

СОДЕРЖАНИЕ

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES 6

Стратификация пациентов с фолликулярной лимфомой на группы риска с применением анализа главных компонент (РСА)	6
<i>Е.О. Куневич, И.С. Зюзгин, А.Ю. Кувшинов, Н.А. Богданов, С.В. Сидоркевич, С.В. Волошин</i>	
Терапия фолликулярной лимфомы в реальной клинической практике (опыт одного центра)	9
<i>О.П. Мадзяра, Ю.Б. Черных, Т.А. Митина</i>	
Мутационный профиль диффузной В-крупноклеточной лимфомы со вторичным вовлечением центральной нервной системы	11
<i>Е.Н. Воропаева, В.С. Карпова, В.Н. Максимов, Т.И. Поспелова</i>	
Нарушения иммунорегуляции при неходжкинских лимфомах по данным периферической крови	12
<i>Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина</i>	
Имуногематологические показатели периферической крови при лимфоме Ходжкина	13
<i>Т.Ю. Мушкарина, Е.Г. Кузьмина, Т.И. Богатырева, Л.Ю. Гривцова</i>	
Сравнение схем VeEAC, CLV, LEAM в качестве режимов кондиционирования перед аутоТГСК у больных с первично-рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина	14
<i>А.А. Самойлова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин, В.С. Богатырев, Е.Г. Смирнова, А.А. Рукавицын, А.А. Мамедова, А.Е. Банникова</i>	
Лимфома Ходжкина у пациентов старше 60 лет: ретроспективный анализ	16
<i>Н.А. Савосина, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Д.С. Марьян, Д.Д. Иванова</i>	
Комплексный подход к реабилитации больных лимфомой Ходжкина с ятрогенным остеопорозом	17
<i>Т.И. Поспелова, М.С. Войтко, И.Н. Нечунаева, Н.П. Карева, В.В. Климонтов</i>	
Хронический лимфолейкоз, протекающий с поражением центральной нервной системы	19
<i>Е.Д. Пожарский, М.К. Анисимов, Я.Г. Дареева, О.Д. Захаров, Н.Г. Чернова</i>	
Развитие двух лимфопролиферативных заболеваний (множественной миеломы и хронического лимфолейкоза) у одной пациентки	20
<i>Я.Г. Дареева, Е.Д. Пожарский, О.Д. Захаров, Н.Г. Чернова</i>	
Ретроспективный анализ подходов к лечению пациентов с первыми рецидивами множественной миеломы в России	21
<i>С.В. Семочкин, Т.А. Митина, П.А. Зейналова, Т.Н. Цыганок, М.В. Буланова</i>	
Анализ соматических мутаций генов RAS-каскада в свободно циркулирующей ДНК плазмы у больных множественной миеломой	23
<i>Т.Н. Рыболовлева, Е.В. Трегубова, Е.Л. Назарова, И.А. Докшина, Е.С. Фокина</i>	
Сравнительный анализ лечения больных множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, по схемам, включающим бортезомиб либо бортезомиб и моноклональные антитела (собственный клинический опыт ГКБ № 52)	24
<i>В.И. Кондратьев, Е.А. Каримова, Е.И. Желнова, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, Э.Р. Юсупова, Е.А. Барях, К.В. Яцков, Е.Н. Мисюрина</i>	

Результаты сбора гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных множественной миеломой после терапии моноклональными антителами (собственный клинический опыт ГKB № 52)	25
---	----

*Е.Ю. Гришина, Е.И. Желнова, Е.Н. Зотина, Е.А. Каримова, Д.Э. Гаглоева,
В.Н. Якимец, В.И. Кондратьев, Э.Р. Юсупова, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина*

Результаты сбора гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных множественной миеломой после терапии леналидомидом (собственный клинический опыт ГKB № 52)	26
--	----

*В.Н. Якимец, Е.И. Желнова, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Зотина, Е.А. Каримова,
Д.Э. Гаглоева, В.И. Кондратьев, Э.Р. Юсупова, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина*

Взаимосвязь тяжести повреждения почек, анемического и остеодеструктивного синдромов с типом и уровнем секреции парапротеина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	27
--	----

О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын

Статистический анализ в построении прогностической модели для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и COVID-19 (опыт ГБУЗ ГKB № 52)	29
--	----

*Ю.Ю. Поляков, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, О.А. Рукавицын,
М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, А.Н. Головкина, А.У. Абуева, Е.Н. Зотина*

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ | ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIAS, MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME, CHRONIC MYELOID LEUKEMIA 33

Комбинация Aza + Ven у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: плюсы и минусы (опыт ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ)	33
--	----

Л.С. Джуманьязова, Е.С. Гончарова, Э.А. Макунина, Н.Г. Чернова

Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы с острыми миелоидными лейкозами	35
---	----

*Л.Т. Шимановская, Е.Н. Мисюрина, Е.А. Барях, Е.И. Желнова, К.В. Яцков,
Т.С. Чуднова, Т.Н. Толстых, Д.Э. Гаглоева*

Возможность массивных хирургических вмешательств и аллотГСК на фоне терапии Aza + Ven у пациентки старше 60 лет с ОМЛ: клиническое наблюдение	36
--	----

А.Н. Головкина

Миелоидная саркома, протекающая с поражением яичек и нейролейкозом	37
---	----

В.В. Астафьев, В.С. Морозов, Э.А. Макунина, Н.Г. Чернова

Дифференцировочный синдром при остром промиелоцитарном лейкозе (опыт ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ)	38
--	----

М.К. Анисимов, Е.С. Гончарова, Н.С. Матюшков, А.С. Шабдарова, Н.Г. Чернова

Результаты анализа данных Московского онкорегистра пациентов с острым лимфобластным лейкозом за 2019–2022 гг.	40
--	----

К.А. Фам, Е.И. Желнова, Т.С. Чуднова, М.Н. Стрекова, Е.А. Барях, К.В. Яцков, Е.Н. Мисюрина

Терапия рецидивов острых лимфобластных лейкозов после аллотГСК	41
---	----

*А.Г. Смирнова, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, Б.И. Аюбова,
О.Г. Смыкова, К.С. Афанасьева, Т.Л. Гиндина, Е.В. Бабенко, А.Д. Кулагин*

Отдаленные результаты аллотГСК у пациентов с Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом (опыт одного центра)	42
<i>П.А. Гиршова, Ю.А. Алексеева, Е.Н. Точеная, Р.И. Вабищевич, А.В. Петров, Л.О. Хорджасов, Л.Л. Гиршова, Р.Ш. Бадаев, В.В. Иванов, И.Г. Будаева, Д.Б. Заммиева, Д.В. Моторин, Е.Г. Ломаи</i>	
Лечение пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт ГKB № 52)	44
<i>Т.С. Чуднова, Е.Н. Мисюрина, Е.А. Барях, Т.Н. Толстых, Л.Т. Шимановская, Д.Э. Гаглоева, М.А. Мингаллимов, О.Л. Кочнева, Ю.Ю. Поляков, Д.Д. Иванова, А.М. Воронова, К.А. Фам, Э.А. Маматтурдиев, К.В. Яцков, Е.В. Желнова, Е.Н. Зотина</i>	
Трудности морфологической диагностики хронического миелоидного лейкоза: клиническое наблюдение	46
<i>А.А. Гончарова, Э.А. Макунина, В.В. Астафьев, Е.Б. Рыбкина, В.Н. Двирный, М.А. Гладышева, Т.Н. Обухова, Н.Г. Чернова</i>	
Итоги терапии ингибиторами тирозинкиназ первой и второй линии у пациентов с хроническим миелолейкозом, наблюдавшихся в МГЦ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в 2022–2023 гг.	47
<i>А.В. Воронцова, А.Б. Макешова, М.В. Галайко, Е.Н. Мисюрина</i>	
Бластный криз хронического миелолейкоза по лимфоидному типу, протекающий с нейролейкозом	49
<i>В.С. Морозов, Э.А. Макунина, А.С. Пирожникова, Н.Г. Чернова</i>	
Хронический миелолейкоз с вариантной транслокацией и дополнительной сверхчисленной маркерной мутацией: клиническое наблюдение	50
<i>М.В. Галайко, А.Б. Макешова, Г.Д. Герасимов, Е.Н. Мисюрина</i>	

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ | SPECIFIC ISSUES OF HEMATOLOGY AND SUPPORTIVE THERAPY 52

Этиологическая структура инфекций кровотока у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями	52
<i>С.С. Андреев, П.О. Нарусова, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, Е.А. Барях, К.В. Яцков, Ю.Ю. Поляков, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, Е.А. Каримова, Е.Н. Зотина, М.А. Лысенко</i>	
Результаты исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР у онкогематологических больных с пневмонией различной этиологии	53
<i>Э.Е. Сухорукова, Е.Л. Назарова, Е.С. Фокина, И.Н. Данилова</i>	
Особенности состояния иммунной системы у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19	54
<i>Е.В. Игнатъева, О.А. Рукавицын, С.П. Казаков</i>	
Мультимодальный подход в диагностике сосудистых нарушений органа зрения у пациентов со злокачественными опухолями системы крови	56
<i>Н.Ю. Юсеф, Е.Н. Мисюрина, Э.Э. Казарян, Д.В. Анджелова, М.В. Воробьева, Т.В. Смирнова, А.Б. Макешова, Т.Н. Толстых</i>	
Технологии клеточной иммунотерапии на основе дендритных клеток	57
<i>А.А. Мельникова, Л.Ю. Гривцова</i>	
Новый метод хранения гемопоэтических стволовых клеток без криоконсервации	59
<i>А.Д. Гарифуллин, С.Ю. Линников, А.А. Кузьяева, А.В. Шмидт, М.Н. Зенина, В.А. Юдина, В.А. Балашова, Д.В. Моторин, А.Ю. Кувшинов, С.В. Сидоркевич, С.В. Волошин</i>	

Эпидермальный элафин как потенциальный биомаркер острой кожной реакции «трансплантат против хозяина»	60
<i>А.И. Решетова, Р.В. Грозов, Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Заммиева, Е.Г. Ломаи, П.Н. Трофимов, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов, А.С. Головкин, Д.В. Моторин</i>	
Анализ бластных клеток с использованием инфракрасного света и ультразвуковых волн	61
<i>А.Ж. Махмудова, Ш.М. Тошпулатов, Ф.М. Тошпулатова</i>	
Применение равулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (опыт МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина)	64
<i>Е.Г. Аршанская, Е.А. Никитин, С.А. Луговская, Е.В. Наумова, В.В. Птушкин</i>	
Прогностически значимые сочетания аллельных вариантов генов тромбофилии, встречающихся у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями	66
<i>И.В. Бергер, А.Д. Махмудова</i>	
Изучение патогенеза тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов	67
<i>Е.С. Петрова, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде</i>	
Приобретенная гемофилия А: трудности диагностики и лечения	68
<i>Е.А. Дмитриева, Я.А. Носков, А.С. Поляков</i>	
Болезнь Хагемана — редкая коагулопатия в практике гематолога (клиническое наблюдение)	71
<i>С.А. Кардовская, М.А. Мингалимов, Ю.Ю. Поляков, Д.С. Лебедев, Е.Н. Мисюрина</i>	
Химиотерапия многоочаговой формы болезни Розаи—Дорфмана—Дестомбс: клиническое наблюдение	72
<i>В.Г. Потапенко, Т.Л. Григорьева, А.М. Ковригина, М.С. Селинкина, Л.О. Никольская, Ж.-Ф. Эмиль</i>	
Особенности патогенеза и пути коррекции анемий у пациентов с некоторыми гастроэнтерологическими патологиями	74
<i>О.В. Рыбина, В.Т. Сахин, А.В. Губкин, О.А. Рукавицын</i>	
Наследственный сфероцитоз, связанный с парвовирусной инфекцией: клиническое наблюдение	75
<i>К.В. Румянцева, О.Р. Петрова</i>	
Особенности мышления, памяти и внимания у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию	77
<i>И.А. Сидоренко, О.Б. Боровая, Л.Д. Фирсова, Г.А. Дудина, Н.В. Кремнева, М.Г. Ивашкина</i>	
Смыслоразнозначные ориентации и жизнестойкость у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию	78
<i>А.П. Антошина, Л.Д. Фирсова, Г.А. Дудина, Н.В. Кремнева, М.Г. Ивашкина</i>	
Связь семейного положения пациентов с приверженностью к лечению и депрессией	80
<i>Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова</i>	

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Стратификация пациентов с фолликулярной лимфомой на группы риска с применением анализа главных компонент (РСА)

Е.О. Куневич^{1,*}, И.С. Зюзгин², А.Ю. Кувшинов¹, Н.А. Богданов^{3,4}, С.В. Сидоркевич¹, С.В. Волошин^{1,5}

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

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁴ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ул. Борисова, д. 9, Сестрорецк, Российская Федерация, 197706

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

* **Контакты:** Евгений Олегович Куневич, kunevich17@gmail.com

Risk Stratification of Follicular Lymphoma Patients Using Principal Component Analysis (PCA)

E.O. Kunevich^{1,}, I.S. Zyuzgin², A.Yu. Kuvshinov¹, N.A. Bogdanov^{3,4}, S.V. Sidorkevich¹, S.V. Voloshin^{1,5}*

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

² NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., Pesochnyi pos., Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

³ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁴ Municipal Hospital No. 40 of the Kurortnyi Region, 9 Borisova ul., Sestroretsk, Russian Federation, 197706

⁵ SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

* **Correspondence:** Evgenii Olegovich Kunevich, kunevich17@gmail.com

Введение. Стратификация пациентов в одну из групп риска при постановке диагноза является важной задачей определения прогноза и выбора соответствующей терапии у пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Анализ главных компонент (РСА) — метод многомерного статистического анализа, используемый для сокращения размерности пространства переменных с минимальной потерей полезной информации.

Цель. Стратификация пациентов с ФЛ на группы риска с учетом оценки основных лабораторных параметров и выделение значимых прогностических факторов.

Материалы и методы. В исследование включено 184 пациента с ФЛ. Медиана возраста составила 51 год, медиана периода наблюдения — 3,2 года. Все исследуемые лабораторные параметры были предварительно стандартизованы. Возможность

использования РСА оценивалась по критерию сферичности Барлетта, вращение плоскости — по методу варимакс. Количество компонент определялось на основе собственного значения > 1 (метод каменистой осыпи). Размер факторной нагрузки был определен как $> 0,5$. Данные анализировались с использованием Jamovi 2.4.8.0 и R studio 4.2.2.

Результаты. Стратификация пациентов методом РСА проводилась на основе анализа 7 параметров: количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2$ -МГ), возраста. В тесте Барлетта значение s^2 составило 422 ($df = 21$; $p < 0,0001$). Анализ РСА выделил три ключевых компоненты, определяющих 67,7 % совокупной дисперсии исследуемой выборки. Межкомпонентная корреляция составила 0 (рис. 1). Далее каждая компонента была ранжирована на

Таблица 1. Характеристика пациентов из различных групп риска

Показатель	Низкий риск (n = 67)	Высокий риск (n = 117)	p
Медиана (диапазон) возраста, лет	42,0 (35,5–52,0)	56,0 (47,0–67,0)	< 0,0001*
Пол, %			
Мужчины	79,1	57,3	0,0028*
Женщины	20,9	42,7	
GELF-критерии, %			
«Bulky»	38,8	43,6	0,5268
≥ 3 очагов размером ≥ 3 см	67,2	76,9	0,1496
Спленомегалия	29,9	35,9	0,4037
Цитопения	4,5	2,6	0,6698
Опухолевые клетки > 5 × 10 ⁹ /л	3,0	14,5	0,0122*
Плеврит/асцит	11,9	14,5	0,6218
В-симптомы	44,6	38,5	0,4016
Степень, %			
1–2	91,0	95,7	0,2119
3А	9,0	4,3	
Экстранодальные поражения, %	25,4	29,9	0,5103
Поражение костного мозга, %	44,4	56,4	0,1285
Стадия по Ann Arbor, %			
I–II	13,4	6,0	0,0844
III–IV	86,6	94,0	
Клинический анализ крови, медиана (диапазон)			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,9 (4,6–7,1)	6,3 (4,9–8,6)	0,1673
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,20 (0,87–1,75)	1,43 (1,03–2,32)	0,0017*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	276 (221–335)	191 (155–235)	< 0,0001*
Гемоглобин, г/л	126 (113–133)	138 (127–145)	< 0,0001*
Медиана (диапазон) β2-МГ, мг/мл	2,32 (1,79–3,59)	4,48 (2,60–7,45)	< 0,0001*
Медиана (диапазон) ЛДГ, ед./л	190 (156–229)	227 (186–332)	0,0004*
BCL2/18q21 [FISH], %	42,1	45,0	0,7673
FLIPI-2, %			
Низкий риск	44,8	26,5	0,0045*
Промежуточный риск	38,8	35,9	
Высокий риск	16,4	37,6	
Частота ОО, %:	98,5	86,3	0,0065*
Время до ОО, мес.	4,2 (3,4–5,5)	4,4 (3,2–5,9)	0,3723
Поддерживающая терапия, %	82,3	56,4	0,0006*
POD24, %	17,9	29,1	0,0928

β2-МГ — β2-микроглобулин; FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*; POD24 — прогрессирование болезни в первые 24 мес. от начала терапии; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОО — объективный ответ.

* Различия между группами статистически значимы ($p \leq 0,05$).

три равных интервала, определялась сумма трех компонент (оценивалась точность с помощью ROC-анализа) и, в зависимости от значения, все наблюдения распределялись на две группы (низкого и высокого риска).

Обе группы значимо различались по уровню гемоглобина ($p < 0,0001$), ЛДГ ($p = 0,0004$), β2-МГ ($p < 0,0001$), лимфоцитов ($p = 0,0017$), тромбоцитов ($p < 0,0001$), возрасту ($p < 0,0001$), времени до начала терапии ($p = 0,0093$) и времени до полного ответа ($p = 0,017$). Кроме того, обе группы различались по номинальным переменным: полу ($p = 0,0028$), стадии ($p = 0,0461$), использованию поддерживающей терапии ($p = 0,0007$), частоте общего ответа ($p < 0,0065$), индексу FLIPI-2 ($p < 0,0045$), PRIMA-PI ($p < 0,0001$) (табл. 1).

В группе высокого риска 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 46,5 % (95%-й

доверительный интервал [95% ДИ] 37,4–57,8), в группе низкого риска — 76,6 % (95% ДИ 66,0–88,9; $p = 0,001$). Отмечались также статистически значимые различия по показателям 3-летней выживаемости без прогрессирования ($p = 0,0015$), безрецидивной выживаемости ($p = 0,015$) и 5-летней общей выживаемости ($p = 0,0024$). Стратификация на группы риска с использованием индексов FLIPI-2 и PRIMA-PI была менее достоверной: отсутствовали различия между группами либо между группами промежуточного и высокого риска (рис. 2).

Заключение. Таким образом, анализ главных компонент (PCA) является мощным методом стратификации пациентов на группы риска, основанным исключительно на лабораторных данных. В совокупности уровень лейкоцитов, лимфоцитов,

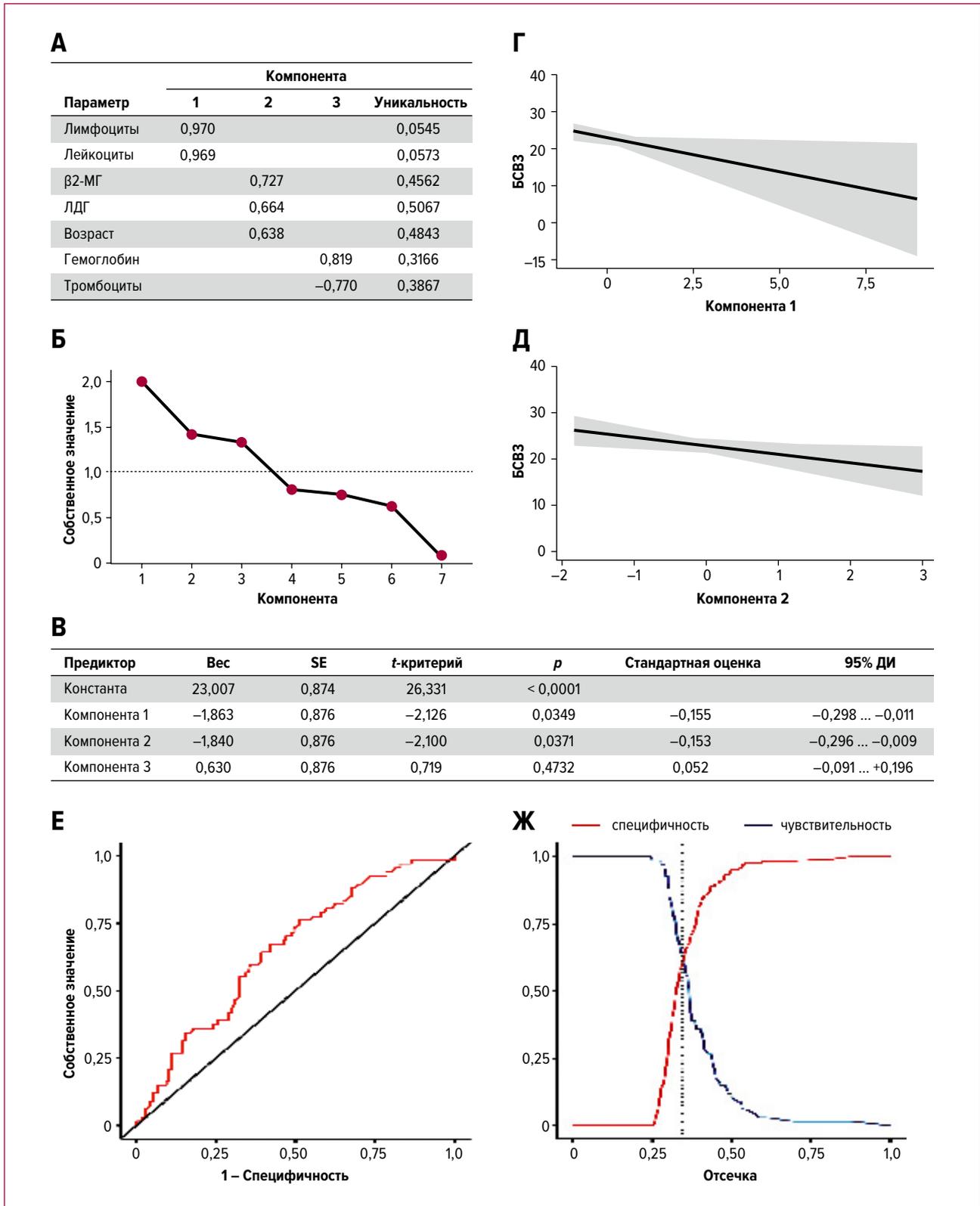


Рис. 1. Анализ главных компонент (PCA):

А — компоненты нагрузки; Б — график каменной оси; В — линейный регрессионный анализ, зависимая переменная — длительность БСВЗ; Г — корреляция компоненты 1 с БСВЗ; Д — корреляция компоненты 2 с БСВЗ; Е — ROC-анализ по результатам PCA; Ж — отсечка (чувствительность 64,2 %, специфичность 59,8 %)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; β2-МГ — β2-микροглобулин; SE — стандартная ошибка; БСВЗ — 3-летняя бессобытийная выживаемость; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

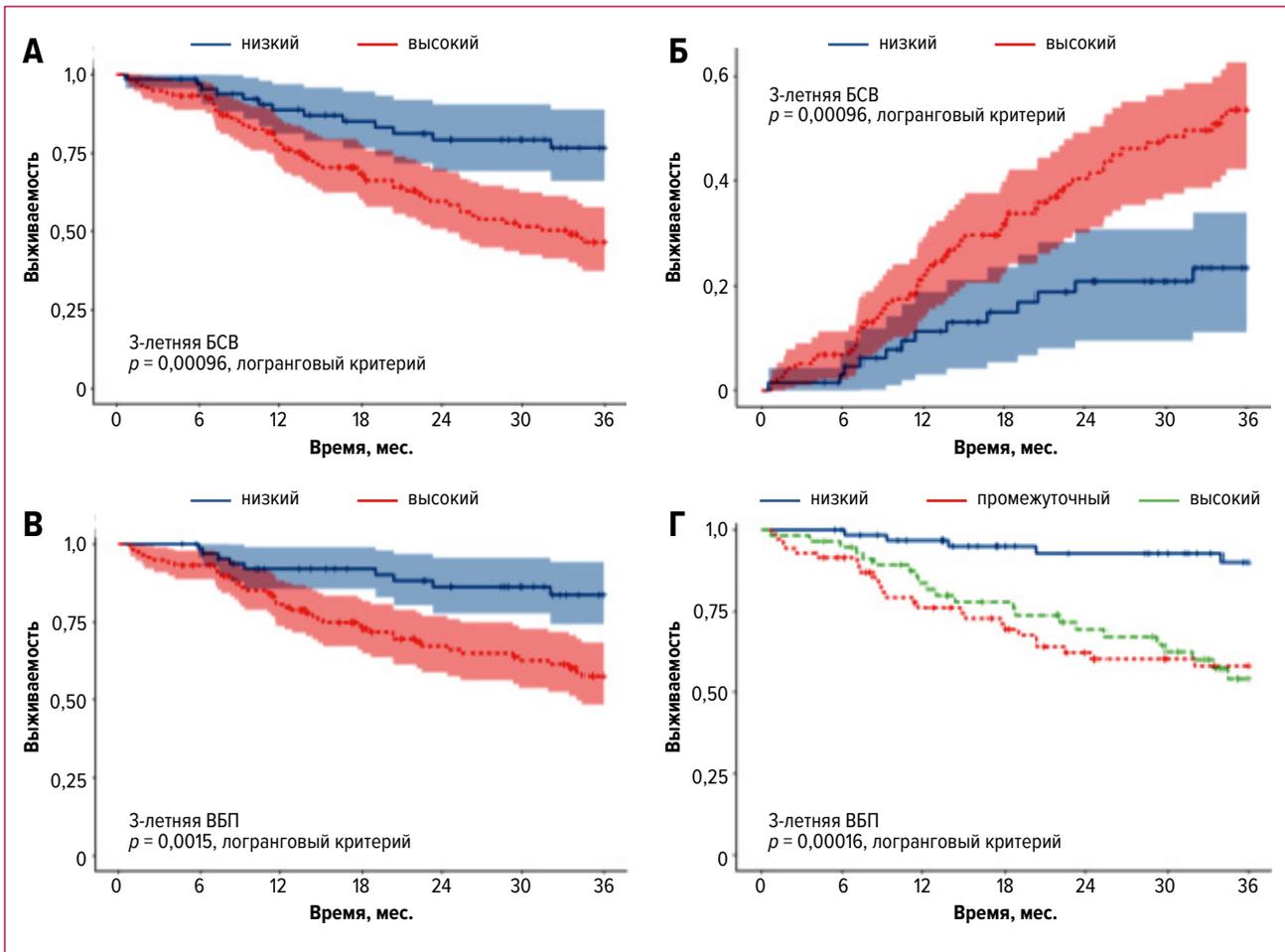


Рис. 2. (А) 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в зависимости от группы риска по результатам РСА. (Б) Совокупные события в анализе 3-летней БСВ. (В) 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от группы риска по результатам РСА. (Г) 3-летняя ВБП в зависимости от группы риска по FLIPI-2

тромбоцитов, гемоглобина, ЛДГ, $\beta 2$ -МГи возраст служат значимыми предикторами прогноза у пациентов с ФЛ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, факторный анализ, анализ главных компонент, прогноз, выживаемость, FLIPI-2.

Терапия фолликулярной лимфомы в реальной клинической практике (опыт одного центра)

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

* **Контакты:** Ольга Павловна Мадзяра, madzyara@mail.ru

Follicular Lymphoma Treatment in Real Clinical Practice: A Single-Center Experience

O.P. Madzyara, Yu.B. Chernykh, T.A. Mitina*

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

* **Correspondence:** Olga Pavlovna Madzyara, madzyara@mail.ru

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — распространенное лимфопролиферативное заболевание, занимающее 2-е место среди лимфом. Терапевтические опции для лечения ФЛ включают курсы иммунохимиотерапии с моноклональными анти-CD20-антителами. Заболевание, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом и хорошим ответом на лечение, однако рецидивные и рефрактерные формы ФЛ остаются значимой клинической проблемой.

Цель. Изучить клинические подходы к лечению пациентов с ФЛ в Московской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 95 амбулаторных карт пациентов с диагнозом ФЛ, обратившихся в КДЦ МОНКИ в период с 01.06.2021 по 01.06.2023 г. В исследование включены пациенты с периодом наблюдения более 6 мес. Диагноз ФЛ и ответ на терапию оценивались согласно общепринятым критериям. В анализе использовались методы описательной статистики.

Результаты. В анализ включено 76 пациентов, из них 23 (30,3 %) мужчины, медиана возраста 55 лет (диапазон 33–78 лет). Медиана наблюдения составила 40 мес. (диапазон 7–191 мес.). Характеристики пациентов представлена в табл. 1. У 77,6 % пациентов заболевание диагностировано в III–IV стадиях. «Bulky»-поражение имело место у 5 (6,6 %) больных. Экстранодальные очаги включали костный мозг, мягкие ткани, легкое, кожу, двенадцатиперстную кишку, конъюнктиву глаза. Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) отмечена у 2 пациентов через 3 и 126 мес. соответственно.

Наблюдение рекомендовано 4 (5,3 %) пациентам. У 2 больных через 5 и 12 мес. соответственно начата противоопухолевая лекарственная терапия, у 1 — зафиксирована трансформация в ДВКЛ, у 1 — продолжено наблюдение (длительность 58 мес.). Большинству пациентов (94,7 %) в первой линии проводилась лекарственная терапия. Схемы лечения первой линии представлены в табл. 2.

Частота общего ответа на противоопухолевое лечение первой линии составила 87,8 %. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 56 (86,1 %) пациентов. Из 18 пациентов с частичным ответом 7 достигли полного ответа в течение поддерживающей терапии и наблюдения после нее.

Рецидив заболевания верифицирован у 16 (24,6 %) пациентов. Медиана длительности первой ремиссии составила 21,5 мес. Рефрактерность к первой линии терапии отмечалась у 9 пациентов. Схемы лечения второй линии включали высокодозные режимы (RBAC, RDHAP, RICE), обинутузамаб-содержащие курсы (табл. 3). Общий ответ на терапию второй линии установлен у 16 пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Цитотип	Число пациентов, n (%)
1–2	48 (63,2)
3	14 (18,4)
НД	14 (18,4)
Стадия	
I	6 (7,9)
II	11 (14,5)
III	45 (59,2)
IV	14 (18,4)
«Bulky»	5 (6,6)

НД — нет данных.

Таблица 2. Схемы лечения ФЛ первой линии

Схема лечения	Число пациентов	
	абс.	%
RCHOP	48	64,9
RB	9	12,2
RCOP	5	6,8
CHOP	4	5,4
R-mono	4	5,4
R-mono + ЛТ	1	1,4
RB + ЛТ	1	1,4
RFC	1	1,4
CV	1	1,4

CHOP — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; CV — циклофосфамид, винкристин; R-mono — монотерапия ритуксимабом; RB — ритуксимаб, бендамустин; RCOP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; ЛТ — лучевая терапия.

Таблица 3. Терапия ФЛ второй линии

Схема	Число пациентов
RB	9
RCHOP	3
RBAC	2
RDHAP	2
RICE	1
RCOEP	1
RFC	1
R-mono	1
G-mono	1
G-Len	1
FC	1
CV	1

CV — циклофосфамид, винкристин; FC — флударабин, циклофосфамид; G-Len — обинутузамаб, леналидомид; G-mono — монотерапия обинутузамабом; R-mono — монотерапия ритуксимабом; RB — ритуксимаб, бендамустин; RBAC — ритуксимаб, бендамустин, цитарабин; RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RCOEP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, этопозид, преднизолон; RDHAP — ритуксимаб, дексаметазон, цисплатин, цитарабин; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; RICE — ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид.

Терапия третьей и более линий проводилась 9 пациентам, у 6 из них зафиксированы первичная рефрактерность заболевания или ранний рецидив. В качестве терапии применялись RCHOP-подобные курсы ($n = 2$), бендамустин-содержащие курсы ($n = 2$), обинутузумаб ($n = 3$), метрономная терапия, дувелисиб ($n = 2$).

Заключение. Полученные результаты сопоставимы с данными российских и зарубежных центров. У большинства пациентов зафиксирован ответ на

первую линию терапии, однако в 30 % случаев отмечались рецидив или первичная рефрактерность. У 10 % больных потребовалось проведение терапии третьей/четвертой линии. Лечение рефрактерной/рецидивирующей ФЛ в настоящее время остается актуальным вопросом. Разработка новых препаратов для терапии ФЛ является перспективным направлением в современной гематологии.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, ритуксимаб, обинутузумаб, иммунохимиотерапия.

Мутационный профиль диффузной В-крупноклеточной лимфомы со вторичным вовлечением центральной нервной системы

Е.Н. Воропаева^{1,2,}, В.С. Карпова², В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова²*

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

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

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

Mutational Profile of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Secondary Central Nervous System Involvement

E.N. Voropaeva^{1,2,}, V.S. Karpova², V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova²*

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1 Boris Bogatkova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

² Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

* **Correspondence:** Elena Nikolaevna Voropaeva, vena.81@mail.ru

Введение. Специфические генетические сигнатуры могут быть связаны с рецидивом диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) в ЦНС. Их выявление позволит улучшить точность прогноза и отбор пациентов для профилактической терапии.

Цель. Изучить мутационный профиль ДВКЛ с рецидивами в ЦНС.

Материалы и методы. Анализировалась база C-Bioportal for cancer genomics database, содержащая данные 355 пациентов без вовлечения ЦНС и 48 — с рецидивом опухоли в ЦНС. Для валидации полученных данных на платформе Illumina проведен эксперимент по полноэкзомному секвенированию диагностических образцов 9 больных ДВКЛ с рецидивами в ЦНС.

Результаты. В ходе анализа базы данных значимые различия в группах больных с рецидивами в ЦНС

и без вовлечения ЦНС были получены по частоте мутаций в генах *MYD88* ($p = 0,019$), *PIM1* ($p = 0,025$), *CD79* ($p = 0,043$), *ARID1A* ($p = 0,040$) и *INO80* ($p = 0,028$); отмечена тенденция для гена *SMARCA4* ($p = 0,087$). При этом мутации в генах *MYD88*, *PIM1* и *CD79B* сочетались друг с другом ($p < 0,001$), тогда как мутации *INO80*, *ARID1A* и *SMARCA4* чаще носили взаимоисключающий характер.

Оценка панели из указанных 6 генов позволяет выделить по меньшей мере две подгруппы случаев: первая по спектру мутаций сходна с первичной ДВКЛ ЦНС и подтипом из активированных В-лимфоцитов, вторая близка к лимфоме Беркитта, при которой мутации в генах *SMARCA4* и *ARID1A* занимают 4-е и 5-е место соответственно.

Результаты нашего эксперимента подтверждают данные анализа C-Bioportal for cancer genomics database. Можно выделить основные типы находок: сочетанная активация сигнальных путей NF-κB и JAK-STAT (6/9 образцов с мутациями

в генах *MYD88*, *NOTCH1*, *CD79B*, *CARD11* и 5/9 — с мутациями в генах *PIM1* и *STAT6*), абберации *TP53* (3/9 случаев) и мутации генов системы ремоделирования хроматина (5/9 образцов с мутациями в генах *ARID1A*, *KMT2D*, *EP300* и *SMARCA4*). Среди других находок следует отметить мутации в генах *CITA* и *CD58*, имеющие значение в уклонении опухолевых клеток от иммунного надзора.

Заключение. Анализ литературных данных о роли выявленных мутаций свидетельствует, что, несмотря на кажущуюся гетерогенность мутационного профиля ДВКЛ с рецидивами в ЦНС, в большинстве случаев для опухолевых клеток

характерны генетические нарушения, приводящие к продукции злокачественными клетками провоспалительных цитокинов, а также абберации, снижающие иммуногенность и способствующие избеганию опухоли иммунного надзора. Это, в свою очередь, позволяет опухолевым В-клеткам не только преодолеть гематоэнцефалический барьер, но и выживать и пролиферировать в крайне бедной на ростовые стимулы среде ЦНС.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, рецидив, центральная нервная система, секвенирование нового поколения, мутационный профиль.

Нарушения иммунорегуляции при неходжкинских лимфомах по данным периферической крови

*Е.Г. Кузьмина**, *Т.Ю. Мушкарина*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

* **Контакты:** Евгения Геннадьевна Кузьмина, kuzmina_e_g@mail.ru

Impaired Immunoregulation in Non-Hodgkin Lymphoma as Revealed by Peripheral Blood Data

*E.G. Kuzmina**, *T.Yu. Mushkarina*

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

* **Correspondence:** Evgeniya Gennadevna Kuzmina, kuzmina_e_g@mail.ru

Введение. Иммунопатогенез гетерогенной группы неходжкинских лимфом (НХЛ) обусловлен значительным числом общих и индивидуальных генетических нарушений в клетках, которые сохраняют жизнеспособность благодаря дисбалансу в системе иммунного надзора. Характер возникающих нарушений иммунитета при НХЛ — это не только материал для изучения общих и индивидуальных особенностей патогенеза заболеваний, но и базис для разработки направленной иммунотерапии.

Цель. Охарактеризовать особенности иммунного статуса, свойственного НХЛ, по данным периферической крови.

Материалы и методы. Обследовано 253 пациента с НХЛ и 100 практически здоровых людей. В гемограмме учитывался уровень лейкоцитов и лимфоцитов. Основные популяции лимфоцитов (Т-, В-, НК-лимфоциты, их функциональная активность, регуляторные Т-клетки [Treg]) оценивались методом

проточной цитофлуориметрии. Функция Т-лимфоцитов определена по реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), функция В-клеток — по уровню иммуноглобулинов классов М, G и А в сыворотке, фагоцитоз — по поглощению и перевариванию *St. aureus*. Определен иммунофенотип опухолевых В-клеток. Средние групповые значения у больных НХЛ и здоровых людей сравнивались по *t*-критерию Стьюдента (программа STATISTICA 8.0).

Результаты. Иммунный ответ при НХЛ содержит значительный воспалительный компонент (повышение уровня лейкоцитов при снижении процента лимфоцитов, усиление и незавершенность фагоцитоза, повышение уровня IgM и IgG). Наблюдается повышение уровня иммунного ответа (рост числа Т-, В- и НК-лимфоцитов), которое следует считать недостаточным, т. к. наблюдается лейкокемия с выходом в кровь значительного числа опухолевых В-клеток (до 10–15 %). Отмечена значительная активация Т-лимфоцитов (> 15 % при норме 5 %)

с одновременным снижением их пролиферации в РБТЛ. Обнаружено усиление иммуносупрессии за счет значительного повышения числа супрессорных Тreg-лимфоцитов, регуляторов иммунного ответа (8,3 % при норме 3,7 %).

Заключение. Показано, что развитие лимфопролиферативного процесса при НХЛ происходит на

фоне воспалительных реакций неспецифического и специфического генеза. Появление в крови опухолевых В-клеток следует считать одним из признаков недостаточности противоопухолевого Т-клеточного иммунитета, обусловленной усилением супрессии.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, воспаление, иммунитет, иммуносупрессия.

Иммуногематологические показатели периферической крови при лимфоме Ходжкина

Т.Ю. Мушкарина, Е.Г. Кузьмина, Т.И. Богатырева, Л.Ю. Гривцова*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

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

Immunohematological Parameters of Peripheral Blood in Hodgkin Lymphoma

T.Yu. Mushkarina, E.G. Kuzmina, T.I. Bogatyreva, L.Yu. Grivtsova*

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

* **Correspondence:** Tatyana Yurevna Mushkarina, jeweltany@gmail.com

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухолевое заболевание, при котором высокоактивные опухолевые клетки, составляющие в среднем 0,1–10,0 % всей неопластической массы, находятся в непосредственном контакте с клетками микроокружения. Дисфункция иммунных реакций лежит в основе патогенеза и прогрессирования ЛХ. Иммуногематологические показатели периферической крови характеризуют функциональное состояние иммунитета и особенности иммунологической реактивности при данном заболевании.

Цель. Охарактеризовать особенности иммуногематологического статуса периферической крови у первичных больных ЛХ.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента в дебюте ЛХ. Группой контроля служили клинико-лабораторные данные 38 практически здоровых людей. В анализ включено 28 иммунологических показателей (Т-, В-, НК-лимфоциты, маркеры их функциональной активности, регуляторные Т-клетки) и 3 лейкоцитарных индекса: соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ). Используя программу STATISTICA 8.0, сравнивали средние групповые значения у больных ЛХ и здоровых лиц с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Таблица 1. Иммуногематологический статус крови в дебюте лимфомы Ходжкина

Показатель	Контрольная группа (M ± σ)	Лимфома Ходжкина* (M ± σ)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,7 ± 1,4	8,6 ± 3,6
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,8 ± 0,5	1,2 ± 0,5
Т-лимфоциты, %	78,0 ± 7,4	71,1 ± 11,2
Т-лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,4 ± 0,4	0,9 ± 0,5
В-лимфоциты, %	7,8 ± 2,9	4,8 ± 2,4
В-лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,14 ± 0,06	0,06 ± 0,04
НК-лимфоциты, %	11,0 ± 5,8	18,4 ± 10,8
Активированные Т-лимфоциты, %	5,6 ± 4,0	9,9 ± 6,9
IgG, ед./мл	12,0 ± 2,1	15,3 ± 3,2
IgM, ед./мл	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,6
Спонтанная РБТЛ	1088 ± 496	812 ± 347
Стимулированная РБТЛ с митогеном ФГА	11311 ± 8987	3918 ± 4707
Индекс стимуляции РБТЛ	11,8 ± 9,6	5,2 ± 6,7
Фагоцитарный индекс	6,9 ± 0,5	7,2 ± 0,9
Регуляторные Т-клетки, %	3,7 ± 1,9	6,1 ± 3,9
ИСНЛ	2,0 ± 0,7	6,4 ± 4,2
ИСЛМ	4,0 ± 1,8	1,7 ± 1,3

ИСЛМ — индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов; ИСНЛ — индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов; РБТЛ — реакция бластной трансформации лимфоцитов; ФГА — фитогемагглютинин.
* Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (*p* < 0,05).

Результаты. Исследование показало, что при первичной ЛХ повышено содержание лейкоцитов, сопровождающееся снижением числа Т- и В-лимфоцитов и относительным ростом уровня NK-клеток. Отмечалась активация Т-лимфоцитов с одновременным снижением их пролиферативного потенциала. Обнаружено усиление супрессии иммунитета за счет повышения числа регуляторных Т-клеток, умеренное возрастание показателей фагоцитоза и увеличение уровня иммуноглобулинов классов G и M в сыворотке. Наиболее выражено повышение ИСНЛ (в 3,3 раза). ИСЛИМ снижен почти 2,5 раза (табл. 1).

Заключение. Показано, что ЛХ развивается на фоне воспаления (лейкоцитоза), повышения активации Т-клеток и процента регуляторных Т-лимфоцитов. Угнетены Т- и В-звенья иммунитета за счет значительного дефицита их абсолютного числа в крови и снижения пролиферативного потенциала.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, иммунологические и гематологические параметры крови.

Сравнение схем BeEAC, CLV, LEAM в качестве режимов кондиционирования перед аутоТГСК у больных с первично-рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина

А.А. Самойлова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин, В.С. Богатырев, Е.Г. Смирнова, А.А. Рукавицын, А.А. Мамедова, А.Е. Банникова*

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

* **Контакты:** Анастасия Александровна Самойлова, samoylove03@gmail.com

Comparison of BeEAC, CLV, and LEAM as Conditioning Regimens Prior to Auto-HSCT in Primary Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma

A.A. Samoiloval, V.O. Sarzhevskii, V.Ya. Melnichenko, N.E. Mochkin, V.S. Bogatyrev, E.G. Smirnova, A.A. Rukavitsyn, A.A. Mamedova, A.E. Bannikova*

NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203

* **Correspondence:** Anastasiya Aleksandrovna Samoiloval, samoylove03@gmail.com

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) остается стандартом лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (ЛХ). Основопологающую роль в аутоТГСК играет режим кондиционирования, целью которого является эрадикация опухоли и увеличение глубины ремиссии. В отсутствие рандомизированных исследований актуальными остаются ретроспективные сравнения различных режимов кондиционирования перед аутоТГСК для оценки их эффективности и токсичности, оптимизации подходов к проведению аутоТГСК.

Цель. Сравнение токсичности и эффективности режимов кондиционирования (BeEAC, CLV, LEAM) перед аутоТГСК у пациентов с первично-рефрак-

терным и рецидивирующим течением ЛХ в условиях одного центра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 279 пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ. Все пациенты получили ВДХТ и аутоТГСК в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в период с 2006 по 2018 г. Проводимые режимы кондиционирования: CLV (циклофосфамид, ломустин, этопозид), LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), BeEAC (бендамустин, цитарабин, этопозид, циклофосфамид). Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Результаты. У всех пациентов отмечалось приживление трансплантата. Продолжительность нейтропении (нейтрофилы < 0,5 × 10³/мкл) была одинаковой (8 дней). Продолжительность тромбоцитопении (тромбоциты < 20 × 10³/мкл)

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах, получавших режимы кондиционирования BeEAC, LEAM и CLV

Показатель	Режим кондиционирования		
	BeEAC	CLV	LEAM
Число пациентов	72	78	129
Пол			
Женщины	35 (48,6 %)	48 (61,5 %)	75 (58,1 %)
Мужчины	37 (51,4 %)	30 (38,5 %)	54 (41,9 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	30,5 (19–62)	30 (18–50)	28 (18–59)
Лечение до аутоТГСК			
Химиотерапия	32 (44,4 %)	22 (28,2 %)	65 (50,4 %)
Химио- и лучевая терапия	40 (55,6 %)	56 (71,8 %)	64 (49,6 %)
Количество линий терапии до аутоТГСК			
1	1 (1,4 %)	1 (1,3 %)	2 (1,6 %)
2	28 (38,9 %)	27 (34,6 %)	43 (33,3 %)
3	17 (23,6 %)	29 (37,2 %)	45 (34,9 %)
≥ 4	26 (36,1 %)	21 (26,9 %)	39 (30,2 %)
Статус заболевания до аутоТГСК			
Полная ремиссия	18 (14,0 %)	31 (39,8 %)	18 (14,0 %)
Частичная ремиссия	71 (55,0 %)	37 (47,4 %)	71 (55,0 %)
Стабилизация	23 (17,8 %)	9 (11,5 %)	23 (17,8 %)
Прогрессирование	17 (13,2 %)	1 (1,3 %)	17 (13,2 %)

Таблица 2. Негематологическая токсичность режимов кондиционирования BeEAC, CLV и LEAM

Нежелательное явление	Режим кондиционирования		
	BeEAC (n = 72)	CLV (n = 78)	LEAM (n = 129)
Мукозит ротовой полости (критерии ВОЗ), степени			
Не было	44,4 % (n = 32)	65,4 % (n = 51)	44,2 % (n = 57)
I	25,0 % (n = 18)	17,9 % (n = 14)	13,2 % (n = 17)
II	20,8 % (n = 15)	14,1 % (n = 11)	34,9 % (n = 45)
III	8,4 % (n = 6)	2,6 % (n = 2)	4,6 % (n = 6)
IV	1,4 % (n = 1)	0 (n = 0)	3,1 % (n = 4)
Мукозит другой локализации (критерии CTCAE 4.03), степени			
Не было	59,7 % (n = 43)	83,3 % (n = 65)	39,5 % (n = 51)
I	19,5 % (n = 14)	10,3 % (n = 8)	12,4 % (n = 16)
II	6,9 % (n = 5)	3,8 % (n = 3)	34,1 % (n = 44)
III	13,9 % (n = 10)	2,6 % (n = 2)	10,1 % (n = 13)
IV	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	3,9 % (n = 5)
Кардиотоксичность	6,9 % (n = 5)	1,3 % (n = 1)	2,3 % (n = 3)
Легочная токсичность	2,3 % (n = 2)	1,3 % (n = 1)	0 % (n = 0)
Почечная токсичность, степени			
Не было	88,9 % (n = 64)	66,7 % (n = 52)	69 % (n = 89)
I	4,2 % (n = 3)	20,5 % (n = 16)	22,5 % (n = 29)
II	4,2 % (n = 3)	11,5 % (n = 9)	8,5 % (n = 11)
III	2,8 % (n = 2)	1,3 % (n = 1)	0 % (n = 0)
Печеночная токсичность (критерии CTCAE 4.03), степени			
Не было	69,4 % (n = 50)	84,6 % (n = 66)	82,9 % (n = 107)
I	16,7 % (n = 12)	7,7 % (n = 6)	6,2 % (n = 8)
II	11,1 % (n = 8)	6,4 % (n = 5)	7,8 % (n = 10)
III	2,8 % (n = 2)	1,3 % (n = 1)	3,1 % (n = 4)
IV	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)
Инфекции	72,2 % (n = 52)	67,9 % (n = 53)	75,9 % (n = 98)

при использовании режима CLV составила 9 дней, BeEAC и LEAM — 11 дней ($p = 0,03$). Развитие анемии II степени наблюдалась преимущественно при режиме CLV, III степени — при LEAM и BeEAC ($p > 0,05$). Развитие тяжелых мукозитов в ротовой полости и других локализаций преобладало в

группе LEAM. Кардиотоксичность превалировала в группе BeEAC. Значимых различий по печеночной, легочной, почечной токсичности и инфекционным осложнениям не зарегистрировано. В табл. 2 представлены данные по негематологической токсичности.

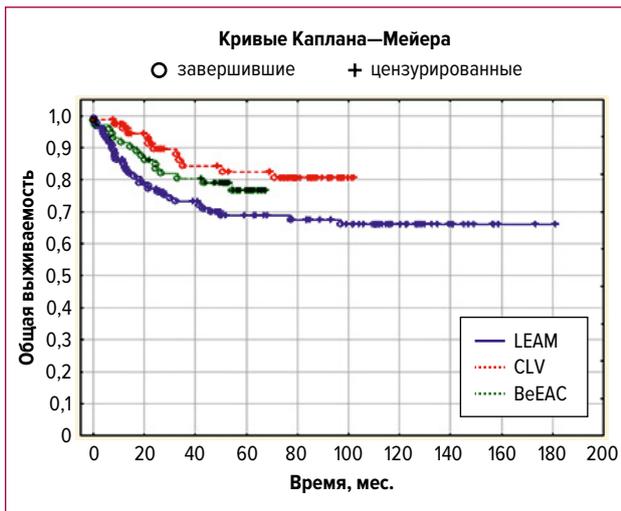


Рис. 1. Общая выживаемость при разных режимах кондиционирования ($p = 0,04$)

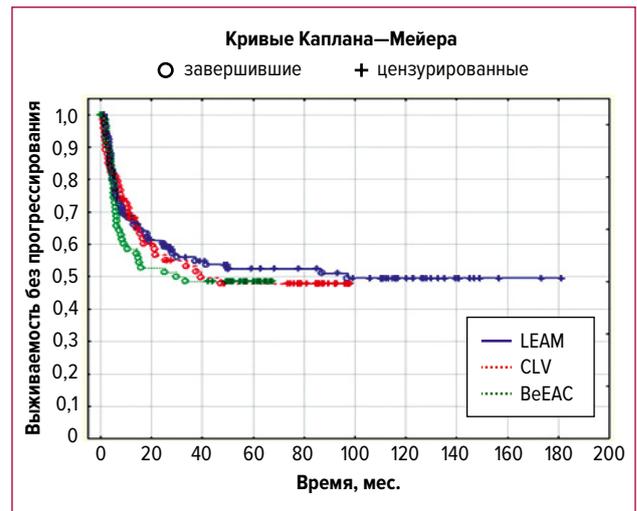


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования при разных режимах кондиционирования ($p = 0,66$)

Наибольшая частота полных ответов после ВДХТ и аутоТГСК была в группе BeEAC ($p < 0,001$). Кривые общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при разных режимах кондиционирования представлены на рис. 1 и 2 соответственно. ВБП была сопоставимой во всех группах. Наиболее низкие показатели ОВ отмечались в группе LEAM, что, вероятнее всего, связано с более ранним использованием этого режима в нашей клинике и с отсутствием возможности проведения таргетной или иммунотерапии в случаях рецидива после ВДХТ и аутоТГСК. Посттрансплантационная летальность, связанная с аутоТГСК (до Д+30), составила 1,3 % в группе CLV, 2,8 % — BeEAC, 3,1 % — LEAM ($p > 0,05$).

Заключение. В качестве режима кондиционирования перед аутоТГСК может использоваться BeEAC, LEAM или CLV. Различия в профиле негематологической токсичности этих лекар-

ственных схем могут послужить критерием для персонализированного выбора режима кондиционирования у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Показатели ВБП у пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ, получавших ВДХТ и аутоТГСК, свидетельствуют в целом о сопоставимой эффективности режимов кондиционирования BeEAC, LEAM и CLV. Отсутствие возможности проведения иммунной и таргетной терапии в случаях рецидива после ВДХТ и аутоТГСК приводит к снижению ОВ, как было показано на примере группы пациентов, получавших LEAM, которым была выполнена аутоТГСК в нашем центре в более ранний период.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, аутоТГСК, BeEAC, режим кондиционирования, токсичность.

Лимфома Ходжкина у пациентов старше 60 лет: ретроспективный анализ

Н.А. Савосина, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрин, Д.С. Марьян, Д.Д. Иванова*

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

* **Контакты:** Нина Алексеевна Савосина, savosinanina@mail.ru

Hodgkin Lymphoma in Patients over 60 Years of Age: A Retrospective Analysis

N.A. Savosina, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, D.S. Marin, D.D. Ivanova*

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

* **Correspondence:** Nina Alekseevna Savosina, savosinanina@mail.ru

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является наиболее курабельным лимфопролиферативным заболеванием. При проведении программной риск-адаптированной терапии 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 76,8–57,5 %, общая выживаемость (ОВ) достигает 90 % [1]. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет [2]. В то же время лечение пациентов старшей возрастной группы представляет большую сложность. К особенностям ЛХ пожилых относятся короткий анамнез и агрессивное течение, преобладание распространенных стадий заболевания, неблагоприятного гистологического варианта (классической ЛХ с лимфоидным преобладанием), сопутствующие заболевания, самый неблагоприятный прогноз при использовании стандартных схем противоопухолевой терапии, а также выраженная гематологическая и негематологическая токсичность, снижающая возможность проведения терапии в адекватных дозах и с соблюдением режимов. В большинстве исследований ЛХ анализируется у молодых пациентов. Вопросы лечения пациентов старшей возрастной группы остаются дискуссионными.

Цель. Основными целями исследования были анализ ЛХ у пожилых, определение клинических особенностей и течения заболевания, оценка эффективности проводимой терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 67 пациентов с ЛХ в возрасте 60–92 года (медиана 65 лет), внесенных в Московский онкологический регистр. Диагноз ЛХ поставлен в период с 2005 по 2023 г. Классическая ЛХ с лимфоидным преобладанием, CD20+/-, EBV+/- диагностирована у 45 % пациентов, распростра-

ненные стадии заболевания — у 57 %, статус по шкале ECOG ≥ 2 баллов — у 61,1 %. В 13,4 % случаев ЛХ диагностирована в рамках метастатического онкологического заболевания и в 4,5 % — в комбинации с другими гематологическими опухолями.

Результаты. До начала противоопухолевого лечения умерло 7,4 % пациентов. В 92,5 % случаев применялись различные схемы химиотерапии, а в 28,1 % — в комбинации с лучевой терапией. Схемы лечения первой линии представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание высокий процент непрограммной терапии, что связано с тяжелым состоянием пациентов, наличием сопутствующих заболеваний и отсутствием высокоэффективных схем терапии ЛХ для пожилых. 5-летняя ВБП составила 62,1 %, ОВ — 65,2 % (рис. 1).

Заключение. Пожилые больные ЛХ — отдельная группа пациентов, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и требующая новых подходов к терапии. Наиболее перспективной опцией представляется использование ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ингибиторы иммунных контрольных точек, пожилые пациенты, сопутствующие заболевания, лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jarrett RF, Stark GL, White J, et al. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Blood*. 2005;106(7):2444–51. doi: 10.1182/blood-2004-09-3759.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

Комплексный подход к реабилитации больных лимфомой Ходжкина с ятрогенным остеопорозом

Т.И. Поспелова^{1,2}, М.С. Войтко^{1,2,}, И.Н. Нечунаева², Н.П. Карева¹, В.В. Климонтов³*

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

² ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

³ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, ул. Арбузова, д. 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630117

* **Контакты:** Мария Сергеевна Войтко, voytko.marie@yandex.ru

A Comprehensive Approach to the Rehabilitation of Hodgkin Lymphoma Patients with Iatrogenic Osteoporosis

T.I. Pospelova^{1,2}, M.S. Voitko^{1,2*}, I.N. Nechunaeva², N.P. Kareva¹, V.V. Klimontov³

¹ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

² Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 6 Arbuzova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630117

* **Correspondence:** Mariya Sergeevna Voitko, voytko.marie@yandex.ru

Введение. Химио- и лучевая терапия являются основными методами лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ). Сочетание этих методов, с одной стороны, дает положительный противоопухолевый эффект, а с другой — оказывает выраженное повреждающее действие на внутренние органы и ткани, вызывая вторичный остеопороз. Помимо общепопуляционных факторов снижение минеральной плотности костной ткани у больных ЛХ может быть связано с применением глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, входящих в протоколы противоопухолевой терапии, с дисфункцией органов внутренней секреции, вызванной токсическим эффектом химиотерапии, и непосредственным лучевым воздействием на гонады, щитовидную и паращитовидные железы, а также самим опухолевым процессом. В настоящее время единая структура организации реабилитационной помощи больным ЛХ с ятрогенным остеопорозом отсутствует, в связи с чем разработка модели реабилитации для данной категории пациентов представляется актуальной проблемой для гематологического сообщества.

Цель. Разработать подходы к реабилитации больных ЛХ с ятрогенным остеопорозом.

Материалы и методы. Модель реабилитации больных ЛХ с ятрогенным остеопорозом разрабатывалась сотрудниками кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, врачами-гематологами ГБУЗ НСО ГКБ № 2 (г. Новосибирск) совместно с терапевтами, эндокринологами и физиотерапевтами. Для выявления факторов риска, связанных с развитием остеопороза у больных ЛХ, проведен ROC-анализ с расчетом отношения шансов, дискриминантный

и логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором переменных. Согласно нашему исследованию, а также с учетом клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза определены следующие критерии отбора больных ЛХ для реабилитации по поводу вторичного остеопороза: результаты двухэнергетической рентгеновской денситометрии (Т-критерий < -2,5 SD для больных ЛХ старше 50 лет, Z-критерий < -2,0 SD для женщин до менопаузы и мужчин моложе 50 лет); наличие клинико-терапевтических и эндокринных факторов риска развития вторичного остеопороза (> 8 курсов противоопухолевой терапии в анамнезе, проведение лучевой терапии на область шейно-надключичных лимфатических узлов, суммарная доза

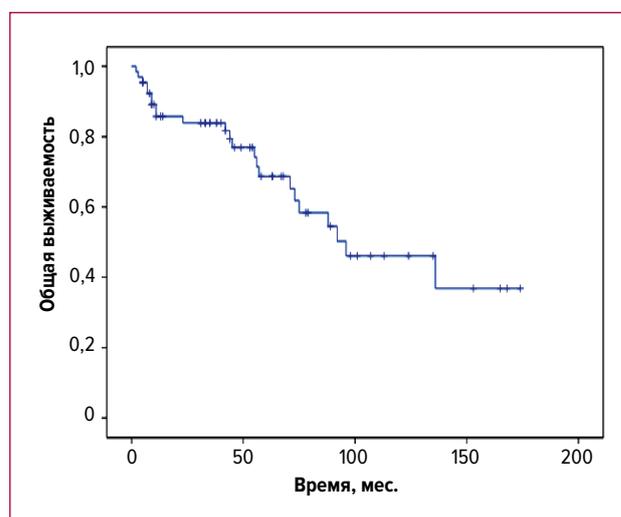


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ЛХ старшей возрастной группы

Таблица 1. Схемы противоопухолевой терапии первой линии и оценка прогрессирования и развития рецидивов ЛХ

Программа терапии	Общее число пациентов	Прогрессирование, n	Рецидивы, n
ABVD/AVD (+/-R)	46 (68,7 %)	7 (7,4 %)	12 (17,9 %)
BEACOPP/EACODD	7 (10,4 %)	0	0
Нестандартные схемы терапии (R-CHOP, RB, IVDG и др.)	11 (16,4 %)	3 (4,5 %)	1 (1,5 %)
Схемы, содержащие BV или Nivo	5 (7,4 %)	1 (1,5 %)	0

глюкокортикостероидов ≥ 6250 мг, кумулятивная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг, уровень ТТГ $\geq 1,95$ мМЕ/мл, концентрация Т4 < 11 пмоль/л, уровень паратгормона $\geq 78,6$ пг/мл). Для определения индивидуальной маршрутизации пациента, а также для оценки реабилитационного потенциала у больного рекомендуется применение шкалы реабилитационной маршрутизации, оценка статуса по шкале ECOG (шкале Карновского), определение выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, анализ качества жизни больных остеопорозом по специфическому опроснику QUALEFFO-41.

Результаты. Разработанная программа реабилитации представлена блоками базисной терапии (такими, как синбиотики, энтеросорбенты, энтеральная оксигенотерапия, антиоксиданты), индивидуально подобранного лекарственного лечения (препараты кальция, холекальциферол, бисфосфонаты, полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) деносумаб, анаболическая терапия остеопороза терипаратидом), физиотерапии (низкоинтенсивная лазеротерапия, низкочастотная магнитотерапия, КВЧ-терапия), лечебного питания (включение в рацион продуктов, содержащих витамин D и кальций), лечебной физкультуры. Важно отметить, что с целью подбора патогенетической терапии остеопороза (бисфосфонаты, рекомбинантный человеческий

паратиреоидный гормон, моноклональное человеческое антитело к RANKL) пациенту рекомендуется исследование маркеров костного ремоделирования (остеокальцин и СТХ-I) и консультация эндокринолога. При наличии болевого синдрома в спине на фоне клинического компрессионного перелома позвонка, боли, возникающей при осевой нагрузке, целесообразно применение ортезов. В течение года каждому больному желательно проводить не менее 2 курсов реабилитационной терапии. Обеспечение реабилитации пациентам с онкогематологическими заболеваниями в отдаленный период программной терапии требует участия врачей разного терапевтического профиля при непосредственном взаимодействии с врачом-координатором, в роли которого выступает врач-гематолог.

Заключение. Главный принцип реабилитации гематологических больных заключается в мультидисциплинарном и пациент-ориентированном подходе. Реабилитация больного ЛХ с ятрогенным остеопорозом должна начинаться с момента постановки диагноза и осуществляться мультидисциплинарной командой (гематологом, терапевтом, эндокринологом, физиотерапевтом), в которой ключевую роль играют врач-гематолог, сам пациент и его родственники.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, остеопороз, реабилитация.

Хронический лимфолейкоз, протекающий с поражением центральной нервной системы

Е.Д. Пожарский, М.К. Анисимов, Я.Г. Дарева, О.Д. Захаров, Н.Г. Чернова*

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»,
ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

* **Контакты:** Ефим Дмитриевич Пожарский, edp.hema@yandex.ru

Chronic Lymphocytic Leukemia Characterized by Central Nervous System Damage

E.D. Pozharskii, M.K. Anisimov, Ya.G. Dareva, O.D. Zakharov, N.G. Chernova*

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* **Correspondence:** Efim Dmitrievich Pozharskii, edp.hema@yandex.ru

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний, протекающее с поражением лимфатических узлов, селезенки и костного мозга. Вовлечение ЦНС встречается крайне редко, частота не превышает — 0,4–0,8 % [1].

Цель. Продемонстрировать случай поражения ЦНС при ХЛЛ.

Клиническое наблюдение. Пациентке С., 58 лет, поставлен диагноз ХЛЛ на основании выявления при иммунофенотипировании (ИФТ) лимфоцитов

периферической крови популяции клеток с фенотипом CD19k+CD5+CD23+CD20^{low}+CD43+CD200+CD38+CD10⁻.

При обследовании висцеральной и периферической лимфаденопатии не выявлено, размеры селезенки составляли 144 × 66 мм. В гемограмме: лейкоцитоз ($24 \times 10^9/\text{л}$) за счет лимфоцитов, остальные показатели гемограммы в пределах референсных значений. FISH: полная делеция локуса IGH(14q32) — 15 %, частичная делеция локуса IGH(14q32) — 60 %; TP53(17p13), (11q22), (6q21) не выявлены. Статус генов IGHV — без мутаций. При инициальном стадировании установлена стадия A по Binet, рекомендовано диспансерное наблюдение.

Через 3 года наблюдения у пациентки появились жалобы на дискомфорт в левом подреберье, шаткость походки, снижение остроты зрения, появления «мушек перед глазами», покалывания в пальцах верхних конечностей. При обследовании выявлено увеличение размеров селезенки до 204 × 123 × 97 мм. МРТ головного мозга: многоочаговое поражение вещества головного и спинного мозга, правого зрительного нерва и, вероятно, левого зрительного нерва. При ИФТ спинномозговой жидкости выявлен клон лимфоцитов с иммунофенотипом ХЛЛ при цитозе $9 \times 10^6/\text{л}$. Пациентке проведено 4 цикла FCR с эндолюмбальным введением цитостатических препаратов. В результате отмечалось улучшение неврологического статуса, но полностью жалобы не регрессировали. При ИФТ спинномозговой жидкости атипичной популяции не выявлено. По данным МРТ сохранялось поражение головного и спинного мозга практически в прежнем объеме.

Пациентке была начата терапия ибрутинибом 420 мг/сут. Через 3 мес. на МРТ отмечалась разнонаправленная динамика, неврологические жалобы

сохранялись в прежнем объеме, при ИФТ спинномозговой жидкости популяция с aberrantным фенотипом не выявлялась. Была проведена эскалация терапии: добавлен венетоклак в дозе 400 мг/сут. При обследовании через 3 мес. терапии больная отметила практически полную регрессию неврологических жалоб, но на МРТ сохранялась картина очагового поражения головного мозга. Пациентка продолжает лечение по схеме ибрутиниб + венетоклак.

Заключение. В настоящий момент оптимальная тактика лечения поражения ЦНС при ХЛЛ не определена. Одна из проблем — это неспособность применяемых для терапии ХЛЛ препаратов преодолеть гематоэнцефалический барьер. В литературе есть сообщения о наличии этой способности у таргетных препаратов («малых молекул») [2]. Именно применение комбинации ингибиторов тирозинкиназы Брутона и BCL-2 дало положительный эффект в нашем клиническом случае. Таким образом, комбинацию венетоклакса и ибрутиниба можно рассматривать в качестве терапии выбора при ХЛЛ с поражением ЦНС.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, поражение центральной нервной системы, ибрутиниб, венетоклак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(4):458–65. doi: 10.3324/haematol.2015.136556.
2. Badawi M, Menon R, Place AE, et al. Venetoclax Penetrates the Blood Brain Barrier: A Pharmacokinetic Analysis in Pediatric Leukemia Patients. *J Cancer*. 2023;14(7):1151–6. doi: 10.7150/jca.81795.

Развитие двух лимфопролиферативных заболеваний (множественной миеломы и хронического лимфолейкоза) у одной пациентки

Я.Г. Дарева*, Е.Д. Пожарский, О.Д. Захаров, Н.Г. Чернова

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

* Контакты: Янжина Галсановна Дарева, y.dareeva@gmail.com

Two Lymphoproliferative Diseases, Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia in a Female Patient

Ya.G. Dareeva*, E.D. Pozharskii, O.D. Zakharov, N.G. Chernova

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* Correspondence: Yanzhina Galsanovna Dareeva, y.dareeva@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относятся к группе лимфопролиферативных заболеваний. Развитие ММ и ХЛЛ у одного пациента встречается крайне редко. Ретроспективное исследование, проведенное в клинике Мейо с 2000 по 2015 г., показало, что у 28 (0,26 %) из 10 735 пациентов были диагностированы ММ и ХЛЛ. У 15 (53 %) пациентов ХЛЛ был верифицирован до развития ММ, у 11 (39 %) — одновременно, у 2 (8 %) — ХЛЛ установлен после ММ [1].

Цель. Описать случай последовательного развития ММ и ХЛЛ у одной пациентки в реальной клинической практике в ГБУЗ «ММКЦ “Коммунарка” ДЗМ».

Материалы и методы. Пациентке П., 54 года, в 2005 г. поставлен диагноз ММ на основании выявления в миелограмме 34 % плазматических клеток, определения при иммунохимическом исследовании суточной мочи белка Бенс-Джонса λ 4,9 г/сут. В сыворотке патологических М-градиентов не выявлено. С 2005 по 2009 г. проведено 14 циклов противоопухолевой терапии по протоколу М2 и 3 бортезомиб-содержащих цикла; в результате получен полный ответ, парапротеин в суточной моче не определялся.

В октябре 2014 г. констатирован первый рецидив ММ: увеличение секреции белка Бенс-Джонса до 0,74 г/сут, 23 % плазматических клеток в миелограмме. При рентгенологическом исследовании обнаружены множественные очаги остеодеструкции. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявлен нормальный кариотип. Учитывая продолжительную ремиссию после лечения бортезомибом, возраст больной, пациентке начата терапия по программе VD. В связи с развившейся полинейропатией II–III степени после 12 циклов терапии пациентке проведена замена бортезомиба на схему RD. В результате был достигнут полный иммунохимический ответ. В марте 2016 г. терапия

по программе RD была прервана из-за развития неприемлемой токсичности — усугубления полинейропатии до III–IV степени. В дальнейшем за пациенткой продолжено динамическое наблюдение.

В апреле 2022 г. в возрасте 72 лет впервые выявлен лейкоцитоз за счет лимфоцитоза до 15×10^3 /мкл. При иммунофенотипировании лимфоцитов костного мозга определялась моноклональная популяция В-лимфоцитов с фенотипом CD19 λ +CD5+CD23+CD20+(низкая плотность)CD43+CD200+CD38+CD10–, характерным для ХЛЛ. При СЦИ обнаружено более 5 хромосомных поломок.

Таким образом, на основании полученных данных было верифицировано второе лимфопролиферативное заболевание — ХЛЛ, стадия А по Binet, CLL-IPI 5 баллов.

Заключение. Развитие у одного пациента двух лимфопролиферативных заболеваний, таких как ММ и ХЛЛ, — редкое событие. По данным литературы, у пациентов с ММ, получавших лечение алкилирующими агентами, отмечался более высокий риск возникновения вторичных злокачественных новообразований [2]. Однако возможно и развитие двух заболеваний независимо друг от друга.

Ключевые слова: метакронные злокачественные новообразования, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dholaria B, Agarwal A, Roy V, et al. Outcomes of patients with combined chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. Abstract #89635. Presented at the ASH Meeting on Hematologic Malignancies, September 16–17, 2016; Chicago, IL. Available from: <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/2664/A-Look-at-Patient-Outcomes-in-Overlapping-Multiple> (accessed 07.04.2024).
2. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute leukemia associated with alkylating agents. Arch Intern Med. 1975;135(1):185–92.

Ретроспективный анализ подходов к лечению пациентов с первыми рецидивами множественной миеломы в России

С.В. Семочкин^{1,*}, Т.А. Митина², П.А. Зейналова³, Т.Н. Цыганок⁴, М.В. Буланова⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

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

³ Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», 1-е Успенское ш., д. 111, д. Лапино, Московская область, Российская Федерация, 143081

⁴ ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр-т Мира, д. 430, Южно-Сахалинск, Российская Федерация, 693004

⁵ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

* **Контакты:** Сергей Вячеславович Семочкин, semochkin_sv@rsmu.ru

A Retrospective Analysis of Approaches to the Treatment of Patients with First Relapses of Multiple Myeloma in Russia

C.V. Semochkin^{1,*}, T.A. Mitina², P.A. Zeinalova³, T.N. Tsyganok⁴, M.V. Bulanova⁵

¹ NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

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

³ Lapino Clinical Hospital, Mother and Child Medical Group, 111 1-e Uspenskoe sh., Lapino, Moscow Region, Russian Federation, 143081

⁴ Sakhalin Regional Clinical Hospital, 430 Mira pr-t, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693004

⁵ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki ul., Volgograd, Russian Federation, 400138

* **Correspondence:** Sergei Vyacheslavovich Semochkin, semochkin_sv@rsmu.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) — редкое неизлечимое заболевание, составляющее около 15 % всех гематологических злокачественных опухолей и характеризующееся неизбежными рецидивами и рефрактерностью. Если рассматривать рецидивирующую/рефрактерную (РР) ММ, то варианты лечения неоднородны с точки зрения доступности в разных странах. Основными методами терапии являются иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы, с кортикостероидами или без них, а также инновационные методы лечения, включая моноклональные антитела. В России отсутствуют данные рутинной клинической практики о схемах лечения и клинических исходах.

Цель. Оценить клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с РРММ и подходы к терапии в условиях рутинной клинической практики в России.

Материалы и методы. Проведено неинтервенционное ретроспективное исследование историй болезни 238 пациентов с РРММ, получавших терапию в 2015–2020 гг. Информация от 67 врачей включала две когорты: когорта А — пациенты, получающие третью линию терапии с леналидомидом и ингибитором протеасом в первой-второй линии ($n = 123$; 51,7 %); когорта Б — пациенты, получающие вторую-третью линию терапии карфилзомибом, даратумумабом или леналидомидом ($n = 115$; 48,3 %). На момент кросс-секционного среза 75 (61 %) пациентов из когорты А и 99 (86,1 %) — когорты Б оставались в живых, медианы наблюдения составили 45,7 (Q2–Q3 31,6–69,8) и 38,1 мес. (Q2–Q3 25,7–72,0) соответственно.

Результаты. В когорте А преобладали женщины (56,9 %), средний возраст $58,3 \pm 10,5$ года. Цитогенетическое исследование выполнено 32,5 % больных. Стадия по ISS оценена у 57,9 % пациентов: I/II/III — 17/51/31 %. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых кле-

ток (аутоТГСК) проведена 28 (40 %) из 70 кандидатов. Для индукции использовались схемы VCD (54 %), Vd (11 %), PAD (7 %), на посттрансплантационном этапе — Rd, V ± d, VRD. Пациенты без аутоТГСК получали в первой линии VCD (65,3 %) VMP (14,7 %), Vd (8 %) с медианой длительности терапии 5,9 мес. Во второй линии большинство больных получали системную терапию ($n = 122/123$), применялись схемы Rd (54 %), VRd (12 %), RMP (9 %). У 2 из 11 пациентов подтвержден МОБ-отрицательный статус. В третьей линии терапии ($n = 120/123$) чаще применялись Dara (26 %), Pd (9 %) и Rd (8 %). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в каждой последующей линии лечения имела тенденцию к снижению и составляла 11,9 мес. (диапазон 5,8–21,8 мес.) для второй линии терапии, 3,8 мес. (диапазон 1,9–7,9 мес.) — для третьей.

В когорте Б было 50,4 % женщин, средний возраст — $60,4 \pm 12,7$ года. Цитогенетическое тестирование проведено у 55,6 % пациентов. Стадия по ISS оценена у 58,7 % больных: I/II/III — 22/45/33 %. АутоТГСК выполнена 26/49 кандидатов (53,1 %). В качестве индукции использовали VCD (54 %), VMP (8 %), PAD (8 %), Dara (8 %); на этапе поддерживающей терапии — Rd, Vd, CEP. Остальные пациенты в первой линии терапии получали VCD (44,9 %), Vd (12,4 %), VMP (11,2 %), R ± d (9 %). Во второй линии у большинства больных проводилась системная терапия ($n = 114/115$); применялись схемы Rd (32 %), VRD (14 %), KRd (13 %), Kd (11 %), Dara (10 %). У 23 из 40 пациентов подтвержден МОБ-отрицательный статус на фоне второй линии терапии. В третьей линии ($n = 41/115$) чаще применялись Dara (37 %), Ixad (12 %), KRd (10 %), DaraPd (7 %). Медиана ВБП в каждой последующей линии лечения имела тенденцию к снижению и составляла 8 мес. (диапазон 3–14,9 мес.) при второй линии терапии и 4,3 мес. (диапазон 1,1–7,7 мес.) — при третьей. Учитывая, что медиана ВБП в обеих когортах (< 12 мес. для когорты А и < 8 мес. для когорты Б) резко снижалась в каждой последующей линии терапии, важно подчеркнуть отсутствие современных научно-обоснованных вариантов лечения.

Заключение. Результаты настоящего исследования указывают на позднюю диагностику заболевания, ограниченную доступность цитогенетических методов и оценки МОБ. В терапии часто применяются субоптимальные режимы (двухкомпонентные/монотерапия), ограничена доступность аутоТГСК и моноклональных антител. Выживаемость пациентов пока невысокая, поэтому необходимо внедрять в клиническую практику новые схемы лечения, которые по данным исследований показывают определенную эффективность. К ним, например, относится трехкомпонентная схема изатуксимаба

с карфилзомибом и дексаметазоном, характеризующаяся в 3 раза более высокой медианой ВВП, по данным исследования ИКЕМА (35,7 мес.).

Ключевые слова: рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома, первый рецидив, рутинная клиническая практика.

Источники финансирования. Исследование спонсировано компанией «Санофи» и организовано контрактной исследовательской организацией DataMed Solutions LLC.

Анализ соматических мутаций генов RAS-каскада в свободно циркулирующей ДНК плазмы у больных множественной миеломой

Т.Н. Рыболовлева*, Е.В. Трегубова, Е.Л. Назарова, И.А. Докшина, Е.С. Фокина

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

* **Контакты:** Татьяна Николаевна Рыболовлева, rybolovleva@niigpk.ru

An Analysis of the Somatic Mutations of RAS-Cascade Genes in Circulating-Free DNA in Multiple Myeloma Patients

T.N. Rybolovleva*, E.V. Tregubova, E.L. Nazarova, I.A. Dokshina, E.S. Fokina

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

* **Correspondence:** Tatyana Nikolaevna Rybolovleva, rybolovleva@niigpk.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) обычно протекает с инфильтрацией костного мозга генетически разнородными опухолевыми плазматическими клетками и органными повреждениями. Помимо хорошо изученных цитогенетических аномалий с участием гена иммуноглобулина *IgH* у 15–25 % больных выявляют мутации генов семейства *RAS*. В случае экстрамедуллярных осложнений при отсутствии поражения костного мозга клетки данного материала не являются информативными для генетических исследований. Молекулярный анализ свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) плазмы может позволить получить дополнительную информацию о влиянии мутационного статуса на развитие заболевания.

Цель. Определить наличие соматических мутаций генов *RAS*-каскада в сцДНК у пациентов с ММ на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 11 пациентов с ММ на различных стадиях заболевания. Медиана возраста составила 59 лет, было 4 (36,4 %) мужчин и 7 (63,6 %) женщин. Выделение

сцДНК из плазмы и определение ее концентрации проводили с помощью наборов реагентов SileksMagNA-Direct ООО «Силекс» (Россия) и Quantum DNA-91 ЗАО «Евроген» (Россия) соответственно. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* исследовали методом ПЦР в режиме реального времени с применением наборов реагентов Real-time-PCR-*KRAS*-7R и Real-time-PCR-*NRAS*-3R ООО «БиоЛинк» (Россия) соответственно.

Результаты. У пациентов с ММ *de novo* ($n = 3$) определен уровень сцДНК с медианой 199 нг/мл (Q1–Q3 186–418 нг/мл). У больных с полной ремиссией ($n = 6$) выявлена более низкая концентрация внеклеточной ДНК (медиана 28 нг/мл, Q1–Q3 25–47 нг/мл). У 2 пациентов установлен рецидив заболевания с высоким уровнем сцДНК (медиана 334 нг/мл) и обнаружены мутации в гене *KRAS* (18 %). У одного из них диагностирован экстрамедуллярный рецидив (мутация G12D в гене *KRAS* выявлена в сцДНК), у другого — костномозговой рецидив (мутация G12S в гене *KRAS* обнаружена в сцДНК и костном мозге). В течение 7 мес. у этого больного наблюдались прогрессирование заболевания и резистентность к препаратам нескольких линий терапии, при мониторинге сцДНК

оставался ее повышенный уровень (до 23 550 нг/мл) и сохранялась мутация G12S в гене *KRAS*. Мутаций в гене *NRAS* у пациентов с ММ не обнаружено.

Заключение. Молекулярный анализ сцДНК выявил мутации в гене *KRAS* в 18 % случаев. Определение генетических изменений в сцДНК может

стать дополнительным маркером для оценки минимальной остаточной болезни на молекулярном уровне.

Ключевые слова: множественная миелома, свободно циркулирующая ДНК, мутации в генах RAS-каскада.

Сравнительный анализ лечения больных множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, по схемам, включающим бортезомиб либо бортезомиб и моноклональные антитела (собственный клинический опыт ГКБ № 52)

В.И. Кондратьев^{1,}, Е.А. Каримова¹, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.Ю. Гришина¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.Н. Якимец¹, Э.Р. Юсупова¹, Е.А. Барях^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.Н. Мисюрин^{1,2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* **Контакты:** Вадим Игоревич Кондратьев, doc.kondratiev@gmail.com

A Comparative Analysis of Therapies for Multiple Myeloma with Renal Failure Using Regimens with Bortezomib or Bortezomib with Monoclonal Antibodies (Clinical Experience of the City Clinical Hospital No. 52)

V.I. Kondratev^{1,}, E.A. Karimova¹, E.I. Zhelnova^{1,2}, E.Yu. Grishina¹, E.N. Zotina^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, V.N. Yakimets¹, E.R. Yusupova¹, E.A. Baryakh^{1,2}, K.V. Yatskov¹, E.N. Misyurina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* **Correspondence:** Vadim Igorevich Kondratev, doc.kondratiev@gmail.com

Введение. Больные множественной миеломой (ММ), госпитализированные в круглосуточный стационар, составляют крайне гетерогенную группу. До 50 % пациентов с впервые выявленной ММ имеют почечную недостаточность в дебюте. У 25 % пациентов с рецидивом ММ развивается почечная недостаточность. До 5 % больных имеют диализ-зависимую почечную недостаточность. Общая выживаемость таких пациентов остается крайне низкой. В мировом медицинском сообществе широко обсуждается вопрос первой линии терапии в зависимости от наличия/отсутствия почечной недостаточности.

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с ММ, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью, в зависимости от выбранной схемы первой линии химиотерапии: часть пациентов получали терапию, включающую бортезомиб (VCD, VD), часть — с добавлением

моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб).

Материалы и методы. С января 2022 г. по сентябрь 2023 г. в гематологическом стационаре ГКБ № 52 наблюдалось 94 пациента с впервые диагностированной ММ с медианой возраста 65 лет (диапазон 41–92 года). Почечная недостаточность была у 41 (44 %) пациента, из них 26 (28 %) нуждались в гемодиализе. В диализ-зависимой группе у 21 пациента терапия первой линии проводилась по схеме VCD, у 4 — VRD, у 1 — с даратумумабом.

Результаты. Оценивая эффективность терапии первой линии, стоит отметить, что на фоне VCD общая частота ответов (ПР + охЧР) составила 19 %, на фоне VRD — 25 %. Летальность составила 19 % (основная причина — инфекционные осложнения).

Почечный ответ при стандартной терапии первой линии был достигнут только у 1 пациента.

Суммарно почечный ответ установлен у 4 (15 %) больных: у 1 — после цикла первой линии VRD, у 2 — после цикла второй линии с даратумумабом (DaraRd), у 1 — после цикла пятой линии с изатуксимабом (IsaPomKD).

У пациентов, получавших терапию с включением моноклональных антител, отмечен более высокий процент достижения почечного ответа, в то время как в группе стандартной терапии первой линии почечного ответа не было вовсе. Таким образом, включение моноклональных антител даже во вторую и последующие линии позволяет достичь почечного ответа у диализ-зависимых пациентов.

Заключение. Выбор схемы терапии при ММ необходимо проводить с учетом многих факторов, в т. ч. наличия/отсутствия диализ-зависимой почечной недостаточности. Использование в качестве терапии первой линии схем с моноклональными антителами у пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью позволяет добиться более высокой частоты почечного ответа.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональные антитела, диализ, почечный ответ.

Результаты сбора гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных множественной миеломой после терапии моноклональными антителами (собственный клинический опыт ГКБ № 52)

Е.Ю. Гришина^{1,}, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}, Е.А. Каримова¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.Н. Якимец¹,
В.И. Кондратьев¹, Э.Р. Юсупова¹, Е.А. Барях^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* **Контакты:** Екатерина Юрьевна Гришина, grishinae.y@yandex.ru

The Results of Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients After Monoclonal Antibody Therapy (Clinical Experience of the City Clinical Hospital No. 52)

E.Yu. Grishina^{1,}, E.I. Zhelnova^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}, E.A. Karimova¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, V.N. Yakimets¹,
V.I. Kondratev¹, E.R. Yusupova¹, E.A. Baryakh^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* **Correspondence:** Ekaterina Yurevna Grishina, grishinae.y@yandex.ru

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартом терапии впервые диагностированной множественной миеломы (ММ). Результаты лечения пациентов с ММ значительно улучшились благодаря появлению новых препаратов — моноклональных антител. Использование этих препаратов в индукционной терапии увеличило частоту и глубину ответов, что привело к более длительной ремиссии и выживаемости. Однако клинические исследования подтвердили пользу аутоТГСК даже в эпоху появления новых лекарственных средств.

Цель. Оценить результаты и эффективность сбора стволовых клеток периферической крови (СКПК) у

пациентов с ММ после терапии моноклональными антителами (МАТ).

Материалы и методы. С января 2022 г. по сентябрь 2023 г. в гематологическом стационаре ГКБ № 52 проводился сбор МКПК у 77 пациентов с ММ. Из них 18 больных получали МАТ (даратумумаб, изатуксимаб либо элутузумаб) в связи с неэффективностью предыдущих схем лечения. 50 % пациентов получали МАТ во второй линии терапии, 50 % — в третьей и четвертой линиях. В качестве мобилизационных схем использовались высокодозный циклофосфамид (4 г/м²) и этопозид (375 мг/м²). 3 пациентам проводились сеансы афереза на фоне программного гемодиализа. Медиана

количества проведенных сеансов афереза в группе пациентов с МАТ составила 3,5 (диапазон 1–7), медиана количества собранных СКПК — $7,5 \times 10^6$ клеток CD34+/кг (диапазон $1,5\text{--}16 \times 10^6$). У 65 % пациентов собраны СКПК на тандемную аутоТГСК, у 35 % — на одну аутоТГСК. В группе пациентов, не получавших МАТ, результаты были сопоставимы: медиана количества проведенных сеансов афереза — 3,5, медиана количества собранных СКПК — 7×10^6 клеток CD34+/кг.

Результаты. Пациенты после лечения МАТ имеют статистически сопоставимые шансы при сборе СКПК по сравнению с пациентами, не получавшими МАТ. Сборы СКПК были успешными, несмотря на две и более предшествующих линий химиотерапии. Стоит так же отметить, что у всех пациентов из группы с МАТ, также применялся в одной из линий леналидомид (по данным литературы, применение препарата оказывает неблагоприятное воздействие на мобилизационную способность).

МАТ в совокупности с противоопухолевым эффектом положительно влияют на микроокружение кроветворных клеток, что позволяет успешно проводить сеансы сбора СКПК.

Заключение. Относительно недавняя разработка МАТ произвела революцию в лечении ММ. Применение МАТ в совокупности с проведением аутоТГСК позволяет достичь длительных и глубоких ответов у пациентов с рецидивами/рефрактерностью ММ. Данная группа препаратов не снижает мобилизационную способность и должна рассматриваться в качестве консолидирующей терапии у пациентов из группы высокого риска перед проведением аутоТГСК.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, сбор стволовых клеток периферической крови, моноклональные антитела.

Результаты сбора гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных множественной миеломой после терапии леналидомидом (собственный клинический опыт ГКБ № 52)

В.Н. Якимец^{1,}, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.Ю. Гришина¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Е.А. Каримова¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.И. Кондратьев¹, Э.Р. Юсупова¹, Е.А. Барях^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* **Контакты:** Виталий Николаевич Якимец, vityal.yakimets@yandex.ru

The Results of Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients After Lenalidomide Therapy (Clinical Experience of the City Clinical Hospital No. 52)

V.N. Yakimets^{1,}, E.I. Zhelnova^{1,2}, E.Yu. Grishina¹, E.N. Zotina^{1,2}, E.A. Karimova¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, V.I. Kondratev¹, E.R. Yusupova¹, E.A. Baryakh^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* **Correspondence:** Vitalii Nikolaevich Yakimets, vityal.yakimets@yandex.ru

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является методом выбора при консолидации достигнутой ремиссии у молодых пациентов и лиц пожилого возраста (старше 65 лет) со множественной миеломой (ММ). В недавних зарубежных исследованиях показано, что включение леналидомида в терапевтическую схему снижает эффективность сбора

стволовых клеток периферической крови (СКПК), поэтому индукция обычно ограничивается 6 циклами, чтобы уменьшить длительное воздействие препарата.

Цель. Определить эффективность, необходимое количество афереза СКПК у пациентов, получавших леналидомид.

Материалы и методы. В период с апреля 2022 г. по сентябрь 2023 г. в ГКБ № 52 проведен сбор СКПК у 77 пациентов с ММ после достижения полной (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии (охЧР) при различных схемах терапии (в т. ч. после двух и более линий). 34 пациента получали лечение по схемам, включавшим бортезомиб (VCD, VD), 43 — разные линии химиотерапии с леналидомидом. Стоит отметить, что в качестве мобилизации перед сбором СКПК в обеих группах применялся циклофосфамид (70 % пациентов) либо этопозид (30 % пациентов) в высоких дозах.

Медиана количества проведенных сеансов афереза мононуклеаров в группе пациентов, получавших леналидомид, составила 4, а в группе без леналидомида — 1,5. Медиана собранных CD34⁺ кл./кг была сопоставимой в обеих группах: у пациентов с леналидомидом — $7,9 \times 10^6$, у пациентов без леналидомида — $8,2 \times 10^6$.

Результаты. Проанализированы данные 77 пациентов с ММ, достигших ПР или охЧР, у которых проводился сбор СКПК. При анализе результатов выявлено, что применение леналидомида дей-

ствительно негативно влияет на выход клеток CD34⁺ при попытке мобилизации. Это обуславливает необходимость проведения большего числа сеансов афереза, чем у пациентов, получавших терапию только по бортезомиб-содержащим схемам. Однако стоит заметить, что суммарное количество клеток CD34⁺ фактически не отличалось в группах с различной проводимой ранее терапией.

Заключение. Длительная индукционная терапия леналидомидом у пациентов перед мобилизацией циклофосфамидом или этопозидом может привести к повышению числа сеансов афереза, необходимого для сбора достаточного количества клеток CD34⁺, но в конечном счете не уменьшает общее количество собранных СКПК. Результаты нашей работы подтверждают тот факт, что при необходимости можно продлевать индукцию леналидомидом без существенного ущерба для сбора достаточного количества СКПК для трансплантации.

Ключевые слова: множественная миелома, сбор стволовых клеток периферической крови, леналидомид.

Взаимосвязь тяжести повреждения почек, анемического и остеодеструктивного синдромов с типом и уровнем секреции парапротеина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын*

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

* **Контакты:** Ольга Николаевна Писаревская, sefeta@rambler.ru

The Correlation Between the Severity of Renal Failure, Anemic and Osteodestructive Syndromes with the Type and Level of Paraprotein Secretion in Patients with Lymphoproliferative Diseases

O.N. Pisarevskaya, O.A. Rukavitsyn*

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation, 105094

* **Correspondence:** Olga Nikolaevna Pisarevskaya, sefeta@rambler.ru

Введение. Лимфолиферативные заболевания (ЛЛЗ) — это гетерогенная группа злокачественных опухолей системы крови, в основе которых лежит пролиферация клона лимфоидных клеток разной степени зрелости. В последние годы отмечается рост онкологической заболеваемости, в т. ч. и опухолями системы крови. Заболеваемость неходжкинскими лимфома (НХЛ) в России в 2018 г. составила 3,86 случая на 100 000 населения, а

смертность — 1,85 (Каприн А.Д., 2019). Средний возраст на момент диагностики заболевания составляет 65 лет. Пролиферация патологического лимфоидного клона нередко сопровождается секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных легких цепей (СЛЦ), выявляемых в сыворотке и/или моче. Значительную часть нозологий, связанных с секрецией парапротеинов, составляют В-клеточные ЛЛЗ, которые

представляют собой В-клеточные опухоли, дифференцирующиеся до стадии секретирующей иммуноглобулинов, такие как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмоцитома, некоторые НХЛ (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, лимфома из малых лимфоцитов/хронический лимфолейкоз, болезнь отложения легких цепей, болезнь тяжелых цепей). Секретция парапротеинов определяется при так называемых предзаболеваниях, к которым относятся моноклональная гаммапатия неясного значения, асимптоматическая (тлеющая) миелома, и неонкологических заболеваний: амилоидозе, болезни Каслмана, парапротеинемической полинейропатии, РОEMS-синдроме, криоглобулинемии с продукцией моноклонального ревматоидного фактора, холодовой гемолитической анемии (моноклональной), микседематозном лишае (склеромикседеме), аутоиммунном тиреоидите. Течение ЛПЗ, сопровождающихся секретацией парапротеинов, осложняется анемией, повреждением почек, остеодеструктивным синдромом. Известно, что продолжительность жизни больных и ответ на терапию зависят от ряда прогностических факторов. Критерии прогноза и построение прогностических моделей — это основной инструмент стратификации пациентов. Предложены различные прогностические модели с использованием разных клинических, биохимических, иммунологических, цитогенетических критериев. Однако они имеют неодинаковую значимость в клинической практике. Изучение прогностических факторов продолжается. Пока мало исследований, посвященных оценке влияния уровня секретии и фенотипических особенностей парапротеинов на степень анемического, остеодеструктивного синдромов и почечного повреждения при ЛПЗ. Определение взаимосвязи между типом и уровнем секретии парапротеина и тяжестью осложнений может иметь прогностическое значение.

Цель. Изучить концентрацию моноклональных иммуноглобулинов и легких цепей в сыворотке и моче больных ЛПЗ, сопровождающихся их секретией. Определить взаимосвязь уровня и типа секретии парапротеинов у больных ЛПЗ с тяжестью осложнений: почечными повреждениями, развитием хронической болезни почек (ХБП), тяжестью анемического и остеодеструктивного синдромов.

Материалы и методы. Работа представляет собой ретроспективный анализ данных 116 пациентов, наблюдавшихся в гематологическом центре и отделении гемодиализа ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, у которых диагностированы ЛПЗ с секретией парапротеинов, чаще парапротеинемические опухоли, осложнившиеся развитием ХБП, анемическим и остеодеструктивным синдромами. Диагностика заболеваний проводилась

в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛПЗ. За точку отсчета принимали постановку диагноза и начало терапии в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ. Анализировали общий анализ крови, биохимический анализ крови, миелограмму, проводили иммунохимическое исследование белков в сыворотке и моче, определяли уровень β_2 -микроглобулина, выполняли рентгенологические исследования (рентгенографию костей, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ). Диагностика ХБП проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012 г. При анализе повреждения почек больные были разделены на две группы: с ХБП и без ХБП. По степени тяжести анемического синдрома больные были разделены на четыре группы: в 1-ю группу включены пациенты с гемоглобином выше 120 г/л; 2-ю группу составили пациенты с легкой степенью анемии (гемоглобин 119–100 г/л); 3-ю группу — пациенты с анемией средней тяжести (гемоглобин 99–80 г/л); 4-ю группу — пациенты с тяжелой анемией (гемоглобин ниже 79 г/л). По степени остеодеструктивного синдрома больные были разделены на четыре группы: в 1-ю группу включены пациенты без остеодеструкции, 2-ю группу составили пациенты с легкой степенью остеодеструкции, 3-ю группу — с остеодеструкцией средней тяжести, 4-ю группу — с тяжелой степенью остеодеструктивного синдрома. Кроме того, проводилось сравнение в группах с патологическими переломами и без них.

Предмет исследования — уровень секретии моноклонального парапротеина и СЛЦ в сыворотке и моче у больных ЛПЗ, взаимосвязь между концентрацией парапротеинов и степенью тяжести осложнений.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 for Windows. Выводы сделаны по результатам сравнительного и корреляционного анализов.

Результаты. В сыворотке больных определялись парапротеины Gк, Gл, Ак, Ал, Мк, Мл, Дл, белки Бенс-Джонса (ВJк и ВJл), в моче — экскреция белков ВJк и ВJл. В группе с ЛПЗ, сопровождающимися секретией парапротеинов в сочетании с ХБП, абсолютное большинство составляли пациенты с наличием в крови парапротеинов IgGк и IgGл, СЛЦ, белка ВJ в моче. При этом значительно реже встречались пациенты с секретией парапротеинов IgDл, IgAl, IgAk, IgMk. Наибольший уровень патологических иммуноглобулинов всех классов, их структурных компонентов и фрагментов наблюдался у пациентов с III стадией ХБП, что характерно и для других лабораторных маркеров при этом заболевании. Отмечалась отрицательная корреляция между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и СЛЦк в крови ($r = -0,21$), между СКФ и ВJк в крови

($r = -0,35$), что говорит о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦк и ВЖк. У больных с анемическим синдромом чаще диагностировалась анемия I степени (гемоглобин 119–100 г/л). Статистически значимой ($p < 0,05$) взаимосвязи между типом парапротеина, его количественным значением в крови, моче и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии не выявлено ни в одной из групп. Прослеживалась некоторая взаимосвязь между экскрецией ВЖк с мочой и уровнем гемоглобина ($\chi^2 = 10,94$; $p = 0,01$). Вероятнее всего, это связано с большим числом больных с почечной недостаточностью среди пациентов с экскрецией ВЖк с мочой. Определена статистически значимая взаимосвязь между числом опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии, а также уровнем $\beta 2$ -микроглобулина и степенью анемии. Чаще диагностировался остеодеструктивный синдром I–II степени. Отмечалась положительная корреляция между секрецией парапротеина Дл ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) и белка ВЖл в крови ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) и степенью остеодеструктивного синдрома. У больных с секрецией парапротеинов Дл и ВЖл в крови была более высокая (II–III) степень остеодеструктивного синдрома. У больных с секрецией Ак ($r = -0,19$; $p < 0,05000$) и Мл ($r = -0,18$; $p < 0,05000$) установлена обратная корреляция между секрецией парапротеинов и степенью (0–I) остеодеструктивного синдрома. Статистически значимой взаимосвязи между парапротеинами Гк, Гл, Ал, ВЖк в крови, ВЖк, ВЖл в моче и степенью остеодеструктивного не выявлено. Более тяжелая степень остеодеструктивного синдрома определялась у больных с более высоким уровнем кальция ($\geq 2,47$ ммоль/л).

Заключение. У пациентов с ЛПЗ, сопровождающимися моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек с развитием ХБП, в большинстве случаев в крови определялись парапротеины

Гк, Гл, СЛЦк и л, белок ВЖ в моче. Значительно реже в сыворотке обнаруживались парапротеины Ак, Ал, Мк, Мл, Дл. Наибольший уровень патологических иммуноглобулинов и их структурных компонентов отмечался у пациентов с III стадией ХБП. Взаимосвязи с количественным уровнем, типом парапротеина и повреждением почек не выявлено. Установлена роль СЛЦк и белка ВЖ в развитии нефропатии, что подтверждает данные предыдущих исследований. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что по мере прогрессирования заболевания, увеличения опухолевой массы у больных ЛПЗ с секрецией парапротеинов отмечается тенденция к более тяжелой степени анемии. Ведущей причиной анемии у этих пациентов является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками и их негативное влияние на эритропоэз. В исследовании не выявлено взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального белка, а также его фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии. Более высокая степень остеодеструктивного синдрома (II, III) определялась у больных с секрецией парапротеинов Дл и ВЖл в крови, высоким уровнем кальция в крови и в более старшей возрастной группе. У больных с секрецией парапротеинов Ак и Мл остеодеструктивный синдром был менее тяжелым (0–I степени). Таким образом, фенотип и уровень секреции парапротеинов Дл, ВЖл в крови, уровень кальция в крови могут быть прогностическими факторами при оценке степени тяжести остеодеструктивного синдрома у больных с парапротеинемическими опухолями.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, парапротеины, хроническая болезнь почек, анемия, остеодеструктивный синдром.

Статистический анализ в построении прогностической модели для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и COVID-19 (опыт ГБУЗ ГКБ № 52)

Ю.Ю. Поляков^{1,2,*}, Е.А. Барях^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, О.А. Рукавицын²,
М.А. Мингалимов^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, А.Н. Головкина^{1,4}, А.У. Абуева^{1,5}, Е.Н. Зотина^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

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

⁴ ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

⁵ ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

* **Контакты:** Юрий Юрьевич Поляков, yurij.polyakov86@yandex.ru

Statistical Analysis in Generating Predictive Models for Patients with Lymphoproliferative Diseases and COVID-19 (Experience of the City Clinical Hospital No. 52)

Yu.Yu. Polyakov^{1,2,}, E.A. Baryakh^{1,2,3}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.I. Zhelnova^{1,2}, O.A. Rukavitsyn², M.A. Mingalimov^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, A.N. Golovkina^{1,4}, A.U. Abueva^{1,5}, E.N. Zotina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

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

⁵ Patrice Lumumba RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, Russian Federation, 117198

Correspondence: Yurii Yurevich Polyakov, yurij.polyakov86@yandex.ru

Введение. Представляем результаты одноцентрового исследования в ГКБ № 52 г. Москвы с целью улучшить медицинскую помощь и прогнозирование исходов заболевания у этой сложной категории пациентов.

Материалы и методы. С апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе гематологической службы ГКБ № 52 ДЗМ наблюдалось 112 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) в сочетании с COVID-19. Критериями включения были ДВКЛ, установленная в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, и инфекция COVID-19, которая была подтверждена методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) носоглоточных смывов в соответствии со стандартизованными национальными рекомендациями. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 52 ДЗМ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие.

В рамках описательной статистики количественные показатели были представлены медианой и межквартильным интервалом, категориальные показатели — частотой и долей (%). Для сравнения количественных показателей в когортах умерших и выживших пациентов применялся непараметрический критерий Манна—Уитни, для категориальных — точный тест Фишера. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера.

Прогностическая модель была построена следующим образом: на начальном этапе с учетом ограниченного объема выборки были отобраны только показатели, статистически значимо связанные с исходом при $p < 0,25$. Идея использования уровня $p < 0,25$ заключалась в том, что он больше стандартного 0,05, т. к. на начальном этапе для нас было важно не пропустить потенциально важные прогностические факторы. Важность признаков была рассчитана для 1000 бутстрэп-перестановок

с повторениями путем минимизации информационного критерия Акаике. Признаки, попавшие в более 70 % моделей, были включены в финальную прогностическую модель. Наконец, исходя из анализа кривых Каплана—Мейера, для итоговой модели были выделены три группы риска (низкий, промежуточный и высокий). Для сравнения выживаемости между группами применялся регрессионный анализ Кокса с оценкой отношения рисков (ОР) и 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ).

Результаты. В промежуточном исследовании были проанализированы клинические характеристики всех госпитализированных пациентов с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Сравнивались клинические, лабораторные, рентгенологические параметры для выявления предикторов, которые в совокупности потенциально могли бы повлиять на неблагоприятный исход заболевания (внутрибольничную летальность).

В наше ретроспективное исследование включено 112 пациентов (58 мужчин, 54 женщины).

В группе остающихся под наблюдением пациентов медиана возраста составила 59 лет (диапазон 43,8–70 лет), в группе пациентов с летальным исходом — 66 лет (диапазон 43,8–70 лет).

В рассматриваемой когорте 24 пациента (21,4 %) умерли в период госпитализации, медиана которой составила 13 дней (диапазон 1–46 дней). Общая выживаемость пациентов представлена на рис. 1.

Раннее выявление случаев COVID-19 высокого риска остается важнейшей задачей в клинической практике. Таким образом, ранняя диагностика внутрибольничной летальности чрезвычайно ценна для оптимизации лечения пациентов с агрессивным течением гематологических злокачественных опухолей в сочетании с COVID-19.

Согласно нашей стратегии построения прогностической модели, на начальном этапе учитывались показатели, различающиеся между исследуемыми группами на уровне $p < 0,25$. Далее среди лишь этих показателей рассчитана оценка

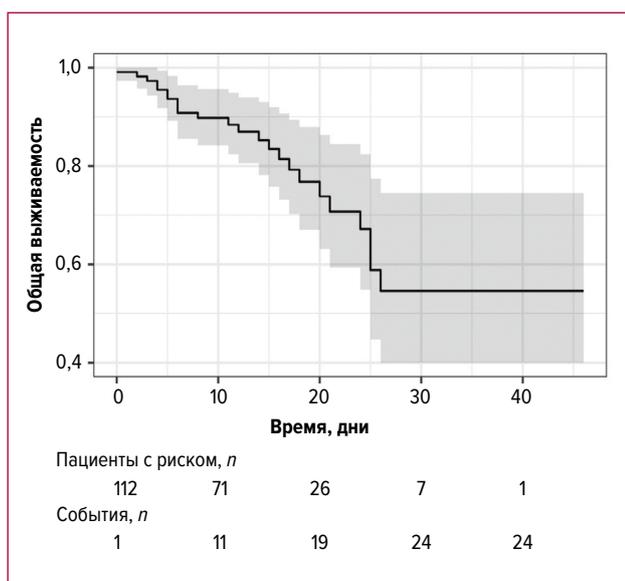


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов представленной когорты

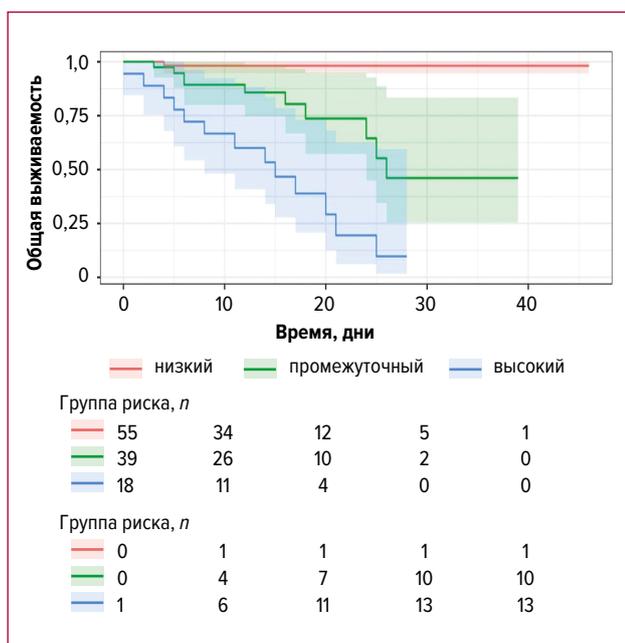


Рис. 2. Общая выживаемость в прогностической модели

важности для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, итоговая модель выживаемости включала показатели, вошедшие в более 70 % моделей, а именно уровень альбумина при госпитализации, статус гематологического заболевания, дыхательная недостаточность II степени и положительный результат ПЦР-теста. Каждый из этих показателей является бинарным и представляется одним из двух значений: 0 либо 1 (табл. 3). Финальный показатель представляет собой сумму этих пяти показателей, следовательно, риск ле-

Таблица 1. Относительная важность признаков, рассчитанная для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями

Показатель при госпитализации в стационар	Число пациентов, %
Альбумин	89,7
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессирование)	76,3
Положительный ПЦР-тест	73,3
Дыхательная недостаточность II степени	70,7
Компьютерная томография	68,8
Гемоглобин	68,2
Заболевание почек	66,9
Лактатдегидрогеназа	61,8
Химиотерапия за 1–1,5 мес. до госпитализации	59,4
Возраст	59,2
Тромбоциты	59,1
Фебрильная температура тела	59,0
Лейкоциты	54,6
Лимфоциты	51,5
Сахарный диабет	51,3
С-реактивный белок	48,7
IPi (международный прогностический индекс)	36,6
Вакцинация	26,8
D-димер	23,2
Антитела IgG	11,6

Таблица 2. Алгоритм оценки внутрибольничной выживаемости пациентов с ДВКЛ и COVID-19

Риск	Смертность, <i>n</i> (%)	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Низкий, 0–1 балл	55 (1,8)	1	
Промежуточный, 2 балла	39 (25,6)	2,55 (1,63–100,1)	0,015
Высокий, 3–4 балла	18 (72,2)	3,81 (5,87–344,3)	< 0,001
Общий	112 (21,4)		

Таблица 3. Итоговая модель выживаемости

Параметр	Баллы
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессирование)	1
Дыхательная недостаточность \geq II степени	1
Положительный ПЦР-тест	1
Альбумин < 35 г/л	1

тального исхода у пациента характеризуется величиной от 0 до 4 баллов. Для удобства шкала оценки риска смерти 0–4 балла была далее категоризована на уровни: низкий (0–1), промежуточный (2) и высокий (3–4) (рис. 2). ОР при сравнении промежуточного и низкого риска составило 2,55 (95% ДИ 1,63–100,1; $p = 0,015$), а при сравнении низкого и высокого — 3,81 (95% ДИ 5,87–344,3; $p < 0,001$).

Согласно проведенному исследованию, был выделен следующий алгоритм подсчета баллов. Расчет факторов риска внутрибольничной леталь-

ности: каждый выявленный параметр (см. табл. 3) необходимо сравнивать с порогом. Показатели делятся на 1 категорию, для которых начисляется 1 балл в соответствии с выверенным параметром.

Заключение. Разработанная прогностическая модель должна стать дополнительным инструментом для прогнозирования риска внутрибольничной летальности у пациентов с ДВКЛ, сопряженной с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Она улучшит понимание патогенеза заболевания, клинического и терапевтического ведения пациентов с COVID-19 и тем самым поможет врачам максимально сосредоточиться на наиболее нуждающихся пациентах, которые находятся в группе высокого риска внутрибольничной летальности.

Ключевые слова: лимфомы, новая коронавирусная инфекция COVID-19, прогностическая модель, лимфопролиферативные заболевания.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ I

ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIAS, MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME, CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Комбинация Aza + Ven у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: плюсы и минусы (опыт ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»)

Л.С. Джуманьязова*, Е.С. Гончарова, Э.А. Макунина, Н.Г. Чернова

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»,
ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

* **Контакты:** Лиана Султан-Муратовна Джуманьязова, dzhumanyazova@inbox.ru

The Combined Aza + Ven Therapy for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemias: Advantages and Disadvantages (Experience of the Kommunarka Center)

L.S. Dzhumanyazova*, E.S. Goncharova, E.A. Makunina, N.G. Chernova

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* **Correspondence:** Liana Sultan-Muratovna Dzhumanyazova, dzhumanyazova@inbox.ru

Введение. Большинство пациентов старше 60 лет с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) не могут получать интенсивную противоопухолевую терапию ввиду наличия сопутствующих заболеваний. Ранее у пациентов старше 60 лет отмечались низкая частота ремиссий, высокий процент рецидивов и смертности [1]. В клиническом исследовании III фазы VIALE-A показана многообещающая эффективность комбинации азациитидина с венето-клаксом (Aza + Ven) [2].

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации азациитидина с гипометилирующими агентами у пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

Материалы и методы. С января 2021 г. по декабрь 2023 г. проведен ретроспективный анализ у 37 пациентов (13 мужчин, 24 женщины) в возрасте 60–82 года (медиана $69 \pm 5,4$ года) с верифицированным диагнозом ОМЛ, получавших комбинацию Aza + Ven. Показатель общей выживаемости (ОВ) был рассчитан по методу Каплана—Мейера.

Результаты. При стратификации на группы риска согласно классификации ELN-2017 к группе низкого риска отнесено 11 % больных ($n = 4$), проме-

жуточного — 19 % ($n = 7$), высокого — 70 % ($n = 26$) (рис. 1). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 35 мес.

Все пациенты были разделены на четыре группы: ОМЛ *de novo* — 17 (45,9 %) больных, ОМЛ из миело-диспластического синдрома (МДС) — 12 (32,5 %), ОМЛ из хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ) — 3 (8,1 %), ОМЛ из ХМПЗ/МДС — 4 (10,8 %); 1 (2,7 %) случай пришелся на ОМЛ из плазмцитоидных дендритных клеток (рис. 2).

У 19 из 37 пациентов был выявлен нормальный кариотип, у 3 — комплексный (рис. 3). В подгруппе ОМЛ из МДС самая частая молекулярно-генетическая поломка была связана с хромосомой 5 (моносомия 5 или делеция 5q) и определялась у 3 пациентов; у 4 пациентов имела место моносомия 7.

Ко времени начала терапии 12/37 (32 %) пациентов получали комбинацию препаратов в первой линии, 18/37 (49 %) пациентов — в связи с рефрактерным течением заболевания, 7/37 (19 %) — в связи с рецидивом.

В подгруппе пациентов, получавших комбинацию Aza + Ven в качестве терапии первой линии ($n = 12$), полная ремиссия (ПР) была достигнута у 3/12 (25 %), ПР с неполным восстановлением показателей крови (ПРн) — у 6/12 (50 %); отсутствие ремиссии отмечалось у 1/12 (8,3 %) пациента.

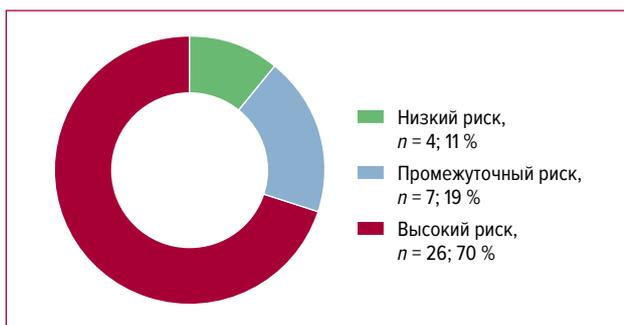


Рис. 1. Группы риска по ELN-2017

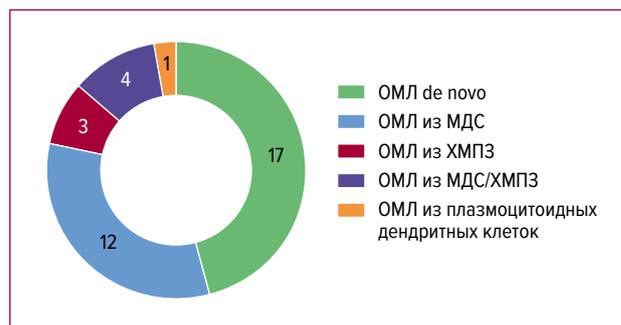


Рис. 2. Распределение пациентов с различными вариантами ОМЛ

МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХМПЗ — хроническое миелопролиферативное заболевание.

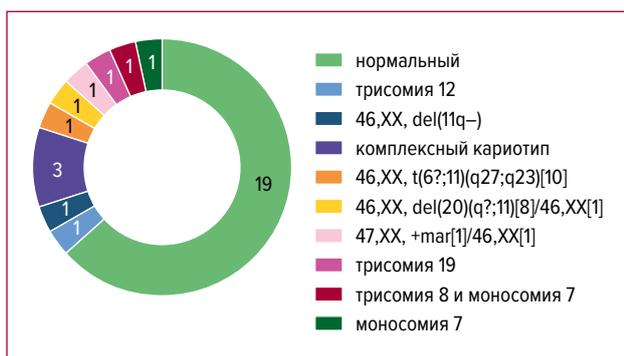


Рис. 3. Цитогенетическая характеристика пациентов

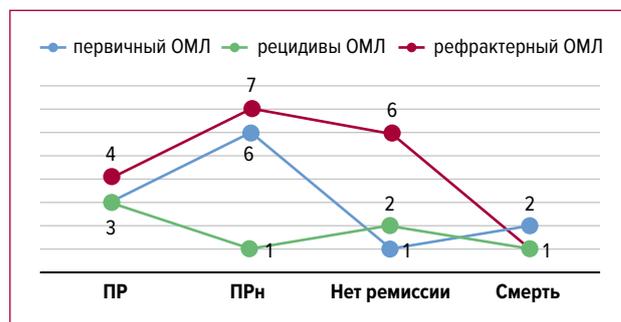


Рис. 4. Распределение пациентов с различными ответами на терапию

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР — полная ремиссия; ПРн — ПР с неполным восстановлением показателей крови.

2 больных умерли до проведения контрольного обследования, ответ не оценивался. Медиана времени до достижения ремиссии составила $5 \pm 3,31$ цикла (диапазон 1–12 циклов).

При рефрактерном течении ОМЛ у 4/18 (22 %) пациентов достигнута ПР, у 7/18 (39 %) — ПРн; отсутствие ремиссии отмечалось у 6/18 (33 %) пациентов, 1 (6 %) больной умер в процессе лечения. Медиана времени до достижения ремиссии составила $2 \pm 2,44$ цикла (диапазон 1–11 циклов).

В подгруппе ОМЛ с рецидивами у 3/7 (43 %) пациентов достигнута ПР, у 1/7 (14 %) — ПРн; отсутствие ремиссии констатировано у 2/7 (29 %) пациентов; в процессе лечения умер 1/7 (14 %) больной (рис. 4).

Гематологическая токсичность наблюдалась у 35 (94 %) из 37 пациентов, нейтропения IV степени — у 25 (67 %). Медиана ОВ составила 14,5 мес. (95%-й доверительный интервал 13,19–14,72 мес.).

Заключение. Опыт ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» показал, что комбинация Aza + Ven у пациентов, не подходящих для интенсивного про-

тивоопухолевого лечения, приводит к хорошим показателям общего ответа как в первой линии терапии, так и при рефрактерном/рецидивирующем течении заболевания и имеет приемлемый профиль безопасности у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, пожилые пациенты, лечение, азацитидин, венетоклак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stubbins RJ, Stamenkovic M, Roy C, et al. Incidence and socioeconomic factors in older adults with acute myeloid leukaemia: Real-world outcomes from a population-based cohort. *Eur J Haematol.* 2022;108(5):437–45. doi: 10.1111/ejh.13752.
2. Zeidan AM, Pollyea DA, Borate U, et al. Venetoclax plus azacitidine compared with intensive chemotherapy as induction for patients with acute myeloid leukemia: retrospective analysis of an electronic medical record database in the United States. *Ann Hematol.* 2023;102(4):749–54. doi: 10.1007/s00277-023-05109-5.

Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы с острыми миелоидными лейкозами

Л.Т. Шимановская^{1,*}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Т.С. Чуднова^{1,2},
Т.Н. Толстых^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* **Контакты:** Лилия Тагировна Шимановская, vagizova2016@list.ru

The Therapy of Novel Coronavirus Infection COVID-19 for Senior Patients with Acute Myeloid Leukemias

L.T. Shimanovskaya^{1,*}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2}, E.I. Zhelnova^{1,2}, K.V. Yatskov¹,
T.S. Chudnova^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* **Correspondence:** Liliya Tagirovna Shimanovskaya, vagizova2016@list.ru

Введение. Лечение пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является сложной задачей во всем мире. В настоящее время остается высокая летальность у данной категории больных. Причинами этому служат сопутствующие заболевания, токсичность противоопухолевой терапии, инфекционные осложнения на фоне глубокого вторичного иммунодефицита. С началом пандемии COVID-19 резко увеличился уровень смертности у пациентов со злокачественными опухолями системы крови. Больные с острыми лейкозами имеют глубокую иммуносупрессию, миелосупрессию, что и делает их более уязвимыми к вирусной инфекции. Кроме того, данная когорта подвержена значительно более высокому риску присоединения вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции, затяжному течению COVID-19 и длительной персистенции вируса. Зарубежными исследователями отмечено, что более высокий риск неблагоприятного исхода в пандемию COVID-19 был у пациентов с активным течением ОМЛ в сравнении с пациентами в ремиссии заболевания. Ведение больных с ОМЛ и COVID-19 является крайне сложной задачей для врача, требующей междисциплинарного подхода.

Цель. Изучить особенности течения COVID-19 у пожилых пациентов с ОМЛ, проанализировать факторы риска неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ у пациентов с ОМЛ и COVID-19, проходивших лечение в ГКБ № 52 ДЗМ в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г. Конечные точки исследования: общая госпитальная выживаемость,

длительность госпитализации. Для определения факторов риска летального исхода проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ.

Результаты. Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных у 59 пациентов, проходивших лечение в стационаре по поводу COVID-19. Медиана длительности госпитализации составила 10 дней.

Медиана возраста пациентов составила 71 год (диапазон 65–91 год); было 30 (51 %) мужчин и 29 (49 %) женщин. У 86 % пациентов при поступлении был выявлен положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в мазке из рото-/носоглотки. Соматический статус по шкале ECOG у 60 % больных оценен в 3–4 балла. Средний уровень коморбидности (CCI) составил 7 баллов с тенденцией к более высоким показателям CCI в группе с летальным исходом. По данным КТ органов грудной клетки признаки вирусной пневмонии были у 92 % больных ($n = 54$). Тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечалось у 14 % пациентов ($n = 8$), среднетяжелое — у 71 % ($n = 42$).

Во время госпитализации 64 % больных ($n = 38$) нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, все они умерли.

В период нахождения в стационаре ОМЛ впервые диагностирован у 27 % больных ($n = 16$), в ремиссии заболевания были 12 % пациентов ($n = 7$). За 1 мес. до госпитализации 36 % больных ($n = 21$) получали противоопухолевую терапию по разным схемам. У 19 % пациентов ($n = 11$) отмечалось резистентное течение ОМЛ. 17 % ($n = 10$) госпитализированным проводилось противоопухолевое лечение цитарабином в малых дозах.

Согласно полученным результатам исследования, пациенты в ремиссии ОМЛ имели лучшую госпитальную выживаемость.

Летальный исход зафиксирован у 64 % госпитализированных; у 24 % больных причиной смерти стало тяжелое течение COVID-19. Как показал анализ, на неблагоприятный исход влияли присоединение вторичной бактериальной флоры, резистентное течение ОМЛ, пожилой возраст больных, длительность госпитализации.

Одним из наиболее значимых факторов риска летального исхода был агранулоцитоз опухолевого или миелотоксического генеза.

Проведение противоопухолевого лечения больным на фоне COVID-19 существенно не повлияло на исход госпитализации.

Лечебная стратегия различалась в каждую «волну» COVID-19, вызванную разными штаммами вируса, и в связи с разработкой новых лекарственных препаратов.

В исследуемой группе 86 % пациентам ($n = 51$) проводилась антибактериальная терапия в связи с присоединением бактериальных осложнений (таких, как бактериальная пневмония, инфекция кровотока, мочевиная инфекция и др.), большинству требовалась ее эскалация в зависимости от клинической ситуации. Противогрибковые препараты в лечебных, а не профилактических целях получали 36 % ($n = 21$) пациентов.

С целью купировать гиперактивацию иммунной системы проводилась патогенетическая терапия антагонистами IL-1 и IL-6 в 53 % случаев

($n = 31$). Глюкокортикостероиды использовались у 19 % пациентов ($n = 11$) с вирусной пневмонией, наличием дыхательной недостаточности. Большей части больных из исследуемой когорты с ПЦР-положительным мазком из рото-/носоглотки на SARS-CoV-2 в ранние сроки болезни (≤ 10 дней) проводилась этиотропная терапия противовирусными препаратами. Терапия вируснейтрализующими антителами выполнялась 6 пациентам. Ввиду небольшой выборки оценка эффективности применения данных препаратов не представляется возможной.

Заключение. Настоящее клиническое одноцентровое исследование подчеркнуло необходимость выработки прежде всего профилактических стратегий у больных ОМЛ старшей возрастной группы. Доконтактная профилактика моноклональными антителами, внедрение вакцинации, возможно, являются основными методами предотвращения инфицирования и тяжелого течения COVID-19, а также длительной персистенции вируса, затрудняющей своевременное начало специфической противоопухолевой терапии. Существует необходимость разработки четких показаний к началу противоопухолевого лечения на фоне COVID-19 и определения оптимальных сроков его начала после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы у пожилых, новая коронавирусная инфекция COVID-19, инфекционные осложнения.

Возможность массивных хирургических вмешательств и аллотГСК на фоне терапии Aza + Ven у пациентки старше 60 лет с ОМЛ: клиническое наблюдение

А.Н. Головкина*

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

* **Контакты:** Алина Николаевна Головкина, alin@nxt.ru

A Feasibility of Massive Surgeries and Allo-HSCT on the Combined Aza + Ven Therapy in a Female AML Patient over 60 Years of Age: A Case Report

A.N. Golovkina

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

* **Correspondence:** Alina Nikolaevna Golovkina, alin@nxt.ru

Введение. Терапия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) ингибиторами BCL-2 в комбинации с гипометилирующими агентами может привести к стойкой ремиссии, не исключая хирургических

вмешательств в межкурсовый период с возможностью трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) у пациентов старше 60 лет.

Цель. Оценить возможность операции по замене тазобедренного сустава у пациентки с ОМЛ, получавшей ингибиторы BCL-2 в комбинации с гипометилирующими агентами, а также проведения аллотГГСК от сиблинга.

Клиническое наблюдение. У пациентки старше 60 лет ОМЛ установлен на основании результатов следующих исследований.

1. Клинический анализ крови (03.04.2023 г.): гемоглобин — 74 г/л, тромбоциты — 79×10^9 /л, лейкоциты — $44,9 \times 10^9$ /л, бластные клетки — 62 %, миелоциты — 1 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 14 %, моноциты — 3 %, лимфоциты — 19 %.
2. Цитологическое исследование костного мозга (24.01.2023 г.): пунктат костного мозга богат миелокариоцитами, содержит разрушенные клетки, единичные элементы стромы, клеточные скопления. Популяция анаплазированных бластных клеток составляет 56,4 % от миелокариоцитов. Бластные клетки среднего и крупного размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлым и неровным контуром ядра, в единичных случаях — чашкообразное давление; часть клеток содержит мелкую азурофильную зернистость, единичные клетки с вакуолизацией. Дисгранулоцитопоз умеренно выраженный (20 % клеток с гипогрануляцией) с чертами мегалобластности.
3. Иммунофенотипирование костного мозга (29.03.2023 г.): фенотип бластных клеток MPO+CD13+CD117+CD33+CD15-CD4+CD38+CD11c+HLA-DR+CD45+. Заключение: соответствует ОМЛ.
4. Гистологическое исследование костного мозга (23.03.2023 г.): трепанат удачный, большого объема. Костные балки с выраженным рассасыванием, тонкие. Костномозговые полости широкие. Липоцитов почти нет. Ядродержащие клетки лежат плотно, подавляющее большинство — клетки бластного вида. Среди них есть единичные митотически делящиеся. Между ними

мелкие скопления эритрокариоцитов с наличием молодых форм, есть митозы, единичные промежуточные и зрелые формы гранулоцитарного ростка, единичные мегакариоциты. Среди последних преобладают мелкие формы и микроформы, они распределены неравномерно. Макрофаги очень небольшого количества. Рассеяны единичные лимфоциты. Синусы слегка расширены, в них видны кровь и ядродержащие клетки, в т. ч. эритроидного ряда.

Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, верифицированный диагноз, сопутствующую кардиальную патологию, пациентке на Городском онкологическом консилиуме одобрена противоопухолевая терапия в комбинации с гипометилирующими агентами по программе Aza + Ven (азациитидин + венетоклакс).

С 06.04.2023 по 07.11.2023 г. проведено 8 циклов химиотерапии по программе Aza + Ven.

Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после 1-го цикла.

27.12.2023 г. пациентке выполнена замена левого тазобедренного сустава; оперативное вмешательство перенесла удовлетворительно, восстановительный период прошел без осложнений.

С 12.12.2023 по 18.12.2023 г. проведена химиотерапия по программе Aza + Ven, 9 циклов. В период госпитализации выполнялась заместительная трансфузионная терапия.

По данным контрольного цитологического исследования костного мозга (11.12.2023 г.) бластные клетки составляют 0,5 %. Сохраняется гематологическая ремиссия заболевания.

Далее планируется аллотГГСК, донором является сестра пациентки.

Заключение. При ОМЛ терапия ингибиторами BCL-2 в комбинации с гипометилирующими агентами может привести к стойкой ремиссии. У пациентов старше 60 лет сохраняется возможность хирургических вмешательств в межкурсовый период и не исключается проведение аллотГГСК.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, пожилые пациенты, лечение, азациитидин, венетоклакс.

Миелоидная саркома, протекающая с поражением яичек и нейролейкозом

В.В. Астафьев, В.С. Морозов, Э.А. Макунина, Н.Г. Чернова*

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»,
ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

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

Myeloid Sarcoma with Testicular Damage and Neuroleukemia

V.V. Astafev*, V.S. Morozov, E.A. Makunina, N.G. Chernova

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskiy Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* **Correspondence:** Vasilii Vsevolodovich Astafev, astafev.vasilii@yandex.ru

Введение. Миелоидная саркома (МС) может быть диагностирована в дебюте, при прогрессировании или рецидиве острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), редко может выявляться при интактном костном мозге (КМ). МС чаще локализуется в мягких тканях и коже, реже — в ЖКТ, органах репродуктивной системы, костях, ЦНС.

Цель. Продемонстрировать случай редкой локализации МС в яичках.

Клиническое наблюдение. Больной С., 53 года, в октябре 2021 г. отметил увеличение в обоих яичках до 70 × 51 × 47 мм справа и 80 × 55 × 43 мм слева.

При ПЭТ-КТ выявлено повышенное накопление ¹⁸F-ФДГ до SUVmax 8,15 справа и 9,4 слева. В январе 2022 г. выполнена биопсия яичка, при морфологическом исследовании установлена МС. При обследовании выявлен нейролейкоз, при цитологическом и иммунофенотипическом (ИФТ) исследованиях данных за вовлечение КМ не получено.

В качестве индукционной терапии проводилось лечение по протоколу «7+3» с идарубицином и интратекальными введениями цитостатического триплета. В связи с отсутствием эффекта (сохранение увеличения размеров и опухолевой инфильтрации яичек) проведен 2-й цикл терапии по протоколу НАМ, после которого на ПЭТ-КТ отмечалось уменьшение размеров яичек и степени накопления ¹⁸F-ФДГ до SUVmax 4,9 (4 балла по шкале Deauville). С целью консолидации выполнено еще 2 цикла по протоколу FLAG, после которых сохранялось повышенное накопление ¹⁸F-ФДГ до SUVmax 4,99 (4 балла по шкале Deauville). Проведена повторная биопсия яичка, при морфологическом исследовании выявлен субстрат МС. При исследовании КМ и спинномозговой жидкости (СМЖ) опухолевых клеток не обнаружено. В последующем проведено крани-

альное облучение ретробульбарных пространств и двух верхних шейных сегментов (РОД 2 Гр, СОД 24 Гр) и на область мошонки (РОД 2 Гр, СОД 24 Гр).

Через 3 мес. после лучевой терапии появились жалобы на боль в поясничной области. По данным ПЭТ-КТ отмечалось снижение метаболизма ¹⁸F-ФДГ в яичках до SUVmax 3,55 (3 балла по шкале Deauville). Однако в малом тазу выявлено образование размером 28 мм × 28 мм с накоплением ¹⁸F-ФДГ до SUVmax 6,9. Констатировано прогрессирование заболевания. При ИФТ-исследовании клетки СМЖ и КМ оставались интактными.

Далее была применена комбинация азацитидина и венетоклакса (Aza + Ven) с интратекальными введениями триплета. В течение месяца боль в поясничной области регрессировала. По данным ПЭТ-КТ, проведенной по завершении 3 таких циклов, очагов патологического метаболизма ¹⁸F-ФДГ не выявлено. При цитологическом и ИФТ-исследованиях СМЖ и КМ опухолевых клеток не обнаружено. После 3 циклов с Aza + Ven была констатирована первая полная ремиссия заболевания, выполнена двусторонняя орхиэктомия. Терапия Aza + Ven продолжена, пациенту планируется проведение консолидирующей аллотКМ.

Заключение. Поражение яичек МС встречается редко, в литературе представлены единичные случаи. Несмотря на резистентное течение заболевания, развитие нейролейкоза, КМ на протяжении всего периода наблюдения оставался интактным. Данный случай демонстрирует эффективность комбинации Aza + Ven при лечении МС, протекающей с поражением «забарьерных тканей».

Ключевые слова: миелоидная саркома, нейролейкоз, поражение яичек, лечение, азацитидин, венетоклакс.

Дифференцировочный синдром при остром промиелоцитарном лейкозе (опыт ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»)

М.К. Анисимов*, Е.С. Гончарова, Н.С. Матюшков, А.С. Шабдарова, Н.Г. Чернова

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

* **Контакты:** Михаил Константинович Анисимов, miha2022@gmail.com

Differentiation Syndrome in Acute Promyelocytic Leukemia (Experience of the Kommunarka Center)

M.K. Anisimov*, E.S. Goncharova, N.S. Matyushkov, A.S. Shabdarova, N.G. Chernova

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* Correspondence: Mikhail Konstantinovich Anisimov, miha2022@gmail.com

Введение. Дифференцировочный синдром (ДС) — угрожающее жизни осложнение при лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА; третиноин) и триоксидом мышьяка. ДС верифицируют при наличии не менее 4 признаков из симптомокомплекса, включающего лихорадку, гиперлейкоцитоз, респираторный дистресс-синдром, инфильтративные изменения легочной ткани по данным инструментальных исследований, гипоксемию, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавку массы тела, почечную недостаточность, артериальную гипотензию. Установление ДС затруднено из-за схожести клинических проявлений ДС и других осложнений терапии ОПЛ [1].

В настоящее время единственным общепринятым предиктивным фактором, определяющим развитие и тяжесть течения ДС, является инициальный лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9/\text{л}$) [2]. При стратификации по степени тяжести выделяют ДС средней тяжести (наличие 2 из 3 симптомов; в среднем у 50 % пациентов) и тяжелый (≥ 4 симптомов; в среднем у 50 % пациентов). Кроме того, ДС делят на ранний (до 7 дней, примерно у 54 % пациентов) и поздний (8–14-й день — 5 %, 15–30-й день — 36 %, 31–46-й день — 5 %), которые различаются по показателю летальности — 36 и 9 % соответственно [3].

Цель. Проанализировать частоту развития ДС у пациентов с ОПЛ, получавших терапию в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

Материалы и методы. В период с января 2021 г. по декабрь 2023 г. в ММКЦ «Коммунарка» проходили лечение 19 пациентов с установленным ОПЛ. Было 12 женщин и 7 мужчин в возрасте 22–80 лет (медиана $48 \pm 17,9$ года).

Результаты. В исследуемой группе больных уровень лейкоцитов составил $0,3\text{--}68,92 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $2,22 \times 10^9/\text{л}$), в группе без ДС — $0,3\text{--}30,4 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $2,14 \times 10^9/\text{л}$), в группе с ДС — $0,65\text{--}68,92 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $2,3 \times 10^9/\text{л}$).

Больным был проведен индукционный цикл длительностью 30–45 дней (АТРА 45 мг/м² внутрь). У 7/19 (36 %) больных на 3–16-й день (медиана 5 дней) индукционной терапии развился ДС. Число

пациентов с ДС умеренной тяжести составило 6/7 (86 %), тяжелой степени — 1/7 (14 %). По времени развития ДС группы разделились на ранний (5/7, 71 % больных) и поздний (2/7, 28 %). Развитие раннего ДС происходило на 3–6-й день лечения АТРА (медиана 4,5 дня), позднего — на 16–21-й день (медиана 18,5 дня).

При распределении пациентов на группы риска развития ДС к группе низкого риска отнесены 16/19 (84,2 %), высокого — 3/19 (15,8 %). Частота развития ДС в группе низкого риска составила 31,25 %, в группе высокого риска — 66,7 %. У 16 из 19 пациентов с ОПЛ проводилась профилактика системными глюкокортикостероидами. Медиана срока профилактики составила $6,5 \pm 3,9$ дня (диапазон 3–13 дней).

Для оценки влияния различных независимых факторов на развитие ДС использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. В модель были включены следующие факторы: возраст, пол, уровень лейкоцитов, фибриногена, тромбоцитов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Возраст, пол, группа риска, содержание фибриногена и тромбоцитов не коррелировали с риском развития ДС. Была выявлена статистически значимая высокая положительная корреляция между числом лейкоцитов и степенью тяжести ДС ($r = 0,786$; $p = 0,00008$). На фоне применения дексаметазона наблюдалось существенное снижение числа лейкоцитов, терапия расценена как эффективная. Необходимости в проведении искусственной вентиляции легких и назначения инотропной поддержки не было. Летальных исходов от ДС у больных ОПЛ не зарегистрировано.

Заключение. В настоящее время не существует единого мнения о частоте развития ДС. Наш анализ показал, что у 36 % пациентов с ОПЛ развился ДС, что повышает необходимость поиска дополнительных патогномоничных маркеров ДС для своевременной диагностики и начала терапии.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, лечение, АТРА, дифференцировочный синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777–82. doi: 10.1182/blood-2013-10-512640.

2. Семенова А.А., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у

пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. *Онкогематология*. 2023;18(3):50–6.

3. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(4):775–83. doi: 10.1182/blood-2008-07-168617.

Результаты анализа данных Московского онкорегистра пациентов с острым лимфобластным лейкозом за 2019–2022 гг.

К.А. Фам^{1,*}, Е.И. Желнова^{1,2}, Т.С. Чуднова¹, М.Н. Стрекова¹, Е.А. Барях^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.Н. Мисюрин^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* Контакты: Киеу Ань Фам, phamka1994@gmail.com

The Analysis Results of the Moscow Cancer Registry of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in 2019–2022

К.А. Fam^{1,*}, Е.И. Zhelnova^{1,2}, Т.С. Chudnova¹, М.Н. Strekova¹, Е.А. Baryakh^{1,2}, К.В. Yatskov¹, Е.Н. Misyurina^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* Correspondence: Kieu An Fam, phamka1994@gmail.com

Введение. Анализ данных онкорегистров позволяет оценить состояние онкологической помощи населению РФ, получать достоверную информацию о заболеваемости и смертности, повысить эффективность работы онкологической службы, оптимизировать лечебный процесс и наблюдение больных.

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в учреждениях Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) за 2019–2022 гг., сравнить их с многоцентровыми данными федеральных и региональных центров РФ и зарубежных центров.

Материалы и методы. С 2019 по 2022 г. было проанализировано 112 первичных случаев ОЛЛ. Изучались данные пациента, цитогенетический риск, лабораторные данные до начала лечения, внекостномозговое поражение, время начала терапии, протоколы химиотерапии, ответ на лечение, мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ), проведение трансплантации аллогенного/аутологичного костного мозга (аллоТКМ/аутоТКМ), исход. Частота новых случаев ОЛЛ сравнивалась с аналогичным показателем в США и Европе.

Результаты лечения ОЛЛ в центрах ДЗМ сравнивали с многоцентровыми данными РФ и с аналогичными данными за рубежом (результатами многоцентровых исследований в США и Италии).

Результаты. Частота новых случаев ОЛЛ составила 0,26:100 000 населения в центрах ДЗМ, 1,8:100 000 — в США, 1,28:100 000 — в Европе.

В центрах ДЗМ ранняя летальность составила 0,9 %, рефрактерность — 19 %, рецидивы — 32 %; аллоТКМ проведена у 18 % больных.

3-летние общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в центрах ДЗМ были 76 и 63 % соответственно. Данные сравнивались с региональными и федеральными центрами РФ, центрами Италии за аналогичный период. Анализировалась возрастная группа 18–55 лет.

На летальность статистически значимо влияли возраст старше 45 лет, статус по ECOG 3–4 балла, высокий цитогенетический риск, отсутствие полной ремиссии после 2-го индукционного цикла, наличие рецидива.

МОБ-статус после индукции ремиссии статистически значимо влиял на показатели БРВ, после консолидации ремиссии — как на ОВ, так и на БРВ.

Заключение. Выявляемость ОЛЛ у взрослых в московских центрах оказалась ниже, чем в зарубежных странах. Результаты терапии ОЛЛ в центрах ДЗМ сопоставимы с таковыми в зарубежных странах. Ранняя летальность в регионах РФ оказалась выше, чем в Москве, рефрактерность к лечению — меньше, случаев рецидивов было больше; аллоТКМ проводилась в 2 раза реже по сравнению с центрами ДЗМ, вероятно, в связи с меньшей ее доступностью в регионах. 3-летняя ОВ в центрах ДЗМ оказалась сопоставимой с федеральными центрами и была выше, чем в регионах РФ и европейских центрах. 3-летняя БРВ в центрах ДЗМ была несколько ниже, чем в федеральных центрах, сопоставима с регионами РФ и европейскими центрами.

Заключение. Выявляемость ОЛЛ у взрослых в центрах ДЗМ низкая, вероятнее всего из-за высокого числа пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые по тяжести состояния длительно остаются в терапевтических отделениях больниц и не попадают в специализированные центры. Мониторинг МОБ является важным фактором, влияющим на показатели ОВ и БРВ, поэтому необходимо более активно внедрять его в клиническую практику в центрах ДЗМ.

Ключевые слова: онкорегистр, результаты лечения ОЛЛ, центры ДЗМ.

Терапия рецидивов острых лимфобластных лейкозов после аллоТГСК

А.Г. Смирнова, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, К.С. Афанасьева, Т.Л. Гиндина, Е.В. Бабенко, А.Д. Кулагин*

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

* **Контакты:** Анна Геннадьевна Смирнова, dr.annasmirnova@gmail.com

The Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses After Allo-HSCT

A.G. Smirnova, S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, E.V. Morozova, Yu.Yu. Vlasova, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, K.S. Afanaseva, T.L. Gindina, E.V. Babenko, A.D. Kulagin*

RM Gorbacheva Scientific 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

* **Correspondence:** Anna Gennadevna Smirnova, dr.annasmirnova@gmail.com

Ведение. Рецидив острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является одним из наиболее неблагоприятных событий в лечении ОЛЛ высокого риска. Появление новых методов терапии позволяет изменить прогноз в этой группе пациентов.

Цель. Проанализировать частоту, время развития и характер рецидивов ОЛЛ после аллоТГСК, определить факторы, влияющие на выживаемость пациентов после посттрансплантационного рецидива.

Материалы и методы. С 2014 по 2022 г. аллоТГСК проведена у 312 пациентов с ОЛЛ, медиана возраста составила 30 лет (диапазон 18–60 лет), медиана наблюдения — 26 мес. (диапазон 11–114 мес.).

Из 301 пациента, находившегося в ремиссии после аллоТГСК, у 96 развился рецидив. Из них Т-ОЛЛ был у 15 % пациентов, Ph- В-ОЛЛ — у 71 %, Ph+ В-ОЛЛ — у 14 %. У 59 % больных был ранний (до 12 мес.) рецидив, у 41 % — поздний; медиана времени до развития рецидивов составила 15 мес. (диапазон 1–112 мес.). В 59 % случаев имело место изолированное поражение костного мозга (КМ), в 23 % — экстремедуллярное (ЭМ), в 18 % — КМ + ЭМ. Все пациенты с рецидивом Т-ОЛЛ получали только химиотерапию (ХТ). У 65 % из 82 пациентов с В-ОЛЛ проводилась только ХТ, у 35 % — иммунотерапия (ИТ) блинатумомабом (Блино) и/или инотузумаба озогомицином (Ино), у больных с Ph+ ОЛЛ — в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ. После достижения ремиссии выполнено 5 повторных аллоТГСК. При развитии повторного рецидива после ИТ/повторной аллоТГСК 5 паци-

ентов получали CAR T-клеточную терапию, одному впоследствии была выполнена аллотГСК.

Результаты. Вероятность рецидива после аллотГСК при T-ОЛЛ составила 32 %, при Ph+ B-ОЛЛ — 48 %, при Ph- B-ОЛЛ — 49 %. В группе B-ОЛЛ после ХТ первой линии у 33 % (20/61) пациентов достигнута ремиссия, после применения Ино — у 92 % (11/12) и после Блино — у 33 % (6/9). Во всей когорте ОЛЛ 3-летняя общая выживаемость (ОВ) после развития рецидива составила 33 % с медианой 20 мес. У пациентов, которым проводилась только ХТ, 3-летняя ОВ была 21 %, при назначении ИТ на одном из этапов после развития рецидива — 63 % ($p = 0,000$). Вариант (КМ/ЭМ) и время развития (до/после 12 мес.) рецидива, а также кариотип на ОВ не влияли. Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) ($n = 17$) имели более высокие показатели ОВ — 53 vs 29 % соответственно.

У 30 пациентов развились повторный и последующие рецидивы, у 17 из них достигнута повторная

ремиссия, в т. ч. у 6 после ИТ и CAR T-терапии. Ко времени анализа в группе повторных рецидивов после аллотГСК 24 пациента оставались под наблюдением с медианой 58 мес.

Заключение. При развитии рецидивов ОЛЛ после аллотГСК ОВ выше после ИТ по сравнению с ХТ (63 vs 21 %) и при наличии хрТПХ (53 vs 29 %). В случае развития повторных рецидивов возможно достижение повторных ремиссий при назначении ИТ и CAR T-терапии. Появившиеся в недавнее время возможности иммунотерапии B-ОЛЛ позволяют рассчитывать на улучшение результатов лечения крайне неблагоприятной группы больных с рецидивами после аллотГСК. Вопрос выбора оптимального протокола лечения и определения показаний к повторной аллотГСК остается открытым.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, иммунотерапия.

Отдаленные результаты аллотГСК у пациентов с Ph-положительным острым лимфобластным лейкозом (опыт одного центра)

П.А. Гиршова¹, Ю.А. Алексеева¹, Е.Н. Точеная¹, Р.И. Вабищевич¹, А.В. Петров¹, Л.О. Хорджасов¹, Л.Л. Гиршова¹, Р.Ш. Бадаев¹, В.В. Иванов¹, И.Г. Будаева¹, Д.Б. Заммиева¹, Д.В. Моторин², Е.Г. Ломаиа^{1,}*

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

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

Контакты: Елиза Галактионовна Ломаиа, Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Long-Term Allo-HSCT Results in Patients with Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (a Single-Center Experience)

P.A. Girshova¹, Yu.A. Alekseeva¹, E.N. Tochenaya¹, R.I. Vabishchevich¹, A.V. Petrov¹, L.O. Khordzhasov¹, L.L. Girshova¹, R.Sh. Badaev¹, V.V. Ivanov¹, I.G. Budaeva¹, D.B. Zammoeva¹, D.V. Motorin², E.G. Lomaia^{1,}*

¹ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

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

* **Correspondence:** Elza Galaktionovna Lomaia, Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Введение. Несмотря на внедрение инновационных препаратов в терапию острого B-лимфобластного лейкоза с Ph-хромосомой (Ph+ B-ОЛЛ), трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) остается стандартным методом в консолидации ремиссии.

Цель. Оценить отдаленные результаты терапии и факторы, влияющие на нее, у пациентов с Ph+

B-ОЛЛ, получавших аллотГСК в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Материалы и методы. В период 2011–2022 гг. в НМИЦ им. В.А. Алмазова терапию получали 197 пациентов с ОЛЛ. Среди них было 43 пациента с Ph+ B-ОЛЛ. Из них в ретроспективное исследование включено 20 пациентов в возрасте 18 лет и старше, получавших лечение в отделении онкоге-

матологии № 2. Мужчин было 9 (45 %). Медиана возраста на момент дебюта Ph+ В-ОЛЛ составила 37 лет (диапазон 19–78 лет). Всего было выполнено 19 аллотГСК у 16/20 (80 %) пациентов. Медиана времени от постановки диагноза до аллотГСК составила 238 дней. Первая аллотГСК выполнена в первой или последующей клинко-гематологической ремиссии (КГР) у 11/16 (69 %) и 5/16 (31 %) пациентов соответственно. В 3 случаях повторное проведение аллотГСК было связано с рецидивом ($n = 1$) или неприживлением/отторжением донорских клеток ($n = 2$). Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от даты последней аллотГСК до последнего визита или смерти.

Результаты. Медиана длительности наблюдения от постановки диагноза к моменту сбора данных у всех пациентов составила 619 дней (диапазон 101–2860 дней). АллотГСК не получили всего 4 пациента: 1 пациент в КГР с положительной минимальной остаточной болезнью (МОБ) отказался от аллотГСК, вернулся в регион и выбыл из-под наблюдения. У остальных 3 пациентов старше 60 лет с высоким риском осложнений достигнут МОБ-отрицательный статус, который сохранялся на фоне постоянной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в течение 25, 38 и 49 мес. соответственно. После аллотГСК 10/16 (62,5 %) пациентов оставались под наблюдением. Медиана длительности наблюдения у живых и умерших пациентов составила 584 и 83 дня соответственно. В целом медиана общей выживаемости составила 906 дней (диапазон 17–2130 дней) (рис 1). Летальный исход был связан с рецидивом ОЛЛ ($n = 2$) или посттрансплантационными осложнениями ($n = 4$). Среди тех, кому аллотГСК выполнялась в первой или последующей КГР, под наблюдением оставалось 8/11 (73 %) и 2/5 (40 %) пациентов соответственно. МОБ, оцененная по уровню транскрипта гена *BCR::ABL*, была положительной у 13 из 16 больных при последней аллотГСК. Живы 8/13 (62 %) и 2/3 (67 %) больных, которым аллотГСК проводилась при статусе МОБ+ или МОБ– соответственно. Все пациенты с МОБ-положительным

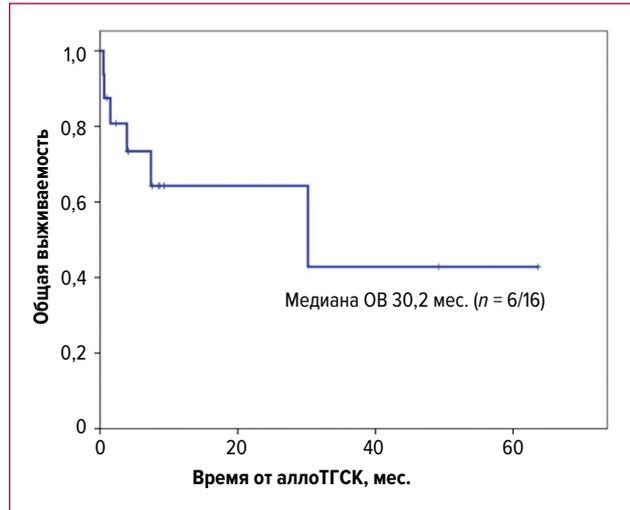


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) при Ph+ В-ОЛЛ после аллотГСК

статусом в дальнейшем получали ИТК длительно (≥ 2 лет). При последнем визите у всех больных отмечался МОБ-отрицательный статус.

Заключение. В НМИЦ им. В.А. Алмазова аллотГСК при Ph+ В-ОЛЛ была выполнена у большинства больных. Частота летальных исходов была выше у пациентов, которым аллотГСК проводилась во второй и последующих КГР. ОВ была сравнима в группах с МОБ+ и МОБ– перед аллотГСК. При этом все пациенты с МОБ-отрицательным статусом и без аллотГСК оставались под наблюдением. Из-за небольшого числа пациентов в группах невозможно сделать однозначные выводы, однако представляется, что у больных в первой КГР с МОБ-отрицательным статусом после индукционной терапии выполнение аллотГСК в эру ИТК и иммунотерапии нецелесообразно.

Ключевые слова: Ph-положительный острый лимфобластный лейкоз, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, лечение, ингибиторы тирозинкиназ.

Лечение пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт ГКБ № 52)

Т.С. Чуднова^{1,2,}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Л.Т. Шимановская¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, О.Л. Кочнева¹, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, А.М. Воронова³, К.А. Фам¹, Э.А. Маматтурдиев⁴, К.В. Яцков¹, Е.В. Желнова^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

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

⁴ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Российская Федерация, 127006

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

The Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19 (Experience of the City Clinical Hospital No. 52)

T.S. Chudnova^{1,2,}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, L.T. Shimanovskaya², D.E. Gagloeva^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, O.L. Kochneva¹, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, D.D. Ivanova¹, A.M. Voronova³, K.A. Fam¹, E.A. Mamatturdiyev⁴, K.V. Yatskov¹, E.V. Zhelnova^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

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

⁴ AI Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 4 Dolgorukovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 127006

* **Correspondence:** Tatyana Sergeevna Chudnova, chudnova.t.s@gmail.com

Введение. На момент окончания пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в общей популяции стал протекать в легкой форме, у большинства пациентов сформировался стойкий противоинфекционный ответ после перенесенной ранее инфекции или вакцинации. Однако онкогематологические пациенты, в т. ч. с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), до сих пор остаются уязвимой группой в отношении риска инфицирования SARS-CoV-2 в связи со вторичным иммунодефицитом на фоне злокачественных заболеваний системы крови и проводимой противоопухолевой терапии. Таким образом, оптимизация лечения пациентов с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией остается актуальной задачей.

Цель. Оценить госпитальную выживаемость пациентов с ОЛЛ и COVID-19, выявить независимые факторы риска, влияющие на госпитальную выживаемость и длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ у пациентов с ОЛЛ и COVID-19, проходивших лечение в ГКБ № 52 с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Конечные точки исследования: госпитальная выживаемость, длительность пер-

систенции SARS-CoV-2. Проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого выявлены независимые факторы риска госпитальной летальности. Кроме того, выполнен сравнительный анализ госпитальной выживаемости методом Каплана—Мейера в группах пациентов, получавших и не получавших противоопухолевого лечения во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции. Статистически значимыми считались различия с $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы данные 60 пациентов (30 мужчин, 30 женщин) с диагнозом ОЛЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией. С данным диагнозом госпитализировано 25 больных в 2020 г., 15 — в 2021 г. и 20 — в 2022 г. У 45 пациентов был В-ОЛЛ, у 15 — Т-ОЛЛ. На момент госпитализации 28 больных находились в ремиссии ОЛЛ, у 13 — верифицирован рецидив заболевания, у 19 — впервые диагностированный ОЛЛ. Смертность составила 25 % (11 пациентов в 2020 г., 4 — в 2021). В 2022 г. все пациенты были выписаны. Медиана возраста составила 42 года (диапазон 18–77 лет). Медиана длительности госпитализации — 13 дней (диапазон 3–79 дней). У 41 пациента проводилась противоопухолевая терапия в течение месяца до манифестации COVID-19, у 23 — в период госпитализации по поводу коронавирусной инфекции. Дыхательная недоста-

точность I степени наблюдалась у 23 % больных, II степени — у 10 %, III степени — у 9 % пациентов. Во время госпитализации 53 % пациентов находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, у 30 % отмечалось развитие сепсиса. 33 % больным потребовался перевод в отделение реанимации. Причиной летального исхода в 60 % случаев ($n = 9$) стало тяжелое течение коронавирусной инфекции. 27 % пациентов ($n = 4$) умерли в результате тяжелых бактериальных осложнений, 13 % ($n = 2$) — в связи с прогрессированием ОЛЛ.

При однофакторном регрессионном анализе параметров, повлиявших на госпитальную выживаемость, статистически значимыми оказались уровень ферритина > 250 мкг/л ($p = 0,01$), госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,03$), длительная персистенция SARS-CoV-2 (> 14 дней) ($p = 0,04$) и отсутствие защитного титра антител к SARS-CoV-2 класса G (< 50 ЕД/мл) к исходу заболевания ($p = 0,002$). По результатам многофакторного регрессионного анализа только отсутствие сероконверсии (анти-SARS-CoV-2 IgG < 50 ЕД/мл на момент исхода) было статистически значимым ($p = 0,019$).

Факторы, оказавшие статистически значимое влияние на длительность инфекции SARS-CoV-2, включали уровень ферритина > 250 мкг/л ($p = 0,03$), отсутствие ремиссии ОЛЛ ($p = 0,045$), отсутствие сероконверсии к исходу заболевания ($p = 0,03$), отсутствие терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами (ВНМА) ($p = 0,023$). При лечении ВНМА медиана достижения ПЦР-отрицательного статуса составила 3 дня, при лечении противовирусными препаратами — 4 дня, при трансфузии патоген-редуцированной антикоагулянтной плазмы — 9 дней.

Кроме того, проведен анализ методом Каплана—Мейера с целью сравнить длительность персистенции SARS-CoV-2 в группах пациентов,

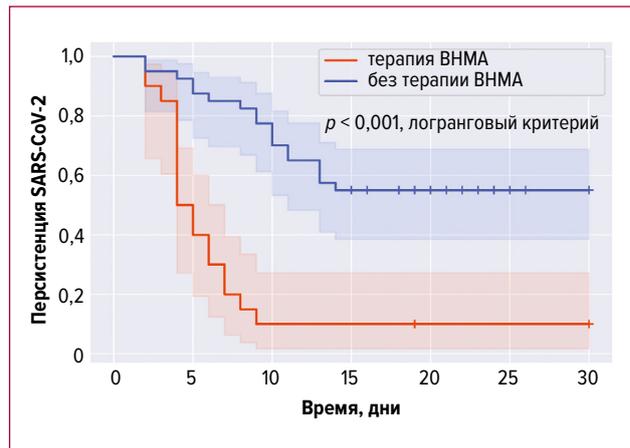


Рис. 1. Длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ в зависимости от проведенной противовирусной терапии

ВНМА — вирус-нейтрализующие моноклональные антитела.

получавших и не получавших ВНМА. Анализ показал статистически значимое уменьшение длительности персистенции вируса в группе пациентов, получавших терапию моноклональными антителами, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) (рис. 1).

Заключение. Уровень прироста анти-SARS-CoV-2-антител к моменту исхода заболевания имел значимое влияние как на госпитальную выживаемость, так и на длительность персистенции SARS-CoV-2. Таким образом, проведение пассивной иммунизации ВНМА у пациентов с ОЛЛ может рассматриваться как метод профилактики, так и лечения COVID-19.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, новая коронавирусная инфекция COVID-19, лечение.

Трудности морфологической диагностики хронического миелоидного лейкоза: клиническое наблюдение

А.А. Гончарова^{1*}, Э.А. Макунина¹, В.В. Астафьев¹, Е.Б. Рыбкина², В.Н. Двирный²,
М.А. Гладышева², Т.Н. Обухова², Н.Г. Чернова¹

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»,
ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

² ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

* **Контакты:** Анастасия Александровна Гончарова, anastasiya.regel@mail.ru

Challenges of Morphological Diagnosis in Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report

A.A. Goncharova^{1*}, E.A. Makunina¹, V.V. Astafev¹, E.B. Rybkina², V.N. Dvirnyk², M.A. Gladysheva², T.N. Obukhova², N.G. Chernova¹

¹ Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

² National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

* **Correspondence:** Anastasiya Aleksandrovna Goncharova, anastasiya.regel@mail.ru

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — миелопролиферативное заболевание, маркером опухолевого клона при котором является филадельфийская хромосома с образованием химерного гена *BCR::ABL*. На долю ХМЛ приходится примерно 15 % впервые диагностированных лейкозов у взрослого населения.

Цель. Представить трудности морфологической диагностики между хронической фазой ХМЛ и острым мегакариобластным лейкозом. Продемонстрировать необходимость проведения цитогенетического, иммунофенотипического (ИФТ) и молекулярного исследований для верификации диагноза.

Материалы и методы. Приведен пример диагностики ХМЛ *de novo* у пациента в ремиссии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) из клинической практики ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

Клиническое наблюдение. Мужчина, 62 года, в течение 8 лет наблюдался по поводу ДВКЛ желудка, ремиссия заболевания была достигнута после терапии по программе R-СНОР. В июле 2023 г. был госпитализирован в ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с правильным диагнозом «лейкоз неуточненного клеточного типа, гиперлейкоцитоз». В гемограмме: анемия (гемоглобин 74 г/л), лейкоцитоз ($207,9 \times 10^9/\text{л}$). Морфологическое исследование мазка крови: резкий сдвиг влево до бластных форм (6 %), выраженный анизо- и пойкилоцитоз, нормобластоз, в частых полях зрения обломки ядер мегакариоцитов (рис. 1) и гигантские формы тромбоцитов.

В миелограмме (рис. 2): бластные клетки 26,8 % (недифференцированные — 6,8 %, мегакариобласты — 20 %). Бластные клетки среднего и крупного размера с высоким ядерно-цитоплазма-

тическим соотношением, округлой формой ядер; распределение хроматина равномерное, часть бластных клеток с гиперхромным ядром, располагаются разрозненно или в скоплениях. В некоторых клетках отмечаются азурофильные гранулы, цитоплазма отростчатая по типу псевдоподий, резко базофильная. Часть клеток с обширным ободком цитоплазмы. Вокруг бластных клеток отмечаются большие скопления тромбоцитов. Тромбоциты полиморфны по размеру. Мегакариоцитарный росток в увеличенном количестве, представлен преимущественно бластными формами.

На основании клинических (анемия, гиперлейкоцитоз, бластемия) и цитоморфологических данных был заподозрен острый мегакариобластный лейкоз. Дифференциальная диагностика была осложнена отсутствием необходимой диагностической базы для определения гематологических заболеваний. Морфологический метод служит только для предположительного диагноза. На основании морфологического исследования можно только заподозрить тот или иной вид злокачественной опухоли системы крови. Морфологически мегакариоциты были приняты за мегакариобласты. В классификации ВОЗ 2017 г. при диагностике ХМЛ описаны мегакариоциты мелкого размера с гипосегментированными ядрами («карликовые» мегакариоциты). Данный тип мегакариоцитов нельзя путать с микромегакариоцитами, которые расцениваются как признак дисмегакариоцитопоза при миелодиспластических синдромах. В 40–50 % случаев ХМЛ отмечается выраженная мегакариоцитарная пролиферация. Проведя все необходимые для верификации диагноза исследования в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, был установлен ХМЛ в хронической стадии: при ИФТ бластный регион 7,3 % с иммунофенотипом

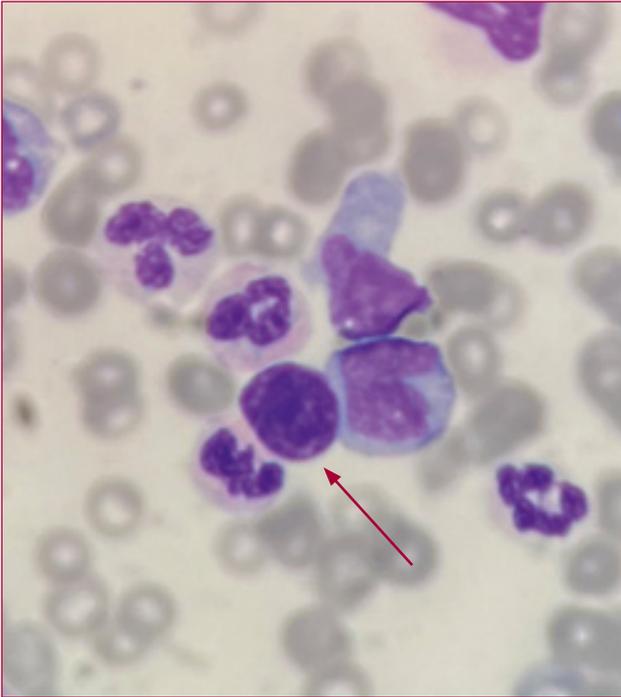


Рис. 1. Цитоморфологическая картина периферической крови пациента. Красной стрелкой показан обломок ядра мегакариоцита, который встречается в периферической крови при хронических миелопролиферативных заболеваниях, в частности ХМЛ

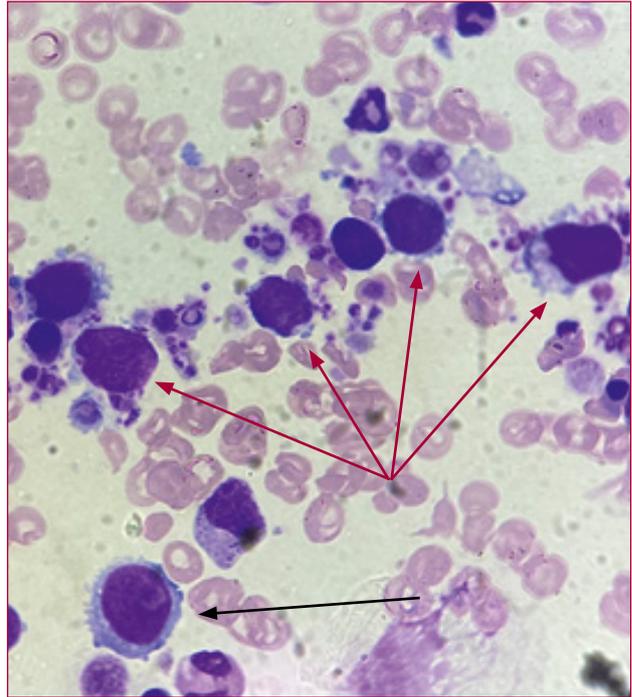


Рис. 2. Цитоморфологическая картина костного мозга пациента. Красными стрелками показаны «карликовые» мегакариоциты в окружении тромбоцитов. Отмечается выраженный анизоцитоз тромбоцитов. Черной стрелкой обозначена недифференцированная бластная клетка

CD45^{low}+CD34+CD117+HLA-DR+CD11a+CD13+CD33+CD36+CD41a+CD61+CD105+CD4^{low}+CD7+суCD41a+ (50,4 %), суCD61+ (46 %). Выявленная экспрессия тромбоцитарных гликопротеинов CD41a (50,4 %) и CD61 (46 %) является характерным признаком мегакариоцитарной направленности опухолевых клеток. При стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга обнаружен клон с t(9;22) (q34;q11) и дополнительной Y-хромосомой.

По данным молекулярного исследования в 78,27 % клеток крови присутствовал химерный транскрипт BCR-ABL-p210.

Совокупность полученных данных (число бластных клеток, результаты молекулярно-цитогенетического исследования и ИФТ) позволила разграничить хроническую фазу ХМЛ и острый мегакариобластный лейкоз.

Заключение. Данное клиническое наблюдение показывает трудности и причину возможных ошибок при верификации диагноза только на основании морфологической диагностики без использования ИФТ, молекулярных и цитогенетических исследований, которые позволяют поставить правильный диагноз и выбрать верную тактику лечения.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, BCR::ABL, иммунофенотипирование, диффузная В-крупноклеточная лимфома, гиперлейкоцитоз, бластные клетки, мегакариобласты, мегакариоциты, морфологическая диагностика, молекулярное исследование, цитогенетическое исследование.

Итоги терапии ингибиторами тирозинкиназ первой и второй линий у пациентов с хроническим миелолейкозом, наблюдавшихся в МГЦ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в 2022–2023 гг.

А.В. Воронцова*, А.Б. Макешова, М.В. Галайко, Е.Н. Мисюрин

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

* Контакты: Воронцова Александра Валерьевна voroncova9@mail.ru

The Results of the First- and Second Line Therapies with Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated at the City Clinical Hospital No. 52 in 2022–2023

A.V. Vorontsova*, A.B. Makeshova, M.V. Galaiko, E.N. Misyurina

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

* Correspondence: Vorontsova Aleksandra Valerevna, voroncova9@mail.ru

Введение. Современная терапия хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) направлена на максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона, предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости при хорошем качестве жизни. Основным средством и стандартом лечения в настоящее время является применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). В рамках программ регионального и федерального обеспечения пациенты с ХМЛ имеют возможность получать терапию ИТК 1-го и 2-го поколений.

Цель. Оценить условия достижения молекулярно-генетического ответа у больных ХМЛ, получающих терапию ИТК первой-второй линии.

Материалы и методы. МГЦ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» начал свою работу с 15.02.2023 г. На «Д» учете в МГЦ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» состоит 95 взрослых больных с диагнозом ХМЛ. С момента начала работы и по 01.12.2023 г. ХМЛ впервые был выявлен у 34 больных. В нашей работе приводятся данные по оценке клинического, молекулярно-генетического и цитогенетического ответов.

Результаты. Медиана возраста 34 больных составляла 55 лет (диапазон 18–87 лет), соотношение мужчин и женщин — 1:1. Распределение больных: хроническая фаза (ХФ) — 33, бластный криз (БК) — 1. Умерло 2 больных на фоне терапии иматинибом, причиной смерти было прогрессирование вторых солидных опухолей. Медиана продолжительности терапии ИТК составила 10 мес. (диапазон 1–20 мес.).

У 2 пациентов в дебюте заболевания выявлены дополнительные хромосомные аберрации в Ph-позитивных клетках: -Y и сложные транслокации у больного в БК del(X)(q22), Y, +4, t(9;22)(q34;q11), add(14)(q32), +21, +der(22)t(9;22)(q34;q11); у 2 больных — варианты транслокации t(3;9;22) и t(9;17;22).

В первой линии терапии ХФ ХМЛ иматиниб получали 32 больных, нилотиниб — 1. Пациенту в БК ХМЛ с экстрамедуллярным поражением паравертебральных тканей на уровне Th_{vii}-Th_{viii} в первой линии проводилась терапия понатинибом + венетоклакс.

К 3 мес. лечения иматинибом был достигнут оптимальный ответ (относительная экспрессия гена *BCR::ABL1* < 10 %, Ph+ < 35 %) у 20 (80 %) из 26 больных; к 6 мес. терапии (относительная экспрессия гена *BCR::ABL1* < 1 %, Ph+ 0 %) — у 12 (55 %)

из 22 больных. К 12 мес. терапии у всех 12 (100 %) пациентов достигнут полный цитогенетический ответ (ПЦО), а у 6 (50 %) из 12 — большой молекулярный ответ (БМО). У пожилых пациентов, не достигших оптимального молекулярного ответа к 12 мес., отмечался ПЦО. Учитывая хорошую переносимость, уровень относительной экспрессии *BCR::ABL1* < 1 %, они продолжают получать иматиниб.

Терапия иматинибом у 1/3 больных сопровождалась гематологической токсичностью I–II степени: анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией; у 1/3 больных — негематологической токсичностью I–II степени: тошнотой, отеками, увеличением массы тела, болью в мышцах, повышением активности аминотрансфераз, что в некоторых случаях потребовало временной отмены препарата и/или снижением дозы иматиниба с 400 до 300 мг.

Причиной отмены иматиниба у 1 больной была непереносимость препарата (развитие аутоиммунного гепатита с повышением уровня аминотрансфераз), она переведена на дазатиниб в дозе 50 мг/сут. У 2 пациентов иматиниб отменен в связи с резистентностью. У одного из них к 3 мес. терапии выявлена мутация (G250E) киназного домена *BCR-ABL1*, вызывающая резистентность к иматинибу, он переведен на терапию нилотинибом в дозе 800 мг/сут. У второго больного с частичным цитогенетическим ответом к 3 мес. улучшения показателей не отмечено. Через 6 мес. он был переведен на терапию ИТК второй линии (бозутиниб 500 мг/сут), что обусловлено наличием у него сопутствующих заболеваний.

У больного, получавшего нилотиниб в дозе 600 мг/сут в первой линии, к 3 мес. достигнут малый цитогенетический ответ; в связи с отсутствием оптимального ответа он был переведен на терапию ИТК второй линии (бозутиниб 500 мг/сут).

В настоящее время проводится следующая терапия: ИТК первой линии (иматиниб) — у 27 больных, ИТК второй линии — у 4 больных (дазатиниб — 1, нилотиниб — 1, бозутиниб — 2).

При этом важно отметить, что у больного в БК ХМЛ, получавшего понатиниб + венетоклакс, через 6 мес. лечения достигнут БМО.

Заключение. Регулярный цитогенетический и молекулярно-генетический мониторинг позволяет адекватно оценивать объем лейкозного клона. Своевременное изменение дозы или смена ИТК

при резистентности либо непереносимости повышают эффективность и улучшают долгосрочные прогнозы при ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, большой молекулярный ответ.

Бластный криз хронического миелолейкоза по лимфоидному типу, протекающий с нейролейкозом

В.С. Морозов, Э.А. Макунина, А.С. Пирожникова, Н.Г. Чернова*

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»,
ул. Сосенский Стан, д. 8, Москва, Российская Федерация, 108814

* **Контакты:** Вадим Сергеевич Морозов, vadim-morozovtr@gmail.com

Lymphoid Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia Characterized by Neuroleukemia

V.S. Morozov, E.A. Makunina, A.S. Pirozhnikova, N.G. Chernova

Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., Moscow, Russian Federation, 108814

* **Correspondence:** Vadim Sergeevich Morozov, vadim-morozovtr@gmail.com

Введение. Бластная трансформация хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) может проявляться по миелоидному (60–70 %) и лимфоидному (20–30 %) типам. В 10–16 % случаев бластный криз протекает с экстрамедуллярным поражением (лимфатические узлы, кости, кожа, яички и ЦНС).

Цель. Представить наблюдение бластного криза ХМЛ по лимфоидному типу с персистенцией нейролейкоза спустя 14 лет от начала лечения ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) из клинической практики ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

Клиническое наблюдение. Мужчина, 50 лет, наблюдался с диагнозом ХМЛ с 2009 г. На фоне терапии иматинибом в течение 11 лет сохранялся большой молекулярный ответ (БМО). В октябре 2020 г. пациент самостоятельно прекратил прием препарата. При обследовании спустя 1,5 мес. в миелограмме выявлены бластные клетки (2,4 %), *BCR::ABL* — 92,63 копии. Терапия иматинибом была возобновлена, через 6 мес. достигнут полный цитогенетический ответ, БМО не достигнут (*BCR::ABL* 7,456 копии). Через 16 мес. увеличение *BCR::ABL* до 74,37 копии, обнаружена мутация E255K/763 G→A. ИТК изменен на бозутиниб, на фоне чего отмечалось уменьшение *BCR::ABL* до 4,8 копии. Однако ввиду непереносимости препарата дальнейшее лечение проводилось дазатинибом.

В марте 2023 г. при обследовании *BCR::ABL* 83,16 копии, в миелограмме 90,4 % бластных клеток, иммунофенотип соответствовал лимфо-

идной направленности. Исследование ликвора позволило диагностировать поражение ЦНС. Была начата терапия по протоколу «Ph+ ОЛЛ-2012m» в сочетании с бозутинибом. На 43-й день лечения достигнута клинико-гематологическая ремиссия (бластные клетки 0,8 %, МОБ-отрицательный статус, *BCR::ABL* 3,756 копии), санация ликвора после 7 интратекальных введений противоопухолевых препаратов.

В июне 2023 г. констатирован рецидив нейролейкоза на фоне сохранявшейся МОБ-отрицательной ремиссии. Повторная санация ликвора отмечалась после 5 интратекальных введений противоопухолевых препаратов. В августе 2023 г. в Витебском областном клиническом онкологическом диспансере (Беларусь) выполнена инфузия анти-CD19 CAR T-клеток в количестве 3×10^6 , терапия ИТК не проводилась. При обследовании через 1 мес. сохранялась костномозговая ремиссия (*BCR::ABL* 1,923 копии), однако констатирован очередной рецидив нейролейкоза, санация — после 5 интратекальных введений противоопухолевых препаратов, возобновлено лечение бозутинибом. Через 3 мес. при обследовании отмечалось увеличение *BCR::ABL* до 14,8 копии.

В ноябре 2023 г. в Пекинском университете (Китай) выполнена повторная инфузия 91×10^6 анти-CD19 CAR T-клеток, после чего продолжена терапия ИТК понатинибом. При обследовании на 14-й день в миелограмме 1 % бластных клеток, при иммунофенотипировании ликвора опухолевая популяция не выявлена.

Заключение. Учитывая рецидивирующее течение нейрорлейкоза, молодой возраст, неблагоприятный прогноз, пациент был направлен на консультацию в трансплантационный центр на предмет проведения аллотГСК. В Российском регистре найдено 2 совместимых донора. В связи с потенциально высокой эффективностью CAR T-клеточной терапии в лечении нейрорлейкоза выполнено 2 инфузии

анти-CD19 CAR-T. С ноября 2023 г. в связи с резистентностью к 5 ИТК проведена смена терапии на понатиниб.

Ключевые слова: хронический миелорлейкоз, бластный криз, нейрорлейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, аллотГСК, CAR T-клеточная терапия.

Хронический миелорлейкоз с вариантной транслокацией и дополнительной сверхчисленной маркерной мутацией: клиническое наблюдение

М.В. Галайко^{1,}, А.Б. Макешова^{1,2}, Г.Д. Герасимов¹, Е.Н. Мисюрин^{1,2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

* **Контакты:** Мария Владимировна Галайко, loima@mail.ru

Chronic Myeloid Leukemia with Variant Translocation and Additional Supernumerary Marker Mutation: A Case Report

M.V. Galaiko^{1,}, A.B. Makeshova^{1,2}, G.D. Gerasimov¹, E.N. Misyurina^{1,2}*

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

* **Correspondence:** Mariya Vladimirovna Galaiko, loima@mail.ru

Введение. Патогенетической основной хронического миелорлейкоза (ХМЛ) является химерный ген *BCR::ABL*. Формирование химерного гена происходит в результате слияния участка 9q34 гена *ABL* и фрагмента гена *BCR* на перестроенной хромосоме 22 — это классическая Ph-хромосома [1].

В клинической практике можно встретить необычные («неклассические») Ph-хромосомы — так называемые вариантные Ph-хромосомы.

Вариантные транслокации (ВТ) — это такие, в формировании которых участвуют не только хромосомы 9 и 22, но и некая третья (V-вариантная) хромосома. Частота ВТ составляет около 5–10 %, причем чаще всего их можно наблюдать в дебюте заболевания в хронической фазе. В отличие от дополнительных цитогенетических аномалий ВТ не являются предикторами прогрессирования заболевания [2, 3].

В контексте нашего клинического наблюдения необходимо отметить, что в клинической практике помимо ВТ можно также встретить и дополнительные хромосомные aberrации. К ним нужно относиться с большой осторожностью, поскольку они являются предикторами неблагоприятного

прогноза и чаще встречаются в фазу акселерации или бластного криза [4, 5].

Цель. Описать клиническое наблюдение ХМЛ с ВТ и сверхчисленной маркерной мутацией.

Клиническое наблюдение. Пациентка, 36 лет, первые симптомы заболевания стали проявляться в июле 2022 г. К январю 2023 г. состояние значительно ухудшилось, присоединились увеличение живота в объеме, нарастание общей слабости, одышка. При обследовании в клиническом анализе крови обращал на себя внимание гиперлейкоцитоз ($334 \times 10^3/\text{мкл}$), в формуле крови бластные клетки 3 %; по данным миелограммы бластные клетки составляли 1 %; значительно увеличилась селезенка (по данным УЗИ органов брюшной полости размеры селезенки $230 \times 61 \times 130$ мм). Был заподозрен ХМЛ, который в дальнейшем подтвердился результатом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) костного мозга. Однако Ph-хромосома по данным СЦИ имела «неклассический» вид, в 100 % исследованных метафаз выявлена ВТ с включением 3-й хромосомы ($47,XX, t(3;9;22)(q21;q34;q11), +mar$ в 100 % метафаз). В ходе СЦИ

была также обнаружена сверхчисленная малая маркерная хромосома (СМХ) +mar. Таким образом, установлен ХМЛ, хроническая фаза, высокий риск по шкале Sokal, высокий риск по шкале EUTOS, промежуточный риск по шкале ELTS. Пациентке начата терапия иматинибом в стандартной дозе 400 мг. Полного гематологического ответа удалось достичь ко 2-му месяцу лечения. К 3 мес. достигнут частичный цитогенетический ответ, ВТ составляла 7 %. В 83 % метафаз (Ph+ и Ph-) определялась СМХ.

Полный цитогенетический ответ (ПЦО) на фоне применения иматиниба в стандартных дозах был достигнут к 6 мес. терапии, однако сохранялась малая маркерная хромосома. В комментарии к результату СЦИ было указано, что нельзя исключить наследственный генез выявленной хромосомной аномалии.

Действительно, СМХ не являются критерием ХМЛ. В описанном наблюдении это была находка, не оказывающая негативного влияния на течение болезни и не относящаяся к дополнительным хромосомным aberrациям. В литературе СМХ определяется как инвертированная дупликация коротких плеч различных хромосом. Небольшой размер маркерной хромосомы обуславливает сложность идентификации ее носительства и требует применения комплексных методик.

В 30 % случаев СМХ передается по наследству, а в 70 % — возникает *de novo*. СМХ, возникшие *de novo*, чаще проявляются фенотипически по сравнению с унаследованными формами. У пациентов с патогенной СМХ возможны задержка развития, умственная отсталость, смешанная дисгенезия гонад или бесплодие. Для пренатальной диагностики носительства СМХ используются инвазивные методы исследования [6, 7].

Результаты. На фоне терапии к настоящему моменту у пациентки сохраняется ПЦО. Она продолжает принимать иматиниб в стандартной дозе, переносимость препарата удовлетворительная.

Заключение. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические (FISH) исследования костного мозга являются обязательными в клинической практике при постановке диагноза ХМЛ. ВТ являются в дебюте заболевания и не являются прогностически неблагоприятным признаком. Поскольку СЦИ позволяет анализировать весь набор хромосом, в ходе исследования могут быть обнаружены дополнительные генетические находки, которые не всегда имеют отношение к ХМЛ и не служат предиктором неблагоприятного прогноза и/или прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая фаза, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, сверхчисленная малая маркерная хромосома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зельцер А.Н., Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика хронического миелоидного лейкоза. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016;14–14.
2. Fisher AM, Strike P, Scott C, et al. Breakpoints of variant 9;22 translocations in chronic myeloid leukemia locate preferentially in the CG-rich region of the genome. *Genes Chromosome Cancer*. 2005(43):383–9. doi: 10.1002/gcc.20196.
3. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F, et al. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2002;107:76–94. doi:10.1159/000046636.
4. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761–7. doi: 10.1182/blood-2011-10-384651.
5. Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., Аль-Ради Л.С. и др. Хронический миелолейкоз. Клинические рекомендации 2020 (электронный документ). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/142_1. Ссылка активна на 01.03.2024.
6. Карамышева Т.В., Гайнер Т.А., Закирова Э.Г. и др. Новый взгляд на оценку клинического значения сверхчисленных маркерных хромосом человека. *Генетика*. 2020;56(5):514–24. doi: 10.31857/S0016675820040037.
7. Крючкова К.Ю., Анохина В.М., Болотская А.А. Пренатальная диагностика наличия малых сверхчисленных маркерных хромосом. Старт в науке 2023: сборник статей IV Международного научно-исследовательского конкурса. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2023. С. 61–4.

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ I

SPECIFIC ISSUES OF HEMATOLOGY AND SUPPORTIVE THERAPY

Этиологическая структура инфекций кровотока у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями

С.С. Андреев^{1,*}, П.О. Нарусова¹, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2}, К.В. Яцков¹, Ю.Ю. Поляков^{1,2},
Е.Ю. Гришина¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, Е.А. Каримова¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, М.А. Лысенко^{1,3}

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

* **Контакты:** Сергей Сергеевич Андреев, nerowolf@mail.ru

Etiological Structure of Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies

S.S. Andreev^{1,*}, P.O. Narusova¹, E.N. Misyurina^{1,2}, E.I. Zhelnova^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2}, K.V. Yatskov¹, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, E.Yu. Grishina¹,
D.E. Gagloeva^{1,2}, E.A. Karimova¹, E.N. Zotina^{1,2}, M.A. Lysenko^{1,3}

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

* **Correspondence:** Sergei Sergeevich Andreev, nerowolf@mail.ru

Введение. Инфекционные осложнения являются одной из наиболее распространенных и сложных проблем ведения пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови.

Цель. Эпидемиологическое исследование бактериемий у пациентов отделений онкогематологии и специализированного гематологического отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); определение факторов риска неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование гемокультур у пациентов, проходивших лечение в отделениях онкогематологии и гематологическом ОРИТ в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» за 10 мес. 2023 г. Идентификация проводилась методом MALDI-TOF MS (Bruker, США), определение чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) — автоматической системой Phoenix (Becton Dickinson, США). Из исследования исключались случаи персистенции патогена в гемокультуре. К группе MDR (множественная лекарственная устойчивость) относили бактерии, проявляющие

резистентность к 3 и более группам АБП; к XDR (экстремальная лекарственная устойчивость) — сохраняющие чувствительность лишь к 1–2 классам АБП; к PDR (лекарственная панрезистентность) — демонстрирующие устойчивость ко всем АБП.

Результаты. В исследование включено 128 пациентов. Медиана возраста составила 59 лет (диапазон 24–86 лет); мужчин было 65 (50,8 %), женщин — 63 (49,2 %).

Грамотрицательные бактерии выделены у 78,9 % пациентов ($n = 101$). Ведущим патогеном оказалась *Klebsiella pneumoniae* — 39,8 % штаммов ($n = 51$), из которых 3 — с фенотипом MDR, 33 — XDR, 8 — PDR.

Escherichia coli выделена у 36 пациентов, из которых 16 штаммов имели фенотип MDR, 3 — XDR. Выявлено по 1 случаю выделения других бактерий *Enterobacteriales* (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*), все они имели фенотип MDR. Выделено 7 культур *Pseudomonas aeruginosa*, из которых 3 — MDR, 4 — XDR.

Грамположительные патогены составили 18,8 % ($n = 24$). *Enterococcus faecium* идентифици-

рован у 10 пациентов, из них 7 — ванкомицин-резистентных (VRE). Выявлено 7 случаев бактериемии *Staphylococcus aureus*, из которых лишь один метициллин-резистентный (MRSA). *Enterococcus faecalis* выделен у 5 пациентов, все изоляты сохраняли чувствительность к ампициллину. Отмечено 2 случая бактериемии *Enterococcus raffinosus*, все из них были резистентны к ампициллину и ванкомицину, сохраняли чувствительность к линезолиду.

Грибы рода *Candida* выделены из культуры крови у 3 пациентов: по 1 случаю *C. auris*, *C. glabrata* и *C. albicans*. Все они зарегистрированы у пациентов в гематологическом ОРИТ.

Значимыми предикторами неблагоприятного прогноза были отсутствие ремиссии основного

заболевания, необходимость госпитализации в ОРИТ, инфекция, обусловленная патогенами с фенотипом XDR/PDR. Все выявленные предикторы были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Заключение. Грамотрицательные патогены остаются ведущими возбудителями инфекций у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями: они обусловили 78,9 % бактериемий. Основным патогеном является *K. pneumoniae*, демонстрирующая фенотипы XDR и PDR.

Ключевые слова: опухоли системы крови, инфекции кровотока, бактериемия, инвазивный кандидоз.

Результаты исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР у онкогематологических больных с пневмонией различной этиологии

Э.Е. Сухорукова*, Е.Л. Назарова, Е.С. Фокина, И.Н. Данилова

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

* **Контакты:** Эмилия Евгеньевна Сухорукова, sukhorukova@niigpk.ru

The Results of Bronchoalveolar Lavage Fluid Analysis Using PCR in Oncohematological Patients with Pneumonia of Various Etiologies

E.E. Sukhorukova*, E.L. Nazarova, E.S. Fokina, I.N. Danilova

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

* **Correspondence:** Emiliya Evgenevna Sukhorukova, sukhorukova@niigpk.ru

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания легких различной этиологии часто являются жизнеугрожающими у онкогематологических больных. Одной из информативных диагностических процедур для определения этиологии поражения легочной ткани является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Исследование жидкости БАЛ (ЖБАЛ) на наличие патогенов помогает выявить возбудителя и начать этиотропную терапию.

Цель. Оценить результаты исследования ЖБАЛ при диагностике пневмоний у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. Исследовано 88 образцов ЖБАЛ, полученных от 78 онкогематологических пациентов. Среди обследованных (40 мужчин и 38 женщин) были пациенты с острыми и хроническими лейкозами, рефрактерной анемией, множественной миеломой, лимфомами. Медиана возраста составила 47 лет (Q1–Q3 31–63 года).

Исследование ЖБАЛ включало в себя определение ДНК вирусов, бактерий, грибов: цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ), вирусов простого герпеса 1 (ВПГ-1), 2 (ВПГ-2) и 6-го (ВПГ-6) типов, токсоплазмы, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибов рода *Candida*, *Pneumocystis jirovecii* и *Toxoplasma gondii*. ДНК возбудителей инфекционных процессов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе ДТ prime 4 (ООО «ДНК-Технология», Россия) с использованием наборов реагентов «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Для одновременного выявления ДНК *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* в клиническом материале методом ПЦР с флуоресцентной гибридизацией использовали комплект «Амплиценс *C.albicans/C.krusei/C.glabrata*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL». Для обнаружения *Pneumocystis jirovecii* применяли наборы «Амп-

ли-Сенс *Pneumocystis jirovecii*-FL» на 6-канальном термоциклере Rotor Gene 6000 в режиме реального времени.

Результаты. Из 88 образцов ЖБАЛ ДНК инфекционных патогенов обнаружены в 34 (38,6 %). Количество обнаруженных вирусов было следующим: ЦМВ — 21 (61,7 %), ВЭБ — 20 (58,8 %), ВПГ-1 — 11 (32,3 %), ВПГ-6 — 10 (29,4 %). Вирусная нагрузка (ВН), определяемая по концентрации ДНК, составляла 120–70 000 МЕ/мл для ЦМВ, 200–17 000 МЕ/мл для ВЭБ, 200–12 000 МЕ/мл для ВПГ-6. ДНК бактерий выделены в 44 % ($n = 15$) положительных образцов ЖБАЛ; среди возбудителей отмечались: *Klebsiella pneumoniae* — у 6 (40 %) пациентов, *Enterococcus faecium* — у 4 (4,5 %), *Acinetobacter baumannii* — у 3 (8,8 %), *Enterococcus faecalis* — у 2 (2,3 %), *Stenotrophomonas maltophilia* — у 1 (1,1 %).

Вирусно-бактериальные ассоциации выявлены в 5 (11,7 %) образцах ЖБАЛ. В 1 случае обнаружено сочетание ЦМВ с *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* у пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), в 2 образцах — ЦМВ с *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* (рефрактерная анемия с избытком бластов и крупноклеточная неходжкинская лимфома [НХЛ]), в 1 образце — ВЭБ с *Pseudomonas aeruginosa* (ОЛЛ), в 1 — ЦМВ с *Pseudomonas aeruginosa* (лимфоцитарная лимфома). Сочетание ЦМВ и ВПГ-6 обнаружено у 2 (5,8 %) пациентов с ОЛЛ и крупно-

клеточной НХЛ соответственно; ВЭБ и ВПГ-6 — у 2 (5,8 %) с миелодиспластическим синдромом и НХЛ; ВЭБ и *Pseudomonas aeruginosa* — у 2 (5,8 %) со множественной миеломой. ДНК *Toxoplasma gondii* не выявлена ни в одном образце.

Грибы рода *Candida* обнаружены в ЖБАЛ у 18,2 % пациентов ($n = 16$). Из них в 8 (50 %) образцах выявлена *Candida albicans*, в 6 (37,5 %) — *Candida krusei*, еще в 2 (12,5 %) — ассоциация грибов *C. krusei* с *C. albicans* и *C. glabrata* с *C. albicans*.

Сочетание грибов и бактерий (*C. albicans* и *Klebsiella pneumoniae*) обнаружено в 1 (2,9 %) образце, грибов и вирусов — в 3 (5,9 %): *C. albicans* и ВЭБ (ВН 3400 МЕ/мл), *C. krusei* и ЦМВ (1000 МЕ/мл), *C. albicans* и ВЭБ (950 МЕ/мл). *Pneumocystis jirovecii* выявлен в 7 (20,6 %) образцах ЖБАЛ.

Заключение. Таким образом, вирусы семейства *Herpesviridae* и их ассоциации с другими патогенами играют важную роль в развитии инфекционных осложнений легких у онкогематологических больных. Метод ПЦР в реальном времени позволяет выявлять инфекционных возбудителей с высокой частотой и поэтому может считаться целесообразным и значимым для диагностики таких осложнений.

Ключевые слова: бронхоальвеолярный лаваж, жидкость БАЛ, онкогематологические заболевания.

Особенности состояния иммунной системы у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19

*Е.В. Игнатьева**, *О.А. Рукавицын*, *С.П. Казаков*

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

* **Контакты:** Елена Валентиновна Игнатьева, ignatyeva_elena@mail.ru

The Immune System Characteristics in Hematological Patients After COVID-19

*E.V. Ignateva**, *O.A. Rukavitsyn*, *S.P. Kazakov*

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation, 105094

* **Correspondence:** Elena Valentinovna Ignateva, ignatyeva_elena@mail.ru

Введение. В течении новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 важна роль всех компонентов иммунной системы, участвующих в иммунопатологическом ответе. Вначале на фоне проникновения вируса и его частиц активируются врожденные компоненты гуморального звена, ко-

торые запускают механизмы клеточного врожденного и адаптивного иммунного ответа с последующей продукцией гуморальных нейтрализующих антител. Гематологические злокачественные новообразования непосредственно влияют на состояние иммунной системы.

Цель. Изучить особенности функционирования иммунной системы у гематологических пациентов, перенесших НКК COVID-19, эффективность гуморального ответа, способы коррекции иммунных нарушений.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 4 этапа, с 2020 по 2022 г. На первом этапе оценивалась общая популяция гематологических пациентов ($n = 186$), перенесших НКК и получавших лечение в госпитале в период с февраля 2020 г. по март 2021 г. На втором этапе изучалось клеточное звено иммунной системы, в исследование включено 76 пациентов с гематологическими заболеваниями. На третьем этапе исследовались показатели гуморального звена ($n = 51$). На четвертом этапе оценивалась эффективность профилактики НКК COVID-19 ($n = 44$). В качестве экстренной профилактики развития НКК использовались рекомбинантные человеческие моноклональные антитела класса IgG1к тиксагевимаб + цилгавимаб. Основную популяцию в нашем исследовании составили пациенты с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты. Установлено, что COVID-19 осложняет течение заболеваний системы крови в 16,7 % случаев. Агранулоцитоз являлся важнейшим фактором, предрасполагающим к заболеванию COVID-19 и повышению летальности. Летальность составила 24,7 %.

При оценке клеточного звена врожденного и адаптивного иммунитета выявлено значительное снижение числа В-клеток памяти (медиана 0,06 %) у пациентов с лимфомами. В группах больных множественной миеломой (ММ) и миелолифферативными заболеваниями (МПЗ) медиана В-клеток составила 0,4 и 1,9 % ($p = 0,008$ и $p = 0,0004$) соответственно, в абсолютных цифрах — 0,0008 vs 0,005 vs $0,004 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,01$ и $p = 0,0004$). При сравнении группы лимфом с группой МПЗ отмечалось снижение числа В2-лимфоцитов (0,9 vs 7,8 %, $p = 0,004$ и $0,015$ vs $0,179 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,01$), CD8 ($p = 0,01$) и CD19 ($p = 0,002$). При сравнении группы лимфом и острого лейкоза выявлены нарушения во врожденном звене клеточного иммунитета,

снижение числа NK-клеток (медиана 3,3 и 5,0 %; $p = 0,02$).

При оценке гуморального звена адаптивной иммунной системы у пациентов с лимфомами имело место выраженное снижение антител (АТ) класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S-белка к вирусу SARS-CoV-2 (Nab) по сравнению с пациентами с ММ, МПЗ. Медиана АТ класса IgG к S-белку в группе лимфом составила 431 BAU/мл, в группе ММ и МПЗ — 667 и 705 BAU/мл соответственно ($p = 0,08$ и $p = 0,04$); медиана Nab — 27,6, 276 и 28,1 Au/мл в группах лимфом, ММ и МПЗ соответственно ($p = 0,01$ и $p = 0,60$).

В нашем исследовании «защитным» считался уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 > 550 BAU/мл. У пациентов, получавших моноклональные антитела (МкА), медиана АТ класса IgG к S-белку составила 433 BAU/мл против 595 BAU/мл у пациентов, не получавших МкА ($p = 0,04$). Значительное снижение как АТ класса IgG к S-белку, так и Nab выявлено у пациентов с прогрессированием лимфом, проходивших ранее терапию МкА (9 из 27 пациентов, 33,3 %).

Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 исследовался до введения тиксагевимаба + цилгавимаб: у 63,7 % пациентов он был ниже «защитного», 59,1 % — получали МкА. Хороший ответ на препарат отмечался и в группе больных, получавших МкА и имевших изначально более низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Максимальный ответ достигается к 1-му месяцу после введения эвуселда, к 3-му месяцу отмечается тенденция к снижению уровня антител, которая сохраняется к 6-му месяцу.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что НКК COVID-19 наиболее опасна для пациентов с агранулоцитозом после курсовой противоопухолевой терапии, при рецидивах лимфомы, получающих МкА. У пациентов с лимфомами нарушены клеточный и гуморальный звенья адаптивной иммунной системы. Пациенты, получающие МкА, имеют более низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и нуждаются в профилактике НКК COVID-19, для чего возможно введение эвуселда.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, гематологические заболевания, антитела к SARS-CoV-2, моноклональные антитела.

Мультиmodalный подход в диагностике сосудистых нарушений органа зрения у пациентов со злокачественными опухолями системы крови

Н.Ю. Юсеф¹, Е.Н. Мисюрин², Э.Э. Казарян¹, Д.В. Анджелова¹, М.В. Воробьева^{1,*}, Т.В. Смирнова¹,
А.Б. Макешова², Т.Н. Толстых²

¹ ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россоломо, д. 11А, Б, Москва, Российская Федерация, 119021

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

* Контакты: Майя Вячеславовна Воробьева, vorobyova@mail.ru

Multimodal Approach to the Diagnosis of Vascular Eye Disorders in Patients with Hematological Malignancies

N.Yu. Yusef¹, E.N. Misyurina², E.E. Kazaryan¹, D.V. Andzhelova¹, M.V. Vorobeva^{1,}, T.V. Smirnova¹, A.B. Makeshova², T.N. Tolstykh²*

¹ MM Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo ul., Moscow, Russian Federation, 119021

² City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

* Correspondence: Maiya Vyacheslavovna Vorobeva, vorobyova@mail.ru

Введение. Благодаря новым разработкам в диагностике и терапии растет выживаемость пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови. Поражение органа зрения имеет место у 76–85 % таких больных. Разнообразная клиническая картина глазных проявлений сопровождается серьезными зрительными нарушениями и необратимыми осложнениями. Инфильтрация тканей глаза бластными клетками и геморрагические осложнения указывают на неблагоприятный прогноз течения опухолевого процесса. Наиболее часто встречаемое поражение заднего отдела глаза с вовлечением хориоретинального комплекса обусловлено микроциркуляторными и гемодинамическими изменениями органа зрения у пациентов с заболеваниями крови. Результатом изменения состава крови и ее реологических свойств становится ишемия и гипоксия тканей глаза с развитием сосудистых и дегенеративных процессов. В связи с этим своевременная диагностика глазных проявлений гематологических злокачественных опухолей представляется актуальной проблемой в вопросах повышения качества жизни у этой категории больных. Современные диагностические технологии позволяют получить комплексную качественную и количественную оценку гемодинамических и микроциркуляторных нарушений органа зрения, что имеет важное прогностическое значение в мониторинге терапии и выживаемости у онкогематологических пациентов.

Цель. Оценить гемодинамические и морфофункциональные изменения органа зрения у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Мы обследовали 60 пациентов (120 глаз), среди них было 36 женщин и 24 мужчины в возрасте 28–56 лет с подтверж-

денным цитогенетическим и иммуногистохимическим диагнозом злокачественной гематологической опухоли. Основную группу составляли 12 пациентов (24 глаза) с хроническим миелолойкозом (ХМЛ), 10 (20 глаз) — с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 12 (24 глаза) — со множественной миеломой, 8 (16 глаз) — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 9 (18 глаз) — с эссенциальной тромбоцитемией, 4 (8 глаз) — с острым миелолойкозом, 5 (10 глаз) — с острым лимфолейкозом. Из них у 5 пациентов (10 глаз) было впервые выявленное онкогематологическое заболевание, на момент обследования лечения еще не получали. Остальные пациенты получали соответствующее лечение согласно протоколу, в т. ч. таргетную и иммунотерапию, продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. Критериями исключения служили имеющиеся ранее врожденная и сосудистая патология сетчатки и зрительного нерва, непрозрачность оптических сред, наличие в анамнезе системных заболеваний (сердечно-сосудистых, аутоиммунных, сахарного диабета), черепно-мозговых травм. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев (40 глаз). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование; цветное доплеровское картирование сосудов глаза и орбиты с помощью ультразвукового диагностического прибора Voluson E8 Expert с использованием линейного датчика 11L МГц.; флоуметрия с помощью анализатора глазного кровотока Blood flow Analyzer (Paradigm, США); оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области и зрительного нерва с помощью прибора Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss, Германия); ОКТ в ангиорежиме с помощью прибора Optovue RTVue-100; электрофизиологические исследования (общая и мультифокальная электроретинография [мФЭРГ]).

Результаты. У всех пациентов основной группы на момент обследования жалобы отсутствовали, острота зрения с коррекцией составляла 0,8–1,0. При офтальмоскопии в 86 % случаев выявляли ангиопатию сетчатки, расширение и извитость сосудов, у 7 пациентов — единичные интравитреальные кровоизлияния. По данным ОКТ средняя толщина хориоретинального комплекса в парафовеальной области и перипапиллярного слоя нервных волокон была статистически значимо увеличена ($p < 0,05$). При ОКТ в ангиорежиме выявлено снижение плотности сосудов в поверхностном капиллярном сплетении. Наиболее значимые отклонения отмечались у пациентов с ХМЛ в острой фазе, что указывало на наличие лейкоидной ретинопатии и коррелировало с высоким уровнем лейкоцитов в крови. Анализ глазного кровотока показал статистически значимое снижение всех скоростных характеристик преимущественно в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях практически у всех пациентов основной группы ($p < 0,1$). Наиболее существенные отклонения наблюдались у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ. Низкие показатели диастолического компонента с одновременным высоким индексом периферического сопротивления коррелировали с отклонением амплитудно-временных показателей В-волны и изменением топографии биопотенциала центральной зоны сетчатки по данным мФЭРГ. Полученные результаты указывают на дефицит кровоснабжения тканей глаза, наличие препятствий току крови предположительно в ре-

зультате лейкоидной инфильтрации сосудистой стенки либо микротромбозов вследствие цитоза или гипервязкости крови.

Заключение. Изменения состава крови и ее реологии у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями вызывают зрительные нарушения как на фоне основного диагноза, так и в связи с проводимой терапией. Современные высокотехнологичные методики позволяют объективно оценить и провести мониторинг морфофункциональных и гемодинамических изменений глаза даже в отсутствие офтальмологических жалоб пациента. В связи с этим целесообразно рекомендовать тщательное офтальмологическое обследование для оценки доклинических нарушений, чтобы оценить предикторы прогрессирования злокачественных заболеваний системы крови.

Таким образом, мультимодальный подход в оценке сосудистых нарушений имеет важное прогностическое значение для своевременной диагностики и мониторинга зрительных нарушений и их прогрессирования у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями.

Ключевые слова: опухоли системы крови, лейкозы, сосудистые нарушения органа зрения, гемодинамика, микроциркуляция, оптическая когерентная томография, электроретинография.

Технологии клеточной иммунотерапии на основе дендритных клеток

*А.А. Мельникова**, *Л.Ю. Гривцова*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

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

Dendritic Cell-Based Cellular Immunotherapies

*A.A. Melnikova**, *L.Yu. Grivtsova*

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

* **Correspondence:** Anzhelika Aleksandrovna Melnikova, angelik_melnikova@mail.ru

Введение. Разработка противораковых вакцин, направленных на усиление иммунного ответа на опухоль, является перспективным направлением исследований. Актуальные методы иммуноте-

рапии рака включают применение ингибиторов иммунных контрольных точек, противораковые вакцины на основе опухоеспецифических антигенов, иммунотерапию *ex vivo* методом

адоптивного переноса нативных клеток (клоны цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) либо Т-клеток, сконструированных для экспрессии Т-клеточного рецептора (TCR) или химерного антигенного рецептора (CAR) [1–3]. Важную роль в стимуляции и поддержании иммунного ответа, направленного исключительно на элиминацию опухолевых клеток в организме, играют вакцины на основе дендритных клеток (ДК) [4].

Цель. Усовершенствование методики культивирования ДК, а также их нагрузки опухолевыми антигенами, источниками которых служили лизат и опухолевые клеточные линии.

Материалы и методы. *Культивирование клеток.* ДК получали культивированием моноцитов периферической крови человека в условиях CO₂-инкубатора (температура 37 °C, 5 % CO₂) в полной питательной среде PRMI-1640, содержащей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и интерлейкин-4 (ИЛ-4).

Цитотоксическая оценка. Уровень цитотоксической активности донорских Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, по отношению к клеткам-мишеням *in vitro* определяли с помощью колориметрического МТТ-теста. Для этого клетки линий Jurkat, K-562, Raji и клетки-эффекторы (активированные лимфоциты) культивировали в различных концентрациях: 1:1, 1:3, 1:9. Время совместной инкубации клеток составляло 4 ч.

Оценка морфологии клеток. Морфология клеток (форма, размер, приобретение адгезивных свойств у культивируемых лимфоцитов) оцени-

валась ежедневно с помощью инвертированного микроскопа.

Результаты. Отработана методика культивирования и нагрузки ДК опухолевыми антигенами, источниками которых служил лизат и опухолевые клеточные линии. Подобраны оптимальные условия культивирования ДК. Ключевыми цитокинами являются ГМ-КСФ (конечная концентрация 80 нг/мл) и ИЛ-4 (конечная концентрация 10 нг/мл). Для полного созревания к незрелым ДК добавляют индукторы дифференцировки: фактор некроза опухолей α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и простагландин E₂.

Заключение. Предложенный метод использования ДК, нагруженных опухолевыми антигенами, может стать новым направлением в противоопухолевом лечении онкологических больных.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222–6. doi: 10.1038/nature23003.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
3. Miller MJ, Foy KC, Kaumaya PT. Cancer immunotherapy: present status, future perspective, and a new paradigm of peptide immunotherapeutics. *Discov Med*. 2013;15(82):166–76.
4. Filin IY, Kitaeva KV, Rutland CS, et al. Recent Advances in Experimental Dendritic Cell Vaccines for Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:730824. doi: 10.3389/fonc.2021.730824.

Новый метод хранения гемопоэтических стволовых клеток без криоконсервации

А.Д. Гарифуллин^{1,2,*}, С.Ю. Линников¹, А.А. Кузьяева¹, А.В. Шмидт¹, М.Н. Зенина¹, В.А. Юдина¹,
В.А. Балашова¹, Д.В. Моторин¹, А.Ю. Кувшинов¹, С.В. Сидоркевич¹, 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 ВО «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

* **Контакты:** Андрей Дамирович Гарифуллин, grif-10@yandex.ru

A Novel Method of Hematopoietic Stem Cell Storage Without Cryopreservation

A.D. Garifullin^{1,2,*}, S.Yu. Linnikov¹, A.A. Kuzyaeva¹, A.V. Shmidt¹, M.N. Zenina¹, V.A. Yudina¹, V.A. Balashova¹,
D.V. Motorin¹, A.Yu. Kuvshinov¹, S.V. Sidorkevich¹, S.V. 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 SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

* **Correspondence:** Andrei Damirovich Garifullin, grif-10@yandex.ru

Введение. Хранение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови без криоконсервации ограничено их жизнеспособностью. Мы провели исследование с использованием дополнительных растворов, чтобы оценить возможность улучшения сохранности некриоконсервированных ГСК (некрио-ГСК) и увеличения сроков хранения.

Цель. Определить жизнеспособность некрио-ГСК при 5-дневной (120-часовой) экспозиции и оценить протективный потенциал дополнительных растворов для создания оптимальных условий хранения.

Материалы и методы. В эксперименте использовались заготовленные ГСК от 10 больных множественной миеломой. Каждый из 10 образцов взвеси ГСК был разделен на 4 аликвоты по 3 мл, которые помещались в пакет для хранения ГСК объемом 50 мл. К аликвоте клеточной взвеси добавляли 9 мл дополнительного раствора: на основе фумарата натрия без глюкозы (раствор № 1), на основе фумарата натрия с глюкозой (раствор № 2), НуроThermosol (раствор № 3). В качестве контрольной группы были некрио-ГСК, хранящиеся по стандартной методике в присутствии раствора цитрата натрия и плазмы. Полученную взвесь ГСК хранили в холодильнике при температуре 4–6 °С в течение 120 ч. Оценка количества клеток CD34+, показателя витальности (7-AAD-), колониеобразующей способности (КОС) проводилась трижды: в течение 24 ч после сбора ГСК, на 3-й и 5-е сутки хранения.

Результаты. Количество клеток CD34+ в течение первых суток оставалось прежним, к 3-м суткам оно уменьшалось на 4–14 %. Показатель средней потери клеток CD34+ при использовании раствора № 1 составил 5 %, раствора № 2 — 6,1 %, раствора № 3 — 9,1 %, в группе контроля — 4,8 % ($p < 0,05$). К 5-му дню наилучшие характеристики ГСК были в образцах с раствором № 1. Показатель средней потери клеток CD34+ на 5-е сутки при использовании раствора № 1 составил 14,8 %, раствора № 2 — 38,7 %, раствора № 3 — 27,3 %, в группе контроля — 17,2 %.

Показатель 7-AAD- в течение первых суток хранения составил 95–99 % во всех образцах. К 3-му дню он снижался до 92–98 %. На 5-й день средняя потеря витальных ГСК составила 9–12 % от исходного значения без статистически значимых различий между группами сравнения.

Статистически значимые различия по количеству и типу колоний в группах сравнения на протяжении хранения ГСК не выявлены. Показатель КОС на 5-е сутки с учетом разведения взвеси ГСК при использовании раствора № 1 составил 63 ± 11 , раствора № 2 — 47 ± 19 , раствора № 3 — 49 ± 8 , в группе контроля — 50 ± 13 .

Заключение. Использование дополнительного раствора на основе фумарата натрия без глюкозы позволяет улучшить жизнеспособность некрио-ГСК в условиях 120-часового хранения.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, множественная миелома, жизнеспособность, колониеобразующая способность.

Эпидермальный элафин как потенциальный биомаркер острой кожной реакции «трансплантат против хозяина»

А.И. Решетова^{1,}, Р.В. Грозов¹, Р.Ш. Бадаев¹, Д.Б. Заммиева¹, Е.Г. Ломаи¹,
П.Н. Трофимов², А.В. Самцов², В.Р. Хайрутдинов², А.С. Головкин¹, Д.В. Моторин³*

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

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

³ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

* **Контакты:** Анастасия Исмагиловна Решетова, makena1@inbox.ru

Epidermal Elafin as a Potential Biomarker of Acute Skin Versus-Host Disease

A.I. Reshetova^{1,}, R.V. Grozov¹, R.Sh. Badaev¹, D.B. Zammoeva¹, E.G. Lomaia¹,
P.N. Trofimov², A.V. Samtsov², V.R. Khairutdinov², A.S. Golovkin¹, D.V. Motorin³*

¹ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

² SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

* **Correspondence:** Anastasiya Ismagilovna Reshetova, makena1@inbox.ru

Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) является одной из основных причин смерти пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гаплогТГСК), несмотря на использование циклофосфида в посттрансплантационный период. Поражение кожи различной степени тяжести отмечается в 40–60 % случаев ОРТПХ и обуславливает до 15 % смертности. Определение биомаркеров и их роли в развитии ОРТПХ важно для улучшения клинической и гистопатологической диагностики, прогнозирования возникновения данного осложнения и оценки ответа на терапию. К настоящему времени существуют ограниченные доказательства в поддержку их использования в клинической практике. Одним из перспективных биомаркеров, связанных с диагностикой кожной ОРТПХ, является элафин (ингибитор пептидазы-3) — эпителиальный белок, секретируемый кератиноцитами в ответ на интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей α .

Цель. Оценить диагностический потенциал экспрессии эпидермального элафина как маркера кожной ОРТПХ.

Материалы и методы. В исследовании включено 15 пациентов с ОРТПХ кожи I–IV степени (I степень, $n = 4$; II степень, $n = 5$; III–IV степень, $n = 6$) после гаплогТГСК. Биопсия кожи выполнялась в день появления клинических признаков ОРТПХ. Экспрессия эпидермального элафина оценивалась иммуногистохимическим методом:

высокоположительным считалось окрашивание ≥ 90 % кератиноцитов эпидермиса, положительным — окрашивание ≥ 50 % кератиноцитов, слабоположительным — < 50 % кератиноцитов и отрицательным — < 20 % кератиноцитов. Окончательный диагноз ОРТПХ ставили на основании клинических проявлений и полученных гистопатологических признаков (Lerner et al., 2015). В качестве положительного контроля проанализировано 18 образцов кожи пациентов с псориазом (Tanaka et al., 2000; Kamsteeg et al., 2010), в качестве отрицательного контроля оценены 5 образцов кожи от здоровых доноров.

Результаты. Кожная ОРТПХ возникала в среднем через 20 дней после гаплогТГСК (диапазон 5–45 дней). Гистологический диагноз РТПХ был поставлен в 14 (93 %) случаях. У пациентов с легкой ($n = 9$) и тяжелой ($n = 6$) степенью РТПХ выявлены различные уровни экспрессии элафина (рис. 1). В образцах здоровой кожи отмечалась слабая экспрессия элафина (< 50 %), а в коже пациентов с псориазом — высокоположительная (≥ 90 %). У пациентов с ОРТПХ кожи I–II степени экспрессия элафина незначительно превышала данный показатель у здоровых реципиентов ($p = 0,024$), в то время как при ОРТПХ III–IV степени она приближалась к таковой при псориазе ($p = 0,031$). Дискератоз и вакуолизация не были связаны с более высокой экспрессией элафина, а утолщение эпидермиса (среднее количество слоев) коррелировало с повышенной экспрессией элафина при РТПХ III–IV степени.

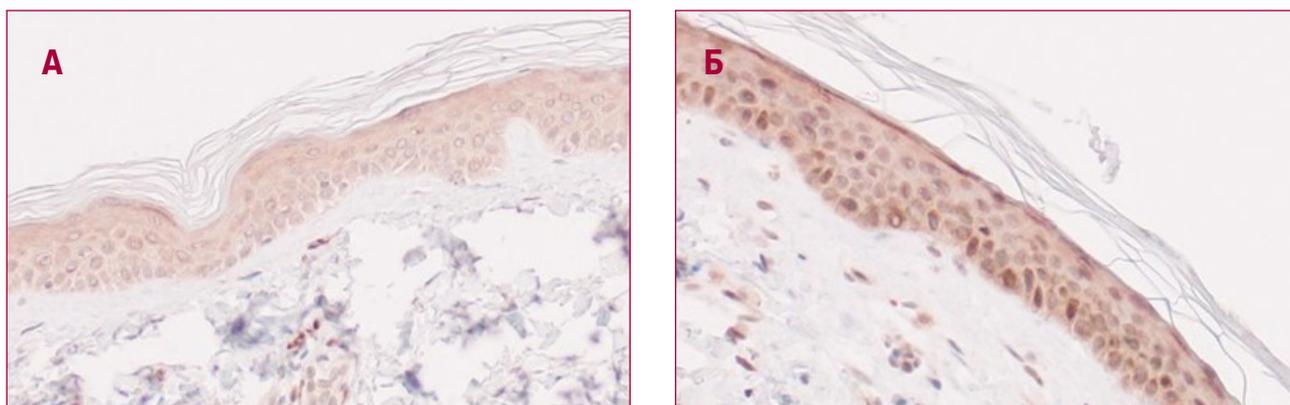


Рис. 1. Уровень экспрессии элафина при острой кожной реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ):
А — легкая oРТПХ; Б — тяжелая oРТПХ

Заключение. Уровень экспрессии элафина кератиноцитами достоверно выше у пациентов с oРТПХ III–IV степени, что позволяет рассматривать его как дополнительный диагностический биомаркер тяжелой oРТПХ. При этом уровни экспрессии элафина в коже здоровых реципиентов и пациентов с легкой РТПХ имели минимальные отличия, что

ставит под сомнение возможность использования данного метода для диагностики начальных проявлений кожной oРТПХ.

Ключевые слова: острая «реакция трансплантат против хозяина», элафин, осложнения аллоТГСК.

Анализ бластных клеток с использованием инфракрасного света и ультразвуковых волн

А.Ж. Махмудова¹, Ш.М. Тошпулатов^{2,}, Ф.М. Тошпулатова³*

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, ул. Бунедкор, д. 42а, Ташкент, Узбекистан, 100097

² Ферганский филиал Ташкентского университета информационных технологий им. Аль-Хорезми, ул. Мустакиллик, д. 185, Фергана, Узбекистан, 150100

³ Детская многопрофильная больница Ферганской области, ул. Матруди, д. 56, Фергана, Узбекистан, 150100

* **Контакты:** Шерали Мухамадалиевич Тошпулатов, toshpulatovsherali12@gmail.com

Blast Cell Analysis Using Infrared Light and Ultrasonic Waves

A.Zh. Makhmudova¹, Sh.M. Toshpulatov^{2,}, F.M. Toshpulatova³*

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, 42a Bunedkor ul., Tashkent, Uzbekistan, 100097

² Fergana branch, Al-Khwarizmi Tashkent University of Information Technologies, 185 Mustakillik ul., Fergana, Uzbekistan, 150100

³ Pediatric Multispecialty Hospital of Fergana Region, 56 Matrudi ul., Fergana, Uzbekistan, 150100

* **Correspondence:** Sherali Mukhamadaliyevich Toshpulatov, toshpulatovsherali12@gmail.com

Введение. Лейкоз является одним из наиболее распространенных видов рака в детском возрасте. Считается, что около 25 % злокачественных опухолей у детей — это лейкоз. Лейкоз может привести к серьезным осложнениям, таким как анемия, инфекции, кровотечения, и даже к смерти. Несмотря на серьезность болезни,

лейкоз можно успешно лечить, если он выявляется и диагностируется на ранней стадии. Одним из методов диагностики лейкоза является анализ крови, особенно путем измерения количества различных типов клеток крови, таких как белые кровяные клетки, красные кровяные клетки и тромбоциты.

Цель. Изучить матричный фотоприемник инфракрасного излучения, который позволяет измерять количество клеток крови определенного типа, что может помочь в диагностике лейкоза. С помощью поглощения и рассеивания инфракрасного света в тканях определить бластные клетки. Диагностировать бластные клетки в аспиратах, полученных при пункции подвздошной кости и грудины, у детей с использованием метода ближней инфракрасной спектроскопии.

Материалы и методы. Ближняя инфракрасная спектроскопия (near infrared spectroscopy, NIRS) — это метод анализа, основанный на измерении изменений поглощения и рассеивания инфракрасного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне с длиной волн 700–2500 нм. NIRS широко применяется в медицине и научных исследованиях для неконтактного и неинвазивного мониторинга функциональной активности мозга, кровоснабжения, оксигенации и метаболизма тканей. Этот метод особенно полезен в нейровизуализации, изучении реакций на задачи, анализе тревожности и депрессии, а также в диагностике и лечении неврологических и психических расстройств. Кроме того, NIRS используется в аэрокосмической и фармацевтической промышленности, а также в пищевой, сельскохозяйственной и биотехнологической отраслях для контроля качества и состава продуктов, анализа распределения жиров и белков, определения содержания влаги и других параметров. Этот метод позволяет измерять поглощение и рассеивание инфракрасного света в тканях, что может дать информацию об их составе и структуре. Костный мозг содержит клетки кроветворной системы, включая незрелые клетки, такие как гемопоэтические стволовые клетки и предшественники кроветворных клеток. Инфракрасный свет может проникать сквозь ткани и взаимодействовать с клетками и молекулами, находящимися в них. С помощью NIRS можно определить спектральные характеристики инфракрасного света, поглощаемого и рассеиваемого тканью костного мозга. Затем можно анализировать эти данные и сравнивать с известными спектральными характеристиками незрелых клеток в костном мозге. В костном мозге незрелые клетки содержат больше воды и гемоглобина, чем зрелые клетки. Изменения в поглощении и рассеивании инфракрасного света могут отражать различные концентрации этих компонентов, что позволяет определить количество незрелых клеток в костном мозге. Для проведения такого исследования свет инфракрасной спектроскопии отправляется через ткани таза или грудной клетки, затем регистрируются отраженные и прошедшие через ткани световые сигналы. По этим данным можно анализировать поглощение и рассеивание света и определять наличие незрелых клеток. Однако стоит заметить, что NIRS не является основным методом диагностики незрелых клеток в костном мозге.

Для точного диагноза и определения степени зрелости клеток часто требуются более прецизионные методы, такие как биопсия и цитофлуориметрия. NIRS может быть полезным дополнительным инструментом, особенно для неинвазивного мониторинга динамики изменений в популяции незрелых клеток, а также для ранней диагностики лейкоза.

Результаты. Основными преимуществами NIRS являются его высокая скорость, чувствительность к изменениям, возможность неконтактного измерения, неинвазивность и относительно невысокая стоимость. Однако NIRS имеет и ограничения, включая ограниченность глубины проникновения излучения, влияние факторов окружающей среды и требования к калибровке и стандартизации устройств и анализов.

NIRS основан на трех биофизических феноменах [1, 2].

1. Человеческие ткани характеризуются способностью пропускать свет в диапазоне близком к инфракрасному спектру (740–3000 нм). Максимально эта способность отмечается в интервале 600–1000 нм.
2. Во время прохождения светового пучка через биологическую ткань пигментные соединения, известные как хромофоры, поглощают свет.
3. Поглощающая способность некоторых хромофоров различается в зависимости от их оксигенации в ткани.

В тканях млекопитающих только три соединения способны изменять свои оптические свойства в зависимости от того, связаны они с молекулой кислорода или нет. Это цитохром *aa3* (цитохром *c*-оксидаза), миоглобин и гемоглобин, содержание которого в десятки раз превосходит таковое других хромофоров [1]. Поскольку доказано, что спектры поглощения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина отличаются (для оксигемоглобина наибольшая поглощающая способность характерна при длине волны 850 нм, для дезоксигемоглобина — 775 нм), их относительные концентрации могут быть вычислены в ходе спектроскопического анализа кровотока [3]. Упрощенно расчет показателя региональной оксигенации по методике NIRS можно представить в виде формулы [4]:

$$\frac{O_2Hb \cdot k}{THb \cdot k} \times 100 \%,$$

где O_2Hb — количество оксигемоглобина; THb — общее количество гемоглобина; k — константа рассеивания.

Для приема поглощений и рассеиваний инфракрасных сигналов во время измерения в ближнем инфракрасном диапазоне с длиной волн 700–2500 нм могут использоваться различные типы матричных фотоприемников.

1. *Болометрические матричные фотоприемники.* Они используют болометры, которые

реагируют на изменение температуры, вызванное поглощением инфракрасного излучения. Эти датчики предоставляют детализированное изображение с высокими чувствительностью и разрешением.

2. *Квантовые точки.* Матричные фотоприемники на основе квантовых точек также могут использоваться для измерения изменений в ближнем инфракрасном диапазоне. Квантовые точки являются наночастицами, которые имеют свойства полупроводников и реагируют на инфракрасное излучение.
3. *Индий-селенидные (InSb) фотоприемники.* Они имеют высокую эффективность обнаружения в ближнем инфракрасном диапазоне и могут использоваться для измерения изменений поглощения и рассеивания.
4. *Инфракрасные полупроводниковые матричные фотоприемники с высокой чувствительностью.* Эти датчики работают на основе технологии волноводов и микрорезонаторов, что позволяет им обнаруживать изменения инфракрасного излучения с высокими чувствительностью и разрешением.

Выбор матричного фотоприемника будет зависеть от требуемых чувствительности, разрешения, рабочего диапазона длины волн и других параметров. Чувствительность фотоприемника определяет способность устройства реагировать на слабые световые сигналы. Высокая чувствительность может быть важна для приложений с низким уровнем освещенности. Разрешение определяет количество пикселей в матрице фотоприемника и, следовательно, влияет на детализацию изображения. Матрицы высокого разрешения позволяют получить подробные изображения видимого света. Обычно используются матрицы, оптимизированные для этого диапазона, в то время как для инфракрасного излучения могут потребоваться специализированные фотоприемники. Уровень шума в изображении необходим для сохранения качества. Низкий уровень шума особенно важен в условиях низкой освещенности. Следует учитывать, что эти факторы определяют, какие из них наиболее критичны для выбора конкретного матричного фотоприемника.

Кроме того, можно рассматривать неинвазивный метод подсчета незрелых клеток с помощью ультразвуковых волн. Ультразвуковая волна — это волна с частотой выше предела слышимого человеком диапазона (около 20 000 Гц). Она может использоваться для визуализации внутренних органов и тканей с помощью ультразвукового сканера. Использование ультразвуковых волн позволяет определить количество незрелых клеток в костном мозге у детей без необходимости проведения инвазивной процедуры, такой как биопсия. Для подсчета незрелых клеток в аспиратах, полученных при пункции подвздошной кости и грудины, с использованием ультразвуковых волн необходимо разработать специальные протокол

и оборудование. Ультразвуковая волна должна быть настроена на такую частоту, которая позволяет обнаружить и различить незрелые клетки. Это может быть достигнуто при использовании ультразвукового сканера с высоким разрешением и специализированным протоколом сканирования. При проведении процедуры пациенту может быть предложено принять определенное положение, чтобы обеспечить доступ к тазовой области. Затем ультразвуковая волна будет направлена на область интереса, а полученные изображения будут анализироваться специалистом, чтобы определить количество незрелых клеток. Этот метод имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными инвазивными способами, такими как биопсия. Он не требует хирургического вмешательства или обезболивания, что снижает риск осложнений и улучшает комфорт для пациента. Кроме того, ультразвуковая процедура может быть проведена повторно без вреда для пациента.

Выбор метода для неинвазивного подсчета незрелых клеток в аспиратах, полученных при пункции подвздошной кости и грудины, зависит от ряда факторов и требует более детального исследования. Есть некоторые аспекты, которые следует учитывать при выборе между ультразвуковыми волнами и ближним инфракрасным светом.

1. Проникновение. Ультразвуковые волны могут проникать через ткани глубже, чем ближний инфракрасный свет.
2. Ближний инфракрасный свет имеет потенциал для более высокого разрешения, что может быть ценно при точном подсчете клеток и выявлении нежелательных изменений.
3. Ультразвуковые волны общепризнаны как безопасный метод и широко используются в медицинской практике. Однако ближний инфракрасный свет также считается безопасным; это более удобная и комфортная процедура для пациентов.
4. Стоимость и доступность. При принятии решения следует учитывать затраты на оборудование и обучение специалистов. Ультразвуковое оборудование может быть более дорогим, но и более широко доступным, чем системы, использующие ближний инфракрасный свет.

В современной медицине методы неинвазивного подсчета незрелых клеток в аспиратах, полученных при пункции подвздошной кости и грудины, основанные на использовании инфракрасного света и ультразвуковых волн, имеют значительные преимущества. Эти инновационные методы открывают новые горизонты в диагностике и мониторинге состояния костного мозга у детей. Использование инфракрасного света позволяет проводить неинвазивное исследование тканей без повреждения их структуры, что особенно важно у детей. Технологии ультразвуковых волн обеспечивают высокую

разрешающую способность и позволяют получить детальные данные о структуре костного мозга.

Заключение. Применение рассмотренных методов снижает риск осложнений, связанных с инвазивными процедурами, и обеспечивает более комфортные условия для пациентов. Кроме того, неинвазивные техники позволяют проводить исследования в реальном времени, что повышает эффективность диагностики и сокращает время для получения результатов. Эти инновационные подходы к исследованию костного мозга у детей повышают точность, безопасность и эффективность диагностики. Использование инфракрасного света позволяет получать детальные данные о клеточных структурах без проникновения внутрь организма. Такой подход особенно ценен при исследованиях у детей, поскольку важно избегать воздействия инвазивных методов на их здоровье. Технологии ультразвуковых волн отличаются высокой разрешающей способностью при исследовании костного мозга. Это позволяет получать изображения с высокой детализацией, что существенно улучшает возможности визуализации и точности диагностики. Кроме того, применение неинвазивных методов снижает риск осложнений, связанных с хирургическими процедурами и биопсиями. Пациенты, особенно дети, подвергаются меньшему стрессу при проведении

таких исследований, что может положительно сказываться на результативности диагностики и их общем здоровье. В заключение отметим, что неинвазивные методы определения незрелых клеток в аспиратах, полученных при пункции подвздошной кости и грудины, с использованием инфракрасного света и ультразвуковых волн представляют перспективное направление в медицинской диагностике. Эти методы обеспечивают высокую точность, безопасность и комфорт для пациентов, делая их неотъемлемой частью современной практики в области детской медицины.

Ключевые слова: неинвазивные методы диагностики и анализа, костный мозг, бластные клетки, инфракрасный свет, ультразвуковые волны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012. 576 p.
2. Евстигнеев А.П. Разработка технологических основ и приборов для лазерной обработки и диагностики состояния биотканей: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. М.: МВТУ им. Н.Э. Баумана, 1985. 18 с.
3. Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. Clin Perinatol. 2009;36(4):807–34. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.007.
4. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(6):498–502. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.010.

Применение равулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (опыт МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина)

Е.Г. Аршанская^{1,2,}, Е.А. Никитин^{1,2}, С.А. Луговская², Е.В. Наумова^{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

* **Контакты:** Евгения Григорьевна Аршанская, arshanskaya.evgeniya@gmail.com

Administration of Ravulizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Experience of the SP Botkin City Clinical Hospital)

E.G. Arshanskaya^{1,2,}, E.A. Nikitin^{1,2}, S.A. Lugovskaya², E.V. Naumova^{1,2}, V.V. 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

* **Correspondence:** Evgeniya Grigorevna Arshanskaya, arshanskaya.evgeniya@gmail.com

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное нарушение кроветворения, характеризующееся гемолитической анемией, недостаточностью костного мозга и тромбозами.

Ингибиторы C5, современный стандарт лечения ПНГ, нацелены на снижение проявлений внутрисосудистого гемолиза. К настоящему времени в России зарегистрировано два препарата: экулизумаб и равулизумаб.

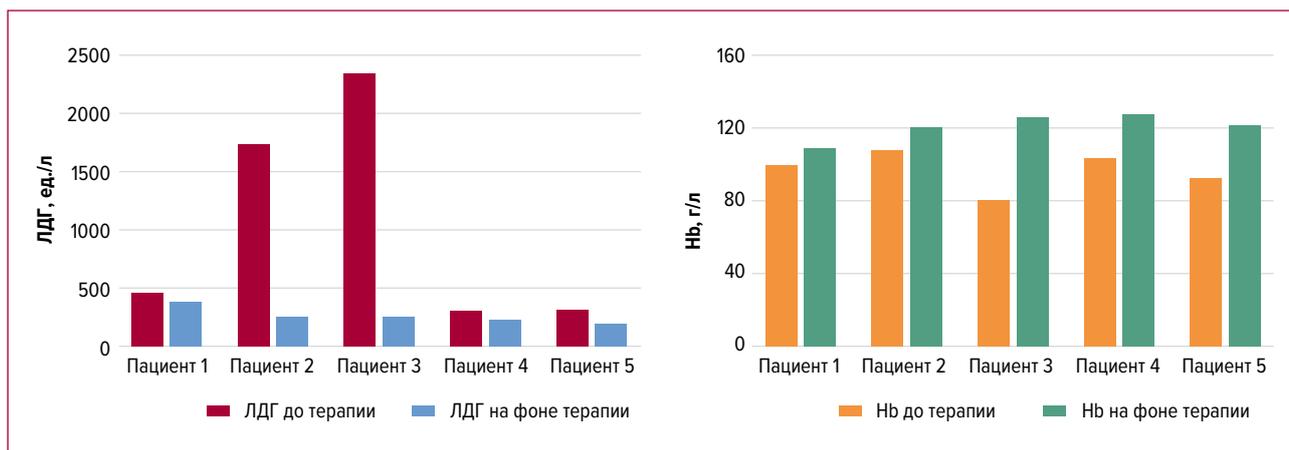


Рис. 1. Динамика концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гемоглобина (Hb) у пациентов с ПНГ через 1 год терапии равулизумабом. Пациенты 1, 4, 5 получали ранее экулизумаб в течение 6 мес.

Экулизумаб — первый ингибитор C5, изменил клиническое течение ПНГ. Применение экулизумабом улучшает качество жизни (КЖ), ингибирует внутрисосудистый гемолиз, уменьшает тромботические осложнения и снижает потребность в переливаниях крови. Выживаемость пациентов с ПНГ, получающих терапию ингибиторами C5, сопоставима с общепопуляционной. Однако экулизумаб имеет период полувыведения около 11 дней, пациенты должны получать поддерживающие инфузии каждые 2 нед., что усложняет соблюдение режима лечения и снижает КЖ, ограничивает трудовую деятельность. У 11–27 % пациентов наблюдается прорывной гемолиз (ПГ), что требует сокращения интервалов введения или применения более высоких доз препарата [1].

Для решения неудовлетворенных медицинских потребностей было разработано антитело равулизумаб, отличающийся от экулизумаба 4 аминокислотными заменами, с увеличенным в 4 раза периодом полураспада. Равулизумаб предназначен для обеспечения высокоспецифичного ингибирования C5 в течение расширенных интервалов дозирования.

Цель. Оценить эффективность, частоту ПГ и КЖ у пациентов с ПНГ, получающих равулизумаб.

Материалы и методы. Анализ результатов у пациентов, получавших равулизумаб более 1 года. Оценка ПГ проводилась согласно текущим рекомендациям международной группы по ПНГ. КЖ оценивалось с помощью опросников FACIT-F и EORTC QLQ-C30.

Результаты. По состоянию на 01.11.2023 г. под наблюдением находилось 78 пациентов с ПНГ, из них 55 получали таргетную терапию (47 — экулизумаб, 8 — равулизумаб). Медиана возраста больных составила 47,3 года (диапазон 22,4–80,8 года), среди них 41 — с гемолитической ПНГ и 14 — с ПНГ и синдромом костномозговой недостаточности. Ме-

диана длительности терапии составила 48,1 мес. (диапазон 27,7–73,5 мес.).

5 пациентов получали равулизумаб более 1 года, из них 3 ранее проходили лечение экулизумабом в течение 6 мес. Оптимальный ответ на терапию достигнут у всех больных. Равулизумаб приводил к быстрому купированию гемолиза (нормализации или снижению лактатдегидрогеназы до уровня менее 1,5 нормы), повышению гемоглобина (рис. 1).

До терапии все первичные пациенты были зависимы от гемотрансфузий. Во время терапии равулизумабом ни одного переливания крови не потребовалось. Эпизодов ПГ не зарегистрировано, за исключением 1 пациентки, у которой ПГ имел место на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. В историческом контроле (в группе пациентов, получавших экулизумаб) эпизоды постоянного ПГ наблюдались у 4 (8,5 %) больных.

При терапии равулизумабом отмечалось значимое улучшение КЖ (прирост значений по FACIT-F > 30 баллов и по итоговым индексам EORTC QLQ-C30 ≤ 3 баллов). Равулизумаб хорошо переносился. Наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением была головная боль. Тяжелых инфекций, в т. ч. менингококковых, не зарегистрировано.

Заключение. Равулизумаб является эффективным препаратом в лечении пациентов с ПНГ. Препарат существенно снижает уровень гемолиза, трансфузионную зависимость и повышает КЖ.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, равулизумаб, прорывной гемолиз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, et al. Eculizumab dosing intervals longer than 17 days may be associated with greater risk of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(2):285–8. doi: 10.1248/bpb.b15-00703.

Прогностически значимые сочетания аллельных вариантов генов тромбофилии, встречающихся у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями

И.В. Бергер, А.Д. Махмудова*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии,
ул. Бунедкор, д. 42а, Ташкент, Узбекистан, 100097

* **Контакты:** Инна Викторовна Бергер, innaberger@mail.ru

Prognostically Significant Combinations of Allelic Variants of Thrombophilia Genes in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms

I.V. Berger, A.D. Makhmudova*

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, 42a Bunedkor ul. Tashkent, Uzbekistan, 100097

* **Correspondence:** Inna Viktorovna Berger, innaberger@mail.ru

Введение. Прогностически значимые маркеры тромбофилии — это биомаркеры, которые могут использоваться для прогнозирования развития тромботических осложнений у пациентов с тромбофилией. Они помогают в оценке риска развития тромбозов и позволяют определять необходимость коррекции тромбофилического состояния.

Гематогенные тромбофилии связаны с повышенным риском образования тромбов в сосудах, что может привести к различным клиническим проявлениям, включая тромбозы глубоких вен, легочную тромбоэмболию и тромбозы артерий.

Цель. Оценить влияние полиморфизма генов тромбофилии и их сочетания на характер клинического течения хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ).

Материалы и методы. В стационарных условиях РСНПМЦ гематологии наблюдалось 50 пациентов с ХМПЗ в возрасте менее 50 лет с эпизодами тромбоза в период госпитализации. Нозологические группы ХМПЗ включали истинную полицитемию (ИП) — 20 (40 %) пациентов, эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) — 21 (42 %), миелофиброз (МФ) — 9 (18 %).

Основу исследования составили генетические тесты, проводимые методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для изучения мутаций C677T (Ala22Val) в гене *MTHFR*, A66G (LLe22Met) в гене *MTRR*, A2756G (Asp919Gly) в гене *MTR*, G(455)A в гене *FGB*, G20210A в гене *F2*, G1691A (Arg506Gln) в гене *F5*, G10976A (Arg353Gln) в гене *F7*. Выбор указанных генетических вариантов обусловлен данными зарубежных источников литературы, в которых отмечается, что именно они чаще всего встречаются у пациентов с тромбофилиями [1, 2]. Од-

нако исследование мутаций данных генов у больных ХМПЗ с тромбозом в анамнезе ранее не проводилось.

Результаты. Среди тромботических осложнений у пациентов с ИП преобладали тромботические эпизоды, характерные для артериальных сосудов: острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и микроинсульты у 5 (10 %) пациентов, инфаркт миокарда — у 9 (18 %). Значительно реже у больных ИП наблюдались тромбозы глубоких вен ($n = 2$; 4 %) и тромбозы вен сетчатки глаза ($n = 5$; 10 %). Проявления тромбофилии у пациентов с ЭТ были представлены в основном венозными формами тромбоза (тромбоз глубоких вен в 75 % случаев), а артериальный тромбоз (инфаркт миокарда) наблюдался у 25 % обследуемых. У 22 % пациентов с МФ наблюдались ОНМК, у 55,5 % — тромбозы глубоких вен, у 22,5 % — инфаркт миокарда.

В исследуемой выборке больных ХМПЗ с клиническими признаками тромбозов в анамнезе частота нормального аллеля С в положении 677 гена *MTHFR* составила 71 %, тогда как мутантного аллеля Т — 29 %. Частота нормального гомозиготного генотипа в данной выборке больных составила 48 %. Гетерозиготный генотип встречался в 46 % случаев, а частота мутантного гомозиготного генотипа достигла 6 % (мутация Val/Val). Анализ мутации A66G в гене *MTRR* у обследуемых пациентов показал, что частота нормального аллеля А составила 64 %, а мутантного аллеля G — 36 %. Нормальная гомозигота была обнаружена в 46 % образцов, мутантная гомозигота G/G — в 18 %. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля в генотипе A/G подтверждалось в 36 % случаев. Мутантный гомозиготный генотип G(455)A *FGB* фиксировался у 4 % пациентов, а гетерозиготное носительство встречалось в 14 % образцов. Частота нормального аллеля G в поло-

жени 455 составляет 89 %, мутантного варианта аллеля А — 11 %. При этом частота нормальной гомозиготы данного гена составила 82 %.

У обследуемых пациентов не обнаружено ни одной мутации в гене *F5*, а при анализе гена *F2* в 97 % случаев был выявлен нормальный аллель и только в 3 % — мутантный. Мутантный гомозиготный генотип (AA) гена *F2* встретился лишь в 2 % случаев, у 2 % пациентов выявлено гетерозиготное носительство, что абсолютно не соответствует данным мировой литературы, описывающим мутационный статус генов тромбофилии.

В связи с тем, что тромбофилический статус может быть обусловлен влиянием нескольких полиморфных генов, было целесообразно выяснить наличие сочетания аллельных вариантов изучаемых генов у обследуемых пациентов (табл. 1). Результаты показали, что сочетание аллельных вариантов по двум генам отмечалось у 29 пациентов с ХМПЗ, что составило 58 %. Сочетание по трем генам одновременно наблюдалось в 8 % случаев.

Чаще всего в исследуемых комбинациях аллельных вариантов принимали участие следующие гены: *MTRR* (50 %), *MTHFR* (42 %), *FGB* (26 %) и *MTR* (12 %). Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие тромбофилического статуса у больных ХМПЗ обусловлено влиянием аллельных вариантов ряда генов. В связи с вышесказанным тестирование с целью выявить наследственную детерминанту риска развития тромбозов у больных ХМПЗ должно проводиться на основе панели, включающей в т. ч. полиморфизмы *MTRR* (A66G), *MTHFR* (C677T) и *FGB* (G455A).

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что лишь 6 (12 %) из 50 пациентов не имели никаких изменений в изучаемых генах тромбофилии, тогда как у 88 % пациентов был тот или иной вариант носительства мутации, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечения наследственного генетического фактора в развитие и течение эпизодов тромбоза у больных

Таблица 1. Сочетание аллельных вариантов исследуемых генов, встречающихся у пациентов с ХМПЗ и тромбозами (n = 50)

Обнаруженные сочетания	Пациенты с вариантным сочетанием генотипов	
	абс.	%
<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i>	5	10
<i>MTRR</i> + <i>F2</i>	1	2
<i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	5	10
<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i>	12	24
<i>FGB</i> + <i>F7</i>	2	4
<i>FGB</i> + <i>MTRR</i>	4	8
<i>MTHFR</i> + <i>F7</i> + <i>MTRR</i>	1	2
<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>FGB</i>	1	2
<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i> + <i>F7</i>	1	2
<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	1	2

ХМПЗ. Вклад этих прогностически значимых маркеров тромбофилии в совершенствование диагностики заболевания заключается в возможности идентификации пациентов с повышенным риском развития тромбозов. Это позволяет проводить более раннюю и точную диагностику тромбофилии и принимать необходимые меры по предотвращению тромботических осложнений.

Ключевые слова: тромбофилия, генетическое исследование, миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2018;59(4):31–56.
2. Butt C, Zheng H, Randell E, et al. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction. Blood. 2021;102(4):1558–9. doi: 10.1182/blood-2002-09-2888.

Изучение патогенеза тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов

Е.С. Петрова, Г.А. Дудина*, Ч.К. Мабудзаде

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 11123

* Контакты: Галина Анатольевна Дудина, dudina_gal@mail.ru

A Study of Thrombocytopenia Pathogenesis in HIV-Positive Patients

E.S. Petrova, G.A. Dudina*, Ch.K. Mabudzade

AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 11123

* Correspondence: Galina Anatolevna Dudina, dudina_gal@mail.ru

Введение. В настоящее время тромбоциты признаются активными участниками противовирусного иммунного ответа. Патогенез тромбоцитопении при вирусных заболеваниях многогранен: агглютинация, инфицирование гемопоэтических клеток, секвестрация и внутрисосудистое разрушение, а также снижение уровня тромбопоэтина и образования аутоантител к тромбоцитам. Согласно литературным данным, число тромбоцитов у большинства пациентов восстанавливается при снижении вирусной нагрузки и восстановлении уровня лимфоцитов CD4+.

Цель. Определение зависимости количества тромбоцитов от уровня лимфоцитов CD4+ и вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проанализированы данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов (медиана возраста 33 года) с тромбоцитопенией ($< 100 \times 10^3/\text{мкл}$). Определяли количество тромбоцитов в гемограмме с подсчетом по Фонио, уровень лимфоцитов CD4+, вирусную нагрузку. Все пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ).

Результаты. По состоянию иммунного статуса пациенты были распределены в 4 группы: 12 (17 %) человек были отнесены к группе с количеством клеток CD4+ до 50/мкл, 32 (47 %) — к группе с диапазоном клеток 100–300/мкл, 13 (19 %) — с 300–700/мкл и 11 (16 %) — более 700/мкл. Средний уровень вирусной нагрузки в первой группе составил $11\,000 \times 10^3$ копий, во второй — 1500×10^3 копий, в третьей — 870 копий, в четвертой — 63 копии. Число пациентов с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^3/\text{мкл}$ и наличием геморрагического синдрома разной степени тяжести было следующим: 1-я группа — 4 (33 %) пациента, 2-я группа — 12

(37,5 %), 3-я группа — 4 (30 %), 4-я группа — 6 (54 %). Интенсивность геморрагического синдрома не коррелировала полностью с уровнем тромбоцитов. Так, геморрагический синдром тяжелой формы был зарегистрирован у 6 пациентов при уровне тромбоцитов более $30 \times 10^3/\text{мкл}$. Таким образом, связи тяжести тромбоцитопении и геморрагического синдрома с уровнем лимфоцитов CD4+ и вирусной нагрузкой не выявлено.

Заключение. Иммунная тромбоцитопения — диагноз исключения вирусных заболеваний. Лечение тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время остается не до конца решенной проблемой. Согласно клиническим рекомендациям, терапию тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции необходимо проводить противовирусными препаратами (назначением АРТ). При тромбоцитопении ($< 20 \times 10^3/\text{мкл}$) либо геморрагическом синдроме пациента следует госпитализировать для переливания тромбоконцентрата. Стандартное лечение иммунной тромбоцитопении либо нежелательно (кортикостероидная терапия, спленэктомия) ввиду выраженного иммуносупрессивного действия, либо не зарегистрировано (агонисты тромбопоэтиновых рецепторов). Однако остается определенное число ВИЧ-положительных пациентов в ремиссии заболевания с сохраняющейся либо прогрессирующей тромбоцитопенией. Генез тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения. Необходимы исследования с целью определить алгоритм терапии тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции с уточнением возможности применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тромбоциты, лимфоциты CD4+, вирусная нагрузка.

Приобретенная гемофилия А: трудности диагностики и лечения

Е.А. Дмитриева, Я.А. Носков, А.С. Поляков*

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

* **Контакты:** Екатерина Александровна Дмитриева, smolkina98@list.ru

Acquired Hemophilia A: Challenges in Diagnosis and Treatment

E.A. Dmitrieva, Ya.A. Noskov, A.S. Polyakov*

SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

* **Correspondence:** Ekaterina Aleksandrovna Dmitrieva, smolkina98@list.ru

Введение. Приобретенная гемофилия А — редкое аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежит выработка аутоантител к фактору VIII (FVIII) свертывания крови, характеризуется возникновением спонтанной кровоточивости при отсутствии кровотечений в семейном или личном анамнезе [1]. Заболевание может быть заподозрено при изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при скрининговом коагулологическом исследовании, значительном снижении активности FVIII и выявлении ингибитора FVIII [2].

Достоверных сведений о заболеваемости в мире и России нет. По данным Европейского реестра приобретенной гемофилии (EACH2), в котором проанализирован 501 случай за период с 2003 по 2009 г., средний возраст дебюта составляет 74 года. Частота у мужчин и женщин практически одинакова, при исключении случаев, связанных с беременностью, и женщин старше 65 лет (поскольку женщины имеют более высокую продолжительность жизни).

Из ассоциированных состояний, возможно связанных с выработкой антител против FVIII, наиболее часто диагностируются злокачественные новообразования любого типа (11,8 %), аутоиммунные заболевания (13,4 %), роды (8,4 %), инфекции (3,8 %), кожные заболевания (1,4 %), лекарственное лечение (3,4 %), прочие причины (11,6 %). В 50 % случаев причина, послужившая выработке ингибитора, остается неизвестной [1].

Цель. Проанализировать существующие подходы к диагностике и лечению приобретенной гемофилии А. Оценить их эффективность на примере клинического наблюдения.

Материалы и методы. Проведен анализ данных литературных источников, описано клиническое наблюдение приобретенной гемофилии А.

Результаты. При изучении информации выяснилось, что в отечественной учебной и методической литературе данные о приобретенной гемофилии практически отсутствуют. Не упоминается заболевание и в актуальных стандартах и клинических рекомендациях, а в периодических изданиях описываются только отдельные клинические наблюдения. Все это служит одной из причин недостаточной подготовленности практикующих врачей к оказанию помощи таким пациентам.

Наиболее систематизированные сведения по заболеванию представлены в международных рекомендациях по диагностике и лечению приобретенной гемофилии А (последняя публикация в июле 2020 г.) [2]. Терапия проводится по двум направлениям: компенсация нарушенных функций гемостаза (заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови, препаратами шунтирующего действия, такими как антиингиби-

торный коагулянтный комплекс, активированный эптаког α , в т. ч. таргетными препаратами, такими как эмицизумаб) и элиминация ингибитора (иммуносупрессивная терапия).

В настоящее время у пациентов с активностью FVIII > 1 % и ингибитором < 20 ВЕ/мл рекомендуется в первой линии терапии использовать глюкокортикостероиды в течение 3–4 нед. При неэффективности проводимой терапии добавить ритуксимаб или циклофосфамид в качестве препаратов второй линии. У пациентов с активностью FVIII < 1 % и ингибитором > 20 ВЕ/мл рекомендуется в первой линии применять глюкокортикостероиды в течение 3–4 нед. совместно с ритуксимабом либо циклофосфамидом, во второй линии использовать также ритуксимаб либо циклофосфамид (в зависимости от того, какой препарат применялся ранее). Важно знать, что у пациентов, не получавших иммуносупрессивной терапии, наблюдались спонтанные ремиссии, но этот исход непредсказуем. Кроме того, стоит отметить, что в реестре EACH2 единственным параметром, который отличал пациентов, ответивших на лечение, от тех, кто не ответил, была задержка в начале лечения [2].

Для пациентов с врожденной гемофилией, как и для пациентов с приобретенной формой, характерно изолированное увеличение АЧТВ, снижение активности FVIII, выявление ингибитора FVIII (при проводимой ранее заместительной терапии плазменными факторами). Однако для врожденной гемофилии типичен отягощенный семейный анамнез, болеют преимущественно мужчины, важной особенностью является коррекция при выполнении теста смешивания, что отсутствует при приобретенной форме [3].

Клиническое наблюдение. Пациент Г., 43 года, поступил в клинику факультетской терапии ВМедА им. С.М. Кирова 3 октября 2023 г., более чем через 3 мес. после возникновения первых проявлений патологической кровоточивости. Известно, что в середине мая 2023 г. перенес ОРВИ, лечился самостоятельно. Через 2 нед. после появления респираторных симптомов отметил резкую боль и припухлость в области правого коленного сустава. Терапевтом диагностирован «деформирующий артроз», назначена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (без эффекта).

20 июня вакцинирован по специальным показаниям одновременно от вируса гепатита А, дифтерии, столбняка, брюшного тифа и кори. Спустя несколько дней после вакцинации отметил появление боли в голеностопных суставах, ограничивающей движение, постоянное повышение температуры тела до 37,3–37,5 °С. Спустя еще несколько дней появились резкая боль, ощущение распирания в мышцах правой голени (по заднемедиальной поверхности). 29.06.2023 г. был госпитализирован в хирургическое отделение (г. Волгоград) с подозрением на тромбоз глубоких вен правой голени.

При обследовании в стационаре в коагулограмме отмечалось изолированное увеличение АЧТВ до 72 с. Дополнительно исследована активность фактора Виллебранда, составившая 239,4 % (норма 50–160 %), и активность FVIII (< 2 %, норма 50–150 %). 29.08.2023 г. проведена телемедицинская консультация со специалистами ВМедА им. С.М. Кирова, заподозрена приобретенная гемофилия А, рекомендовано продолжить обследование и лечение в специализированном гематологическом стационаре.

3.10.2023 г., спустя почти месяц после консультации, пациент переведен в клинику факультетской терапии ВМедА. При поступлении отмечались признаки артроза мелких и крупных суставов, на правом предплечье и левой голени отцветающие массивные гематомы до 10 см в диаметре. Из опроса известно, что семейный и личный анамнез пациента по кровоточивости не отягощен. В коагулограмме: изолированное увеличение АЧТВ > 240 с, FVIII — 1,6 %, ингибитор FVIII — 230 ВЕ/мл. На серии КТ-снимков выявлено увеличение объема правой подвздошной мышцы с наличием инкапсулированного компонента в ее структуре, что, более вероятно, соответствовало лизирующейся гематоме. Таким образом, подтвержден диагноз приобретенной гемофилии А.

В нашем случае пациент, согласно ранее упомянутым Международным рекомендациям по диагностике и лечению приобретенной гемофилии А, попадет во вторую группу (FVIII < 1 %, ингибитор > 20 ВЕ/ml). На следующий день после госпитализации пациенту начата пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в 1, 2 и 3-й дни с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг, а также ритуксимаб 375 мг/м² в 3, 10, 17 и 24-й дни. Однако желаемого ответа на терапию не получено: АЧТВ (30.10.23) 57,8 с, активность FVIII 1,5 %. В связи с этим с 3.11.2023 г. пациент переведен на терапию второй линии: преднизолон в комбинации с циклофосфамидом 1000 мг 1 раз в неделю дважды и далее по 200 мг/сут внутрь до достижения насыщающей дозы 5 г.

За время наблюдения отмечались жалобы на появление новых гематом в области правого плеча, нижней части спины, увеличение в объеме и боль в коленном суставе, алую кровь в стуле. По жизненным показаниям проводились переливания свежезамороженной плазмы. При этом в коагулограммах от 06.11 и 07.11.2023 г. АЧТВ составляло 36,6 и 42,2 с соответственно. При даль-

нейшем наблюдении симптомов кровоточивости не было.

В контрольной коагулограмме во ВМедА им. С.М. Кирова (13.11.23): АЧТВ — 35,8 с, FVIII — 9 %. В этот же день образец плазмы пациента отправлен в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, где получены следующие результаты: АЧТВ — 83,3 с, FVIII — 0,2 %, ингибитор FVIII — 19 ВЕ/мл. В данной ситуации стоит учитывать, что транспортировка образцов осуществлялась в замороженном виде в другой город в течение нескольких суток, поэтому результаты исследований не коррелируют между собой.

По данным от 30.11.2023 г.: активность FVIII — 32,4 %, активность ингибитора FVIII не выявлена. Признаков кровоточивости нет. Пациент продолжает находиться под наблюдением медицинской службы.

Выводы:

- Низкая осведомленность специалистов различного профиля о данном заболевании приводит к затруднению и увеличению времени до постановки диагноза, а следовательно, к задержке начала лечения.
- Отсутствие препаратов для гемостатической терапии и их высокая стоимость также приводят к сложностям оказания медицинской помощи данной категории пациентов.
- Для пациентов с приобретенной гемофилией характерно спонтанное возникновение кровоточивости, не коррелирующее с лабораторными показателями.

Ключевые слова: приобретенная гемофилия А, коагулограмма, АЧТВ, фактор свертывания крови VIII, ингибитор фактора свертывания крови VIII, кровоточивость, гемостатическая терапия, иммуносупрессивная терапия, препараты шунтирующего действия, таргетные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):622–31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
2. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791–801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771.
3. Суренков А.А., Орел Е.Б., Зозуля Н.И. и др. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии — приобретенной гемофилии. *Гематология и трансфузиология.* 2022;67(4):535–50. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550.

Болезнь Хагемана — редкая коагулопатия в практике гематолога (клиническое наблюдение)

С.А. Кардовская^{1,*}, М.А. Мингалимов¹, Ю.Ю. Поляков¹, Д.С. Лебедев², Е.Н. Мисюрина^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

² ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

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

* **Контакты:** Сабина Александровна Кардовская, sabinakardovskaya@gmail.com

Hageman's Disease as a Rare Coagulopathy in Hematological Practice: A Case Report

S.A. Kardovskaya^{1,*}, M.A. Mingalimov¹, Yu.Yu. Polyakov¹, D.S. Lebedev², E.N. Misyurina^{1,3}

¹ IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

² AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123098

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

* **Correspondence:** Sabina Aleksandrovna Kardovskaya, sabinakardovskaya@gmail.com

Введение. Болезнь Хагемана — редкая наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом XII фактора свертывания и зачастую имеющая в основе аутомно-рецессивный тип наследования. Особенностью данной болезни является ее бессимптомное или малосимптомное клиническое течение [1]. Согласно современным эпидемиологическим данным, частота болезни Хагемана составляет 1:1 000 000 населения [2]. Еще одним немаловажным отличием данной патологии является склонность пациентов к развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений, несмотря на признаки гипокоагуляционного синдрома при исследовании стандартной коагулограммы [3, 4].

Цель. Описать клиническое наблюдение пациентки с болезнью Хагемана в условиях амбулаторной практики.

Клиническое наблюдение. Пациентка С., 25 лет, направлена терапевтом на прием к гематологу. В ходе диспансеризации выявлено увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при отсутствии других изменений в показателях стандартной коагулограммы. Активных жалоб, в т. ч. геморрагического характера, не предъявляет. Из анамнеза известно, что пациентке никогда не проводились оперативные вмешательства, анамнез пациентки и родственников первой линии не был отягощен ни тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, ни эпизодами кровотечений, беременностей в анамнезе у пациентки также не было, антикоагулянтных препаратов, в т. ч. антагонистов витамина К, не принимала. Показатели АЧТВ были неоднократно перепроверены в различных лабораториях с целью исключить ошибки на преаналитическом этапе.

В ходе дообследования в клиническом анализе крови отклонений не выявлено, уровень тромбоцитов — $337 \times 10^9/\text{л}$. В расширенной коагулограмме определялись следующие показатели: АЧТВ — 98,4 с (норма 25,4–36,9 с), протромбиновое время — 11,4 с (норма 10–13,2 с), протромбин по Квику — 100 % (норма 80–133 %), фибриноген — 3,5 г/л (норма 2–4 г/л), тромбиновое время — 12,6 с; концентрация естественных антикоагулянтов (уровень белков С и S, антитромбина III) сохранялась в пределах нормальных значений; агрегационная способность тромбоцитов с индукторами, в т. ч. с ристомицином, не нарушена; уровень фактора фон Виллебранда в пределах нормальных значений; циркулирующий волчаночный антикоагулянт — отрицательный. В ходе дальнейшей дифференциальной диагностики пациентке проведен тест смешивания по АЧТВ, по результатам которого была выявлена нормализация показателя, что исключало наличие ингибиторной формы дефицита факторов свертывания. Несмотря на широко известный факт о том, что гемофилии А и В чаще встречаются у мужчин, было проведено исследование концентрации факторов VIII, IX, XI, XII, по результатам которого выявлено снижение уровня фактора XII до 16,3 % при незначительном повышении концентрации IX и XI факторов (табл. 1). При генетическом исследовании обнаружена гомозиготная мутация в гене *FXII* (C46T; C>T).

Пациентка продолжает наблюдаться у гематолога. С учетом выявленной болезни пациентке даны рекомендации не использовать препараты из группы ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота). При необходимости хирургического вмешательства пациентке показана трансфузионная подготовка в виде переливания одногруппной

свежезамороженной плазмы из расчета 10 мл на 1 кг массы тела за 30 мин до операции.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностического поиска и необходимость тщательного дообследования пациентов с изолированным увеличением АЧТВ при стандартном коагулологическом исследовании. Ввиду отсутствия у пациентов с описанной патологией яркой клинической картины всестороннее обследование системы гемостаза и выявление причин изолированного увеличения показателя внутреннего пути свертывания позволят определить истинную распространенность болезни Хагемана в российской популяции, а также выработать алгоритм ведения данной когорты больных, чтобы предотвратить жизнеугрожающие состояния, сопряженные с дефицитом FXII.

Ключевые слова: гемостазиология, дефицит факторов свертывания, фактор XII, болезнь Хагемана, АЧТВ.

Таблица 1. Определение концентрации факторов VIII, IX, XI, XII

Показатель	Результат, %	Референсные значения, %
Фактор VIII	138,5	50–150
Фактор IX	158,6	65–150
Фактор XI	166,7	65–150
Фактор XII	16,3	50–150

ЛИТЕРАТУРА

1. Demidova E, Salomashkina V, Pshenichnikova O, et al. Factor XII deficiency: a clinical and molecular genetic study. *Int J Hematol.* 2023;5(117):678–83. doi: 10.1007/s12185-023-03535-9.
2. Mordillo C, Martinez-Marchan E, Fontcuberta J, Soria JM. Molecular analysis of multiple genetic variants in Spanish FXII-deficient families. *Haematologica.* 2007;92(11):1569–72. doi: 10.3324/haematol.11388.
3. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):700–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02423.
4. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (Homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;17(2):139–43. doi: 10.1023/B:THRO.0000037670.42776.cd.

Химиотерапия многоочаговой формы болезни Розаи—Дорфмана—Дестомбс: клиническое наблюдение

В.Г. Потапенко^{1}, Т.Л. Григорьева², А.М. Ковригина³, М.С. Селинкина², Л.О. Никольская², Ж.-Ф. Эмиль^{4,5}*

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

² ГАУЗ «Городская больница», ул. Докучаева, д. 2А, Орск, Оренбургская область, Российская Федерация, 462401

³ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

⁴ Госпиталь им. Амбруаза Паре, авеню Шарля-де-Голля, д. 9, Булонь-Бийанкур, Франция, 92100

⁵ Версальский университет Сен-Кантен-ан-Ивелин, авеню де Пари, д. 55, Версаль, Франция, 78000

* **Контакты:** Всеволод Геннадьевич Потапенко, potapenko.vsevolod@mail.ru

Chemotherapy for Multifocal Rosai-Dorfman-Destombes Disease: A Case Report

V.G. Potapenko^{1}, T.L. Grigoreva², A.M. Kovrigina³, M.S. Selinkina², L.O. Nikolskaya², J.-F. Emile^{4,5}*

¹ City Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² Municipal Hospital, 2A Dokuchaeva ul., Orsk, Orenburg Region, Russian Federation, 462401

³ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

⁴ Ambroise Pare Hospital, 9 Charles de Gaulle Avenue, Boulogne-Billancourt, France, 92100

⁵ University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 55 Avenue de Paris, Versailles, France, 78000

* **Correspondence:** Vsevolod Gennadevich Potapenko, potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Болезнь Розаи—Дорфмана—Дестомбс (БРД) — это редкий вариант нелангергансоклеточного гистиоцитоза. Терапия кладрибином может привести к стойкой ремиссии. Крупных исследований мало, и течение БРД варьирует от пациента к пациенту, поэтому описания клинических наблюдений имеют практический интерес.

Цель. Представить течение заболевания и лечение пациента с многоочаговой мультисистемной формой БРД.

Клиническое наблюдение. В январе 2021 г. у ранее здоровой женщины 34 лет появилась боль в спине. При обследовании выявлена деструкция

заднего отрезка X ребра справа и тела Th_x. В костальной плевре правого легкого обнаружены одно крупное гиперваскулярное мягкотканное образование (40–50 HU) и множественные более мелкие гиперденсные образования с четкими контурами до 10 мм. Крупное образование размером 79 × 34 × 20 мм имело неровные четкие контуры и находилось по ходу X–XI ребра с инвазией в межреберные мышцы и предпозвоночное пространство. Результаты КТ представлены на рис 1.

Проведена резекция мягких тканей грудной стенки, задних отрезков IX, X и XI ребер с экзартикуляцией головок, плоскостная резекция тела Th_x и 10-го корешка справа с пластикой грудной стенки местными тканями.

При гистологическом исследовании биоптата выявлен выраженный фиброз и массивный клеточный инфильтрат. Выполнено иммуногистохимическое исследование и панельное секвенирование 69 генов ДНК, кодирующих MAPK, а также мутаций, описанных при гистиоцитозах и миелоидных опухолях: отклонений не выявлено. Диагностирована БРД с мутацией с.607G>A, p.(Glu203Lys) в гене *MAP2K1*.

После хирургического лечения боль в спине разрешилась, рост опухоли продолжался. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 17.08.2021 г., выполненная через 4 мес. после операции, зафиксировала новые очаги и высокую метаболическую активность в области оперативного вмешательства (SUVmax 3,54). В просвете позвоночного канала на уровне Th_{xI}–Th_{xII}, а также в правом межпозвоночном отверстии Th_{xI}–Th_{xII} выявлено два активных очага до 12 × 7 мм с SUVmax 13,48. Кроме того, обнаружено метаболически активное объемное образование с деструкцией верхней челюсти в области альвеолярной дуги и твердого нёба. Образование размером 23 × 20 × 15 мм с SUVmax 18,72 проросло в полость носа с частичной деструкцией соушка и нижних носовых раковин (в аорте SUVmax составило 1,54, а в печени — 2,47). На твердом нёбе появилось ощущение инородного тела. Нарастала боль в спине, появились признаки миелокомпрессии. К началу ноября 2021 г. из-за слабости в ногах пациентка могла передвигаться только с опорой на ходунки.

В ноябре 2021 г. начата терапия кладрибином 5 мг/м² 5 дней подряд, 1 раз в 28 дней и золедроновой кислотой по 4 мг 1 раз в 3 мес. После 3-го цикла, через 3 мес. после начала противоопухолевого лечения, боль стала уменьшаться. После 4-го цикла опухоль в ротовой полости не определялась. Еще через 4 мес. исчезла необходимость в опоре при движении.

В апреле 2022 г. лечение кладрибином было завершено. Всего проведено 6 циклов. Терапия золедроновой кислотой в прежнем режиме продолжена до 2 лет, переносимость лечения была удовлетворительной. Из нежелательных явлений

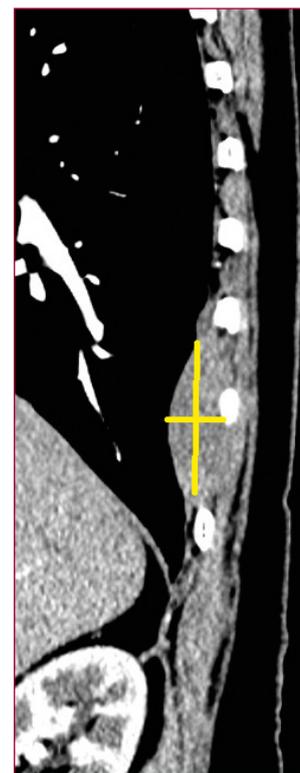


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки. Образование в плевре правого легкого отмечено желтыми линиями

отмечалась только лимфопения, которая появилась после 1-го цикла и сохранялась в течение всего периода наблюдения.

ПЭТ-КТ, выполненная в мае 2022 г., через месяц после завершения лечения, показала сохранение метаболической активности в костях лицевого черепа. Сохранялось мягкотканное образование в альвеолярных отростках верхних челюстей и полости носа с метаболическим размером 36 × 30 мм и SUVmax 14,6. Очаги неравномерной патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (SUVmax 7,6) в позвоночном канале отмечены на уровне Th_{xI}–L_I и в межпозвоночных отверстиях на уровне Th_{xI}–Th_{xII}. Однако, несмотря на это, боль устойчиво уменьшалась и общее самочувствие пациентки улучшалось. Наблюдение продолжено.

Повторная ПЭТ-КТ, выполненная в мае 2023 г., подтвердила положительную динамику. На уровне оперативного вмешательства в позвоночном канале снизилась метаболическая активность до SUVmax 2,2. Образование в области альвеолярных отростков верхних челюстей и полости носа уменьшилось до 31 × 18 мм, активность снизилась до 7,3 (SUVmax медиастинального пула крови 1,74, SUVmax печени 2,39). Пациентка свободно передвигается, водит машину и ведет привычный образ жизни. Период наблюдения — 20 мес.

Заключение. Терапия кладрибином и золедроновой кислотой у пациентки с БРД привела к стойкому ответу.

Ключевые слова: болезнь Розаи—Дорфмана—Дестомбс, кладрибин, *MAP2K1*.

Особенности патогенеза и пути коррекции анемий у пациентов с некоторыми гастроэнтерологическими патологиями

О.В. Рыбина^{1,}, В.Т. Сахин², А.В. Губкин¹, О.А. Рукавицын³*

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», ул. Будаевская, д. 2, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 129128

² ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, пос. Новый, д. 1, Красногорск, Московская область, Российская Федерация, 143420

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

* **Контакты:** Ольга Валерьевна Рыбина, Olia.fishka@yandex.ru

Pathogenetic Features and Means of Anemia Correction in Patients with Some Gastroenterological Abnormalities

O.V. Rybina^{1,}, V.T. Sakhin², A.V. Gubkin¹, O.A. Rukavitsyn³*

¹ RZhD-Medicsina Central Clinical Hospital, 2 korp. 2 Budaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 129128

² AA Vishnevskii 3 Central Military Clinical Hospital, 1 Novyi pos., Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation, 143420

³ NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gosпитalnaya pl., Moscow, Russian Federation, 105094

* **Correspondence:** Olga Valerevna Rybina, Olia.fishka@yandex.ru

Введение. Анемия — наиболее частое гематологическое осложнение у пациентов с патологией пищеварительной системы, которое ухудшает течение основного заболевания и снижает качество жизни пациента [1, 2]. При заболеваниях ЖКТ снижение концентрации гемоглобина происходит в результате влияния множества факторов, таких как кровопотеря, хроническое воспаление, диетические ограничения, воздействие лекарственных препаратов и аутоантител и т. д. На основании ведущего патогенетического механизма можно выделить железодефицитную анемию (ЖДА), анемию хронических заболеваний (АХЗ), В₁₂- и фолиеводефицитную анемию, гемолитическую и апластическую анемию. Чаще диагностируют первые две формы анемии и их сочетание [2–4].

Для коррекции анемии разработаны клинические рекомендации, выполнено несколько научных работ [2, 5–7], однако в них освещены не все заболевания ЖКТ, а акцент в лечении чаще поставлен на восстановление показателей гемоглобина в результате кровопотери и дефицита витаминов.

Цель. Изучить особенности патогенеза анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), циррозом печени и атрофическим гастритом, разработать алгоритм, который позволит повысить эффективность терапии.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2022 г. в исследование было включено 136 пациентов с гастроэнтерологической патологией, осложненной анемией с уровнем гемоглобина не менее 80 г/л. Из исследования были исключены паци-

енты, у которых были диагностированы острая либо хроническая инфекция, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, хроническая почечная недостаточность, ожирение II–III степени, декомпенсированная кардиальная патология или патология обмена веществ, женщины с гинекологическими заболеваниями, связанными с патологической кровопотерей. В зависимости от нозологии все пациенты были разделены на три группы: 1) ВЗК ($n = 49$); 2) цирроз печени ($n = 49$); 3) атрофический гастрит ($n = 39$). На основании уровня ферритина все включенные в исследование пациенты были далее разделены на три подгруппы: А) с уровнем ферритина менее 45 нг/мл — группа ЖДА ($n = 68$); В) с уровнем ферритина более 100 нг/мл — группа АХЗ ($n = 50$); С) с уровнем ферритина 45–100 нг/мл — группа АХЗ + ЖДА ($n = 18$). Пациенты с другими формами анемии и гастроэнтерологическими патологиями не вошли в исследование из-за их малого числа. Больным проводилось лечение препаратами железа перорально и парентерально, эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА) и лечение гастроэнтерологической патологии. Эффект терапии оценивался через 12–15 дней от ее начала.

Результаты. В условиях круглосуточного стационара у пациентов с циррозом печени преобладала АХЗ, с атрофическим гастритом — ЖДА; в группе ВЗК наблюдалось примерно равное распределение между ЖДА и АХЗ. Для оценки эффективности лечения выполнен сравнительный анализ показателей красного ростка кроветворения до и после его проведения. У пациентов с ВЗК,

осложненной ЖДА, прирост гемоглобина наблюдался только после введения парентеральных препаратов железа ($p = 0,041$), а осложненной АХЗ — после введения ЭСА ($p = 0,038$). При ЖДА, развившейся на фоне цирроза печени, эффект от лечения отмечался при введении как пероральных, так и парентеральных препаратов железа, однако он был отсроченным. У больных АХЗ на фоне цирроза печени прирост показателей эритропоэза зафиксирован при введении ЭСА ($p = 0,032$). У пациентов с атрофическим гастритом, осложненным АХЗ и АХЗ + ЖДА, эффект от лечения не оценивался ввиду малочисленности когорты. В группе ЖДА на фоне атрофического гастрита повышение гемоглобина происходило после введения как пероральных ($p = 0,032$), так и парентеральных ($p = 0,001$) препаратов железа, однако после применения последних также наблюдался прирост эритроцитарных индексов и эритроцитов, что делает эту форму препаратов железа более предпочтительной.

Заключение. Введение парентеральных препаратов железа для коррекции ЖДА целесообразно у пациентов с ВЗК и атрофическим гастритом. Терапия пероральными препаратами железа предпочтительна у пациентов с циррозом печени, а также с атрофическим гастритом при невозможности применения парентеральных форм железа. Для коррекции АХЗ лучше применять ЭСА независимо от характера гастроэнтерологической патологии. Для выработки и окончательного

утверждения алгоритма лечения необходимо дальнейшее изучение патогенеза анемии, наблюдение за пациентами (в частности, на фоне терапии ЭСА) и внедрение в клиническую практику новых препаратов, позволяющих максимально эффективно восстановить уровень гемоглобина.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, гастроэнтерологическая патология, воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, атрофический гастрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tomasevic R, Gluvic Z, Mijac D, et al. Anemia as a Problem: GEN Approach. *Dig Dis.* 2022;40(2):133–41. doi: 10.1159/000516480.
2. Крюков Е.В., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. и др. В кн.: Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всей специальности. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 144–226.
3. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(4):405–13. doi: 10.20524/aog.2017.0152.
4. Muckea V, Muckea MM, Raineb T, Bettenworthc D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):15–22. doi: 10.20524/aog.2016.0083.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
6. Ko CW, Siddique SM, Patel A. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1085–94. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
7. Стуклов Н.И., Митченкова А.А. Анемия и дефицит железа. Глобальные проблемы и алгоритмы решений. *Терапия.* 2018;6:147–56. doi: 10.18565/therapy.2018.6.147-156.

Наследственный сфероцитоз, связанный с парвовирусной инфекцией: клиническое наблюдение

*К.В. Румянцева**, *О.Р. Петрова*

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

* **Контакты:** Карина Вадимовна Румянцева, rumyanceva.karina@list.ru

Parvovirus-Associated Inherited Spherocytosis: A Case Report

*K.V. Rumyantseva**, *O.R. Petrova*

SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

* **Correspondence:** Karina Vadimovna Rumyantseva, rumyanceva.karina@list.ru

Введение. Наследственный сфероцитоз — гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов [1].

Течение заболевания варьирует по клиническим проявлениям от бессимптомного до тяжелого с гемолитическим кризом. Обычно имеется отягощенный семейный анамнез, типичная клиниче-

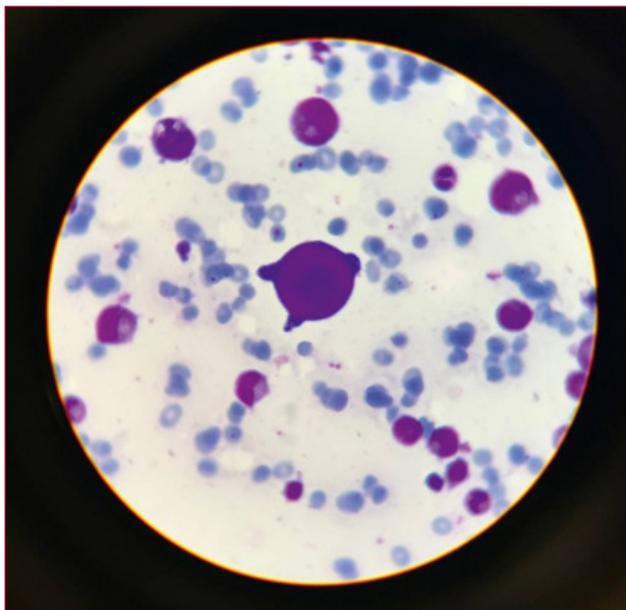


Рис. 1. Гигантский проэритробласт с отчетливыми ядрышками

ская и лабораторная картина, поэтому диагноз может быть поставлен часто достаточно легко, без дополнительных лабораторных исследований. В большинстве случаев заболевание диагностируется у детей и подростков, но возможно в зрелом и старческом возрасте, т. к. наследственный сфероцитоз не всегда рассматривается как причина образования камней в желчном пузыре и спленомегалии.

Цель. Освещение проблемы диагностики наследственного сфероцитоза. Ввиду редкой встречаемости заболевания в популяции по сравнению с другими анемиями пациенты могут долго иметь неверный диагноз.

Материалы и методы. В работе приводится клиническое наблюдение тяжелого течения наследственного сфероцитоза, впервые диагностированного у молодого пациента и осложненного апластическим кризом [2].

Клиническое наблюдение. Пациент Р., 19 лет, поступил в клинику факультетской терапии ВМедА в феврале 2023 г. Считает себя больным с января 2023 г., когда заболел ОРВИ. В анализах крови: нормохромная нормоцитарная анемия тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л, MCV 98,5 фл, MCH 32,9 пг), гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина (общий билирубин 113,74 мкмоль/л, прямой билирубин 16,14 мкмоль/л), повышение лактатдегидрогеназы (715 МЕ/л). По данным УЗИ имеются множественные конкременты в желчном пузыре, спленомегалия (селезенка 160 см²). Поставлен диагноз: гемолитическая анемия тяжелой степени, неуточненной этио-

логии. Гемолитический криз. Госпитализирован в гематологическое отделение ГКБ. В анализах крови: снижение концентрации гемоглобина до 32 г/л, ретикулоцитопения (1 ‰), все остальные показатели без динамики. В миелограмме: увеличение количества бластных клеток (3,2 ‰), гипоплазия эритроидного ряда (3,1 ‰). Кривая Прайс-Джонса смещена влево, преобладают микроцитарные формы. Перед выпиской выполнена повторная миелограмма: эритроидный ряд расширен до 28,8 ‰, бластные клетки отсутствуют. За время лечения в стационаре проводились гемотрансфузии в объеме 1970 мл. Достигнуто увеличение гемоглобина до 91 г/л, уменьшение проявлений анемического синдрома. В начале февраля переведен в клинику факультетской терапии ВМедА с диагнозом: гемолитическая анемия тяжелой степени, впервые возникшая, неуточненного генеза.

При поступлении в ходе тщательного расспроса пациента обнаружено, что у него и его отца на протяжении всей жизни имелись такие симптомы, как периодическое потемнение мочи, желтушность кожных покровов, иктеричность склер. За время нахождения в стационаре в течение почти 2 мес. картина крови почти не менялась: сохранялась нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести, появились ретикулоцитоз (максимально до 70 ‰), скачки уровня общего билирубина от 30 до 130 мкмоль/л. Заведующая лабораторией пересмотрела данные миелограммы, выполненной ранее. В миелограмме большое количество гигантских проэритробластов с отчетливыми ядрышками, которые ошибочно были приняты за недифференцированные бластные клетки врачами-морфологами в другой больнице (рис. 1). Перечисленные изменения натолкнули на мысль об инфицировании парвовирусом, что было подтверждено лабораторно (обнаружены антитела IgG, IgM к парвовирусу B19, ДНК парвовируса). В рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями крови выполнены исследования: прямой антиглобулиновый тест (отрицательный), иммунофенотипирование пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон не выявлен), определение витаминов B₁₂, B₉ (обнаружен дефицит фолиевой кислоты), электрофорез фракций гемоглобина (без патологии). Специфический тест на связывание ЭМА показал сниженную интенсивность флуоресценции, что позволяло думать о наличии дефекта либо дисфункции белкового компонента цитоскелета эритроцитов (наследственного сфероцитоза).

С учетом выполненного обследования поставлен окончательный диагноз: наследственный сфероцитоз, тяжелое течение. Апластический криз, ассоциированный с парвовирусной инфекцией.

С целью определить тактику лечения проведен консилиум, по результатам которого в соответ-

ствии с клиническими рекомендациями показано выполнение спленэктомии. Поскольку желчнокаменная болезнь протекала бессимптомно, от проведения холецистэктомии было принято воздержаться.

Заключение. В результате проделанной работы можно сделать несколько выводов.

1. Наследственный сфероцитоз в большинстве случаев протекает в легкой и средне-тяжелой формах.
2. При инфицировании парвовирусной инфекцией у пациента с наследственным сфероцитозом может развиваться тяжелый апластический криз [3].

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, гемолитическая анемия, парвовирусная инфекция, анемия, апластический криз, микросфероциты, спленомегалия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Е.А., Снежко И.В., Нагорная Г.Ю., Шатохин Ю.В. Клиническое наблюдение наследственного сфероцитоза у пожилого пациента. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):100–3.
2. Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Черныш Н.Ю., Гайковая Л.Б. Клинико-лабораторный профиль наследственного сфероцитоза. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019;11(1):65–70.
3. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Национальное общество детских гематологов, онкологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. М., 2015. С.3–5.

Особенности мышления, памяти и внимания у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию

И.А. Сидоренко^{1,}, О.Б. Боровая¹, Л.Д. Фирсова², Г.А. Дудина², Н.В. Кремнева², М.Г. Ивашкина^{1,2}*

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

* **Контакты:** Илья Андреевич Сидоренко, 79853815638@yandex.ru

Characteristic Features of Thinking, Memory, and Attention in Chemotherapy-Receiving Oncohematological Patients

I.A. Sidorenko^{1,}, O.B. Borovaya¹, L.D. Firsova², G.A. Dudina², N.V. Kremneva², M.G. Ivashkina^{1,2}*

¹ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

² AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123

* **Correspondence:** Ilya Andreevich Sidorenko, 79853815638@yandex.ru

Введение. В настоящее время проблема когнитивных функций у пациентов с онкологическими заболеваниями весьма актуальна, о чем свидетельствует целый ряд научных работ, в основном зарубежных [1–6]. Однако, несмотря на активную публикацию исследований по данному вопросу, их до сих пор по-прежнему сравнительно меньше, чем по изучению особенностей эмоционально-личностной сферы у онкологических больных [1, 2, 7]. К сожалению, подобных психологических исследований у пациентов с онкогематологическими заболеваниями еще меньше. Вероятно, это может быть связано с тяжелым физическим состоянием больных и трудностью проведения полноценного нейропсихологического обследования.

Частота злокачественных новообразований в России за 2020 г. достигла 591 400 случаев, из них онкогематологических — 5,7 %, и с каждым годом смертность от этих заболеваний растет. Многие научные исследования, в которых изучаются ког-

нитивные особенности у онкологических больных, подтверждают нарушения когнитивных функций разной степени выраженности, которая зависит от объема противоопухолевой терапии [2, 5, 6].

Цель. Изучить особенности мышления, памяти и внимания у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. В настоящем исследовании испытуемым проводились нейропсихологические пробы. Для диагностики слухоречевой памяти использовалась методика А.Р. Лурии «10 слов», а также пересказ басни Л.Н. Толстого «Лев, осел и лисица». Для диагностики зрительной памяти использовалась методика «5 трудновербализуемых фигур». При оценке внимания применялись таблицы Шульте. Для анализа мышления использовались арифметические задачи из классического альбома А.Р. Лурии (для оценки дискурсивного мышления), методика «4-й лишний» (для оценки

таких свойств мышления, как анализ, синтез, процессы обобщения), а также текст басни Л.Н. Толстого «Лев, осел и лисица». Было выделено две группы: первая включала 13 пациентов, получавших поддерживающую химиотерапию; вторая ($n = 8$) — интенсивное противоопухолевое лечение. Результаты в группах сравнивали с помощью методов описательной статистики, а также сравнительной статистики: U -критерия Манна—Уитни, коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена.

Результаты. Средние показатели в двух группах составляют 52,49 и 49,06 с соответственно в зависимости от объема проводимого противоопухолевого лечения. Вработываемость и психическая устойчивость стремятся к единице. Зрительная память сохранна. Наблюдаются выраженные нарушения слухоречевой памяти у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию. Установлены нарушения дискурсивного и абстрактно-логического мышления, а также снижение уровня обобщения; данные расстройства характерны для обеих групп, однако сильнее проявляются у пациентов, получающих агрессивное противоопухолевое лечение.

Результаты статистического сравнения показывают наличие статистически значимых различий в пересказе текста и работе аналитико-синтетического мышления. Отмечаются также статистически значимые тенденции по другим критериям.

Заключение. В результате проделанной работы можно сделать несколько выводов.

1. Выявлено общее снижение выделенных показателей мышления, памяти и внимания у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию; показатели внимания одинаково снижены в обеих группах;

зрительная память сохранна; нарушения слухоречевой памяти, дискурсивного, абстрактно-логического и аналитико-синтетического мышления, а также снижение уровня обобщений более выражены у пациентов, получающих интенсивное противоопухолевое лечение.

2. Статистически значимые различия отмечаются в слухоречевой памяти, абстрактно-логическом и аналитико-синтетическом мышлении; помимо этого наблюдаются статистически значимые тенденции по другим критериям.

Ключевые слова: мышление, память, внимание, когнитивные функции, нейропсихология, онкология, онкогематология.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожемякин М.В., Мерц А.В. Проблема когнитивного дефицита у больных раком молочной железы. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Филология, педагогика, психология. 2022;2:86–93.
2. Попова Т.Н., Кузеванова Е.А. Когнитивные функции у больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе лечения и в отдаленном периоде. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;1–2:13–6.
3. Correa DD, Hess LM. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(3):404–9. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.11.005.
4. Gates P, Krishnasamy M, Wilson C, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with newly diagnosed aggressive lymphoma undergoing standard chemotherapy: a longitudinal feasibility study. *Support Care Cancer.* 2022;30(9):7731–43. doi: 10.1007/s00520-022-07153-9.
5. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, et al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol.* 2001;51(2):159–65. doi: 10.1023/a:1010635229762.
6. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):703–8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70294-1.
7. Петрова Н.Н., Белозер А.С. Когнитивные нарушения у больных раком яичника (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018;13(3):291–300. doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.306.

Смысло-жизненные ориентации и жизнестойкость у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию

А.П. Антошина^{1,*}, Л.Д. Фирсова², Г.А. Дудина², Н.В. Кремнева², М.Г. Ивашкина^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

* **Контакты:** Анастасия Павловна Антошина, anasta.antoshina@yandex.ru

Life-Purpose Orientations and Resiliency in Chemotherapy-Receiving Oncohematological Patients

A.P. Antoshina^{1,*}, L.D. Firsova², G.A. Dudina², N.V. Kremneva², M.G. Ivashkina^{1,2}

¹ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

² AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123

* **Correspondence:** Anastasiya Pavlovna Antoshina, anasta.antoshina@yandex.ru

Введение. К настоящему времени в России онкологическими заболеваниями страдает 4 млн человек. Ежегодно выявляется около 600 000 новых случаев, что представляется опасной тенденцией. Заболевания системы крови составляют 8 % всех злокачественных новообразований и занимают 6-е место среди причин смерти от рака в России. Изучение смысложизненных ориентаций, а также жизнестойкости является важным направлением для понимания психологических механизмов, лежащих в основе адаптации онкологических пациентов к своему состоянию. Именно эти компоненты определяют отношение пациентов к болезни и жизни в целом. Высокие показатели жизнестойкости и смысложизненных ориентаций связаны с лучшим приспособлением к болезни, готовностью пациента эффективно участвовать в процессе лечения и восстановления, а также более позитивным восприятием жизни.

Цель. Выявить взаимосвязь смысложизненных ориентаций и жизнестойкости у пациентов с онкогематологическими заболеваниями с протоколом лечения.

Материалы и методы. Использовались следующие методики. Тест «смысложизненные ориентации» [1–3], применяется для измерения показателей смысложизненных ориентаций: целей в жизни, уровня удовлетворенности самореализацией личности, осмысленности и насыщенности жизни, локуса контроля. Тест жизнестойкости (С. Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева), используется для измерения показателей жизнестойкости: вовлеченности, контроля, принятия риска.

Результаты. Показатели субшкал жизнестойкости выше у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию, в сравнении с теми, кто находится на более щадящем лечении, а также с нормативами, приведенными Д.А. Леонтьевым. Значимые различия между двумя группами обнаруживаются по шкалам «контроль», «принятие риска» и по

общей шкале «жизнестойкость» (*U*-критерий Манна—Уитни; $p \leq 0,05$). Таким образом, пациенты, страдающие острыми формами лейкоза и получающие интенсивную химиотерапию, по сравнению с находящимися на более щадящем лечении характеризуются большей готовностью к действию в условиях неопределенности, им в большей степени присуще убеждение о возможности контролировать события, происходящие в их жизни.

Показатели субшкал смысложизненных ориентаций также выше у пациентов, получающих более агрессивное лечение. Статистически значимые различия между группами обнаружены по шкалам «результативность жизни», «локус контроля — я», «локус контроля — жизнь», а также по общей шкале «осмысленность жизни» (*U*-критерий Манна—Уитни; $p \leq 0,05$). Пациенты, получающие интенсивную противоопухолевую терапию, в большей мере оценивают прожитую часть жизни как осмысленную и плодотворную, испытывая значительную удовлетворенность самореализацией; им в большей степени присущ интернальный локус контроля.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что в условиях острого заболевания, агрессивного лечения, а также неясного прогноза человек более активно включается в вопросы экзистенциальной переработки, осмысления жизни, пересмотра ценностей; он в большей мере способен выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю устойчивость.

Ключевые слова: смысложизненные ориентации, жизнестойкость, опухолевое заболевание, химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. 3-е изд., доп. М.: Смысл, 2007.
2. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006. С. 63.
3. Леонтьев Д.А. Тест смысложизненных ориентаций (СЖО). 2-е изд. М.: Смысл, 2000. С. 18.

Связь семейного положения пациентов с приверженностью к лечению и депрессией

Э.И. Кольгаева*, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

* **Контакты:** Эльмира Кольгаева, kolgaeva@inbox.ru

Treatment Compliance and Depression of Patients Depending on Their Marital Status

E.I. Kolgaeva, M.Yu. Drovkov, D.E. Vybornykh, L.A. Kuzmina, V.A. Vasileva, E.N. Parovichnikova*

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

* **Correspondence:** Elmira Kolgaeva, kolgaeva@inbox.ru

Введение. По данным отчетов ВОЗ, социально-экономические факторы связаны с приверженностью к лечению.

Цель. Оценить влияние семейного положения пациентов на приверженность к лечению, а также депрессию.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с острыми лейкозами, которые поступили в НКО ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В браке состояли 75 % пациентов, 25 % были холостыми.

Пациентам предлагалось заполнить шкалу депрессии Бека и российский опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). С помощью КОП-25 мы вычисляли выражаемые в процентах индексы приверженности к модификации образа жизни (Сс), лекарственной терапии (Сd), медицинскому сопровождению (Сm), интегральную приверженность (С). Для всех индексов уровень значений до 50 % интерпретируется как низкий, 51–75 % — как средний, 75 % и более — как высокий. С помощью шкалы депрессии определяли отсутствие/наличие депрессивных

симптомов по сумме более и менее 10 баллов соответственно.

Результаты. Связь с приверженностью к лечению выявлена по показателю «приверженность к модификации образа жизни». У пациентов, состоявших в браке, высокий уровень отмечался в 28 % случаев, средний — в 47 % и низкий — в 25 % ($p = 0,004$). Среди холостых не было пациентов с высокой приверженностью, средний уровень наблюдался у 81 % респондентов и низкий — у 19 % ($p = 0,004$).

Нами обнаружена связь семейного положения пациентов с депрессией. У пациентов, находившихся в браке, депрессия более 10 баллов диагностирована в 33 % случаев, у 67 % депрессия отсутствовала ($p = 0,046$). У холостых чаще диагностирована депрессия более 10 баллов — 78 % случаев ($p = 0,046$).

Заключение. Таким образом, пациенты, состоящие в браке, более привержены к лечению, а у холостых пациентов чаще диагностируется депрессия.

Ключевые слова: приверженность к модификации образа жизни, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению, реципиенты аллоТГСК, депрессия.