией CD56+».

С ноября 2021 по январь 2022 г. проведено 2 курса химиотерапии по протоколу «7+3», по результатам стадирования установлена первая клинико-гематологическая ремиссия (статус минимальной остаточной болезни (МОБ) при иммунофенотипировании (ИФТ) от 28.12.2021: отрицательно. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) от 28.12.2021: экспрессия RUNX1-RUNX1T1 8,201 %). Решение о выполнении аллоТГСК принято в связи с высоким риском рецидива заболевания, персистенцией МОБ (ПЦР: экспрессия RUNX1-RUNX1T1 4,257 % от 01.03.2022) и наличием родственного HLA-совместимого донора. Режим кондиционирования включал бусульфан, флударабин (Bu + Flu12). Профилактика РТПХ проведена по схеме: циклофосфан на +3-и и 4-е сутки, такролимус и микофенолата мофетил (ММФ) с +5-х суток. АллоТГСК проведена 10 марта 2022 г., перелит трансплантат в количестве $5,6 \times 10^6$ CD34+ -клеток на 1 кг массы тела реципиента. Ранний посттрансплантаци-

онный период протекал с инфекционно-токсическими (нейтропеническая лихорадка, нейтропенический мукозит и энтероколит II степени) и иммунными (кожная форма острой РТПХ I ст.) осложнениями. Гемопозэ восстановлен на +21-е сутки аллоТГСК, на +30-е сутки наблюдался 99% донорский химеризм, убывающая экспрессия *RUNX1-RUNX1T1* (2,143 %). Терапия кожной формы острой РТПХ включала такролимус, ММФ, местное применение глюкокортикостероидов (ГКС).

При контрольном исследовании на +60, +90 и +120-е сутки сохранялся 99% донорский химеризм по STR-локусу, МОБ-негативная ремиссия (экспрессия *RUNX1-RUNX1T1* не определяется с +90-х суток). Проявления кожной формы острой РТПХ полностью регрессировали к +60-м суткам. Иммуносупрессивная терапия отменена на +90-е сутки после аллоТГСК. Признаков острой и хронической РТПХ к +90-м, +120-м суткам не обнаружено.

К дню +150 у пациента появились жалобы на слабость и уменьшение силы в нижних конечностях, нарушение походки, невозможность встать на носочки. При исследовании на +150-е сутки сохранялся полный донорский химеризм, МОБ-негативная ремиссия, спинномозговая жидкость без патологических изменений, реактивации вирусных инфекций не выявлено. По результатам электромиографии нижних конечностей у пациента зарегистрированы изменения, соответствующие II–III степени денервационно-реиннервационного процесса. При накожной электромиографии — данные за сенсомоторную полинейропатию нижних конечностей по смешанному типу (аксональный, демиелинизирующий). Пациенту выполнено МРТ грудного отдела позвоночника, по результатам которой данных за компрессию спинного мозга не получено.

Данные проявления расценены как хрРТПХ с сенсомоторной, аксонально-демиелинизирующей полинейропатией нижних конечностей смешанного характера. Возобновлена иммуносупрессивная терапия ГКС в дозе 1 мг/кг внутрь. Однако на фоне

терапии ГКС у пациента наблюдалось прогрессирование неврологической симптоматики: шаткость походки, слабость в нижних конечностях, невозможность стоять без опоры, не встает на носочки, появилась слабость в верхних конечностях. В связи с отрицательной динамикой на терапии ГКС к +180-м суткам принято решение деэскалировать дозу ГКС и добавить ММФ. На фоне данной терапии отмечается выраженная положительная динамика со стороны хрРТПХ нервной системы.

На день +240 у пациента проявления хрРТПХ со стороны нервной системы регрессировали, сохраняется умеренная слабость в нижних конечностях, полный донорский химеризм, МОБ-негативная ремиссия.

Заключение. В настоящее время аллоТГСК — эффективный метод лечения многих гематологических заболеваний, в т. ч. острого миелобластного лейкоза. Данный клинический случай показывает, как важно помнить о полиморфизме и неоднородности клинических проявлений хрРТПХ.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поражение нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З. и др. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;2(7):94–111.
2. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Делягин В.М. Болезнь «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Медицинский совет. 2016;1:136–39.
3. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(2):121–35.
4. Хасанова Э.Р., Бахтиярова К.З. Посттрансплантационные расстройства нервной системы. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;12(5):152–57.

Кистозный пневматоз кишечника у ребенка с гематологическим злокачественным заболеванием (клинический случай)

А.А. Боровая, А.С. Уланова, В.А. Митрофанов, А.С. Куликов, Н.А. Григорьева,
М.Г. Малышев, М.Ю. Яницкая, И.А. Турабов

ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»,
пр-т Обводной канал, д. 7, Архангельск, Российская Федерация, 163002

+79642903018 anastas.fedotova97@gmail.com

Cystic pneumatosis of the intestine in a child with a hematological malignant disease (clinical case)

AA Borovaya, AS Ulanova, VA Mitrofanov, AS Kulikov, NA Grigorieva, MG Malyshev, MYu Yanitskaya, IA Turabov

Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after PG Vyzhletsov, 7,
Obvodny Canal pr., Arkhangelsk, Russian Federation, 163002

Введение. Кистозный пневматоз кишечника (КПК) — редкое патологическое состояние, при котором кишечные газы проникают в толщу стенки кишки и образуют в ней воздушные полости [1]. Чаще патологический процесс локализуется в подслизистом или субсерозном слое толстой и/или тонкой кишки. Кистозный пневматоз кишечника как идиопатическое заболевание встречается крайне редко, в 85 % случаев является вторичным на фоне механических травм ЖКТ, аутоиммунных заболеваний, кишечных инфекций (например, *Clostridium difficile*), иммуносупрессивных состояний: во время и после химиотерапии злокачественных опухолей и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Предполагается, что применение цитостатических (циклофосфамид, цитарабин, винкристин, доксорубин, даунорубин, этопозид, иринотекан и цисплатин) и таргетных (бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб) препаратов может быть значимой причиной желудочно-кишечной токсичности, но случаи КПК единичны [2, 3]. При КПК отсутствуют четкие признаки заболевания, можно оценить только общие симптомы, включающие боль в животе, вздутие живота, тошноту, рвоту, диарею и запор [3]. Для диагностики используется рентгенография и компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастным усилением или эндоскопия, которые позволяют обнаружить кисты или воздух в стенке кишечника [1, 3]. Тактика ведения данных пациентов основана на консервативном лечении (антибактериальная терапия, покой кишечника), к хирургическим методам лечения прибегают при возникновении перфорации кишки, перитонита и абдоминального сепсиса [3, 4]. Далее будет представлен клинический случай КПК у ребенка с гематологическим злокачественным новообразованием.

Описание клинического наблюдения. Мальчик 9 лет поступил в ГБУЗ АО АОДКБ с подозрением на объемное образование средостения, после биопсии установлен диагноз Т-лимфобластной лимфомы средостения, начата терапия индукции (фаза I/a) по протоколу лечения лимфобластной лимфомы (ФНКЦ ДГОИ, НОДГО 2013) с 23.12.2022 г., проведено 4 введения винкристина и даунорубина, 7 введений *E.coli*-аспарагиназы, 1 введение циклофосамида, преднизолон. На 19-й день терапии у ребенка появились боли в животе, склонность к запорам. По результатам неоднократно выполненных УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено, из кала возбудителей кишечных инфекций не выделено. Проводилось симптоматическое лечение с умеренным положительным эффектом, стул ежедневный самостоятельный или на фоне клизм. На 34-й день терапии — отрицательная динамика в виде усиления болевого абдоминального синдрома, выполнена КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, где определяются отечные утолщенные до 4,6 мм стенки тощей кишки (проекционно ниже хвоста поджелудочной железы) с единичными пузырьками воздуха. Рядом с данной кишкой определяется скопление жидкости, примерным объемом до 10 см³ — КТ-картина интерстициального пневматоза, энтероколита. Было принято решение о проведении консервативной терапии (метронидазол перорально, снижение объема питания) в виду отсутствия показаний к хирургическому лечению. Химиотерапия приостановлена на 34-й день терапии. В динамике через 5 дней было отмечено увеличение размеров живота, усиление болей в животе, рвота, появление жидкого стула со значительной примесью крови. По данным УЗИ на всем протяжении толстого кишечника петли раздуты с жидким кишечным содержимым, перистальтика не прослеживается. Выполнена повторная КТ органов брюшной полости: сохраняется утолщение стенок тонкой кишки с еди-

ничными пузырьками воздуха в стенке кишки, петли толстой и тонкой кишки с большим количеством жидкостного содержимого и горизонтальными уровнями, свободного газа и жидкости в брюшной полости не определяется — КТ-картина энтероколита, частичной кишечной непроходимости, вероятно, паретической. Проведена коррекция консервативной терапии: полное парентеральное питание, метронидазол внутривенно, установлена эпидуральная анестезия, очистительные гипертонические клизмы, введение прозерина. Показаний к хирургическому лечению нет. На фоне терапии через 2 дня отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров живота, регрессии болевого синдрома, улучшения перистальтики кишки, стул самостоятельный (приобрел каловый характер, примеси крови не определяется). Возбудитель энтероколита из кала выделен не был. По данным КТ через 7 дней утолщение стенок тонкой кишки и единичные пузырьки воздуха в стенке кишки, горизонтальные уровни в кишечнике не определяются.

Заключение. Кистозный пневматоз кишечника — редкое, но клинически значимое состояние, развивающееся у онкологических пациентов, получающих

противоопухолевую терапию, которое может привести к угрожающим жизни осложнениям. Первым этапом терапии должно быть консервативное лечение, которое показывает хорошие результаты, к хирургическим методам стоит прибегать в случае развития осложнений — перфорации кишки с развитием перитонита.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, кистозный пневматоз кишечника, клинический случай.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машков А.Е., Филюшкин Ю.Н., Щербина В.И. и др. Случай кистозного пневматоза толстой кишки у ребенка 2 лет 5 месяцев с острым лимфобластным лейкозом. *Детская хирургия*. 2015;19(4): 47–8.
2. Yang L, Zhong X, Yang H, Wu Q, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis associated with etoposide in hematological malignancies: a case report and a literature review. 2022;22(150):2–9.
3. Gianluca G, Federica V, Federica T, et al. Pneumatosis Intestinalis Induced by Anticancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers*. 2022;14(7):1666. doi:10.3390/cancers14071666.
4. Li S, Traubici J, Ethier M, et al. Pneumatosis intestinalis in children with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):343–7. doi: 10.1007/s00520-011-1088-x.

Волосатоклеточный лейкоз в Республике Бурятия. Клинический случай развития множественной миеломы на фоне ремиссии волосатоклеточного лейкоза

*Е. Цибикова, О.Е. Очирова, А.Г. Карпова, Э.Б. Жалсанова, А.Н. Алексеева,
А.А. Хажеева, Е.Ж. Быкова, И.С. Уланова*

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия,
ул. Павлова, д. 12, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Российская Федерация, 670031

+79503812721 elena.cibikova141514@mail.ru

Hairy cell leukemia in the Republic of Buryatia. A rare case of multiple myeloma developed in patients with hairy cell leukemia in remission

E Tsibikova, OE Ochirova, AG Karpova, EB Zhalsanova, AN Alekseeva, AA Khazheeva, EZh Bykova, IS Ulanova

NA Semashko Republican Clinical Hospital, 12, Pavlova ul., Ulan-Ude,
Republic of Buryatia, Russian Federation, 670031

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — редкое хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, в большинстве случаев поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом служат лимфоидные клетки с характерной морфологией (крупные размеры, округлое ядро, выросты цитоплазмы, от которых произошло название заболевания) и с особым фенотипом. Волосатоклеточный

лейкоз составляет примерно 2 % от всех лейкозов взрослых и 8 % от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы.

Цель. Представить эпидемиологические данные по заболеваемости ВКЛ в Республике Бурятия за пери-

од с 2016 по 2022 г., оценить долгосрочные результаты лечения.

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ установлен в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными критериями, которые включают морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипическое исследование методом проточной цитометрии, исследование мутации BRAFV600E. Приведен клинический случай вторичного развития множественной миеломы у пациента с предшествующим ВКЛ.

Результаты и обсуждение. В Республике Бурятия на 2022 г. проживает 982 629 человек. В период с 2015 по 2022 г. в РКБ им. Н.А. Семашко выявлено 10 пациентов с ВКЛ, что составило 2,9 % от всех пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (всего 348 человек), в возрасте от 49 до 74 лет; проходили лечение 10 больных ВКЛ (9 [90 %] мужчин и 1 [10 %] женщина; медиана возраста 63 года; все европеоидной расы).

В 100 % случаев на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде эскалации гемоглобина, уменьшения лейкоцитоза и селезенки в размерах. В 40 % случаев (у 4 больных) проводился второй этап терапии кладрибином как основной этап терапии после предварительного этапа интерфероном- α .

Двум больным была выполнена спленэктомия. В первом случае спленэктомия — в ФГБУ НМИЦ гематологии, г. Москва, после чего диагностирован ВКЛ (Бадерин А.М.). Во втором случае спленэктомия проведена в связи с инфарктом селезенки и развитием клиники острого живота (Бакшеева М.К.).

На август 2022 г. 7 больных продолжают наблюдаться. Срок наблюдения за больными составил от 1 до 135 мес. Зарегистрировано 2 летальных исхода: 1 в связи с прогрессией основного заболевания и 1 в связи с развитием множественной миеломы на фоне ремиссии ВКЛ; один пациент переехал в другой регион.

Приводим наше наблюдение.

Описание клинического наблюдения. У больного Б., 68 лет, в октябре 2016 г. диагностирован ВКЛ. При первичном исследовании в анализе крови: лейкоциты — $3,56 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 76 г/л, эритроциты — $2,44 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 65×10^9 /л, 74 % «ворсинчатых» лимфоцита в мазке периферической крови. При объективном осмотре: подмышечная лимфаденопатия до 2,0 см, спленомегалия (площадь селезенки 68,9 см²). В миелограмме лимфоциты составляли 76 %. Иммунофенотипическое исследование выявило моноклональную популяцию В-лимфоцитов, не менее 67 % от всех событий — лимфоциты с высоким уровнем экспрессии CD45, из них CD19 — 47 %, CD25-активированные Т- и В-лимфоциты —

88 %, иммунофенотип CD19+CD20+CD23-CD5-CD10+CD11c+CD200+FMc7+CD103+Lair+. В биоптате костного мозга выявлялась «рыхлая» лимфоидная инфильтрация. Была начата терапия интерфероном- α по 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

В декабре 2016 г., спустя 2 мес. от начала специфической терапии, в связи с нарастающей лейкопенией ($2,9 \times 10^9$ /л) дозы интерферона были редуцированы до 1 млн МЕ 3 раза в неделю. В марте 2017 г. в связи с сохраняющейся лейкопенией на фоне лечения редуцированными дозами интерферона терапия приостановлена. В анализах крови: лейкоциты — $2,79 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — $4,25 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 114×10^9 /л, лимфоциты — 41 %.

В октябре 2017 г. в гематологическом отделении РКБ им. Н. А. Семашко проведен второй этап лечения — терапия кладрибином (9 мг) № 1, которая осложнилась постцитостатической миелодепрессией. Спустя 2 мес. по данным анализов крови достигнута полная ремиссия.

В августе 2018 г. зарегистрирована анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 118 г/л), ускорение СОЭ до 45 мм/ч, в биохимическом анализе крови общий белок 86,2 г/л (норма 64–83 г/л). В гемограмме от сентября 2018 г. картина гипохромной анемии. На УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия (площадь селезенки 78,1 см²).

В ноябре 2018 г. в связи с нарастающим уровнем общего белка сыворотки (до 93,8 г/л), анемии (гемоглобин до 104 г/л), СОЭ (до 58 мм/ч) пациент дообследован. Обнаружен моноклональный белок в сыворотке крови. В миелограмме от 30.11.2018 г. — на фоне нормальной клеточности пунктата гранулоцитопоз и лимфопоз без особенностей. Мегакариоциты с сохранной функциональной способностью. По результатам трепанобиопсии: трепан достаточный для морфологической оценки, трехростковый, нормоклеточный. Гранулоцитарный росток представлен элементами созревающего и промежуточного пулов в равном соотношении. CD3+, CD20+, CD138+ слабовыраженная диффузная плазмоклеточная инфильтрация, CD 38+. При МРТ очагов остеодеструкций не выявлено. CRAB-синдром отсутствовал. На основании гиперпротеинемии, секреции парапротеина IgG к 31,4 г/л, иммуногистохимического исследования с наличием плазматической инфильтрации установлен диагноз второго гематологического заболевания — миеломной болезни, II стадия по Durie/Salmon.

С января 2019 г. начата специфическая терапия. Первый курс полихимиотерапии (ПХТ) по программе VMP осложнился развитием первичного инфекционного эндокардита с поражением митрального клапана. Остальные курсы перенес удовлетворительно. Всего проведено 3 курса химиотерапии по программе VMP, 1 курс VCD. Достигнут полный ответ:

белок — 67 г/л, секреция IgG не определяется, гемограмма в норме, в миелограмме отсутствие плазмноклеточной инфильтрации.

В октябре 2019 г. поступил в гематологическое отделение РКБ им Н. А. Семашко для проведения очередного курса ПХТ. Госпитализация осложнилась развитием полисегментарной пневмонии, левостороннего гидроторакса, правостороннего гемоторакса, тромбозом легочной артерии, тромбозом сосудов нижней конечности, которые привели к летальному исходу больного.

Волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома — зрелые В-клеточные новообразования, и их сопутствующее развитие у одного больного встречается крайне редко, хотя и ранее документировано несколько случаев.

Заключение. Волосатоклеточным лейкозом в Республике Бурятия, по статистике, действительно чаще болеют мужчины пожилого возраста. Течение болезни может варьировать от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с симптомной цитопенией. Терапия интерфероном- α позволила получить в 90 % случаев полные ремис-

сии. Использование кладрибина улучшило результаты лечения ВКЛ и кардинально изменило течение заболевания, вернув к полноценной жизни больных. Кладрибин применялся в лечении у 4 пациентов, что привело к достижению 100 % полных ремиссий. Во всех случаях имелась гематологическая токсичность, проявляющаяся глубокой и длительной нейтропенией.

Волосатоклеточный лейкоз — редкое заболевание, длительных наблюдений за достаточно большой группой больных в Республике Бурятия нет. Наш опыт лечения данной группы пациентов продемонстрировал хороший ответ и длительные ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 363–84.
2. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности течения, современная тактика терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
3. Волкова М.А. Волосатоклеточный лейкоз. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей, 2-е изд. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 819–34.
4. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2009;2(2):111–20.

Опыт диагностики и лечения миелопролиферативного заболевания с эозинофилией, ассоциированного с реанжировкой гена *PDGFRA*

Т.Л. Егорова¹, А.А. Ваценко²

¹ГБУ Ростовской области «Клинико-диагностический центр “Здоровье”», Днепроvский пер., 122/1, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344065

²ГБУ Ростовской области «Городская больница № 7», ул. Профсоюзная, д. 49/52, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344004

+79604498987

a.vatsenko@yandex.ru

The experience in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disease with eosinophilia associated with the rearrangements of the *PDGFRA* gene.

TL Egorova¹, AA Vatsenko²

¹ Consulting and diagnostic center «Zdorovie», Dneprovsky per., 122/1, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344065

² Municipal hospital No. 7, 49/52, Profsousnaya ul., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344004

Введение. Изменения в гемограмме в виде увеличения уровня эозинофилов не каждый день встречаются в практике врача-гематолога. Однако каждый такой случай служит поводом для тщательного обследования пациента. Эозинофилией называют состояние, при котором абсолютное количество эозинофилов в периферической крови составляет более $0,6 \times 10^9$ /л. Абсолютное количество эозинофилов

в периферической крови более $1,5 \times 10^9$ /л называют гиперэозинофилией. Повышение уровня эозинофилов может быть как вследствие клонального процесса, так и реактивным. К реактивным процессам будут относиться не только паразитарные инфекции, аллергические и аутоиммунные заболевания, лекарственно-индуцированные эозинофилии, но и злокачественные новообразования. К последним

относятся солидные опухоли, лимфома Ходжкина, некоторые Т- и В-клеточные лимфомы.

Клональные эозинофилии встречаются при миелоидных новообразованиях. Миелоидные и лимфоидные новообразования с эозинофилией и реаранжировками генов *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1* были признаны отдельной категорией в классификации ВОЗ 2008 г. Общими чертами этих новообразований являются сверхэкспрессия аберрантной тирозинкиназы в результате слияния генов или, в более редких случаях, мутаций. Реаранжировка *PDGFRA*, протекающая чаще с *FIP1L1*, — наиболее распространенная генетическая поломка при этих заболеваниях. По данным статистического анализа, проведенного в западных странах, 10–20 % пациентов с необъяснимой эозинофилией имеют данную мутацию. Симптомы, связанные с активацией эозинофилов, варьибельны, клинические проявления могут включать кожную сыпь, поражение легких, желудочно-кишечного тракта и/или сердца. Почти все пациенты со слиянием *FIP1L1-PDGFRB* чувствительны к ингибиторам тирозинкиназы, таким как иматиниб. В работе приводится опыт диагностики и лечения пациента с данным заболеванием.

Описание клинического наблюдения. Пациент Г., 52 года, был направлен к гематологу в апреле 2022 г. в связи с изменениями в анализах крови. При осмотре пациент предъявлял жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр, которые сохранялись на протяжении 2 мес. В связи с данными жалобами пациент обследовался в поликлинике по месту жительства. В общем анализе крови (ОАК) была выявлена абсолютная эозинофилия, по поводу чего мужчина был направлен к гематологу.

ОАК от 12.04.2022 г.: лейкоциты — $19,68 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 66 %, нейтрофилы — 12 %, базофилы — 1 %, лимфоциты — 14 %, моноциты — 7 %, гемоглобин — 88 г/л, MCV — 94,5 фл, MCH — 28,5 пг, MCHC — 301 г/л. Эозинофилы в абсолютном количестве — $12,99 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $167 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 29 мм/ч. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) от 12.04.2022 г. — 323 ЕД/л, С-реактивный белок (СРБ) от 12.04.2022 г. — 135 мг/л, витамин B_{12} > 4427 пмоль/л. Амбулаторно пациенту проведена стерильная пункция.

Миелограмма от 26.04.2022 г.: эозинофилы — 34,8 % (1–5 %), бласты — 0,6 %, лимфоциты — 4,80 % (4,3–13,7 %), моноциты — 2,2 % (0,7–3,1 %).

УЗИ органов брюшной полости от 22.04.2022 г.: печень 154 × 59 × 89 мм; селезенка 169 × 73 мм.

Рентген органов грудной клетки от 25.04.2022 г. — заключение: легочные поля прозрачны, без очаговых и инфильтративных изменений.

ЭхоКГ от 28.04.2022 г.: гипертрофии миокарда и расширения камер сердца не выявлено. Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов.

Заподозрена клональная эозинофилия, для подтверждения природы которой проведено молекулярно-генетическое исследование. Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) костного мозга от 28.04.2022 г.: выявлена перестройка *FIP1L1-PDGFRB* в 45 %.

На основании проведенного дообследования установлен диагноз «хроническое миелопролиферативное заболевание с эозинофилией, ассоциированное с *PDGFRA*». С мая 2022 г. получает иматиниб в дозе 100 мг 1 раз/сут.

На фоне проводимой терапии мужчина отмечал положительную динамику в виде уменьшения слабости, одышки, нормализации температуры тела. При динамическом обследовании:

ОАК от 11.2022 г.: лейкоциты — $7,39 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 3,8 %, нейтрофилы — 58,9 %, базофилы — 0,3 %, лимфоциты — 28,6 %, моноциты — 8,4 %, гемоглобин — 143 г/л, тромбоциты — $266 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 12 мм/ч.

В биохимическом анализе от 11.2022 г. — без патологии. Уровень ЛДГ составил 168 ЕД/л, уровень витамина B_{12} — 256 пмоль/л. По данным УЗИ также наблюдалось уменьшение размеров селезенки (по данным УЗИ от 11.2022 г. — 120×46 мм).

Миелограмма от 12.2022 г.: бласты — 1,0 %, эозинофилы — 1,60 %. По данным молекулярно-генетического исследования от 12.2022 г. признаков хромосомных aberrаций с вовлечением региона 4q12 (*FIP111/CHIC2/PDGFRB*) не обнаружено.

В настоящее время состояние пациента остается относительно удовлетворительным. Жалоб на самочувствие не предъявляет, ведет полноценный образ жизни. Клиническое наблюдение за ним продолжается.

Заключение. Представленный случай демонстрирует клинико-гематологическую манифестацию клонального гиперэозинофильного синдрома с перестройкой *FIP1L1-PDGFRB*, подчеркивает значение детального молекулярного обследования больных.

Ключевые слова: эозинофилия, гиперэозинофилия, ген *PDGFRA*, миелопролиферативное заболевание с эозинофилией.

Клиническое течение острого миелоидного лейкоза у больной с мутациями *SRSF2* и *IDH2*, идентифицированными с помощью высокопроизводительного секвенирования

**А.В. Виноградов¹, Д.В. Ласточкина^{2,3}, И.В. Анисимова¹,
Ю.В. Свешникова¹, Т.С. Константинова^{1,3}**

¹ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
ул. Волгоградская, д. 185, Екатеринбург, Российская Федерация, 620102

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

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, Российская Федерация, 620028

+79194389233

vinogradov-av@yandex.ru

Clinical course of acute myeloid leukemia in a patient with *SRSF2* and *IDH2* mutations identified using high throughput sequencing

AV Vinogradov¹, DV Lastochkina^{2,3}, IV Anisimova¹, YuV Sveshnikova¹, TS Konstantinova^{1,3}

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185, Volgogradskaya ul.,
Ekaterinburg, Russian Federation, 620102

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³ Ural State Medical University, Yekaterinburg

Введение. На сегодняшний день появляется все больше данных о значимости генетических изменений в диагностике и терапии острого миелоидного лейкоза. Прогноз и течение заболевания во многом определяется наличием специфических аберраций, обуславливающих рефрактерно-резистентное течение, ранние рецидивы, отсутствие ремиссии [1]. В таких условиях методом выбора терапии служит аллогенная трансплантация стволовых клеток и применение таргетных лекарственных препаратов [2].

Цель. Анализ клинического случая острого миелоидного лейкоза с использованием генодиагностики методом высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы. Проанализированы пробы периферической крови и костного мозга пациентки К., 58 лет, с диагнозом «острый миелоидный лейкоз». Диагноз установлен на основании данных клинического, цитологического, цитогенетического, иммунофенотипического, молекулярно-генетического исследований. Заболевание дебютировало при верифицированной инфекции COVID-19. Клинически наблюдалась лихорадка до 38,0 °С, сухой кашель. В общем анализе крови (ОАК) анемия, лейкопения, бластемия 41 %. В костном мозге уровень бластов составлял 68 %. Иммунофенотип опухолевых клеток был представлен CD11a, CD13, CD15, CD22, CD33,

CD34, CD45, CD117, CD123, HLA-DR, MPO. Цитогенетически выявлен кариотип: 48XX, +11, +mar [3] / 46XX [8]. С использованием полимеразной цепной реакции были получены отрицательные результаты по обнаружению химерных генов BCR-ABL, PML-RARa, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, MLL-MLLT3. Методом высокопроизводительного секвенирования ДНК выявлены аминокислотные замены с.284C>G в гене *SRSF2* и с.419G>A в гене *IDH2*, имеющие прогностическую значимость, по данным литературы [3, 4].

Результаты. С учетом неблагоприятного прогноза проведено 2 курса индукции-консолидации ремиссии по схеме «7+3» с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимого сиблинга. При подготовке использовался режим кондиционирования treo+flu. На +22-е сутки к терапии добавлен руксолитиниб, с учетом верифицированной инфекции COVID-19, с положительным эффектом. Через 6 мес. диагностирована гипофункция трансплантата на фоне 100 % донорского химеризма, проведено две трансфузии донорских лейкоцитов. Через 13 мес. констатирован I ранний костномозговой рецидив на фоне убывающего донорского химеризма, начата таргетная терапия по схеме: азациитидин + венетоклакс. После первого курса констатирована II ремиссия с неполным восстановлением показателей периферической крови. Всего проведено 5 курсов с трансфузией до-

норских лейкоцитов после 2-го и 3-го курсов. Однако уже через 3 мес. после достижения второй ремиссии повторно выявлена гипофункция трансплантата с последующим развитием 2-го рецидива. Выполнено 2 курса по схеме: венетоклак + МДЦ-10 без эффекта (в контрольной миелограмме 27 % бластов). С учетом этого проведен курс химиотерапии по схеме: цитарабин + этопозид — с отсутствием восстановления кроветворения на +20-е сутки. В качестве терапии спасения проведена родственная гаплогенетическая трансплантация стволовых кроветворных клеток от сына. При подготовке использовался режим кондиционирования RIC. С +6-х суток начата иммуносупрессивная терапия руксолитинибом. В посттрансплантационном периоде отмечены явления мукозита, энтеропатии, двусторонней пневмонии, по поводу чего проводилась комплексная противомикробная терапия. На +17-е сутки диагностирована инфекция COVID-19. На фоне отсутствия признаков восстановления кроветворения, инфекционных осложнений, отрицательной динамики синдрома полиорганной недостаточности на +18-е сутки пациентка скончалась. Общая продолжительность наблюдения составила 30 мес.

Заключение. Современная диагностика острых миелоидных лейкозов позволяет персонифицировать тактику терапии и подбор схем лечения в зависимости от генетического профиля пациента, определяющего его индивидуальный прогноз и выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов А.В., Изотов Д.В., Резайкин А.В. и др. Молекулярно-генетический анализ мутаций в гене *c-Kit* у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастном аспекте. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(3):315–19. [Vinogradov AV, Izotov DV, Rezaikin AV, et al. Molecular genetic analysis of c-Kit gene mutations in acute myeloid leukemia in the age aspect. Medical news of North Caucasus. 2020;15(3):315–19. (In Russ.)].
2. Виноградов А.В., Изотов Д.В., Резайкин А.В. и др. Опыт генодиагностики и лечения острого миеломонобластного лейкоза у больной молодого возраста с применением двойной гаплогенетической трансплантации костного мозга. Гены и клетки. 2020;15(4):70–4. doi: 10.23868/202012012. [Vinogradov AV, Izotov DV, Rezaikin AV, et al. Genetic diagnostics and treatment of young adult acute myelomonoblastic leukemia patient using double haploidentical bone marrow transplantation. Genes and Cells. 2020;15(4):70–4. doi: 10.23868/202012012. (In Russ.)].
3. Lin J, Yang J, Wen XM, et al. Detection of SRSF2-P95 mutation by high-resolution melting curve analysis and its effect on prognosis in myelodysplastic syndrome. PLoS One. 2014;9(12):e115693. doi: 10.1371/journal.pone.0115693.
4. Wouters BJ. Hitting the target in IDH2 mutant AML. Blood. 2017;130(6):693–94. doi: 10.1182/blood-2017-06-790394.

Клинический случай лечения пациента с рефрактерным течением пролимфоцитарного лейкоза

А.Н. Винокурова, Т.И. Ксензова, Е.В. Аникина, О.В. Красноусова

ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», ул. Котовского, д. 55, Тюмень, Российская Федерация, 625023

+79123914788

nasty94_09@mail.ru

Clinical case of treatment of a patient with refractory course of prolymphocytic leukemia

AN Vinokurova, TI Ksenzova, EV Anikina, OV Krasnousova

Regional Clinical Hospital № 1, 55, Kotovskogo ul., Tyumen, Russian Federation, 625023

Введение. Пролимфоцитарный лейкоз (ПЛЛ) — очень редкое заболевание, менее 1 % от всех лимфопротеративных опухолей, характеризующееся быстропрогрессирующим течением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии. Клинически у пациентов наблюдается нарастающий лейкоцитоз, спленомегалия, В-симптомы. Диагноз верифицируется при выявлении более 55 % пролимфоцитов в костном мозге, экспрессии В-клеточных антигенов. Характерна яркая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов при частом отсутствии CD23. Заболевание носит высокоагрессивный характер и имеет неблагоприятный прогноз.

Клинических рекомендаций по терапии ПЛЛ нет, поэтому стратегия терапии основана на протоколах лечения В-клеточных лейкозов. По литературным данным, в качестве первой линии используют химиотерапию на основе ритуксимаба, который обладает высокой активностью в отношении В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза [1, 2]. При наличии мутации *TP53*, учитывая первичную резистентность к аналогам пуринов, алкилирующим цитостатическим препаратам, проводят терапию алемтузумабом (моноклональное тело к CD52) и ибрутинибом. В условиях рецидива с мутацией *TP53* свою эффективность показали иделасиб и ибрутиниб [3–5]. К новым те-

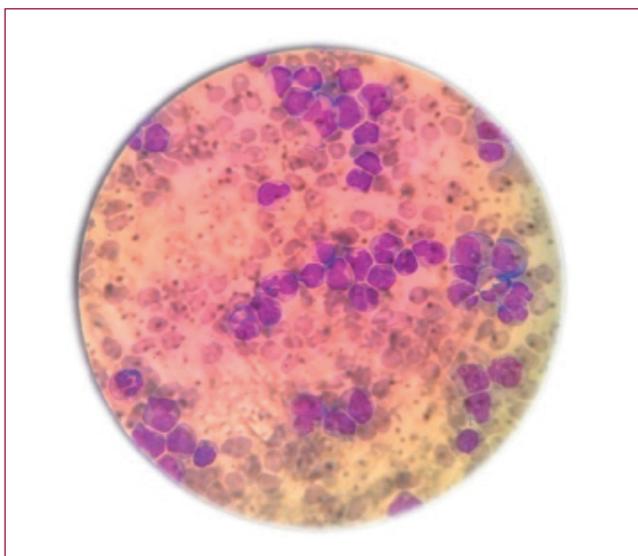


Рис. 1. Миелограмма больного

Таким образом, верифицирован хронический В-клеточный ПЛЛ, высокая группа риска.

Старт противоопухолевой терапии по протоколу острых лейкозов ALL 2009, профазы с преднизолоном 60 мг/м². Терапия проведена до 15-го дня индукции. В динамике отмечен прогрессирующий рост лейкоцитов до 800 тыс. Выполнена смена терапии на дексаметазон в дозе 10 мг/м² в сочетании с эндоксаном. На фоне лечения — без лабораторной динамики, сохранялся гиперлейкоцитоз, трансфузионнозависимый анемический синдром, тромбоцитопения. Принято решение о смене специфической терапии на СНОР-подобные режимы, проведен 1 курс СНОР, 1 курс СНОЕР, 1 курс R-СЕРР. Эффект незначительный и кратковременный, в динамике прогрессировал пролиферативный синдром, сохранялся гиперлейкоцитоз с тенденцией к росту числа лейкоцитов.

рапевтическим опциям относится специфический ингибитор белка Bcl-2 — венетоклак.

Описание клинического наблюдения. Мужчина, 48 лет, дебют заболевания в 03.2022 г., госпитализирован в отделение гематологии с жалобами на слабость, потливость, фебрильную лихорадку, выраженный болевой синдром в левом подреберье, снижение массы тела. Выявлен гиперлейкоцитоз до 622,0 тыс. с абсолютным лимфоцитозом. Объективно: гепатоспленомегалия (печень +10 см, селезенка +20 см), генерализованная лимфаденопатия. Миелограмма (рис. 1): пролимфоциты 69,2 %. Проточная цитометрия костного мозга (рис. 2): моноклональная В-клеточная популяция до 91,0 % от общего количества лимфоцитов с фенотипом: CD19+ CD5+ CD22+ CD20+ CD23+ CD200+ CD43+ CD27+ CD79b+ CD11c+ CD38+ CD34- CD10-, с экспрессией легких цепей иммуноглобулинов к-типа.

Дальнейшая химиотерапия в режиме R-VAC. Впервые получено снижение уровня лейкоцитов до 66 тыс., анемия и тромбоцитопения вне показаний к заместительной терапии. Пациент консультирован по линии телемедицинской консультации с ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России. Рекомендован переход на таргетную терапию ингибитором Bcl-2 венетоклак в сочетании с ритуксимабом. Терапия R-Ven начата в 07.2022 г. на фоне сохраняющейся гепатоспленомегалии, лейкоцитоза до 30 тыс. Синдрома лизиса опухоли не задокументировано. Продолжительность терапии составила в настоящее время 7 мес. В динамике полностью купирован пролиферативный и интоксикационный синдромы (рис. 3). По данным миелограммы (рис. 4) и проточной цитометрии (рис. 5) констатирована МОБ-негативная ремиссия.

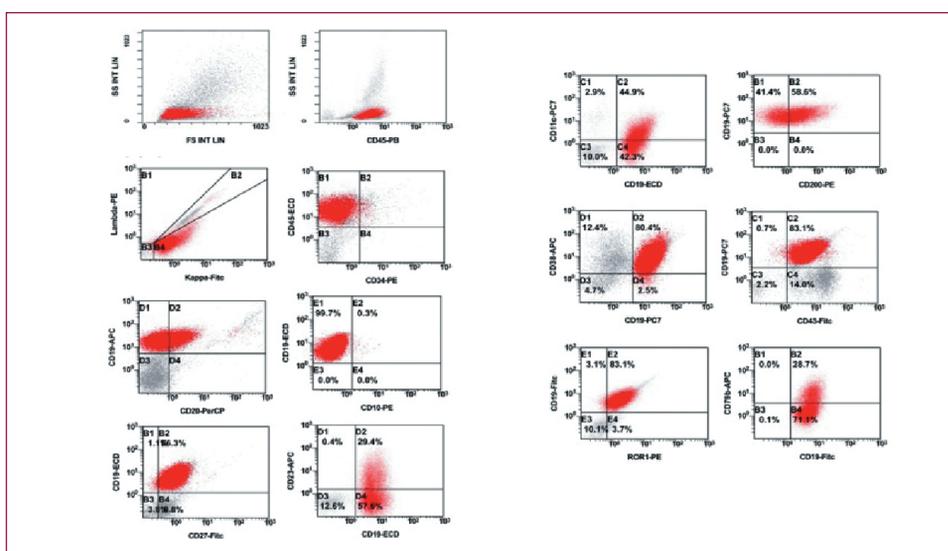


Рис. 2. Проточная цитометрия костного мозга больного

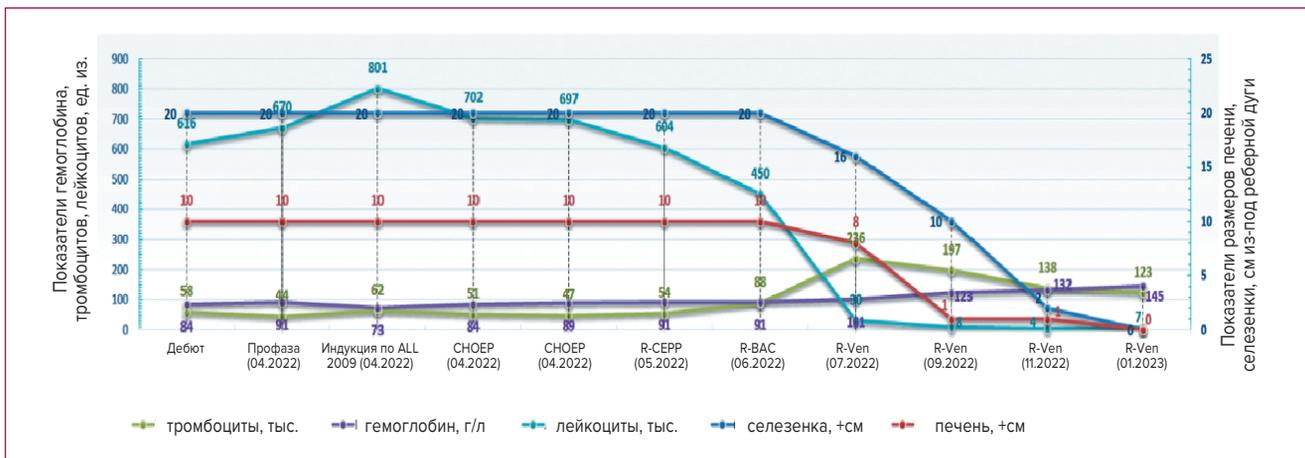


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей, размеров селезенки и печени

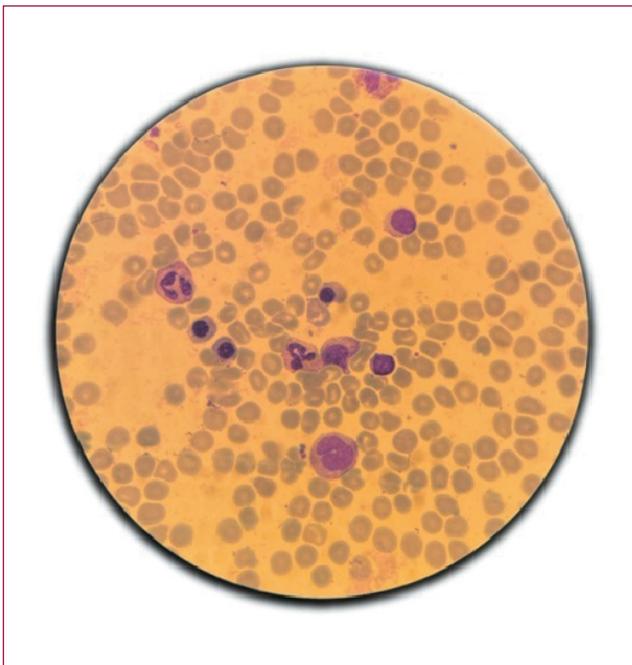


Рис. 4. Морфологические особенности клеток крови

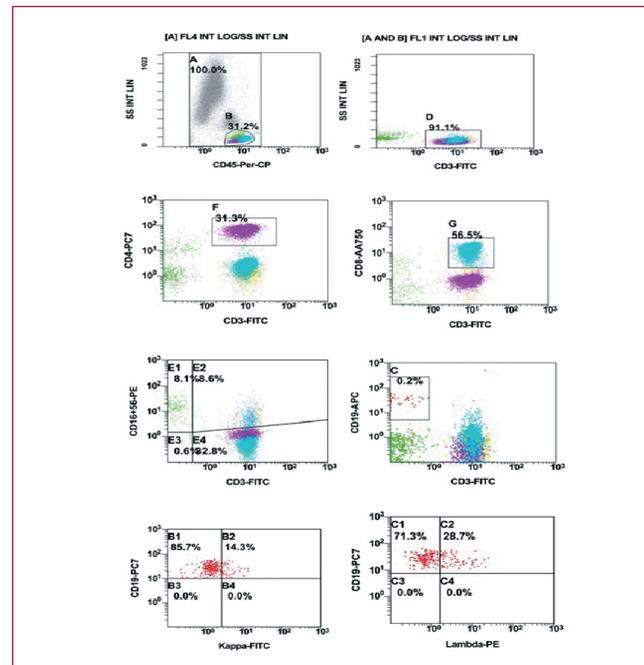


Рис. 5. Иммунофенотипическая характеристика опухолевой популяции

Заключение. Венетоклак в комбинации с ритуксимабом демонстрирует высокую эффективность при лечении ПЛЛ у пациента высокой группы риска. Данная комбинация характеризуется удовлетворительной переносимостью, низкой токсичностью, быстрым противоопухолевым ответом. В результате выбранной тактики лечения у пациента достигнута МОБ-негативная ремиссия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab(BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2445–9.
2. Chow KU, Kim SZ, von Neuhoff N, et al. Clinical efficacy of immunochemotherapy with fludarabine, epirubicin and rituximab in the

treatment for chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2011;87:426–33.

3. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2015;100(12):1495–1507.
4. Eyre TA, Fox CP, Boden A, et al. Idelalisib-rituximab induces durable remissions in TP53 disrupted B-PLL but results in significant toxicity: updated results of the UK-wide compassionate use programme. *Br J Haematol*. 2019;184(4):667–71.
5. Gordon MJ, Raess PW, Young K, et al. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2017;179:501–03.
6. Patil N, Went RG. Venetoclax is an option in B-cell prolymphocytic leukaemia following progression on B-cell receptor pathway inhibitors. *Br J Haematol*. 2019;186(4):e80–e82.
7. Siddiqui MT, Price A, Ferrajoli A, Borthakur G. Sustained MRD negative remission in del17p and TP53 mutated B cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib and venetoclax. *Leukemia Research Reports*. 2021;16:100266
8. Chen LY, Eyre TA. Venetoclax induces deep and durable minimal residual disease-negative remission in high-risk TP53 disrupted B-prolymphocytic leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2022; 109(5):590–592.

Опыт терапии рецидивирующей формы хронического лимфолейкоза с *del(13q14)* и *del(17p13)* с применением ибрутиниба и аллогенной неродственной HLA-совместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

О.Э. Вязникова, Н.А. Зорина, Н.В. Минаева, Е.С. Фокина, О.Р. Лагунова, Е.С. Осипова

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

+79127311360

chempiolya@yandex.com

Therapy of relapsed chronic lympholeukemia with *del(13q14)* and *del(17p13)* with ibrutinib and subsequent allogenic unrelated HLA-compatible hematopoietic stem cell transplantation

OE Vyaznikova, NA Zorina, NV Minaeva, ES Fokina, OR Lagunova, ES Osipova

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology,
72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях. Хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) представляют собой различные проявления одного и того же заболевания, что унифицирует подходы к проводимой терапии. Клетки ХЛЛ и ЛМЛ экспрессируют В-клеточные антигенные рецепторы [1]. Воздействие на сигнальный путь рецептора В-клеток посредством ингибирования тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) эффективно для лечения ХЛЛ и других В-клеточных лимфом. Применение ИТКБ привело к беспрецедентному улучшению результатов при ХЛЛ, в частности, для подгрупп высокого риска с аберрацией *TP53* и немутированным геном варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (*IGHV*) [2]. Молодым пациентам с верифицированным ХЛЛ либо ЛМЛ без значимой коморбидности из группы высокого риска при достижении ответа на терапию ИТКБ (ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб) и ингибиторами bcl-2 (венетоклакс) рекомендовано рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в качестве консолидации [3].

Цель. Оценить эффективность таргетной терапии и аллоТГСК у пациента с рецидивирующим течением ХЛЛ с *del17p* в стадии С.

Описание клинического наблюдения. Пациент П., 41 год. Диагноз «лимфома из малых лимфоцитов, IVA стадия, с поражением всех групп периферических лимфоузлов, медиастинальных лимфоузлов,

забрюшинного пространства, печени, селезенки, костного мозга» установлен в феврале 2014 г. Проведено 6 СНОР-подобных курсов в качестве первой линии химиотерапии. Достигнут полный ответ. С июля 2014 до мая 2016 г. пациент получал поддерживающую терапию ритуксимабом. В мае 2016 г. выявлен рецидив заболевания. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости обнаружено увеличение размеров забрюшинных лимфоузлов. Проведено 6 курсов R-FC без эффекта. Далее, в связи с выявлением вирусного гепатита В, химиотерапию не получал, проводилась противовирусная терапия ламивудином. В марте 2018 г. в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России при обследовании отмечен лейкоцитоз $40 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз 98 % в периферической крови, анемия 74 г/л, тромбоцитопения $27 \times 10^9/\text{л}$, 99 % лимфоидных элементов в миелограмме. По данным проточной цитометрии костного мозга — 99 % зрелых лимфоидных элементов с иммунофенотипом, соответствующим ХЛЛ. При флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) костного мозга выявлены *del(13q14)* в 44 % и *del(17p13)* в 22 % проанализированных интерфазных ядер клеток. На сканах КТ визуализировалась лимфаденопатия средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза, увеличение надключичных и подключичных лимфоузлов, спленомегалия, гепатомегалия. Установлен диагноз ХЛЛ, стадия С. Учитывая резистентное течение заболевания, молодой возраст пациента, наличие неблагоприятных генетических аномалий, проводилась терапия ибрутинибом 420 мг/сут в течение 12 мес. с достижением частичного ответа. По данным КТ в феврале 2019 г. отмечалось уменьшение опухолевой массы на 50 %. При исследовании периферической крови методом поли-

меразной цепной реакции (ПЦР) от 25.02.19 г. выявлялось $2,5 \times 10^4$ МЕ/мл копий ДНК вируса гепатита В. Пациент выполнял рекомендации инфекциониста: прием тенофовира 300 мг/сут. Аллогенная неродственная HLA-совместимая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (10/10) выполнена 05.03.2019 г. В качестве кондиционирования применялись флударабин 30 мг/м²/сут (-4, -3, -2-е сутки), бендамустин 130 мг/м²/сут (-4, -3, -2-е сутки), начало режима кондиционирования с 01.03.2019 г. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась такролимусом 0,03 мг/кг/сут в/в с -1-го до +100-го дня, метотрексат по схеме в +1, +3, +6-е дни. На +28-е сутки посттрансплантационного периода в миелограмме выявлялось 62,6 % лимфоидных элементов, тени Гумпрехта, сохранялся смешанный химеризм. При FISH-исследовании костного мозга определялись del13q 14 % и del17p 18 %. По КТ органов брюшной полости в парапанкреатической области визуализировался конгломерат лимфатических узлов размером 85 × 27 × 23 мм, парааортальные лимфатические узлы размером 38 × 17 × 115 мм, парааортальные лимфоузлы слева — 31 × 29 × 65 мм. Учитывая неполный ответ на терапию ибрутинибом до аллоТГСК, наличие делеции 17p, сохранение частичной ремиссии при смешанном химеризме после аллоТГСК, пациенту была назначена терапия венетоклаксом 400 мг/сут ежедневно с +50-х сут. На фоне приема венетоклакса появились симптомы хронической РТПХ кожи III степени. С +102-х суток венетоклаксом был заменен на ибрутиниб с целью лечения хронической РТПХ кожи III степени и контроля основного заболевания. На фоне терапии ибрутинибом отмечено разрешение кожной РТПХ. Продолжался прием ибрутиниба 420 мг/сут. По результатам рестадирирования от 14.08.2019 г. на +163-е сутки достигнута молекулярная ремиссия. По данным миелограммы и при исследовании методом проточной

цитометрии костного мозга сохраняется ремиссия заболевания. С ноября 2020 г. по настоящее время сохраняется полный донорский химеризм. По КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 29.09.2022 г. увеличенные лимфатические узлы на уровне сканирования не визуализируются. По данным проточной цитометрии костного мозга от 08.11.2022 г. остаточная популяция клеток с иммунофенотипом ХЛЛ составила 0 %. Ибрутиниб отменен с ноября 2022 г. на основании результата МОБ-негативности. При ПЦР-исследовании периферической крови от 07.09.2022 г. копии ДНК вируса гепатита В не выявляются, фаза интеграции хронического вирусного гепатита В на фоне противовирусной терапии тенофовиром 300 мг/сут. Продолжается амбулаторное наблюдение пациента.

Заключение. Аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с таргетной иммунотерапией ибрутинибом позволила достичь молекулярной ремиссии заболевания у пациента с ХЛЛ с генетическими аномалиями высокого риска с частичным ответом перед аллоТГСК. Ибрутиниб успешно применен в качестве bridge-терапии, поддерживающего лечения, а также в качестве терапии хронической РТПХ. Стойкая ремиссия заболевания сохраняется более чем 46 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов: клинические рекомендации. 2022 г.
2. Ahn IE, Brown JR. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL. *Front Immunol.* 2021;12:687458. doi: 10.3389/fimmu.2021.687458. ECollection 2021.
3. Kharfan-Dabaja MA, El-Asmar J, Awan FT, et al. Current state of hematopoietic cell transplantation in CLL as smart therapies emerge. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(1):54–66. doi: 10.1016/j.beha.2016.08.001.

Клиническое наблюдение пациента с РОEMS-синдромом

А.Д. Гарифуллин^{1,2}, А.А. Кузяева¹, С.Ю. Линников¹, Е.О. Куневич¹, С.В. Волошин^{1,3}

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

+79816889402

grif-10@yandex.ru

Clinical case of a patient with poems syndrome

AD Garifullin^{1,2}, AA Kuzyaeva¹, SYu Linnikov¹, EO Kunevich¹, SV Voloshin^{1,3}

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

³ Kirov's Military Medical Academy, 6, Lebedev ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

Введение. РОEMS-синдром (Р — полинейропатия, О — органомегалия, Е — эндокринопатия, М — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи) — редко встречающийся полиорганный паранеопластический синдром, связанный с дискразией плазматических клеток, секретирующих парапротеин (более чем в 95 % случаях гаммапатия с легкими λ -цепями иммуноглобулинов G).

Описание клинического наблюдения. Пациент, 38 лет, с мая 2018 г. впервые почувствовал слабость в нижних конечностях, боли в поясничном отделе позвоночника, боль и онемение в стопах, шаткость при походке, эректильную дисфункцию. В сентябре 2018 г. на МРТ выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, грыжи С5–С6, L4–L5. Установлен диагноз: дорсопатия поясничного отдела позвоночника на фоне полисегментарного остеохондроза III степени. Назначенные ЛФК и радоновая ванна были неэффективны.

На основании результатов электронейромиографии в феврале 2019 г. установлен диагноз: подострая аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия с периферическим тетрапарезом. Инициирована терапия метилпреднизолоном, карбамазепином, тиоктовой кислотой, витамином B₁₂; достигнут частичный регресс болевого синдрома в нижних конечностях. Заподозрено поражение периферических нервов вследствие моноклональной гаммапатии.

При обследовании в январе 2020 г. в костном мозге выявлены плазматические клетки (1,2 %) с aberrantным иммунофенотипом CD138+CD38dim+CD45+CD19–CD56–CD27+CD117+CD20–. По данным трепанобиопсии костного мозга определяются зре-

лые плазматические клетки CD138+, большая часть из них CD19+, с рестрикцией λ -цепей. Исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) выявило амплификацию 1q21 в 30 % интерфазных ядер. Обнаружена моноклональная секреция IgG/ λ в количестве 13,9 г/л. Уровень СЛЦ- λ в сыворотке крови составил 172 мг/л, СЛЦ- κ — 31,1 мг/л, соотношение κ/λ — 0,18. Суточная экскреция белка Бенс-Джонса определялась в следовом количестве (без количественного подсчета). В серии анализов выявлен тромбоцитоз до $462 \times 10^9/\text{л}$.

Выполнен поиск отложений амилоида в биоптатах двенадцатиперстной кишки, десне с малой слюнной железой, лимфоузле, а также трепанобиоптате костного мозга. При гистохимическом исследовании с использованием окраски Congo-Red и последующей микроскопией в поляризованном свете депозитов аморфного конгофильного вещества, обладающих эффектом двойного лучепреломления, не обнаружено.

ПоданнымКТ выявлены гепатомегалия (увеличение левой доли до 112×54 мм, правой доли до 185×122 мм), спленомегалия ($140 \times 83 \times 90$ мм), единичный ограниченный участок остеосклероза в теле позвонка Th4, лимфаденопатия аксиллярных, внутригрудных, абдоминальных, забрюшинных, подвздошных и паховых лимфатических узлов (без указания размеров); определяются полостные отеки (жидкость в плевральных полостях, полости перикарда и аортальном завороте, брюшной полости и полости малого таза). Признаков очагово-деструктивного процесса в костях зоны сканирования не обнаружено.

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) резко повышен до 1020 пг/мл (при норме 10,0–62,5).

Исследование гормонального фона выявило эндокринопатию: глобулин, связывающий половой гормон, — 72,1 нмоль/л (при норме 16,2–68,5 нмоль/л), пролактин — 531,5 мМЕ/л (при норме 73–407 мМЕ/л), фолликулостимулирующий гормон — 16,52 МЕ/л (при норме 0,95–11,95 МЕ/л), эстрадиол — 236 пмоль/л (норма 40–162 пмоль/л), индекс свободных андрогенов (FAI) 23,0 % (норма 24,5–113,3 %).

Врачом-офтальмологом обнаружены застойные явления диска зрительного нерва.

Диагноз РОEMS-синдрома устанавливается на основании 2 больших основных, 1 большого дополнительного и 1 малого критериев.

Большие критерии (основные): моноклональная секреция IgG/λ и VJ-λ, демиелинизирующая полинейропатия.

Большие критерии (дополнительные): наличие очагов остеосклероза, повышение уровня VEGF, болезнь Кастлемана.

Малые критерии: органомегалия, гормональные нарушения, характерные кожные изменения, застойный диск зрительного нерва, полостные отеки, тромбоцитоз.

На основании критериев установлен диагноз «РОEMS-синдром с секрецией IgG/λ, VJ/λ». С 21 января 2020 г. инициирована первая линия терапии: MD (мелфалан, дексаметазон), проведен 1 цикл на фоне лечебного плазмафереза. В связи с отсутствием клинического улучшения принято решение об изменении программы терапии на Rd (леналидомид, дексаметазон). Всего проведено 4 курса терапии в связи с перебоями в лекарственном обеспечении, пандемией COVID-19-инфекции, перенесенной двусторонней пневмонией, ассоциированной с SarsCOV-2. На фоне терапии наблюдалось достижение минимального эффекта в виде снижения интенсивности проявлений нейропатии.

С октября 2021 г. пациент отмечал постепенное ухудшение состояния, увеличение размеров живота, появление диареи. При обращении за медицинской помощью в апреле 2022 г. на УЗИ органов брюшной полости и малого таза визуализируется значительное количество свободной жидкости (до 5–6 литров). Признаки цирроза печени. На эластометрии печени обнаружен фиброз печени F3 по шкале METAVIR.

Пациент направлен на обследование в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. При осмотре в конце апреля 2022 г. пациент предъявлял жалобы на общую слабость, боли в стопах, в голеностопных суставах, мышечную слабость в верхних конечностях, онемение пальцев кистей и стоп, парестезии в виде ползания мурашек, чувство жжения в стопах, шаткость походки, ходьбу с опорой на трость, похолодание дистальных отделов конечностей (стопы, нижняя $\frac{1}{3}$ голени, кисти), увеличение размеров живота (в связи с асцитом), чувство давления на органы брюшной полости, одышку (подъем по лестнице бо-

лее одного пролета), сердцебиение (тахикардия до 120 уд./мин), повышение артериального давления до 180/130 мм рт. ст., частый жидкий стул желто-зеленого цвета до 10–15 раз в сутки на протяжении последних 6 мес., жажду, сухость во рту, повышенную потливость без смены нательного белья в течение суток, плохую эрекцию.

ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) всего тела: аденопатия подмышечных и внутригрудных лимфоузлов с низкой степенью накопления 18-ФДГ. Асцит. Небольшой двусторонний плевральный выпот.

В костном мозге определяются плазматические клетки — 7,4 % с aberrантным фенотипом, в сыворотке крови — M-компонент IgG/λ 13,86 г/л. Цитогенетическое исследование костного мозга: кариотип нормальный 46, XY [20]. FISH-исследование клеток костного мозга не выполнялось в связи с низкой клеточностью.

Трепанобиопсия костного мозга: гистологические и иммунофенотипические признаки плазматической миеломы в объеме исследованного материала не обнаружены.

Биопсия лимфатического узла: обнаруженные гистологические изменения и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют ангиофолликулярной гиперплазии (болезни Кастлемана), гиалино-васкулярный вариант.

С 05 мая 2022 г. инициирована вторая линия RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон). Суммарно проведено 3 цикла терапии с достижением купирования ранее описанной симптоматики, асцита, гепатоспленомегалии, диареи; снижением периферической нейропатии до I степени без болевого синдрома.

По данным контрольного обследования в сентябре 2022 г. констатировано достижение частичного ответа (M-протеин — 3,67 г/л, плазматические клетки — 2,8 %, МОБ-положительный статус по иммунофенотипированию).

Учитывая диагноз, возраст, наличие в анамнезе амплификации 1q21, принято решение о проведении консолидации в варианте высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками. Выбран режим мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: гемцитабин + филграстим. Заготовлено $3,6 \times 10^6$ /кг массы тела больного CD34+-клеток. Кондиционирование в стандартных дозах (MEL200). Аутологичная трансплантация некритиооконсервированных гемопоэтических стволовых клеток выполнена 15.10.2022 г.

Контрольное обследование запланировано в феврале 2023 г.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует особенности клинической манифестации и сложности диагностики РОEMS-синдрома. Тщательное обследование позволило полностью охарактеризовать клинические проявления этой редкой патологии.

Мастоцитоз. Через тернии к истине

**Е.О. Деткина, Д.И. Шихбабаева,
М.М. Панкрашкина, А.Л. Неверова, О.Ю. Виноградова**

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5,
Москва, Российская Федерация, 125284

+79850518007

york2300@mail.ru

Mastocytosis. To truth through difficulties

EO Detkina, DI Shihbabaeva, MM Pankrashkina, AL Neverova, OYu Vinogradova

SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

Введение. Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток в одном или нескольких органах. Патогенез связан с возникновением соматических мутаций в генах, участвующих в регуляции активации тучных клеток. Наиболее часто встречается мутация в гене *C-KIT* (точечная мутация 17-го экзона D816V) — она приводит к фосфорилированию тирозинкиназы, трансформации фактор-зависимого роста клеток в фактор-независимый, блокировке апоптоза и быстрой пролиферации тучных клеток, что способствует их накоплению и дальнейшей активации. В результате этого реализуются IgE-зависимые и независимые механизмы, приводящие к высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов, которые, в свою очередь, и обуславливают всю клиническую картину и симптоматику данной нозологии. Распространенность данного заболевания, в соответствии с международными данными, составляет 9 случаев на 100 тыс. населения в год. Таким образом, в Москве должно наблюдаться более тысячи пациентов с мастоцитозом. Однако имеются сведения лишь о нескольких десятках таких больных. Возможно, это связано с тем, что довольно часто мастоцитоз протекает без классической клинической картины и маскируется под различные заболевания гематологической и негематологической природы, в особенности в случаях, протекающих без характерной кожной сыпи. В настоящей работе представлено клиническое наблюдение, при котором неспецифическая клиника с отсутствием кожных проявлений и редкость заболевания препятствовали постановке верного диагноза на протяжении полугода.

Описание клинического наблюдения. Пациент 65 лет в апреле 2021 г. после повторной вакцинации от Covid-19 стал отмечать повышение температуры до 38 °С в вечернее время, выраженную общую слабость и периодические эпизоды падения артериального давления. При обследовании в клиническом

анализе крови: гемоглобин — 130 г/л, тромбоциты — 83×10^9 /л, лейкоциты — $11,6 \times 10^9$, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 67 %, эозинофилы — 11 %, лимфоциты — 13 %, моноциты — 8 %. Ревматоидный фактор — 100, С-реактивный белок — 39. При компьютерной томографии органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено, картина остеосклеротических очагов скелета исследуемого уровня. Пациенту была назначена остеосцинтиграфия: множественные очаги гиперфиксации радиофармпрепарата различной интенсивности, формы и размеров, локализующиеся в костях черепа, ребрах и позвоночнике, длинных трубчатых костях.

За период обследования (3,5 мес.) пациент консультирован различными специалистами: онкологом (исключена онкопатология), инфекционистом (с госпитализацией и эмпирическим лечением микоплазменной инфекции), фтизиатром (исключен саркоидоз), ревматологом (данных за системное заболевание соединительной ткани не получено).

При очередном обращении в поликлинику пациент был направлен на консультацию к гематологу, проведено обследование. По данным исследования дважды полученных трепанобиопатов костного мозга имела место реактивная гранулоцитарная гиперплазия костного мозга, опухолевое заболевание не обнаружено. Иммунохимическое исследование крови и мочи моноклональной секреции не выявило. В миелограмме: бласты — 1,6 %, эозинофилы — 8,8 %, гранулоцитарный росток расширен — 87,8 %, отмечалась выраженная задержка созревания нейтрофилов, эритроцитарный ряд значительно сужен — 5,8 %. При молекулярно-генетическом исследовании *BCR-ABL*, *JAK2*, *CALR*, *MPL* не обнаружены.

В середине сентября 2021 г. больной обратился в Московский городской гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы с ранее указанными жалобами. При обследовании общего анализа крови: гемоглобин — 108 г/л, тромбоциты — 78×10^9 /л, лейкоциты — 16×10^9 /л,

эозинофилы — 11 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 9 %. В биохимическом анализе: щелочная фосфатаза — 310 ед., С-реактивный белок — 51,5. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга выявило нормальный кариотип 46:XY [20]. В миелограмме: бласты — 1,5 %, усиление пролиферации гранулоцитарного роста на фоне нарушения созревания мегакариоцитов. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости было отмечено увеличение селезенки до 117 × 118 × 67 мм. По результатам пересмотра трепанобиоптата костного мозга: морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат системного мастоцитоза. Пациенту было выполнено генетическое исследование, обнаружены мутации *C-KIT D816V*, *SRSF2*, не выявлены мутации в генах *ASXL1*, *EZH2*. Уровень триптазы составил более 200.

На основании полученных данных, спустя полгода обследования у врачей пяти специальностей, пациенту был верифицирован диагноз: агрессивный системный мастоцитоз *C-KIT+*, *SRSF2+* с поражением костного мозга, селезенки и костей, высокий риск по MAPS, MARS. Назначено лечение таргетным препаратом мидостаурин, а также антигистаминными препаратами и аллопуринолом. Уже через месяц терапии клиническая симптоматика улучшилась: отсутствовали эпизоды падения артериального давления, снизилась температура до субфебрильных цифр, наблюдался небольшой прирост уровня гемоглобина и улучшение других гематологических показателей.

К 3 мес. лечения наблюдались нормализация температуры, значительное улучшение лабораторных показателей. К 7 мес. терапии полностью исчезли жалобы и наблюдаемая ранее клиническая симптоматика, уменьшились размеры селезенки, нормализовались показатели клинического и биохимического анализа крови. К году лечения отмечена нормализация всех показателей (размеры селезенки, данные гемограммы), констатировано клиническое улучшение. К настоящему времени (17 мес. терапии) ответ сохраняется, пациент продолжает прием препаратов и регулярно наблюдается у гематолога.

Заключение. Важно помнить о том, что диагноз «мастоцитоз» может маскироваться под целый ряд нозологических форм. В настоящее время доступны методы диагностики этого заболевания, а также современная эффективная таргетная терапия, которая позволяет добиться ремиссии заболевания, увеличить показатели общей выживаемости и значительно улучшить качество жизни пациентов. К сожалению, зачастую диагностика заболевания занимает месяцы, а иногда и годы, т. к. нет настороженности относительно возможного мастоцитоза. В результате пациенты и врачи разных специальностей проходят через тернии путь к верной диагностике и последующему эффективному лечению.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, тучные клетки, диагностика, мидостаурин.

Опыт использования Т-клеток с химерным антигенным рецептором на ранних этапах лечения множественной миеломы. Описание серии клинических случаев

В.С. Дубов, Л.Д. Чанг, С.К. Дубов, Н.Ю. Кошель, А.А. Старцев

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», ул. Русская, д. 55, г. Владивосток, Российская Федерация, 690105

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167

³ Генно-иммунологический медицинский институт, г. Шеньжень, ул. Жуи, д. 22, г. Шэньчжэнь, провинция Гуандун, Китайская Народная Республика, 518172

+79243321996

drvubov@gmail.com

T-cells with a chimeric antigenic receptor at the early stages of multiple myeloma treatment. Description of a series of clinical cases

VS Dubov, LD Chang, SK Dubov, NYu Koshel, AA Startsev

¹ Krai Clinical Hospital No. 2, 55, Russkaya ul., Vladivostok, Russian Federation, 690105

² National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; 4 Novyy Zykovski Proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

³ Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, 22, Zhui str., Shenzhen, People's Republic of China, 518172

Резюме. На сегодняшний день множественная миелома (ММ) считается неизлечимым заболеванием, склонным к рецидивированию. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов, многие пациенты исчерпывают все возможные опции, что диктует поиск новых высокоэффективных вариантов терапии. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T, Chimeric antigen Receptor T cell) — одна из самых многообещающих в области лечения ММ, учитывая ее беспрецедентный ответ в рефрактерной/рецидивирующей популяции. Крайне интересны результаты CAR-T-терапии в ранних линиях лечения ММ. В данных клинических наблюдениях представлен опыт использования интенсивного этапа индукционного лечения с ранним выполнением CAR-T-терапии у трех пациентов.

Введение. Удачной первой попыткой достигнуть наилучших результатов в лечении ММ служит тотальная терапия, предложенная Бартом Барлоги. Она основана на использовании индукционной терапии, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), консолидации и поддерживающей терапии, включающей новые агенты по мере их появления. Несмотря на токсичность проводимого лечения, результаты выглядят достаточно обнадеживающе: в 1997 г. 29 % больных достигли 5-летней выживаемости без прогрессии (ВБП). У пациентов, начавших лечение в 2014 г. или позднее, почти 70 % достигли 5-летней ВБП [1]. Возможной альтернативой интенсивному консолидирующему и посттрансплантационному воздействию служит CAR-T-клеточная терапия, использование которой при рефрактерно-рецидивирующей ММ обеспечивает достижение общего ответа более чем в 80–90 % случаев, с весомой долей строгих полных ответов [2, 3]. Однако, несмотря на множество клинических исследований, опыт использования данного подхода в ранних линиях терапии ограничен.

Описание клинических наблюдений. В 2022–2023 гг. совместно с командой профессора Лунг Жи Чанга, являющейся мировым лидером в разработке персонализированной иммунотерапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором IV поколения, CAR-T-терапия была выполнена 2 пациентам с впервые диагностированной ММ, 1 пациенту с вторичным плазмноклеточным лейкозом.

Первый пациент — мужчина, 42 лет, с диагнозом ММ с секрецией IgA, транслокацией 11:14, плазмцитомой таза. В период с мая по сентябрь пациенту проведена терапия одним курсом VCD, одним курсом VRD, тремя курсами Dara-Krd, достигнут строгий полный ответ с сохранением очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в 6-м, 8-м ребрах слева с SUVmax 5,7 по данным ПЭТ-КТ. По приезду в клинику Китая выполнен аферез лимфоцитов. По данным иммуно-

гистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга выявлены следующие потенциальные мишени: PD-L1, BCMA, CD317, CD19. После трехдневного кондиционирования в режиме флударабин + циклофосфамид в сентябре 2022 г. с интервалом в 14 дней выполнено введение 4SCAR2.0 BSMA ($4,5 \times 10^8$), CD19 ($2,2 \times 10^8$). Побочных эффектов в виде цитокинового шторма, нейротоксичности не наблюдалось. Спустя 7 дней после окончания процедуры пациент выписан из больницы. Поддерживающая терапия ММ не проводится. По состоянию на январь 2023 г. сохраняется строгий полный ответ с достижением ПЭТ-негативности, концентрация CAR-T-клеток в периферической крови составляет 3,16 % для BSMA, 1,7 % для CD19 от общего числа ядродержащих клеток.

Второй пациент — мужчина, 63 лет, с первым рецидивом ММ, протекающей в форме плазмноклеточного лейкоза. Диагноз ММ с секрецией IgA установлен в феврале 2020 г. Остеодеструктивный синдром отсутствовал, по данным флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) клеток костного мозга обнаружены моносомия 13-й и полисомия 5-й, 9-й, 15-й хромосом. С января по сентябрь 2020 г. проведено 5 курсов VCD, выполнена тандемная аутоТГСК по схеме MEL200. Достигнута полная ремиссия ММ. Поддерживающая терапия не проводилась. В сентябре 2021 г. отмечено развитие иммунохимического рецидива. Профиль цитогенетических аномалий остался прежним, остеодеструктивный синдром по-прежнему отсутствовал. В октябре 2022 г. перед началом терапии уровень лактатдегидрогеназы составлял 1258 ед./л, в миелограмме отмечена тотальная метаплазия костного мозга плазматическими клетками в 67,75 %, разной степени зрелости, с признаками накопления белка, преимущественно за счет 2- и 3-ядерных клеток. В гемограмме уровень гемоглобина составлял 97 г/л, тромбоцитов — 135×10^9 /л, лейкоцитов — $3,0 \times 10^9$ /л, плазматические клетки — 26 %. В период с октября по декабрь 2022 г. пациенту проведено 2 курса терапии Dara-Krd, достигнут ПЭТ-негативный строгий полный ответ. По данным иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга выявлены следующие потенциальные мишени: CD317, GD2, BCMA, CD19, BAFF. В январе выполнена инфузия 4SCAR2.0 BSMA, CD317, осложнений не наблюдалось. В феврале запланировано введение третьих CAR-T-клеток, направленных на CD19.

Третий пациент — женщина, 48 лет, с диагнозом ММ, секретирующей IgG, протекающей с компрессионными переломами позвонков, плазмцитомой L5. Цитогенетические аномалии высокого риска методом FISH не выявлены. В период с октября по декабрь 2022 г. пациентке проведено 2 курса VRD, 2 курса Dara-Krd, достигнут строгий полный ПЭТ-негативный ответ. По данным иммуногистохимическо-

го исследования трепанобиоптата костного мозга выявлены следующие потенциальные мишени: PD-L1, BCMA, CD19, BAFF. В январе 2023 г. выполнена инфузия 4SCAR2.0 BCMA, CD19, осложнившаяся синдромом выброса цитокинов I степени.

На момент описания клинических случаев второй и третий пациенты продолжают находиться в больнице Китая.

Заключение. Таким образом, данные клинические наблюдения демонстрируют возможность выполнения CAR-T-терапии на раннем этапе лечения ММ как в первой линии заболевания, так и в рецидиве. Интенсивная терапия на основе современных таргетных препаратов позволяет достичь максимально глубокого ответа перед CAR-T и одновременно сохранить необходимый плацдарм Т-клеток, минуя их деплецию предшествующей химиотерапией. Время от афереза мононуклеаров до создания и введения клеточного продукта во всех трех случаях составляло не более 7 дней. Особенность CAR-T-клеточного продукта IV поколения заключается в наличии в нем нескольких ко-стимулирующих доменов: CD27, CD28, И-15Ra, что обеспечивает не только повышенную цитотоксичность, но и неопределенно длительную циркуляцию в организме реципиента. Интересен тот факт, что молекулярный ландшафт рецидива ММ

в форме плазмноклеточного лейкоза не идентичен 1-му и 3-му случаю, несет в себе маркер CD317, также известный как антиген стромальных клеток костного мозга. Данный маркер сверхэкспрессируется не только на зрелых клетках, но и на стволовых клетках ММ, что четко укладывается в патогенез плазмноклеточного лейкоза [4].

Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами с целью ответа на главный вопрос: возможно ли излечение ММ на современном этапе с использованием новых вариантов терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, тотальная терапия, CAR-T-терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, et al. Curing Multiple Myeloma (MM) with Total Therapy (TT). *Blood*. 2014;124(21):195. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.195.195>.
2. Madduri D, et al. CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020;136: 22–5.
3. Wang B, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy in the relapsed or refractory multiple myeloma with extramedullary disease—a single institution observation in china. *Blood*. 2020;136: 6.
4. Harada T, Ozaki S. Targeted therapy for HM1.24 (CD317) on multiple myeloma cells. *Biomed Res Int*. 2014;2014:965384. doi: [10.1155/2014/965384](https://doi.org/10.1155/2014/965384). Epub 2014 Jul 17. PMID: 25143955; PMCID: PMC4124849.

Случай аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с атипичным хроническим миелолейкозом (клинический случай)

С.Е. Дурова, К.С. Цвирко, Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, Н.Ю. Цветков, З.К. Абдулхаликова, Ю.С. Яковлева, В.В. Байков, 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. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79062743567 svet.durova2015@yandex.ru

A case of allogeneic HSCT in a patient with atypical chronic myeloid leukemia (clinical case)

SE Durova, KS Tsvirko, EV Morozova, JYu Vlasova, NYu Tsvetkov, ZK Abdulhalikova, YuS Yakovleva, VV Baykov, AD Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Введение. Атипичный хронический миелоидный лейкоз (аХМЛ) — гетерогенное заболевание, относящееся к группе миелодиспластических/миелопролиферативных синдромов. Клиническая картина схожа с ХМЛ, однако отсутствие патогномичной фила-

дельфийской хромосомы и гена *BCR-ABL1* указывает на другой патогенетический процесс. Медиана общей выживаемости составляет 37 мес. без каких-либо улучшений за последние 20 лет. Заболеваемость аХМЛ точно неизвестна, однако оценивается как 1–2 случая

аХМЛ на 100 случаев *BCR-ABL1+* [1]. Медиана возраста больных аХМЛ составляет 70–80 лет, частота встречаемости у мужчин и женщин не различается. Эпидемиологических данных о пациентах с аХМЛ в Российской Федерации нет. Мутации *SETBP1*, *ETNK1*, *ASXL1* и *TET2* наиболее специфичны, что отражается в диагностических критериях ВОЗ 2017 г. [2].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — единственный радикальный метод лечения пациентов с атипичным миелолейкозом. Цель представления данного клинического случая заключается в возможности продемонстрировать опыт применения гипометилирующих агентов, ингибитора *bcl-2*, эффективность аллоТГСК у пациента с аХМЛ.

Описание клинического наблюдения. Пациент П., мужчина, 55 лет, в декабре 2019 г. обратился за медицинской помощью (КНР) с жалобами на повышение температуры до 40 °С, появление сыпи на теле. Диагностический поиск не в полном объеме, проведено симптоматическое лечение, в т. ч. несколько сеансов плазмафереза, после чего отмечался полный регресс симптомов. В январе 2021 г. повторные высыпания по всему телу (биопсия кожи правой голени — васкулит по данным морфологического заключения). В гемограмме: лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения.

При обследовании выполнено:

Цитогенетическое исследование (ЦГИ) костного мозга от 03.02.2021 г.: 46,XY[20].

Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) от 03.02.2021: *BCR/ABL* p190, p230, p210 не выявлено, мутации генов *JAK2*, *MPL*, *CALR* не обнаружены, отмечена мутация в гене *ASXL1*.

Трепанобиопсия костного мозга от 02.2021 г.: морфологическая картина, с учетом представленных данных в динамике, проведенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования соответствует субстрату заболевания из группы МДС/МПН, больше данных в пользу аХМЛ. (Препараты консультированы ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России).

Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) от 02.04.2021: *nuc ish (EVI1x2)*, *(TERCx2)*, *(EVI1con TERCx2)*, *nuc ish (5q31x2)*, *(5q33x2)*, *nuc ish (7q22x2)*, *(7q36x2)*, *nuc ish MYC 8q24x2*, *(SE8x2)*, *nuc ish (20q12x2)*, *(20q11x2)*, *nuc ish (TP53x2)*, *(SE17x2)*, *nuc ish (ETV6x2)*, *(RUNX1x2)*, *nuc ish (5'KMT2A,3'KMT2A)x2*, *(5'KMT2A con 3'KMT2Ax2)*, *nucish (DYZ3x1)*. Заключение: в результате молекулярно-цитогенетического исследования нарушений не обнаружено.

Качественное определение химерных онкогенов (маркеры эозинофилии): химерные онкогены *PDGFRB/FIP1L1*, *PDGFRb/ETV6*, *ZMYM2/FGFR1* не обнаружены.

Миелограмма от 02.04.2021 г.: гиперклеточный костный мозг, гиперплазия и дисплазия гранулоцитарного ростка.

Гемограмма от 26.03.2021 г.: гемоглобин — 76 г/л, тромбоциты — 30 тыс./мкл, лейкоциты —

51,2 тыс./мкл (нейтрофилы — 89 %, лимфоциты — 8,6 %, моноциты — 1 %, базофилы — 0,9 %, эозинофилы — 0,5 %).

Биохимический анализ крови от 29.03.2021 г.: отмечается повышение печеночных ферментов, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

По данным морфологического исследования биоптата кожи плеча (ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, проф. А.М. Ковригина) от 05.04.2021 г. — септальный панникулит (узловая эритема).

Учитывая наличие морфологической картины костного мозга, отсутствие данных за другое Ph-хроническое миелопролиферативное заболевание, установлен диагноз: аХМЛ.

С 07.04.2021 г. получал терапию гипометилирующим агентом — препаратом 5-азациитидином с эффектом нормализации температуры тела, регресса кожных высыпаний.

21.07.2021 г. консультирован и обследован в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

В гемограмме: гемоглобин — 71 г/л, лейкоциты — 15,55 тыс./мкл (нейтрофилы — 94 %, лимфоциты — 2,7 %, моноциты — 2,8 %, базофилы — 0,5 %, эозинофилы — 0 %), тромбоциты — 35 тыс./мкл.

Миелограмма от 21.07.2021 г.: бласты — 2,4 %, выражены признаки дисгранулопоза (более 10 %).

ЦГИ костного мозга от 21.07.2021: 46,XY, del(6)(q21)[4]/46,XY[16].

Трепанобиопсия костного мозга от 21.07.2021 г.: картина МДС/МПН может соответствовать аХМЛ.

МГИ костного мозга: *SETBP1* (–), *CSF3R* (–), *NRAS* (–), *EZH2* (+).

Учитывая вариант заболевания, неблагоприятное течение, согласно Российским и международным показаниям (2021 г.), пациенту рекомендовано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Найден неродственный полностью совместимый донор (10/10 по HLA). В связи с ухудшением состояния пациента с 08.09.2021 г., обусловленным опухолевой интоксикацией, повышением температуры до 41 °С, панцитопенией, проведен курс терапии: 5-азациитидин + венетоклакс, с купированием В-симптомов.

27.10.2021 г. выполнена неродственная аллоТГСК. Осложнения: сепсис, вызванный *St.epidermidis spp.*, *Lactobacillus sakei spp.*, от 23.10.2021 г. Синдром острого приживления (+10-й день аллоТГСК). Синдром выброса цитокинов III степени с поражением печени, слизистых, центральной нервной системы III степени от 06.11.2021 г. Веноокклюзионная болезнь печени тяжелой степени от 07.11.2021 г. Острая отсроченная реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) печени III степени от 18.03.2022 г.

По результатам рестадирования (29.08.2022 г.): полная клинико-гематологическая (в гемограмме:

гемоглобин — 121 г/л, тромбоциты — 40 тыс./мкл, лейкоциты — 3,39 тыс./мкл), цитогенетическая (кариотип: 46,XY[20]), молекулярно-биологическая ремиссия, полный донорский химеризм. Поздние посттрансплантационные осложнения: хроническая РТПХ печени III степени от 21.10.2022 г. Хроническая РТПХ кожи I степени.

Наблюдается на +447-й день аллоТГСК.

По результатам контрольного рестадирования сохраняется полная ремиссия, полный донорский химеризм от 13.12.2022 г. Полный ответ по хронической РТПХ печени и кожи.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует значение дифференциальной диагностики внутри нозологической группы МДС/МПН, что влияет на выбор оптимальной терапии. АллоТГСК —

единственная потенциально излечивающая стратегия в лечении пациентов с диагнозом аХМЛ и должна рассматриваться в качестве первой линии терапии у сохраненных пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: атипичный хронический миелоидный лейкоз (аХМЛ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), гипометилирующие агенты (ГМА), ингибитор bcl-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fend F, Horn T, Koch I, et al. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm. *Leuk Res.* 2008;32(12):1931–5.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.

Клинический случай метакронной миелоидной и лимфоидной неоплазии

А.Р. Жабраилова^{1,2}, А.С. Шабдарова^{1,3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

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

+79254858969

azhabrailova@mail.ru

Clinical case of metacronic myeloid and lymphoid neoplasia

AR Zhabrailova^{1,2}, AS Shabdarova^{1,3}

¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Peoples' Friendship University of Russia, 6, Mikluho-Maklaya, Moscow, Russian Federation, 117198

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

Введение. Риск развития вторых злокачественных новообразований (ЗНО) у онкологических больных в несколько раз выше, чем риск развития первичных ЗНО у общей популяции [1]. В настоящее время под первичной множественностью опухолей понимают наличие у одного человека нескольких независимых злокачественных или доброкачественных новообразований, возникших одновременно, или в срок менее 6 мес. (синхронно), или через различные промежутки времени (метакронно) [2]. Частота множественных опухолей в России составляет около 7 на 100 тыс. населения. Примерно 1/4 часть вторых опухолей диагностируется одновременно с первой. Среди причин, обуславливающих рост количества выявляемых первично-множественных опухолей,

называют в первую очередь увеличение продолжительности жизни, в т. ч. после излечения онкологической патологии. Известно, что уровень естественного иммунитета обычно резко снижается на фоне проводимого специфического противоопухолевого лечения. Кроме того, само по себе противоопухолевое, химио- и лучевое лечение нередко оказывает канцерогенное воздействие [3].

Описание клинического наблюдения. Пациент Ш., 71 год, с ноября 2021 г. стал отмечать слабость, покраснение и боли в области левой голени, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Максимальное повышение — 39,5 °С, в связи с чем 06.11.2021 г. был госпитализирован в ИКБ № 1. По

данным гемограммы: анемия легкой степени, с тенденцией к снижению уровня гемоглобина. На амбулаторном этапе после выписки из стационара в течение 12 дней получал антибактериальную терапию с небольшой положительной динамикой. Температура тела не поднималась выше 37,3 °С. Спустя 4 дня после отмены антибиотиков вновь отмечено повышение температуры до 38,7 °С. С 20.12.2021 г. госпитализирован в ЦКБ для проведения обследования и лечения в связи с сохраняющейся лихорадкой неясного генеза. Проводилась интенсивная антибактериальная, инфузионная, гемотрансфузионная, прокинетическая терапия с положительным эффектом. По результатам миелограммы — 19 % бластов. Картина периферической крови и костного мозга соответствует миелодиспластическому синдрому (МДС). По данным цитогенетического исследования клеток костного мозга выявлен клон с делецией длинного плеча хромосомы 5 и дериватом хромосомы Y от транслокации между хромосомами Y и 19. Пациент был выписан из стационара на амбулаторный этап лечения под наблюдение гематолога гемцентра ГКБ Боткина — консультация не осуществлена.

С 29.01.2022 по 10.01.2022 г. отмечал повышение температуры до 37,8 °С. 10.01.2022 г. был госпитализирован в ГКБ им С.П. Боткина по наряду скорой медицинской помощи для дальнейшего обследования и подбора лечения. 13.01.2022 г. проведена пункция костного мозга с последующим цитологическим и иммунофенотипическим исследованиями пунктата, по результатам которых пациенту был поставлен диагноз «острый миелоидный лейкоз, M2-вариант по FAB-классификации с коэкспрессией CD7, с комплексным кариотипом (der(Y)t(Y;19)(q12;q12),der(3)t(3;18)(p13;q11),del(5)(q12q34),-18,-19,+21[16]/)». Пациенту было проведено 5 курсов химиотерапии с использованием венетоклакса и азациитидина, после проведения которых у пациента была достигнута костномозговая ремиссия, но сохранялась минимальная остаточная

болезнь (МОБ). Учитывая рост уровня МОБ, в терапию было решено добавить митоксантрон. После первого курса венетоклакс + азациитидин + митокстантрон рост МОБ продолжался. Было принято решение о смене терапии на малые дозы цитарабина (МДЦ) + венетоклакс. Суммарно было проведено 2 полных и 1 прерванный с 8-го дня курс химиотерапии по схеме МДЦ + венетоклакс (19.11.2022–25.11.2022). В ноябре 2022 г. у пациента появились жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие в правую паховую область, также он отметил появление опухолевого образования в правой подвздошной области. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза (ОБП и МТ) с в/в контрастированием от 23.11.2022 г. обнаружено солидное объемное образование забрюшинной (перинефральной, задней паранефральной) клетчатки справа размером до 115 мм с инфильтративным паттерном роста (инфильтрация правых поясничной, подвздошной, внутренней кривой мышц; стабильный компрессионный перелом L4 I степени (рис. 1). 25.11.2022 г. выполнена пункционная биопсия образования с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. По результатам данных исследований выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома GCB-типа с высокой митотической активностью. Опухолевые клетки экспрессировали CD45, CD20, CD10, BCL-6, MUM.1, LMO2, Ki67 около 95 %.

30.11.2022 г. пациенту было проведено оперативное вмешательство в объеме: вертебропластика тела L4 позвонка цементом Vertaplex. По данным повторного КТ ОБП и МТ с в/в контрастированием от 09.12.2022 г. было отмечено увеличение размеров кистозно-солидного объемного образования забрюшинной (перинефральной, задней паранефральной) клетчатки справа с инфильтративным паттерном роста (инфильтрация правых поясничной, подвздошной, внутренней кривой мышц) (рис. 2).

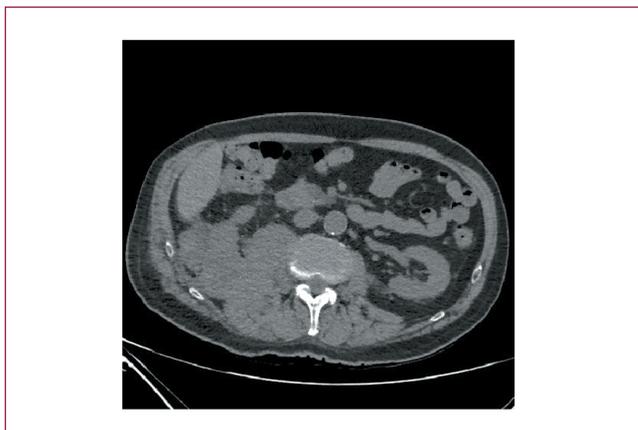


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза от 23.11.2022 г.: солидное объемное образование с нечеткими, неровными контурами, размером до 110 × 64 мм в поперечнике, вертикальным размером до 252 мм

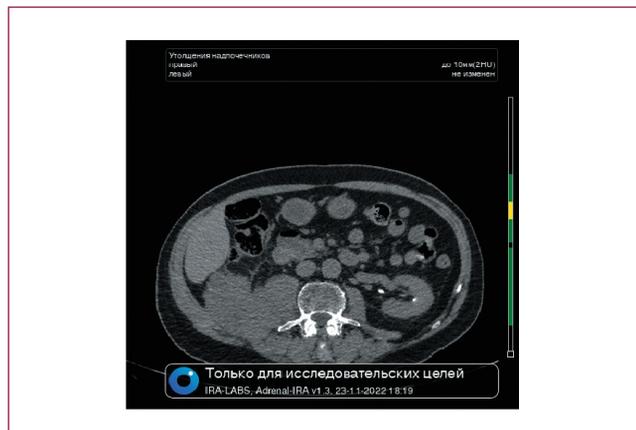


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза от 09.12.2022: увеличение образования до 115 × 76 мм в поперечнике, вертикальным размером до 260 мм

Пациенту с 15.12.2022 по 19.12.2022 г. проведен первый курс R-СНОР.

С 16.01.2023 по 20.01.2023 г. проведен второй курс R-СНОР.

Заключение. Ведущим критерием в выборе тактики лечения пациентов с первичной множественностью опухолей миелоидной и лимфоидной природы служит активность заболевания. С учетом достигнутой костномозговой ремиссии, несмотря на сохраняющуюся МОБ-положительность, было принято решение о приостановлении терапии острого миелоидного лейкоза и начале полихимиотерапии по пово-

ду диффузной В-крупноклеточной лимфомы ввиду агрессивного роста опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanjak P, Suktitipat B, Vorasan N, et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1045. doi: 10.1186/s12885-021-08766-9. PMID: 34556087; PMCID: PMC8461969.
2. Гореликова О.Н. Первично-множественные злокачественные опухоли. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 1992. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichno-mnozhestvennye-zlokachestvennye-opuholi> (дата обращения: 31.01.2023).
3. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. *Онкология: учебник для вузов*. М., 2009.

Бластная плазмцитоидная дендритноклеточная неоплазия: анализ трех клинических случаев

А.А. Зинчук¹, В.А. Доронин², Е.С. Михайлов², М.А. Гранаткин², Н.И. Стуклов¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

+79154714671

aleksandravolkova.1998@mail.ru

Blast plasmocytoid dendritic cell neoplasia: an analysis of three clinical cases

AA Zinchuk¹, VA Doronin², ES Mikhailov², MA Granatkin², NI Stuklov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Mikluho-Maklaya, Moscow, Russian Federation, 117198

² SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

Введение. Бластная плазмцитоидная дендритноклеточная неоплазия (БПДКН) — редкий тип опухоли, характеризующийся клональной пролиферацией предшественников плазмцитоидных дендритных клеток с вовлечением в патологический процесс главным образом кожи и костного мозга. По мере развития заболевания часто обнаруживается поражение лимфатических узлов, печени, селезенки и центральной нервной системы. Это заболевание имеет агрессивное клиническое течение и плохой прогноз с медианой общей выживаемости 8–16 мес. [1]. БПДКН составляет 0,44 % от всех гемопозитических опухолей. Мужчины болеют в три раза чаще женщин. Средний возраст заболевших 60–67 лет, тем не менее БПДКН может встречаться в различных возрастных группах, включая детей [2]. Поражение кожи часто служит первым клиническим симптомом и в 50 % случаев возникает раньше других проявлений заболевания в среднем на 2,5 мес. [3]. Кожные морфологические элементы могут быть солитарными и множественными, проявляться в виде

узлов и бляшек темно-фиолетового или багрового цвета, а также напоминать кожные кровоизлияния. Для этой опухоли характерна aberrантная экспрессия следующих маркеров: CD4, CD56, CD123 (рецептор к интерлейкину-3). К дополнительным маркерам относятся CD303, TSF4, TCL1. Оптимальный режим терапии до настоящего времени не определен. С равным успехом используются схемы лечения для острых миелоидных и лимфобластных лейкозов. Перспективным представляется применение таргетного препарата таграксосуфусп (конъюгат интерлейкина-3 и дифтерийного токсина), а также схем лечения на основе венетоклакса.

Цель. Представить клинический опыт по диагностике и лечению 3 пациентов с БПДКН.

Результаты. Пациент № 1, женщина 51 года. Заболевание дебютировало в мае 2016 г. с кожных высыпаний фиолетового цвета на правом предплечье (рис. 1, А). В анализах крови в это время изменений



Рис. 1. Пациент № 1: (А) кожные высыпания на правом предплечье; (Б) результат позитронно-эмиссионной томографии; (В) поражение кожи лица и волосистой части головы

не было. При осмотре дерматологом был констатирован воспалительный дерматоз, без уточнения нозологии. Была проведена биопсия кожи, при которой выявлена эпидермальна киста с очагово-диффузной воспалительной инфильтрацией. Проводилась терапия глюкокортикостероидными мазями. Обращение к гематологу состоялось через 13 мес. после клинической манифестации. При обследовании в анализе крови: гемоглобин — 50 г/л, тромбоциты — 44×10^9 /л, лейкоциты — $8,45 \times 10^9$ /л, атипичные клетки — 56 %. Диагноз установлен на основании биопсии кожи, лимфатического узла и иммуногистохимического исследования, при котором обнаружена популяция клеток с феноти-

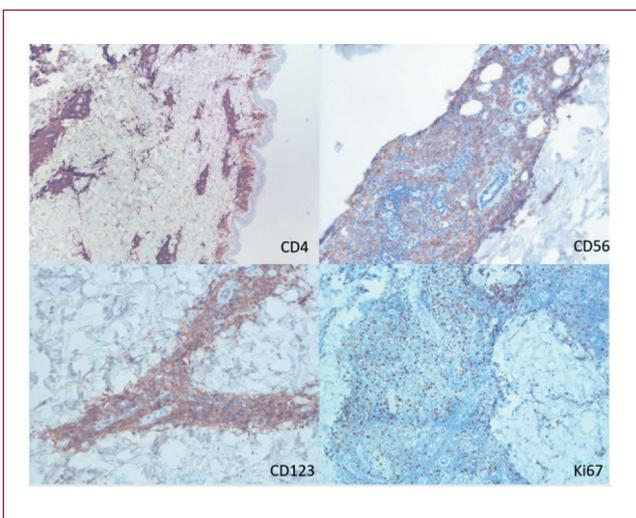


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования (пациент № 1)

пом CD4+, CD56+, CD123+, CD303+, TCL1+ (рис. 2). По данным стадирования, включавшего биопсию костного мозга и ПЭТ-КТ, выявлено поражение кожи, костного мозга, лимфатических узлов, печени, селезенки (см. рис. 1, Б). Имелось распространенное поражение кожи в виде очагов фиолетового цвета на коже лица, волосистой части головы, конечностей (см. рис. 1, В). Пациентке проводилась терапия по программе «7 + 3», без существенного эффекта. После первого цикла терапии пациентка скончалась от инфекционных осложнений.

Пациент № 2, мужчина 76 лет. Дебют болезни в марте 2019 г. в виде образования на левой голени темно-фиолетового цвета (рис. 3, А). Обращение к гематологу через 2 мес. после первой манифестации. Кожные высыпания локализовались на волосистой части головы, верхних и нижних конечностях (рис. 3, Б). В анализе крови: гемоглобин — 85 г/л, тромбоциты — 104×10^9 /л, лейкоциты — $6,5 \times 10^9$ /л, атипичные клетки — 26 %. Диагноз установлен на основании биопсии кожи, костного мозга; иммунофенотип опухолевой популяции CD123/4/56/303. Пациенту проводилась терапия метотрексатом, L-аспарагиназой и дексаметазоном с достижением частичного ответа (рис. 3, В). К сожалению, пациент скончался после первого курса от инфекционных осложнений.

Пациент № 3, мужчина 69 лет. В августе 2022 г. у него появилась генерализованная сыпь на коже в виде коричневых пигментных пятен (рис. 4, А). Обращение к гематологу через 4 мес. от момента первой манифестации. В анализе крови: гемоглобин — 78 г/л, тромбоциты — 47×10^9 /л, лейкоциты — 34×10^9 /л, атипичные клетки — 5,6 %. Диагноз установлен на основании биопсии кожи



Рис. 3. Пациент № 2: (А) кожный очаг на конечности (до начала терапии); (Б) кожные высыпания на волосистой части головы; (В) кожные очаги на конечности после терапии

и костного мозга. По данным иммунофенотипирования обнаружена популяция атипичных клеток 11 % с фенотипом CD4+, CD56+, CD4+, CD56+, CD123+, CD303+, TCL1. По данным стадирования выявлено поражение кожи, костного мозга, лимфоузлов, селезенки, печени. Пациенту проводится терапия малыми дозами цитозара в комбинации с венетоклаксом. Проведено два курса лечения. Достигнут полный регресс кожных поражений, лечение продолжается.

Заключение. Бластная плазмоцитоидная дендритноклеточная неоплазия — редкая нозология с агрессивным клиническим течением. Диагностика данного заболевания остается трудной задачей в связи с неспецифичностью клинических проявлений. По данным последних исследований первой линией

терапии БПДКН служит использование таргетного препарата таграксофусп (не зарегистрирован в России). Также стандартные протоколы интенсивной химиотерапии включают схемы, используемые при лечении острых лейкозов и лимфом («7+3», HCVAD). При достижении ремиссии рекомендовано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов, которые не являются кандидатами для проведения интенсивной химиотерапии и трансплантации, протоколы с включением венетоклакса показывают клиническую эффективность.

Ключевые слова: бластная плазмоцитоидная дендритноклеточная неоплазия, дендритные клетки, кожные морфологические элементы, таргетный препарат таграксофусп.



Рис. 4. Кожные высыпания у пациента № 3: (А) до начала терапии; (Б) регресс очагов на фоне терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013; 98:239.
2. Sweet K. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnosis, manifestations, and treatment. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):103–7.
3. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169:579.

Клинический случай успешного применения CAR-T-терапии в лечении раннего экстрамедуллярного рецидива острого В4-лимфобластного лейкоза взрослого

Б.Х. Иманова, О.В. Коробицына

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Воровского, 64, г. Челябинск, Российская Федерация, 454092

+79127786353

imanova2805@mail.ru

korobitsyna3000@mail.ru.

A clinical case of successful application of CAR-T therapy in the treatment of early extramedullary recurrence of acute B4-lymphoblastic leukemia

BKh Imanova, OV Korobitsyna

South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo ul., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

Введение. CAR-T-клеточная терапия в настоящее время широко используется в лечении рецидивов лимфобластных лейкозов за рубежом. Представлен клинический случай острого В4-лимфобластного лейкоза (В4-ОЛЛ) у молодой пациентки с агрессивным течением опухоли, полной ремиссией, ранним рецидивом после инфекции COVID-19, с положительным, но кратковременным эффектом CAR-T-терапии.

Описание клинического наблюдения. Пациентка, 32 лет, больна с декабря 2019 г. Болезнь дебютировала с фебрильной лихорадки, появления конгломерата надключичных лимфоузлов слева. В миелограмме 90 % бластов. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 2899 Ед./л. По данным цитохимии бластов вариант острого лейкоза установить было невозможно. Иммунофенотипирование (ИФТ) бластов: CD38+CD19+CD70aCD10+CD20+sigKappa+, соответствует зрелоклеточному В-лимфобластному лейкозу (вариант В4). Выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) костного мозга: транслокации (9;22), (12;21), (4;11), (1;19), (6;11), (9;11), (11;19), (10;11), (1;11) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени не обнаружены. *WT1* — 0,1. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости: множественные увеличенные внутригрудные, абдоминальные, забрюшинные лимфоузлы; спленомегалия. Установлен диагноз: острый В-лимфобластный лейкоз, зрелоклеточный (В4) вариант, с поражением периферических, абдоминальных, забрюшинных, внутригрудных лимфоузлов, печени, селезенки. В гематологическом отделении Челябинской областной клинической больницы (ЧОКБ) с 15.01.2020 г. проведено 5 блоков лечения по протоколу NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 с мабтерой). После первого блока А достигнута костномозговая ремиссия (бласты в пре-

парате костного мозга — 4 %). Профилактика нейрорлейкемии проведена в полном объеме, анализы ликвора в норме. Лечение завершено в 06.2020 г. По данным ПЭТ-КТ (16.06.2020 г.) метаболически активных очагов нет. При ИФТ костного мозга данных за минимально остаточную болезнь (МОБ) нет. Таким образом, констатирована полная ремиссия заболевания.

В августе 2020 г. пациентка очно консультирована в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ. Учитывая отсутствие МОБ, зрелоклеточный вариант заболевания, рекомендован МОБ-контроль каждые 3 мес. Проведение трансплантации не показано. В 11.2020 г. пациентка перенесла инфекцию COVID-19 (45 % поражения легких по СКТ). После выписки из ковидного госпиталя отметила появление уплотнения в правой молочной железе, обратилась к гематологу по месту жительства. В миелограмме 2 % бластов. Осмотрена онкологом, проведена пункционная биопсия образования правой молочной железы. Цитология (30.12.2020): сплошь лимфоциты. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (08.02.2021 г.): диффузная экспрессия атипичными клетками CD79a, CD20, CD10, цитоплазматически экспрессируется Vcl-2. Единичные клетки экспрессируют CD4, CD8, CD3, CD43. Ki67 экспрессирован в 90 % ядер атипичных клеток. Гистологическая и иммунофенотипическая картина могут соответствовать поражению при В-лимфобластном лейкозе. ПЭТ-КТ (19.01.2021 г.): картина множественных метаболически активных массивно увеличенных лимфоузлов и образований аналогичной структуры в проекции правой половины шеи, правых параклавикулярной, ректопекториальной, подмышечной областей, тканей обеих молочных желез, забрюшинного пространства, полости малого таза с возможной инвазией в матку с придатками, заднюю стенку мочевого пузыря, переднюю

стенку прямой кишки, параректальную клетчатку, мочеточники. Канцероматоз брюшины.

09.02.2021 г. пациентка госпитализирована в отделение гематологии ЧОКБ. Состояние тяжелое, ECOG 3, генерализованная лимфаденопатия, гиперплазия правой молочной железы. Над лоном пальпируется плотное бугристое образование. Печень +5 см, селезенка +8 см. Отек левой нижней конечности. Общий анализ крови: без патологии, ЛДГ — 1682 Ед./л. В ПКМ 1 % бластов. Исследование лимфоузла по методу флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH): в 78 % ядер выявлена делеция 17p13/TP53; в 81 % ядер — транслокация с вовлечением локуса гена *BCL2/18q21*. Верифицирован диагноз: острый лимфобластный лейкоз, В4 (зрелоклеточный) вариант, высокий риск (с наличием делеции 17p/TP53; наличием транслокации с вовлечением локуса гена *BCL2/18q21*), с поражением периферических, абдоминальных, забрюшинных, внутригрудных лимфоузлов, печени, селезенки. Состояние после 5 блоков терапии по программе NHL-BFM-90 (В-НХЛ2004 с мабетрой). Клинико-гематологическая ремиссия с 19.02.2020 г. ПЭТ-негативная, ИФТ-негативная ремиссия с 06.2020 г. Ранний рецидив с 12.2020 г. (внекостномозговой) с поражением органов малого таза с инвазией в матку с придатками, заднюю стенку мочевого пузыря, переднюю стенку прямой кишки, параректальную клетчатку, мочеточники, забрюшинное пространство, молочные железы, мягкие ткани шеи справа. Пациентка консультирована в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, рекомендованы курсы В-DVMA с вентоклаксом. После первого курса по данным ПЭТ-КТ динамика разнонаправленная в виде уменьшения размеров специфических образований, однако отмечено появление и новых очагов. Таким образом, диагностировано рефрактерное течение рецидива В4-ОЛЛ. 29.03.2021 г. пациентка поступила в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, выставлены показания для проведения CAR-T-терапии. С 06.05.2021 г. проведена лимфодеплеция по программе: флударабин 30 мг/м² (-5, -4, -3, -2), циклофосфан 750 мг/м² (-2). Синдрома лизиса опухоли не отмечалось. Осложнения: вирусная инфекция кожи CMV+, терапия ганцикловиром с положительным эффектом. Учитывая большую массу опухоли, принято решение о дробном введении CAR-T CD19+. 11.05.2021 г. выполнено первое введение CAR-T CD19+ в дозе 2 × 10⁵/кг, после премедикации тоцилизумабом, без осложнений. Синдрома высвобождения цитокинов не отмечалось. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза отмечена положительная динамика в виде уменьшения разме-

ров опухолевых образований на 50 %. По данным ИФТ количество циркулирующих CAR-T CD19 на 7-й день составило 0,1 %. 19.05.2021 г. было выполнено второе введение CAR-T CD19+ в дозе 8 × 10⁵/кг, без осложнений. Количество персистирующих CAR-T CD19+ 24.05.2021 г. — 4,6 %, 31.05.2021 г. — 0,18 %, 15.06.2021 г. — 1,35 %, 21.06.2021 г. — 0,2 %, 30.06.2021 г. — 0,116 %. На 28-й день после введения CAR-T (07.06.2021 г.) была выполнена стерильная пункция с ИФТ, констатирована МОБ-негативная ремиссия заболевания. 11.06.2021 г. было выполнено ПЭТ-КТ: метаболически активных очагов не выявлено. Таким образом, была достигнута вторая полная ремиссия заболевания. Учитывая молодой возраст пациентки было запланировано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) от HLA-гаплоидентичного донора (сестра), однако 05.07.2021 г. при прохождении контрольного обследования был зарегистрирован второй экстрамедуллярный рецидив (нейролейкоз, рост образований по данным СКТ).

Заключение. В представленном клиническом случае обращает на себя внимание достижение второй полной МОБ-негативной ремиссии у пациентки с рефрактерным течением раннего рецидива В4-ОЛЛ после проведения CAR-T-терапии. Однако длительность ремиссии была менее одного месяца, что не позволило провести пациентке запланированную аллоТГСК. Лечение второго рецидива было безуспешным.

Ультракороткая длительность ремиссии в данном случае, возможно, объясняется негативным влиянием на функции Т-лимфоцитов цитостатических препаратов, использованных на предшествующих линиях химиотерапии (в частности, антрациклинов) [1]. Минимизация линий терапии и максимальное приближение CAR-T-клеточной терапии к первой линии в исследовании ZUMA-12 показали преимущества в эффективности и сохранении пула «жизнеспособных Т-клеток» для агрессивных лимфом [2].

Ключевые слова: острый В-лимфобластный лейкоз, CAR-T-терапия, ранний рецидив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилина О.А., Галстян Г.М. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфо-пролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):8–28.
2. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al. Axicabtagene ciloleucel as firstline therapy in high-risk large B-cell lymphoma: The phase 2 ZUMA-12 trial. Nat Med. 2021;28(4):735–42. DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4.

Клинический случай течения эссенциальной тромбоцитемии у беременной

Д.В. Кравченко

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
ул. Ильича, д. 290, Гомель, Республика Беларусь, 246040

+375296194917 md.krav@gmail.com

Clinical case of essential thrombocythemia in a pregnant woman

D.V. Kravchenko

Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
290 Il'icha ul., Gomel, Republic of Belarus, 246040

Реферат. Представлен клинический случай течения эссенциальной тромбоцитемии у беременной. Освещены основные клинико-лабораторные характеристики заболевания, особенности его течения, тактика ведения и лечения данного пациента.

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия — хроническое миелопролиферативное заболевание, при котором вырабатывается избыточное количество тромбоцитов, приводящее к аномальному свертыванию крови или вызывающее кровотечение. Болезнь развивается преимущественно после 60 лет, однако 20 % пациентов на момент постановки диагноза могут быть моложе 40 лет. Среди молодых пациентов больше женщин.

Описание клинического наблюдения. Пациент С.М.В., женщина 1984 г. р. (35 лет в апреле 2020 г.), обратилась за медицинской помощью с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза настоящего заболевания: считала себя больной с февраля 2020 г., когда были выявлены изменения в общем анализе крови (тромбоциты — $700 \times 10^9/\text{л}$) на фоне беременности. Перед этим в январе 2020 г. перенесла вирусную инфекцию (ОРВИ). Консультирована гематологом, выполнялась стерильная пункция (миелограмма, ИФТ), молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга и периферической крови (09.03.2020 г.). Далее в апреле госпитализирована в отделение гематологии ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения с диагнозом: беременность, 21–22 недели; низкая плацентация; хроническое миелопролиферативное заболевание?

Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Температура тела $36,6^\circ\text{C}$. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сер-

дечных сокращений 74 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень, селезенка не пальпируются. Отеков нет. Диурез и стул в норме.

В общем анализе крови от 06.04.2020 г. были выявлены следующие изменения: лейкоциты — $8,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,87 \times 10^{12}/\text{л}$, MCV — 88,7 фл, RDW — 13,5 %, HCT — 34,3 ед., тромбоциты — $760 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит — 9,32 %, MPV — 6,45 фл, PDW — 0,715 %, гемоглобин — 119 г/л, MCH — 30,5, MCHC — 35,8, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 8 %, нейтрофилы палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 68 %.

Общий анализ крови от 13.04.2020 г.: лейкоциты — $9,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, MCV — 90,8 фл, RDW — 13,6 %, HCT — 38,0 ед., тромбоциты — $854 \times 10^9/\text{л}$, MPV — 6,53 фл, гемоглобин — 118 г/л, MCH — 38,0, эозинофилы — 2 %, базофилы — 2 %, лимфоциты — 23 %, моноциты — 7 %, нейтрофилы палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 64 %.

Согласно биохимическому анализу крови от 03.04.2020 г.: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 7 Ед./л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 19 Ед./л, кальций — 2,28 ммоль/л, мочевины — 2,2 ммоль/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, креатинин — 78 мкмоль/л, натрий — 135 ммоль/л, калий — 4,44 ммоль/л, хлор — 96,9 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) — 5,32 мг/л, мочевая кислота — 189 мкмоль/л, билирубин — 6,3 ммоль/л.

Биохимический анализ крови от 13.04.2020 г.: АЛТ — 6 Ед./л, АСТ — 14 Ед./л, кальций — 2,26 ммоль/л, мочевины — 3,9 ммоль/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л, креатинин — 59 мкмоль/л, общий белок — 25,8 г/л, натрий — 139 ммоль/л, калий — 4,92 ммоль/л, хлор — 102,5 ммоль/л, билирубин — 4,0 ммоль/л.

В миелограмме от 09.03.20 г.: пунктат умеренно клеточный. Мегакариоциты не обнаружены, тромбо-

циты лежат большими скоплениями в частых полях зрения. В остальном — без особенностей.

Цитогенетическое исследование костного мозга от 09.03.2020 г.: 46,XX. Числовых и структурных изменений хромосом не обнаружено.

Молекулярно-генетическое исследование костного мозга от 09.03.2020 г.: *BCR-ABL* не выявлена; и периферической крови от 09.03.2020 г.: выявлена мутация гена *CALR* (del/ins).

В трепанобиопсии крыла подвздошной кости от 06.04.2020 г. следующая картина (методика окраски: ШИК, серебро; макро- и микроскопическое исследование): количество жирового костного мозга в различных полостях колеблется от единичных лимфоцитов до 50 %. Активный костный мозг представлен клетками гранулоцитарного ростка различной степени зрелости и значительным количеством единичных крупных мегакариоцитов или в виде скоплений. Клетки красного ростка в виде очаговых пролифератов. Ретикулиновый фиброз нежный, прерывистый. Патолого-гистологическое заключение: гистологическая картина миелопролиферативного заболевания. Отсутствие клинических данных не позволяет дифференцировать форму заболевания.

УЗИ органов брюшной полости от 06.04.2020 г.: селезенка — размеры увеличены (13,8 × 5,5 см). Структура однородная. Селезеночная вена в воротах 0,6 см, проходима. Заключение: эхо-признаки увеличения размеров селезенки.

Для принятия решения был организован консилиум акушеров-гинекологов и гематологов, по итогу выставлен диагноз: хроническое миелопролиферативное заболевание — эссенциальная тромбоцитемия; беременность 22–23 нед.; низкая плацентация. Даны рекомендации: антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, ежедневно) и антикоагулянтная (низкомолекулярный гепарин 2500 Ед., п/к, 1 раз в сутки, ежедневно) терапия; контроль общего анализа крови и коагулограммы 1 раз в неделю; дообследование на наследственную и приобретенную (антифосфолипидный синдром) тромбофилии; госпитализация в ГУ «РНПЦ Мать и дитя» (г. Минск) для решения вопроса о ведении беременности и родов (исходя из желания пациентки решено пролонгировать беременность; пациентка предупреждена о возможных рисках и осложнениях для себя и ребенка; дано информированное согласие на пролонгирование беременности, несмотря на рекомендации акушерских протоколов на прерывание беременности при наличии заболевания крови).

В ГУ «РНПЦ Мать и дитя» (г. Минск) пациентка была успешно родоразрешена в срок путем кесарева сечения. Ребенок родился здоровый.

Пациентка продолжает наблюдаться у гематолога ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» по основному диагнозу.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, клинический случай, беременность.

Поражение сердца при наследственном гемохроматозе не I типа. Эффективность хелаторной терапии

Н.В. Куркина^{1,2}, А.М. Аль-Марвани¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевистская, д. 68, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430005

² ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4», ул. Ульянова, д. 32а, г. Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430032

+79271724863

nadya.kurckina@yandex.ru

Cardiac involvement in non-type I hereditary hemochromatosis. Efficacy of chelation therapy

NV Kurkina^{1,2}, AM Al-Marwani¹

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bolshevistskaya ul., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430005

² Mordovia Republican Central clinical hospital № 4, 32a, Ul'yanova ul., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032

Введение. Клинические проявления и молекулярный патогенез наследственного гемохроматоза хорошо охарактеризованы. Тем не менее в ряде случаев диагноз устанавливается поздно и представляет значительную сложность. Мы приводим случай тяжелого течения гемохроматоза не I типа с эффективностью хелаторной терапии.

Описание клинического наблюдения. Больной 53 лет, болен с октября 2005 г., когда после перенесенной вирусной инфекции стали беспокоить боли в области сердца, одышка при незначительной физической нагрузке, слабость, нарастали периферические отеки и асцит. В ноябре 2005 г. экстренно госпитализирован в областную клиническую больницу г. Рязани в тяжелом состоянии с предварительным диагнозом «миокардит». При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Кожа серовато-землисто-го цвета. Отмечалась пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторный звук над легкими притуплен в нижних отделах, больше справа. Дыхание везикулярное, резко ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до передней подмышечной линии. Тоны сердца глухие, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 72 уд./мин. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Пальпация печени и селезенки затруднена из-за асцита, перкуторно печень выступает на 6 см из-под края правой реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. По результатам обследований выявлены гепатоспленомегалия с признаками портальной гипертензии (по УЗИ печень значительно уплотнена, увеличена, край выступает на 7 см, селезенка 169 × 90 мм, воротная вена — 19 мм, селезеночная вена — 11 мм, в брюшной полости около 5 л жидкости). По данным эхокардиоскопии — дилатационная кардиомиопатия с недостаточностью митрального и трикуспидального клапанов, снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса — 38 %). Гидроперикард (свободная жидкость до 150 мл). Анализ крови: гемоглобин — 130 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель — 0,92, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 58 %, лимфоциты — 37 %, моноциты — 2 %, скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч. Копропорфирины — 69,2 мкг/г (при норме 20,0–60,0 мкг/г), Δ-аминолевулиновая кислота — 4,2 мг/г (при норме 0,3–2,7 мг/г). Отмечались лабораторные признаки перегрузки железом: ферритин сыворотки — 505 нг/мл (норма 80–200 нг/мл), сывороточное железо — 43,1 мкмоль/л (норма 13,0–30,0 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом — 58 % (норма 25–35 %), трансферрин — 2,5 г/л.

Установлен клинический диагноз: наследственный гемохроматоз; вторичный цирроз печени, син-

дром портальной гипертензии, спленомегалия, асцит, анасарка, правосторонний гидроторакс; вторичный хронический панкреатит; вторичная метаболическая кардиомиопатия; относительная недостаточность трехстворчатого клапана III–IV степени, митрального клапана II степени, клапана легочной артерии; хроническая сердечная недостаточность III степени, III–IV ФК.

Проводились гемоэксфузии, посиндромная терапия (спиринолактон, фуросемид, преднизолон в дозе 15 мг/сут, аспаркам, триметазидин). На фоне лечения самочувствие больного значительно улучшилось, исчезли боли в сердце и периферические отеки, уменьшилась одышка. На контрольном УЗИ брюшной полости: уменьшилось количество свободной жидкости до 3 л. Эхокардиография (контроль): фракция выброса увеличилась до 50 %. После очередного кровопускания у больного отмечалась асистолия, состояние клинической смерти. После проводимых реанимационных мероприятий восстановился сердечный ритм по типу трепетания предсердий. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где на фоне антиаритмических препаратов был восстановлен синусовый ритм, после этого получал кордарон под контролем ЭКГ и ЭКГ-ХМ.

В октябре 2008 г. дообследован в гематологическом научном центре МЗ РФ (г. Москва). При обследовании отмечались: ферритин сыворотки — 4050 нг/мл (норма 80–200 нг/мл), железо сыворотки — 63,6 мкмоль/л (норма 12,5–25,5 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом — 78,4 % (норма 25–35 %), трансферрин — 2,7 г/л; фолаты сыворотки — 4,5 нг/мл (норма 4–14 нг/мл); фолаты эритроцитов — 1,5 нг/мл (норма 5–35 нг/мл), церулоплазмин — 0,45 мг/л, гомоцистеин — 22 мкмоль/л (норма до 12 мкмоль/л), гепсидин — 60 нг/мл (норма 60–80 нг/мл), HIF — 9 Ед. (норма до 5 Ед.). Экскреция металлов с мочой до лечения хелаторами: общее количество суточной мочи — 2,4 л, железо — 21,1 мкг/мл; медь — 23,5 мкг/мл; цинк — 17,3 мкг/мл.

ДНК-диагностика мутаций гена гемохроматоза *HFE* (от 23.03.2006 г.): C282Y — норма, S65C — норма, H63D (гетерозигота). Обнаружено гетерозиготное носительство мутации H63D. Маркеры тромбофилии (ПЦР-анализ): выявлена мутация в одном аллеле гена протромбина (гетерозиготное наследование). В генах V фактора и метилентетрагидрофолатредуктазы мутаций не выявлено.

Биопсия печени с биохимическим и иммуногистохимическим исследованием ткани печени: в биоптате печени картина активного (пигментного) цирроза. Маркеры вирусного гепатита — (DNA-HBV, RNA-HCV отриц.). Биоптат печени на минералы: железо — 120,3 нг/мл; медь — 17,8 нг/мл; цинк — 73,7 нг/мл; ферритин — 7077,3 нг/мл; гепсидин — 1339 нг/мл; HIF — 150 Ед. УЗИ брюшной полости:

печень левая доля 151 × 60 мм, правая доля 214 × 138 мм. Контуры ровные, структура с выраженными диффузными изменениями, экзогенность повышена. Воротная вена — 16 мм. Селезеночная вена — 10 мм. Селезенка 158 × 62 мм. Эхокардиоскопия: гипертрофия левого желудочка смешанного типа. Трикуспидальная регургитация II–III степени. Митральная регургитация I–II степени. Нарушение диастолической функции левого желудочка 2-го типа. Сократительная способность миокарда снижена незначительно.

Уставлен диагноз: наследственный гемохроматоз (не I типа C282Y-/-, H63D+/-, S65C-/-) с поражением печени и сердца; цирроз печени (стадия А по Child-Pugh); рестриктивная кардиомиопатия; НК II (NYHA); нарушение ритма сердца по типу частой желудочковой экстрасистолии, пароксизмов желудочковой тахикардии (IVB градация Lawn); пароксизмальная форма мерцательной аритмии; состояние после асистолии и реанимационных мероприятий (от 22.03.2006 г.); наследственная тромбофилия (мутация гена протромбина). С учетом осложнений, возникших у пациента после кровопусканий, с учетом варианта гемохроматоза, в качестве лечебного воздействия выбрана хелаторная терапия.

Проводимая терапия: 2005–2006 гг. — сеансы плазмафереза и гемоксфузии; 2006–2007 гг. — курсы хелаторной терапии дефераксомином 1000 мг/сут в/в 8 инфузий (отмена ввиду развития токсико-аллергического дерматита на препарат); 2008–2016 гг. — хелаторная терапия деферазироксом 1000 мг/сут внутрь, симптоматическая терапия (амиодарон, урсодезоксихолевая кислота, антисекреторная терапия, антиоксидантная и метаболическая терапия курсами).

Через 10 лет хелаторной терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения пигментации кожи и регресса размеров печени и селезенки (по данным контрольного УЗИ печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка 146 × 57 см). Лабораторная картина железодефицита (снижение показателей сывороточного железа до 25,2 мкмоль/л и насыщения трансферрина железом — до 44 %). По данным контрольной эхокардиоскопии — улучшение сократительной способности миокарда, трикуспидальная регургитация сократилась до I–II степени, митральная регургитация — I степени. По данным МРТ печени и сердца перегруз-

ки железом не выявлено. Хелаторная терапия отменена.

Через 15 мес. перерыва в хелаторной терапии отсутствует лабораторная картина перегрузки железом, уровень ферритина — 85 нг/мл, но по данным МРТ — перегрузка железом печени. Имеет место отрицательная кардиологическая динамика (учащение приступов перебоев в работе сердца и сердцебиение). Мониторирование ЭКГ по Холтеру: появление парной желудочковой экстрасистолии — увеличение класса желудочковой экстрасистолии до IV по Лауну—Вольфу. Аритмия стратифицируется как «злокачественная» по Биггеру (учитывая остановку сердца в анамнезе). По данным эхокардиоскопии — отрицательная динамика: увеличение камер сердца (обоих предсердий и левого желудочка) с гипертрофией стенок левого желудочка, клинически значимая трикуспидальная регургитация III степени.

Коррекция антиаритмической терапии: эскалация дозировки и кратности приема амиодарона 300 мг/сут ежедневно; периндоприл 2,5 мг/сут, спиринолактон 25 мг/сут. Через 1 мес. данной терапии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ положительные результаты в виде сокращения числа желудочковых экстрасистолий, отсутствие парных экстрасистолий, отсутствие ранних экстрасистолий. МРТ для определения содержания железа в печени и сердце: признаки легкой перегрузки железом печени; перегрузки железом сердца не выявлено. Снижение класса по Lawn с IV до II. Сохраняются эпизоды аллоритмии и тенденция к удлинению AV-проведения. Доза амиодарона уменьшена до 200 мг/сут 5 дней в неделю. В настоящее время планируются контрольные исследования и решение вопроса о необходимости возобновления хелаторной терапии.

Заключение. Таким образом, мы демонстрируем случай наследственного гемохроматоза не I типа, молекулярные основы которого точно не определены. Заболевание дебютировало рано, в возрасте 35 лет, с сердечной недостаточности и цирроза печени. С учетом тяжелого соматического статуса пациента проведение кровопусканий было затруднено, пациент получал терапию хелаторами железа с достижением клинического и лабораторного эффекта.

Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией как реактивное проявление онкогематологического заболевания. Случай из практики

Я.М. Марченко^{1,2}, Ю.С. Нередько²

¹ ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Российская Федерация, 355017

² ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»,
ул. Октябрьская, д. 182А, Ставрополь, Российская Федерация, 355000

+79034196575

yandex2005@mail.ru

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy as a reactive manifestation of oncohematological disease. A case from practice

YaM Marchenko^{1,2}, YuS Neredko²

¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira ul., Stavropol, Russian Federation, 355017

² Stavropol Krai Clinical Oncology dispensary, 182A, Oktyabrskaya ul., Stavropol, Russian Federation, 355000

Введение. В соответствии с актуальной классификацией Международного гистиоцитарного общества выделяют группу гистиоцитозов из клеток Лангерганса и группу существенно реже встречающихся гистиоцитозов нелангергансового типа, к которым и относится синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (СГМЛ), или болезнь Розаи—Дорфмана [1]. Это редкое незлокачественное заболевание из клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, которое характеризуется накоплением пролиферирующих гистиоцитов в синусах лимфоузлов с их массивным увеличением [2]. Сложность диагностики связана как с редкостью патологии, неясностью этиологических факторов, вариабельностью клинических проявлений, неопределенностью специфических гистиоцитарных маркеров, так и с частой ассоциацией СГМЛ с другими опухолевыми, инфекционными или иммунными заболеваниями [3, 4, 5]. По данным ретроспективного анализа ГНЦ РАМН, из 38 больных с гистологически установленным СГМЛ у 50 % больных в дальнейшем были диагностированы опухоли (лимфома Ходжкина, В- и Т-клеточные лимфомы, рак, множественная миелома), у остальных бактериальная, вирусная инфекции, аутоиммунные заболевания. И только в одном случае подтвержден диагноз истинной идиопатической болезни Розаи—Дорфмана [5]. Терапия СГМЛ в настоящее время не разработана. В литературе имеются отдельные сведения об использовании кортикостероидов, алкилирующих химиопрепаратов, лучевой терапии, но эффект лечения не изучен из-за недостаточного количества наблюдений [2, 3, 4]. В связи с этим в настоящее время весьма важным представляется накопление данных по клиническим случаям СГМЛ.

Приводим описание собственного наблюдения СГМЛ, ассоциированного с онкогематологическим процессом.

Описание клинического наблюдения. Пациентка К., 60 лет, обратилась к терапевту по месту жительства с жалобами на бессимптомное увеличение шейных лимфоузлов с обеих сторон. Консультирована инфекционистом, патологии не выявлено. Направлена в поликлинику онкологического диспансера. По данным ультразвукового исследования: лимфоузлы шеи размерами до 3 × 4 см с обеих сторон, эхогенность обычная, структура не изменена. Выполнена инцизионная биопсия шейного лимфоузла. Результат гистологического исследования: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют лимфаденопатии, ассоциированной с вирусом Эпштейна—Барр. Достоверных данных в пользу лимфомы не выявлено. Пациентка отправлена под наблюдение терапевтом по месту жительства. Через 3 мес. наряду с сохраняющейся шейной лимфаденопатией отмечается увеличение подмышечных и паховых лимфоузлов. Повторно направлена на консультацию в онкологический диспансер. С целью гистологической верификации выполнена эксцизионная биопсия подмышечных лимфоузлов слева. Гистологическое исследование: фенотип классической лимфомы Ходжкина, смешанноклеточный вариант. Пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение для проведения специальной терапии. Однако в ходе обследования в общем анализе крови выявлены бластные клетки 38 %, в связи с чем выполнена стерильная пункция. Миелограмма: бласты — 68,8 %. Цитохимическое исследование бластов: МПО — 100 % отрицательная

реакция, липиды — 100 % отрицательная реакция, PAS — 43 % положительная реакция в гранулярной (преимущественно мелкогранулярной) форме, 57 % отрицательная реакция. Иммунофенотипирование костного мозга выявило бластные клетки (около 70 %) фенотипом, соответствующим пре-пре-В-клеточному варианту острого лимфобластного лейкоза (B-II-common ALL).

Таким образом, установлен диагноз: первично-множественный злокачественный процесс, синхронное течение:

1. Острый пре-пре-В-клеточный лимфобластный лейкоз (B-II-common ALL), 1 атака (С 91.0).

2. Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, стадия IIIВ, с поражением шейно-надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов, лимфоузлов ворот печени, забрюшинного пространства, селезенки (С 81.2).

Пациентке начата химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2016: проведена 2-я фаза индукции с интратекальными введениями. По данным миелограммы: бласты — 4,4 %, достигнута клинико-гематологическая ремиссия острого лейкоза. На фоне проводимого лечения сохранялась шейная, подмышечная, паховая лимфаденопатия. Курсы химиотерапии осложнялись развитием кожных изменений в виде интенсивной гиперемии отдельных участков тела (преимущественно лица и кистей) с дальнейшим их отшелушиванием. Пациентка неоднократно консультирована клиническим фармакологом, дерматологом. Данных за лекарственную токсикодермию, дерматит, дерматоз не получено. Выполнена биопсия кожного лоскута, пересмотр гистоблоков шейного лимфоузла. Результат гистологического исследования: синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана). Пациентке проведено 5 курсов консолидации ремиссии, в настоя-

щее время находится в процессе поддерживающей терапии. В режим химиотерапии включен метотрексат (30 мг/м²), 6-меркаптопурин (50 мг/м²). На фоне лечения сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия острого лейкоза, кожные проявления и лимфаденопатия полностью регрессировали.

Заключение. СГМЛ протекает с варибельной клинической симптоматикой и всегда требует морфологической верификации. Вместе с тем синусный гистиоцитоз как гистологический феномен зачастую представляет собой реактивный процесс, сопровождающий целый ряд различных заболеваний. Выявление СГМЛ должно быть показанием к повторной биопсии или тщательному онкопоиску.

Ключевые слова: синусный гистиоцитоз, болезнь Розаи—Дорфмана, лимфаденопатия, острый лимфобластный лейкоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
2. Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Бобко С.И. и др. Кожная форма болезни Розаи—Дорфмана. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(1):30–9. doi: 10.17116/kiinderma201716130-38.
3. Потапенко В.Г., Белоусова И.Э., Виноградова Ю.Н. Роль лучевой терапии в лечении болезни Розаи—Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение пациента с изолированным поражением кожи. *Современная онкология*. 2020;22(4):120–124. doi: 10.26442/18151434.2020.4.2.00480.
4. Меликян А.Л. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана). Обзор литературы и случай из практики. *Клиническая онкогематология*. 2008;1(3):252–8.
5. Эдгем С.Р., Солдатский Ю.Л., Бронин Г.О. и др. Болезнь Розаи—Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение экстранодальной формы заболевания с поражением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):72–5. doi: 10.17116/otorino20188306172.

Клинический случай высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациента с хроническим лимфолейкозом

О.М. Морозова, Н.Ф. Миланович, Е.В. Дзюба, Ю.С. Стронгин

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
ул. Семашко, д. 8, Минск, Республика Беларусь, 220045

+375296492264

o_morozova2305@mail.ru

A clinical case of high-dose CT with autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic lymphocytic leukemia

OM Morozova, NF Milanovich, EV Dziuba, YuS Strongin

Minsk Applied Research Center for Surgery, Transplantation, and Hematology,
8 Semashko ul., Republic of Belarus, 220045

Описание клинического наблюдения. Пациенту Ж., 1962 г. р., диагноз «хронический лимфолейкоз» установлен в марте 2019 г. в возрасте 57 лет. Диагноз был подтвержден иммунофенотипически, при этом отмечался невысокий уровень экспрессии CD20 (68 %). При цитогенетическом исследовании (FISH) выявлена делеция 11q. Исследование мутационного статуса IgVH в Республике Беларусь не выполняется. На момент верификации диагноза у пациента наблюдалась лимфаденопатия до 25 мм в диаметре (3 зоны поражения), лейкоцитоз в периферической крови $80,29 \times 10^9/\text{л}$. По данным УЗИ размеры печени и селезенки соответствовали нормальным. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия I степени (риск 2); сахарный диабет 2-го типа, клинико-метаболической компенсации.

На момент начала специфической терапии пациент отмечал: жалобы на потливость, слабость, увеличение периферических лимфоузлов (шейных, паховых), по данным УЗИ периферические лимфоузлы увеличены до 4 см в диаметре, селезенка 145×60 мм, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 436 Ед./л, $\beta 2$ -микроглобулина — 4,123 мг/дл, уровень лейкоцитов — $123,5 \times 10^9/\text{л}$. С учетом наличия у пациента В-симптомов, быстрого роста уровня лейкоцитов, размеров лимфоузлов и селезенки, отсутствия возможности назначения таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназы Брутона, BCL), в качестве первой линии терапии был назначен протокол обинутузумаб + бендамустин с июня 2019 г. Было проведено 4 курса специфической терапии, получен полный ответ с отрицательным по минимальной остаточной болезни (МОБ) статусом (в костном мозге). В рамках локальной научно-исследовательской работы было принято решение о консолидационной терапии (высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэ-

тических стволовых клеток [аутоТГСК]). В феврале 2020 г. проведен мобилизационный протокол химиотерапии циклофосфамидом (4000 мг), получен достаточный трансплантат для аутоТГСК. В течение года у пациента сохранялась полная ремиссия с отрицательным МОБ-статусом в костном мозге. В марте 2021 г. выполнен курс высокодозной полихимиотерапии с аутоТГСК (01.03.2021 г.). В качестве кондиционирования использовали протокол ВееАМ с обинутузумабом:

- обинутузумаб 1000 мг в -9-й и в -1-й день;
- рибомустин по 200 мг/м² в -8-й и -7-й дни;
- цитарабин и этопозид по 100 мг/м² дважды в день в -6, -5, -4, -3-й дни;
- мелфалан 140 мг/м² в -2-й день.

Клеточность трансплантата по CD34 составила $5,13 \times 10^6/\text{кг}$ массы пациента. Отстройка кроветворения (уровень нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась на +12-й день. Ранний посттрансплантационный период без серьезных осложнений, признаков фебрильной нейтропении не было. Выписан из стационара на +15-й день после трансплантации.

В дальнейшем пациент наблюдался у гематолога по месту жительства. Последний контрольный осмотр у гематолога 26.01.2023 г. По данным лабораторных и инструментальных методов обследования признаков прогрессии хронического лимфолейкоза у пациента не выявлено. Уровень ЛДГ — 217 Ед./л, $\beta 2$ -микроглобулина — 2,268 мг/л, уровень лимфоцитов в периферической крови — $2,13 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — $2,25 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $123 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 141 г/л. Выполнена стерильная пункция с иммунофенотипическим определением МОБ: по результатам иммунофенотипирования данного образца костного мозга определяется 8,8 % клеток В-лимфоидного ряда (CD19+) на различных стадиях дифференцировки без признаков клональности.

Заключение. Таким образом, при отсутствии возможности применения таргетных препаратов у молодого пациента с прогностически неблагоприят-

ным хроническим лимфолейкозом проведение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутоТГСК оказалось эффективным методом лечения.

Иммунизация реципиента после резус-несовместимой трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток

М.В. Смольникова, А.В. Йовдий, Н.А. Зорина

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

+79229249290 smolnikova_96@inbox.ru

Immunization of the recipient after RH-incompatible transplantation of allogeneous hematopoietic cells

MV Smolnikova, AV Yovdiy, NA Zorin

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

Введение. Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов может быть следствием беременности у женщин или несовместимых трансфузий компонентов крови [1]. При подборе донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) несовместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов не служит ограничивающим фактором, однако увеличивается риск аллоиммунизации. По данным разных исследователей, частота появления анти-D-антител у больных после аллоТГСК составляла от 0 до 10 % [2, 3, 4].

Описание клинического наблюдения. Пациент К., 6 лет, госпитализирован 11.01.2018 г. в клинику ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз». При поступлении выполнены иммуногематологические тесты с применением оборудования и реактивов фирмы BioRad (США). Определен фенотип эритроцитов: А Rh-положительный С+с+Е-е+Сw-К-. Антиэритроцитарные

антитела не выявлены. Больной проходил лечение по общепринятым протоколам.

В феврале 2021 г. выполнена аллоТГСК от гаплоидентичного родственного донора на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Фенотип эритроцитов донора гемопоэтических стволовых клеток: А Rh-отрицательный С-с+Е-е+Сw-К-. После ТГСК у реципиента зафиксирована полная смена собственного кроветворения на донорское. В мае 2022 г. констатирован первый изолированный рецидив с поражением костного мозга в ранний посттрансплантационный период. В июне 2022 г. больной госпитализирован в клинику ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России для проведения противорецидивного лечения. Скрининг антиэритроцитарных антител — положительный (I+, II+, III-). Выявлены аллоантитела анти-D в титре 1:32. Пациенту ранее не вводились препараты иммуноглобулина человека. В последующем контроль антител проводился раз в неделю. Титры антител представлены в табл. 1.

Таблица 1. Мониторинг аллоантител анти-D

| Дата | Титр анти-D-антител |
|---------------|---------------------|
| 02.06.2022 г. | 1:32 |
| 10.06.2022 г. | 1:16 |
| 15.06.2022 г. | 1:16 |
| 20.06.2022 г. | 1:32 |
| 30.06.2022 г. | 1:8 |
| 08.07.2022 г. | 1:8 |

Во время наблюдения за пациентом эритроциты, экспрессирующие антиген D, не выявлялись. Признаки гемолиза отсутствовали, прямая проба Кумбса — отрицательная.

Заключение. Клинический пример демонстрирует развитие резус-иммунизации у реципиента, получившего ГСК от несовместимого по антигену D донора, в посттрансплантационном периоде. В основе патогенеза продукции антитела против чужеродных антигенов эритроцитов лежат В-лимфоциты донора, попавшие в организм реципиента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутина Е.В., Минеева Н.В., Зайцева Г.А. и др. Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями. Трансфузиология. 2019;21(2):27–34. [Butina EV, Meneeva NV, Zaitseva GA et al. Red blood cell alloimmunization in patients with hematology/oncology disorders. Transfusiologia. 2019;21(2):27–34. (In Russ.)].
2. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Med Hemother 2016;43(1):3–12.
3. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés F, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. Transfusion. 2006;46(2):169–73.
4. Worel N, Böhm A, Rabitsch W, et al. Frequency and prognostic value of D alloantibodies after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning. Transfusion. 2012;52(6):1348–53.

Клиническое наблюдение резистентного течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы у молодого пациента

К.М. Степанова, Ю.С. Гаммершмидт

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

+79234443078

kseniasm@mail.ru

Clinical observation: resistant course of primary mediastinal B-large cell lymphoma in a young patient

KM Stepanova, YuS Hammershmidt

Tomsk Regional Clinical Hospital, 96, I. Chernykh ul., Tomsk, Russian Federation, 634063

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Опухоль характеризуется преимущественно местнолокализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки, развитием плеврита и/или перикардита, синдромом верхней полой вены. В качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунохимиотерапии. Хотя преимущества одной схемы над другой в рамках рандомизированных исследований не показано, более интенсивные программы (DA-EPOCH-R) демонстрируют большую эффективность в сравнении со стандартной схемой R-CHOP [1]. В эпоху ритуксимаба 5-летняя общая выживаемость оценивается в пределах от 79 до 97 % [2]. Если заболевание носит рецидивирующий или резистентный характер, исход крайне неблагоприятен независимо от применяемого метода лечения [3].

Описание клинического наблюдения. Пациент 22 лет. Заболевание дебютировало с постепенно на-

растающего по интенсивности кожного зуда, лихорадки, сначала эпизодической, позже постоянной, сухого кашля. УЗИ: лимфаденопатия надключичных лимфоузлов с обеих сторон. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): картина новообразования переднего средостения справа (9,0 × 14,5 × 13,5 см) с инвазией перикарда, медиастинальной плевры, вовлечением сосудов средостения и увеличением внутригрудных лимфоузлов, сдавлением прилегающей легочной ткани, бронхиального дерева, правой легочной артерии, с явлениями лимфостаза в верхней и средней долях правого легкого, с отдельными узлами в клетчатке средостения, выпот в полости перикарда. Проведена биопсия надключичного лимфоузла. На основании иммуногистохимического исследования диагностирована ПМВКЛ. За время амбулаторного обследования состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастали слабость, одышка, были зафиксированы эпизоды потери сознания, появилась отечность правой грудной железы, лица. Незамедлительно после верификации диагноза начата специфическая терапия. ПЭТ-КТ до лечения не проводилась.

В качестве первой линии терапии проведено 5 курсов R-DA-EPOCH. Клиническое улучшение в

виде купирования синдрома верхней полой вены, кожного зуда, лихорадки отмечено в первые дни после старта терапии. ПЭТ-КТ после 4 курсов: картина лимфопролиферативного заболевания с поражением внутригрудных лимфоузлов уровня 4–5 по Deauville (5,2 × 7,3 см), с вовлечением паренхимы легкого. В сравнении с предыдущим исследованием (после 2 курсов) отмечается разнонаправленная динамика: уменьшение размеров конгломерата лимфоузлов средостения с участком консолидации в правом легком и повышение его метаболической активности в пределах уровня 5 по Deauville. После 5 курсов перенес новую коронавирусную инфекцию. С учетом повышения метаболической активности образования средостения принято решение о смене режима лечения.

Вторая линия терапии: 2 курса ДНАР. Контроль ПЭТ-КТ: увеличение размеров и метаболической активности конгломерата лимфоузлов средостения с участком консолидации в правом легком в пределах уровня 5 по Deauville (9,3 × 7,3 см).

Несмотря на сохраняющийся высокий уровень метаболической активности образования средостения по данным ПЭТ-КТ (со снижением или нормализацией метаболической активности других зон), состояние пациента было вполне удовлетворительным, отсутствовали кашель, одышка, лихорадка и кожный зуд, существенных лабораторных отклонений не было. С целью уточнения диагноза, а также исключения ложнопозитивных результатов ПЭТ-КТ проведена биопсия образования средостения. Гистологически и иммуногистохимически диагноз ПМВКЛ подтвержден (в ОГБУЗ ПАБ, г.Томск, ФГБОУ ВО ПСПб им. И.П. Павлова).

За время дообследования пациент повторно перенес новую коронавирусную инфекцию. К моменту очередной госпитализации отмечалось клиническое ухудшение: возобновление одышки, кашля. По данным КТ ОГК — отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования средостения (11,8 × 9,2 × 18 см), появления объемных образований плевры.

Третья линия терапии: ниволумаб + брентуксимаб ведотин + IGEV. После завершения первого курса — клиническое улучшение, положительная КТ-динамика (10,5 × 10,6 × 5,8 см). Через 10 дней после завершения второго курса по данной схеме — возобновление кашля, одышки, появилось образование на передней грудной стенке, КТ-динамика отрицательная (13,8 × 14,6 × 7,2 см).

Четвертая линия терапии: курс IVAM. В связи с развитием тяжелых осложнений с терапии снят (курс завершен полностью).

Пятая линия терапии: бендамустин + ниволумаб + леналидомид. В качестве промежуточного контроля проведена КТ ОГК — динамика положительная.

ПЭТ-КТ после 4 курсов: сохраняется высокая метаболическая активность образования средостения уровня 5 по Deauville (7,0 × 7,1 × 7,1 см). Далее проведены еще два курса терапии. Контрольная ПЭТ-КТ — отрицательная динамика в виде появления метаболически активных образований печени, левой почки; метаболическая активность образования средостения — без снижения, размеры увеличились (7,6 × 7,6 × 8,6 см).

Шестая линия терапии: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + бендамустин. ПЭТ-КТ после двух курсов: уменьшение размеров конгломерата лимфоузлов в переднем средостении (6,1 × 7,8 × 5,7 см) без значимой динамики метаболических характеристик — уровень 5 по Deauville; увеличение размеров и повышение метаболической активности (уровень 5 по Deauville) объемного образования в левой почке; появление неравномерного утолщения стенки слепой кишки (уровень 5 по Deauville); регресс всех прочих ранее определяемых метаболически активных образований.

Перед запланированным третьим курсом терапии у пациента зафиксирована тяжелая панцитопения, резистентная к коррекции, а также клиническое ухудшение в виде прогрессивного снижения массы тела, потливости, лихорадки, лабораторно отмечалось постепенное повышение уровня лактатдегидрогеназы, общего фибриногена. На момент описания клинического случая проводится дообследование с целью уточнения характера изменений слизистой слепой кишки, природы образования почки, а также причины тяжелой панцитопении.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ПМВКЛ, при ее резистентном/рецидивирующем течении прогноз при применении всевозможных схем лечения остается крайне неблагоприятным. С учетом молодого среднего возраста пациентов с ПМВКЛ необходимо дальнейшее активное изучение и внедрение новых подходов к терапии заболевания.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, резистентное течение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018.
2. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019;185(1):25–41. doi: 10.1111/bjh.15778. Epub 2019 Feb 10.
3. Petković I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma—an overview. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(6):428–35.

Особенности подготовки пациентов с миелофиброзом перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (клинический случай)

И.О. Туртанова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

+79185951313

irina_ivn@mail.ru

Peculiarities of preparation of patients with myelofibrosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (clinical case)

IO Turtanova

IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — единственный радикальный метод лечения пациентов с миелофиброзом. Цель представления данного клинического случая состоит в возможности продемонстрировать опыт применения спленэктомии перед аллоТГСК у пациентов с миелофиброзом, которым не удалось получить ответ на терапию руксолитинибом.

Введение. Патогенетические особенности течения миелофиброза приводят у большинства пациентов к развитию массивной спленомегалии (> 15 см под краем левой реберной дуги), которая служит прогностически неблагоприятным фактором при выполнении аллоТГСК. Таргетная терапия руксолитинибом значительно уменьшает спленомегалию, но 30 % пациентов не достигают адекватного селезеночного ответа, и массивная опухолевая масса все еще присутствует во время аллоТГСК. Сохранение увеличенной селезенки после аллоТГСК (длина селезенки \geq 10 см ниже реберной дуги) повышает риск гипофункции трансплантата. В представленном клиническом случае продемонстрирован опыт применения спленэктомии перед аллоТГСК у пациентов с миелофиброзом, у которых не удалось добиться значимого ответа селезенки после терапии руксолитинибом.

Описание клинического наблюдения. Пациент В., 1960 г. р., наблюдается с 2014 г. Диагноз эссенциальной тромбоцитемии промежуточного риска по шкале IPSET-thrombosis установлен на основании данных гемограммы (гемоглобин — 140 г/л, тромбоциты — 676 тыс./мкл, лейкоциты — 6 тыс./мкл, без изменений в формуле), выявления мутация *JAK2V617F* с аллельной нагрузкой 14,26 %. Исходно размеры селезенки по данным УЗИ органов брюшной полости были 13 × 7 см. Проводилась терапия дезагрегантами — ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут.

Трансформация в посттромбоцитемический миелофиброз *JAK2V617F+* от 2014 г. произошла в 2019 г. Констатирован промежуточный риск-2 по DIPSS.

В гемограмме отмечались: гемоглобин — 93 г/л, лейкоциты — 3,6 тыс./мкл, бласты — 1 %, миелоциты — 4 %, метамиелоциты — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 19 %, сегментоядерные нейтрофилы — 42 %, базофилы — 1 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 28 %, моноциты — 2 %, тромбоциты — 186 тыс./мкл.

По данным трепанобиопсии костного мозга от 02.07.2019 г. выявлено разрастание соединительной ткани, уменьшение объемов эритропоэза и гранулоцитопоэза, скопление атипичных миелоцитов, при импрегнации серебром выявлен фиброз, MF-3. При молекулярно-генетическом исследовании от 29.08.2019 г. обнаружена мутация *JAK2V617F* с аллельной нагрузкой 44,4 %. Размеры селезенки по данным УЗИ от 02.07.2019 г. составляли 16,7 × 7 × 10 см. Имелись конституциональные симптомы (слабость, потливость, одышка).

С 02.07.2019 г. получал терапию гидроксимочевой 500 мг/сут и рекомбинантным эритропоэтином 60 000 МЕ в неделю, без эффекта. В связи с отсутствием эффекта на терапию эритропоэз-стимулирующими агентами и гидроксикарбамидом и сохранением В-симптомов (слабость, потливость, кожный зуд) рекомендована терапия руксолитинибом.

С 14.11.2019 по 20.06.2022 г. получал терапию руксолитинибом 30 мг/сут. На фоне приема препарата сохранялись трансфузионная зависимость, В-симптомы, спленомегалия (размеры селезенки по УЗИ от 17.11.2020 г. 189 × 78 мм, от 13.05.2021 г. 190 × 90 мм). При рестадировании получены следующие данные

- в гемограмме от 20.06.2022 г.: гемоглобин — 88 г/л, тромбоциты — 53 тыс./мкл, лейкоциты — 5,34 тыс./мкл, бласты — 1 %;

- по данным трепанобиопсии костного мозга от 13.12.2021 г. отмечено прогрессирование фиброза, остеосклероза, наличие аплазии костного мозга в большинстве лакун, появление черт дисмегакариоцитопоза и дисэритропоза, молекулярно-генетическое исследование — мутация JAK2V617F;
- по данным цитогенетического исследования от 20.06.2022 г.: в 20 % метафаз определяются тетраплоидные кариотипы (92 хромосомы) без структурных хромосомных перестроек;
- по данным молекулярного исследования от 20.06.2022 г.: мутация JAK2V617F — 38,41 %, WT1 (2598), EVI1 (11), BAALC (31).
- по данным УЗИ органов брюшной полости от 24.06.2022 г.: селезенка 21,4 × 10,6 см.

В июне 2022 г. пациент отнесен к группе высокого риска по DIPSSplus.

Доза руксолитиниба увеличена до 45 мг/сут. С учетом прогрессии, отсутствия ответа на терапию руксолитинибом проведено типирование пациента, найден полностью совместимый неродственный донор. В рамках предтрансплантационного обследования обращено внимание на значительную спленомегалию. По данным компьютерной томографии от 11.07.2022 г. размеры селезенки 20,6 × 10,6 × 16 см. С учетом сохранения массивной спленомегалии (20,6 × 10,6 × 16 см), отсутствия ответа на терапию руксолитинибом принято решение о проведении оперативного вмешательства в рамках протокола «Применение спленэктомии перед аллогенной трансплантацией костного мозга у пациентов с первичным, постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом при резистентности к терапии ингибиторами Янус-киназ». 04.08.2022 г. выполнена спленэктомия. Размер удаленной селезенки 21 × 10 × 15 см, вес 2 кг. Осложнения: фебрильная нейтропения, ответ на антибактериальную терапию (линезолид + меропенем). 30.09.2022 г. выполнена аллотГСК. Режим кондиционирования включал флударабин, бусульфан 10 мг/кг, режим профилактики

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — циклофосфан и руксолитиниб. Донором был мужчина, 35 лет, 115 кг, полностью совместимый по системе HLA. Источником служили стволовые клетки-предшественники в крови.

Восстановление показателей периферической крови: лейкоциты > 1 × 10⁹/л на 21-й день от аллотГСК, нейтрофилы > 0,5 × 10⁹/л на 52-й день, тромбоциты > 20 × 10⁹/л на 23-й день. Приживление трансплантата зафиксировано на 27-й день от аллотГСК. Имеется гипофункция трансплантата (анемия IV степени, тромбоцитопения II–III степени). Из осложнений отмечался мукозит орофарингеальной области II степени, сепсис, вызванный *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, левосторонняя пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*. Острая РТПХ I степени 28.10.2022 г. ЦМВ ПЦР (+) БАЛ от 07.11.2022 г., разрешение. Инвазивный аспергиллез легких от 29.12.2022 г. Наблюдается на данный момент на +120-й день.

В гемограмме гипофункция трансплантата I степени (анемия I степени, тромбоцитопения I степени), по результатам контрольного рестадирования на +100-й день — гипоклеточный костный мозг, полный донорский химеризм, молекулярно-генетические изменения отрицательны. Признаков острой РТПХ нет.

Продолжает получать вориконазол по поводу инвазивного аспергиллеза легких.

Иммуносупрессивная терапия в объеме руксолитиниб 10 мг/сут.

Заключение. В отсутствие эффективных методов уменьшения опухолевой массы перед аллотГСК в случае потери/недостаточного ответа на терапию ингибиторами JAK1/JAK2 спленэктомия может рассматриваться в качестве второй линии у пациентов с миелофиброзом, которым планируется проведение аллотГСК.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, аллотГСК, руксолитиниб, спленэктомия.

Приобретенная гемофилия А у пожилого пациента на фоне новой коронавирусной инфекции

*В.И. Уварова, Е.А. Андреевская,
Г.В. Левада, А.С. Колесникова, Е.А. Томина*

ГУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Кохановского, д. 7,
Чита, Российская Федерация, 672038

+79644721125 vika.uvarova.1991@bk.ru

Acquired hemophilia A in an elderly patient in the context of new coronavirus infection

VI Uvarova, EA Andreevskaya, GV Levada, AS Kolesnikova, EA Tomina

Krai Clinical Hospital, 7, Kohanovskogo ul., Chita, Russian Federation, 672038

Введение. Приобретенная гемофилия А — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления ингибитора фактора VIII со спонтанными и/или посттравматическими, нередко жизнеугрожающими кровотечениями у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза.

Цель. Представить клинический случай приобретенной гемофилии А у пожилого пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Описание клинического наблюдения. Пациент А., 73 лет, поступил в экстренном порядке 28.11.2023 г. в отделение гематологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы с жалобами на наличие обширных гематом на туловище и конечностях. Из анамнеза: в сентябре 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, лабораторно подтвержденную, легкое течение. Получал лечение: противовирусную, антибактериальную терапию, препарат ацетилсалициловой кислоты. Прием других лекарственных препаратов, биологически активных добавок, алкоголя отрицал. Ухудшение самочувствия с ноября 2022 г., когда впервые появился геморрагический синдром в виде обширных межмышечных гематом. При поступлении в отделение гематологии диагностирована новая коронавирусная инфекция, осложнившаяся правосторонней нижнедолевой пневмонией, выявлена анемия тяжелой степени, коагулопатия, а именно изолированное повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при нормальных других показателях. Коагулограмма от 28.11.2022 г.: АЧТВ — 81,4 с, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,25, протромбиновое время (ПВ) — 14,4 с, тромбиновое время (ТВ) — 26,5 с, протромбиновый индекс (ПТИ) — 73 %, фибриноген — 241 мг/дл. В динамике от 05.12.2022 г.: АЧТВ — 104,0 с, МНО —

1,13, ПВ — 12,9 с, ТВ — 24,3 с, ПТИ — 86 %, фибриноген — 241 мг/дл.

Проведен диагностический поиск онкопатологии, исключены гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция.

Пациент получал гемостатическую терапию транексамовой кислотой, переливания свежезамороженной плазмы. Была продолжена противовирусная, антибактериальная, противогрибковая терапия, с целью коррекции анемии тяжелой степени выполнена трансфузия эритроцитов. Проведена терапия препаратами VIII фактора 500 МЕ и фактора Виллебранда 1200 МЕ № 2.

Несмотря на гемостатическую терапию, сохранялся геморрагический синдром в виде гематомы в проекции мягких тканей спины на глубине 9 мм, коагулопатия по данным коагулограммы. На фоне лечения пневмония разрешилась, были получены отрицательные результаты мазка на нозокомиальные инфекции. Учитывая клинические и лабораторные данные, заподозрена патология системы гемостаза, в связи с чем проведены обследования:

- активность фактора Виллебранда от 29.12.2022 г.: 132,6 %;
- активность антигена фактора Виллебранда от 29.12.2022 г.: 236,5 %;
- концентрация VIII фактора от 29.12.2022 г.: 0,70 %.

Установлен диагноз: приобретенная гемофилия А, тяжелая форма.

Повторная госпитализация в отделение гематологии ГУЗ ККБ в январе 2023 г., при обследовании в общем анализе крови уровень гемоглобина в нормальных значениях, сохраняется состояние коагулопатии, организовавшаяся гематома в проекции мягких тканей спины. Дополнительно проведено обследование: волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Коагулограмма от 19.01.2023 г.: АЧТВ — 103,5 с, МНО — 0,84, ПВ — 14,1 с, ТВ — 23,9 с, ПТИ — 140 %, фибриноген — 251 мг/дл. Активность ингибитора к

фактору VIII от 16.01.2023 г.: не обнаружена. Концентрация VIII фактора от 16.01.2023 г.: 1,9 %.

Проводилось лечение: раствор эптаког-а 4,8 мг/240 тыс. МЕ по 1 мг внутривенно струйно 1 раз в день, № 4.

По результатам обследования пациент консультирован д-ром мед. наук, заведующим отделением коагулопатий ФГБУ НМИЦ гематологии г. Москвы Н.И. Зозуля. Рекомендовано повторное исследование крови пациента на ингибитор в ФГБУ НМИЦ гематологии г. Москвы. Даны рекомендации по лечению. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Ведение больных с приобретенной гемофилией А, особенно с активным геморрагическим синдромом, представляет определенные трудности для клиницистов, которые не осведомлены о возможности ее развития у лиц пожилого возраста. Стандартная терапия свежезамороженной плазмой в

данной ситуации малоэффективна в связи с блокированием фактора VIII циркулирующим в крови ингибитором. Геморрагический синдром у пожилого пациента, проявляющийся преимущественно подкожными и межмышечными гематомами или кровотечениями из слизистых оболочек, при отсутствии геморрагического анамнеза в прошлом, изолированное повышение АЧТВ в коагулограмме при нормальных других показателях, наличие аутоиммунной патологии — совокупность признаков, которая должна навести врача на мысль о приобретенной гемофилии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. М., 2013.
2. Руководство по гематологии. Под редакцией акад. А.И. Воробьева. Т. 3. М., 2005.

Клинический случай сочетания апластической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии

И.С. Уланова, А.Г. Карпова, Э.Б. Жалсанова, А.Н. Алексеева, Е.Ж. Быкова, О.Е. Очирова

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, ул. Павлова, д. 12, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Российская Федерация, 670031

+79834569341 irin_sa@mail.ru

A clinical case of the aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

IS Ulanova, AG Karpova, EB Zhalsanova, AN Alekseeva, EZh Bykova, OE Ochirova

NA Semashko Republican Clinical Hospital, 12, Pavlova ul.,
Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russian Federation, 670031

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое заболевание гемопоэтических стволовых клеток, была выделена в отдельную клиническую форму в начале 1800-х годов.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия имеет три отличительных клинических признака, которые сильно варьируются от пациента к пациенту. Во-первых, имеет место опосредованный компонентом и преимущественно внутрисосудистый гемолиз, который приводит ко многим клиническим проявлениям заболевания, включая дисфагию, вялость, эректильную дисфункцию, хроническую почечную недостаточность, легочную гипертензию, анемию и, конечно же, гемоглобинурию. Во-вторых, существует характерная тенденция к тромбообразованию, которая может быть опасной для жизни и возникает не только в конечностях, но и в необычных анатомических

местах, таких как портальные вены печени (синдром Бадда—Киари), селезеночные или брыжеечные вены. В-третьих, существует недостаточность костного мозга, которая в той или иной степени встречается у всех пациентов и в своей самой крайней форме проявляется как тяжелая апластическая анемия (АА).

В основе болезни лежит приобретенная соматическая мутация гена *PIGA* в гемопоэтических стволовых клетках, что приводит к появлению одного или нескольких ПНГ-клонов с нарушенным синтезом гликозил-инозитоловых (GPI — glycosylphosphatidylinositol) якорных структур, осуществляющих фиксацию на мембране клеток GPI-связанных протеинов, защищающих собственные эритроциты от агрессивного действия активированного компонента и комплемент-зависимого лизиса.

В настоящее время для выявления ПНГ-клона используется метод высокочувствительной проточной цитометрии (ПЦ) с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (для ретикулоцитов и эритроцитов), CD24/FLAER (для гранулоцитов), CD14/FLAER (для моноцитов).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — крайне редкое заболевание. Заболеваемость ПНГ составляет 1,3 случая на 1 млн человек в год, а распространенность — 16 случаев на 1 млн человек.

На сегодняшний день в Республике Бурятия на диспансерном учете наблюдается 6 пациентов с ПНГ.

Один пациент лечится более 10 лет, двое более 9 лет, один — около 6 лет, один — более 3 лет. Постоянная терапия Элизарией® сопровождается значительным улучшением состояния, отсутствием гемолитических кризов, повторных тромбозов, отсутствием инфекционных осложнений. Проводится мониторинг ПНГ-клона у всех больных.

Описание клинического наблюдения. Пациент, 1980 г. р., с анамнезом заболевания с 2005 г., когда в возрасте 25 лет впервые появились эпизоды носовых кровотечений. Весной 2006 г. отмечено прогрессирование геморрагического синдрома и появление слабости. При обследовании по месту жительства в анализах крови обнаружена глубокая анемия (гемоглобин — 73 г/л, эритроциты — $2,1 \times 10^{12}/л$), в связи с чем в июле 2006 г. был госпитализирован в гематологическое отделение, где была выявлена панцитопения, соответствующая критериям нетяжелой АА: эритроциты — $1,41 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 55 г/л, тромбоциты — $5 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,32 \times 10^{12}/л$, нейтрофилы — $0,719 \times 10^{12}/л$. На основании данных исследования трепанобиоптата костного мозга, выявившего аплазию кроветворения, был установлен первичный диагноз приобретенной АА. При первичном обследовании тестирование ПНГ-клона не проводилось, однако отмечалось значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1172 Ед./л без уточненной причины, что косвенно подтверждает наличие АА/ПНГ с момента дебюта заболевания. На фоне монотерапии циклоспорином А и после лапароскопической спленэктомии, проведенной в условиях Гематологического научного центра, был достигнут частичный гематологический ответ.

Состояние пациента оставалось относительно стабильным до сентября 2008 г., когда проявилась развернутая клиническая картина гемолитической ПНГ в виде эпизодов выделения черной мочи, которые сопровождались фебрильной температурой, болями в животе, умеренным повышением уровня билирубина и углублением анемии.

В декабре 2008 г. при обследовании в НИИ клинической иммунологии г. Новосибирска был заподозрен и подтвержден диагноз нетяжелой АА/ПНГ на

основании выявления большого клона ПНГ (55 % CD11b+CD55–CD59–гранулоциты, 22,5 % ГлиА+, CD55–, CD59–эритроциты) и признаков внутрисосудистого гемолиза (ЛДГ — 3710–4400 Ед/л, гемосидеринурия). В гемограмме персистировала макроцитарная анемия с высоким ретикулоцитарным ответом (эритроциты — $2,18 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 87 г/л, MCV — 124 фл, ретикулоциты — $405 \times 10^9/л$) и тромбоцитопения ($69 \times 10^9/л$), при этом уровень нейтрофильных гранулоцитов соответствовал критерию полного ответа (лейкоциты — $3,2 \times 10^9/л$, нейтрофилы — $1,632 \times 10^9/л$). В костном мозге сохранялись признаки недостаточности кроветворения, площадь кроветворной ткани в трепанобиоптате составила 20 %.

В 2009–2011 гг. наблюдался по месту жительства, отмечалось нарастание проявлений ПНГ с постоянным внутрисосудистым гемолизом и эпизодами гемолитических кризов, углублением анемии и рецидивов зависимости от трансфузий эритроцитов (всего около 28 доз). В феврале 2011 г. на фоне очередного тяжелого гемолитического криза (гемоглобин — 51 г/л, билирубин — 68 мкмоль/л) развилось острое повреждение почек с повышением уровня креатинина до 1297 мкмоль/л и мочевины до 51 ммоль/л, потребовавшее проведения сеансов заместительной почечной терапии (острое повреждение почек III стадии согласно классификации AKIN). В дополнение к сеансам гемодиализа проводилась терапия гепарином и короткий курс метилпреднизолона. В динамике отмечено восстановление функции почек до критериев хронической болезни почек I стадии.

При обследовании в Первом СПбГМУ им. акад. Павлова в мае 2011 г. констатировано устойчивое полное восстановление кроветворения преимущественно за счет клона ПНГ: 91 % CD 11b+FLAER-гранулоциты, уровень тромбоцитов стабильно выше $150 \times 10^9/л$ и нейтрофилов — выше $1,5 \times 10^9/л$, в трепанобиоптате костного мозга в динамике отмечено повышение клеточности до 40–50 % с резкой гиперплазией эритроидного ростка. Критериальных диспластических изменений гранулопоэза и мегакариопоэза и клональных хромосомных перестроек не обнаружено. В клинической картине обнаруживалось преобладание проявлений внутрисосудистого гемолиза: глубокая анемия с высоким ретикулоцитарным ответом и потребностью в трансфузиях, тяжелые гемолитические кризы, эпизод острого повреждения почек, дистония гладкой мускулатуры, резкое повышение уровня ЛДГ (более 10 норм). Риск тромботических осложнений был признан высоким в связи с активным гемолизом и спленэктомией в анамнезе.

Рассматривались показания и возможность проведения аллогенной трансплантации костного мозга, что было признано нецелесообразным и невозможным с учетом полной трансформации АА в ПНГ

без выраженных признаков костномозговой недостаточности, а также отсутствия HLA-совместимого донора в семье и крайне низкой вероятности успешного поиска неродственного донора в Международном регистре.

В течение 2011–2012 гг. у больного наблюдалось дальнейшее прогрессирование ПНГ, частые гемолитические кризы, развитие глубокой анемии с выраженной зависимостью от трансфузии эритроцитов. В связи с этим, а также из-за высокого риска повторных тяжелых осложнений после предварительной вакцинации против менингококка с июня 2012 г. была начата терапия экулизумабом. На этом фоне внутрисосудистый гемолиз был быстро купирован со снижением уровня ЛДГ, билирубина и достигнуто устойчивое повышение уровня гемоглобина в течение 12 мес. до 128–132 г/л. В течение первого года было два перерыва в лечении экулизумабом, которые сопровождались рецидивом клинических и лабораторных признаков гемолиза. За период наблюдения новых осложнений ПНГ не отмечалось. С 2018 г. пациент был переведен на препарат Элизария®. Эффективность лечения как на оригинальном экулизумабе, так и на биоаналоге не отличалось.

В настоящий момент поддерживающая терапия проводится в стандартном режиме. Общая продолжительность терапии составляет более 10 лет, переносит удовлетворительно, эпизодов прорывного гемолиза и необходимости в коррекции дозового режима не отмечается. На фоне применения таргетного патогенетически обоснованного препара-

та достигнута стойкая клинико-гематологическая ремиссия с купированием основных клинических симптомов.

Заключение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкая патология, диагностика которой остается непростой. Постоянная терапия экулизумабом сопровождается значительным улучшением состояния, отсутствием гемолитических кризов, повторных тромбозов, отсутствием инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология. 2014;2:20–8.
2. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):333–41.
3. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(3):11–21.
4. Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А. и др. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. Гематология и трансфузиология. 2020;65(2):126–37. [Tarasova YuV, Klimova OU, Andreeva LA, et al. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. Gematologiya i transfuziologiya. 2020;65(2):126–37 (in Russ.).]
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: актуальные клинические наблюдения редкого заболевания. Под ред. А.Д. Кулагина, Б.В. Афанасьева. М.: Практическая медицина, 2017.
6. Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Клиническая онкогематология. 2012;3:49–54.

Множественная миелома GK-типа, осложненная развитием вирусного поражения центральной нервной системы, ассоциированного с JC-вирусом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией. Опыт применения даратумумаба

Р.Х. Эбзеева

РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский онкологический диспансер им. С.П. Бутова», ул. Свободы, д. 62, г. Черкесск, Карачаево-Черкесская Республика, Российская Федерация, 369000

+79380368877 radik0984@mail.ru

GK-type multiple myeloma complicated by the development of viral CNS damage associated with JC virus, progressive multifocal leukoencephalopathy. Experience with daratumumab

RKh Ebzeeva

Karachay-Cherkess Oncology Dispansery named after SP Butov», 62, Svobody ul., Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, Russian Federation, 369000

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой служат плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. В последнее десятилетие произошел значимый прогресс в терапии ММ, с каждым годом количество новых опций увеличивается, что приводит к росту общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов. Одной из таких опций стало появление моноклональных антител (МКА) к белку CD38, в частности препарат даратумумаб, зарегистрированный в РФ.

Описание клинического наблюдения. Пациент П., мужчина, 30.05.1968 г. р. (54 года), наблюдается с диагнозом: множественная миелома, протекающая с парапротеинемией G_κ и протеинурией Бенс-Джонса κ, распространенным остеодеструктивным процессом, анемией IIIБ стадии по D-S, III степени по ISS. Состояние после 4 курсов химиотерапии (ХТ) по программе VCD. Резистентное течение. Состояние после множества курсов RCD. Полная ремиссия от 07.2019 г. Прогрессия от 05.2020 г. Терапия по программе RCD. Очень хороший частичный ответ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ассоциированная с JC-вирусом, прогрессия заболевания от 01.10.2022 г. на фоне отмены леналидомидом. В процессе лечения даратумумабом.

Диагноз установлен в январе 2017 г. на основании плазмноклеточной инфильтрации костного мозга (92%), моноклональной секреции G_κ (53,1 г/л) и белка Бенс-Джонса κ (экскреция с мочой около 3,67 г/сут), наличия очагов деструкции в костях, анемии (гемоглобин — 69 г/л). В феврале 2017 г. проведено 2 курса по программе VCD с положительной динамикой: уменьшилась интенсивность болевого синдрома, уменьшилась выраженность почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации — 40 мл/мин), нормализовалось содержание кальция крови. Далее проведено еще 2 курса по программе VCD в РОД. В контрольном иммунохимическом анализе секреция парапротеина G_κ без существенной динамики — 32,5 г/л. Была констатирована резистентность к проводимой терапии. С мая по ноябрь 2017 г. проведено еще 6 курсов ХТ по программе RCD. В результате лечения уровень секреции G_κ снизился до 5,4 г/л, белок Бенс-Джонса не выявлялся. С января 2018 г. проводились курсы химиотерапии с включением леналидомидом (RCD, Rd) — была получена им-

мунохимическая ремиссия заболевания, переведен на поддерживающую терапию леналидомидом. В мае 2020 г. отмечено повышение секреции G_κ до 8,3 г/л, рецидив оссалгического синдрома. С мая 2020 г. возобновлены курсы по программе RCD, последний курс окончен в сентябре 2021 г. Тогда же отмечено появление неврологической симптоматики в виде потери сознания, неуверенности в ходьбе. При дообследовании в НМИЦ гематологии данных за прогрессирование основного заболевания не выявлено. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга: в правой гемисфере головного мозга изменения инфекционного или ишемического характера. В ликворе: цитоз — 0,4 кл/мкл, ПЦР CMV EBV HHV 6-го типа не обнаружено. В динамике отмечено нарастание неврологической симптоматики с развитием тетрапареза. По данным МРТ головного мозга от 23.10.2021 г.: патологическое образование правых лобной, теменной и височной костей с распространением в валик мозолистого тела, таламус и ножку мозга справа. По данным ПЭТ-КТ от 27.10.2021 г. заподозрено наличие прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии. 01.11.2021 г. в НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой выполнена люмбальная пункция. В ликворе цитоз $1/3$, белок — 890,0 мг/л. ПЦР-тест на вирус полиомы человека JC положителен. Таким образом, на фоне длительной терапии леналидомидом имело место развитие вирусного поражения ЦНС, ассоциированного с JC-вирусом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией.

При контрольных исследованиях наблюдалось увеличение M-градиента по данным иммуноэлектрофореза до 24,1%. С учетом предшествующего терапевтического анамнеза и вирусной инфекции единственным препаратом выбора был даратумумаб. На данный момент пациент получил 5 циклов препарата даратумумаб. При контрольных исследованиях наблюдается уменьшение M-градиента по данным иммуноэлектрофореза до 7,1%.

Заключение. Приведенный клинический случай демонстрирует нечастое осложнение миеломы — мультифокальную лейкоэнцефалопатию. На фоне монотерапии антителом даратумумаб у пациента сохраняется частичный ответ, нет необходимости в постоянных госпитализациях, что позволяет сохранить качество жизни.

Клинический разбор истории заболевания пациента с диагнозом «первичный миелофиброз». Анализ соответствия ведения пациента клиническим рекомендациям и критериям качества оказания медицинской помощи

К.Б. Тризна

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

+73822630050 hematolog.trizna@gmail.com

Clinical analysis of the case history of a patient with primary myelofibrosis. analysis of compliance of patient management with clinical recommendations and quality care care

KB Trizna

Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 I. Chernykh ul., Tomsk, Russian Federation, 634063

Введение. Клинические рекомендации (КР) в настоящее время тесно связаны с профессиональной деятельностью врачей многих специальностей в России. По постановлению Правительства РФ от 17.11.2021 г. КР введены в реальную клиническую практику, с обязательным их исполнением в качестве стандарта. Клинические рекомендации разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями и должны пересматриваться не реже одного раза в три года.

Одна из целей их создания — оценка своевременности оказания медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата. Одним из оцениваемых критериев качества медицинской помощи служит назначение лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний [1].

Цель. Оценить соответствие ведения данного пациента КР и критериям качества оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. Для разбора была выбрана пациентка 63 лет на момент постановки диагноза «первичный остеомиелофиброз» (ПМФ). Выполнен ретроспективный анализ истории болезни и амбулаторных карт пациентки с момента установления диагноза до настоящего времени, а также сопоставление соответствия ведения пациентки КР по диагностике и лечению Ph-негативных миелопротифе-

ративных заболеваний и критериям оценки качества медицинской помощи.

Результаты. Пациентка, женщина, 1950 г. р., под наблюдением гематолога с 09.2013 г. с диагнозом «первичный остеомиелофиброз, IPSS промежуточный-1 риск, DIPSS промежуточный-2 риск, DIPSS+ промежуточный риск-2». Терапия гидроксикарбамидом с 10.2013 г. Непереносимость гидроксикарбамида. Терапия руксолитинибом с 11.2017 г. Диагноз установлен на основании миелограммы, цитогенетического исследования, подтвержден результатами трепанобиопсии.

На этапе диагностики были выполнены все обязательные исследования из КР от 2020 г., но не было выполнено молекулярно-генетическое исследование крови (первое несоответствие КР).

После установления диагноза, по данным КР, должна была быть проведена расширенная диагностика при подтвержденном ПМФ. Но и здесь не был выполнен ряд исследований: определение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F* и гена *JAK2* дикого типа посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (второе несоответствие); исследование уровня в сыворотке крови фолиевой кислоты, витамина B_{12} , эритропоэтина (третье несоответствие), молекулярно-генетический скрининг на маркеры наследственной тромбофилии, гомоцистеин (четвертое несоответствие) и качественное ПЦР-исследование на наличие гена *BCR-ABL* (транскрипт p190) (пятое несоответствие).

Длительное время принимала препараты гидроксикарбамид, преднизолон. Препараты интерферона не назначались в связи с возрастом пациентки. Все этапы лечения соответствовали КР. Постепенно

развивалась анемия: гемоглобин — до 90 г/л, тромбоцитопения до 60×10^9 /л, сохранялся сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — до 808 Ед./л, селезенка пальпаторно на уровне пупка. В дальнейшем препарат гидроксикарбамид в связи с непереносимостью отменен, оставлена терапия преднизолоном по 10–15 мг/сут.

Пациентка была дообследована, и 04.07.2017 г. в 14-м экзоне гена *JAK2 V617F* (без определения аллельной нагрузки) была выявлена мутация. В июле 2017 г. решением врачебной комиссии подтверждена потребность в препарате руксолитиниб, что также соответствует КР, учитывая непереносимость гидроксикарбамида. С июля до октября 2017 г., до проведения адресной комиссии по закупке данного препарата, состояние пациентки ухудшалось, увеличилась селезенка — пальпаторно на 5 см ниже пупка, гепатомегалия — пальпаторно на 5 см ниже пупка, сохранялась анемия (гемоглобин — 95 г/л), тромбоциты — до 35×10^9 /л, лейкоцитоз — до $29,1 \times 10^9$ /л, вновь назначен гидроксикарбамид, выполнялись гемотрансфузии, т. к. уровень гемоглобина на приеме препарата гидроксикарбамид снижался менее 70 г/л.

Препарат руксолитиниб получен в конце ноября 2017 г. Начальная доза выбрана 7,5 мг 1 раз в день (снижена из-за анемии и тромбоцитопении). Через неделю от начала приема препарата существенных положительных сдвигов в клинических анализах крови не было, но селезенка стала на ощупь менее плотная, со слов пациентки ее самочувствие стало лучше. Доза повышена до 7,5 мг 2 раза в день.

Через 4 нед. от начала приема препарата руксолитиниб в дозе 7,5 мг 2 раза в день уменьшились размеры селезенки — на уровне пупка, уменьшилась концентрация ЛДГ до 608 Ед./л, лейкоцитоз — до $19,8 \times 10^9$ /л, повысилось количество тромбоцитов до 65×10^9 /л. Учитывая, что анемия не нарастала, а уровень тромбоцитов за все время лечения не опускался менее 30×10^9 /л и геморрагический синдром был минимальным (единичные петехиальные высыпания на коже в местах повышенного трения и мелкие гематомы в местах микротравматизации до 1,5–3 см), решено было дозу препарата постепенно увеличить, в настоящее время пациентка принимает препарат руксолитиниб в дозе 40 мг/сут. В динамике далее уровень тромбоцитов снижался до 30×10^9 /л, с минимальными геморрагическими проявлениями, но руксолитиниб не отменялся за отсутствием других подходящих вариантов терапии. Полного ответа нет. По данным УЗИ от 04.2022 г. размеры селезенки

216 × 97 мм. В анализах от 08.11.2022 г.: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $3,57 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — 27×10^9 /л, тромбоциты — 36×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов — 40 мм/ч. Пальпаторно селезенка ниже ребра на 6–7 см.

Пациентка продолжает лечение.

С учетом данных шкал DIPSS и DIPSS+ на момент назначения препарата руксолитиниб у данной пациентки ожидаемая продолжительность жизни составляла около 2,9 года. Руксолитиниб увеличивает продолжительность жизни [2].

В КР от 2020 г. отмечается, что «лечение пациентов с ПМФ должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее 50×10^9 /л и появлении геморрагического синдрома» [2]. В инструкции к препарату руксолитиниб указано, что препарат не применяется при количестве тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л [3]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» в разделе II «Критерии качества по условиям оказания медицинской помощи» (подпункт 2.1, е) указано, что «назначение лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний» [1]. Таким образом, в целях соблюдения КР, инструкций к препарату необходимо было отменить руксолитиниб при снижении уровня тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л. Случай демонстрирует необходимость в более гибком подходе к КР. Рекомендации должны подразумевать индивидуальный подбор дозы, который, при условии пристального контроля за пациентом, обеспечивает долгосрочную выживаемость. Фактически, получая руксолитиниб с 2017 г., пациентка жива на этой терапии уже более 5 лет.

Заключение. Выявлены несоответствия между требованиями по диагностике в КР и программе госгарантий [4]. При полном соответствии медицинской помощи требованиям КР и приказам пациент иногда лишается возможности на долгосрочное лекарственное обеспечение. Несоответствия в диагностике обусловлены тем, что все не выполненные пациентке обследования не входят в программу госгарантий до настоящего в ремени. Необходима разработка более гибких КР, а также методик оценки соответствия реальной практики КР, что в итоге приведет к улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам гематологического профиля.

