Cellular Therapy and Transplantation
Клеточная терапия и трансплантация
ctjournal.com
ISSN 1867-416X
ISSN 1866-8836

Том 14
Приложение 2

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

I Конгресса
Национального общества трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток,
генной и клеточной терапии

RUSBMT
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК,
ГЕННОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

18-20 сентября 2025
Санкт-Петербург

#RUSBMT
rusbmt.org

Хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина»

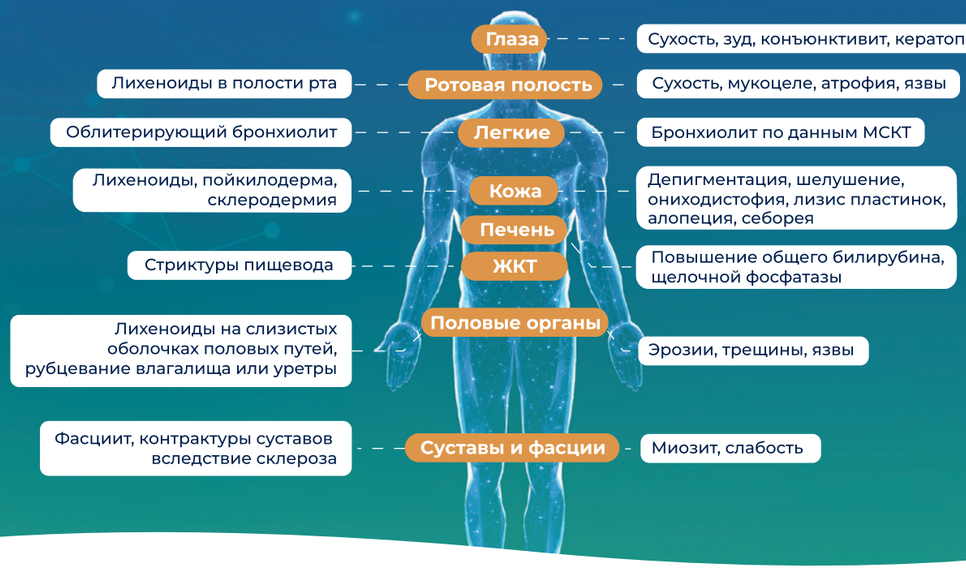
Критерии NIH 2014 по оценке хронической РТПХ[1,2]

Оценка проводится по вовлечению и тяжести поражения
8 органов или участков

Оценка варьируется
от 0 (отсутствие поражения)
до 3 баллов (тяжелое поражение)

Клинические проявления хРТПХ[3]

Диагностические
Достаточно 1 симптома для диагноза



Отличительные
Необходим 1 симптом + подтверждение (гистология, МСКТ, биохимические маркеры)

Оценка степени тяжести хРТПХ[1]

Легкая	1-2 органа (исключая легкие) с поражением в 1 балл
Умеренная	≥3 органов с поражением в 1 балл 1 орган с поражением в 2 балла Поражение легких - 1 балл (ОФВ1 60-79% или одышка при подъеме)
Тяжелая	≥1 орган с поражением в 3 балла Поражение легких ≥2 балла (ОФВ1 40-59% или одышка при ходьбе)

РТПХ — реакция «трансплантат-против-хозяина»; NIH (National Institutes of Health) — Национальные институты здравоохранения; х — хроническая; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; б/х — биохимический; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

1. Lee S. J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2017; 129(1): 30-37. https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642.
2. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389-401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Скворцова Ю. В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23 (2): 158–166.

Материал разработан при поддержке компании Санофи.
Материал не заменяет консультации специалиста.
MAT-RU-2500006-v1.0-01\2025

cttjournal.com

Импакт-фактор (CiteScore): 0,50 (2024)

ISSN 1866-8836 (online)
ISSN 1867-416X (printed version)
EDN: ASJPBZ
doi: 10.18620/ctt-1866-8836-14-suppl2-1-464

Том 14 Приложение 2, сентябрь 2025

Архив журнала КТТ
http://cttjournal.com/archive.html?&L=1

Учредители журнала:
Университетский медицинский центр Гамбург-Эппендорф (Германия), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова и Фонд развития трансплантации костного мозга (Санкт-Петербург, Россия)

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия, Свидетельство о регистрации ПИ № ФС-22142 от 27 октября 2005 г.
ISSN: 1867-416X; E-ISSN:1866-88-36

Издатель:
Ассоциация «Национальное общество трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии», 197022 г. Санкт-Петербург, вн. тер. г., Муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Льва Толстого, д. 6-8 литера Я
rusbmt.org

Подписано в печать 18.08.2025 г.
Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди».
117041, г. Москва , вн. тер. г., Муниципальный округ Южное Бутово, ул. Адмирала Руднева, д. 4, помещ. 13/6
Заказ № 3113. Тираж: 250 экз.
Цена: бесплатно.

Редакторы

Главный редактор:
Кулагин А. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Со-редакторы:
Вагемакер А. Г. (Роттердам, Нидерланды)
Цандер А. Р. (Гамбург, Германия)

Заместитель главного редактора:
Фезе Б. (Гамбург, Германия)

Ответственный редактор:
Чухловин А. Б. (Санкт-Петербург, Россия)
Редакционная коллегия:
Бачигалупо А. (Милан, Италия)
Бёрт Р. К. (Чикаго, США)
Гэйл Р. П. (Лондон, Великобритания)
Зубаровская Л. С. (Санкт-Петербург, Россия)
Крёгер Н. (Гамбург, Германия)
Лавичка А. (Вена, Австрия)
Моисеев И. С. (Санкт-Петербург, Россия)
Наглер А. (Тель-Авив, Израиль)
Новичкова Г. А. (Москва, Россия)
Паровичникова Е. Н. (Москва, Россия)
Перич З. (Риека, Хорватия)
Прохорчук Е. Б. (Москва, Россия)
Хельманн Р. (Майнхайм, Германия)
Хёльцер Д. (Франкфурт, Германия)

Редакционный совет:
Алейникова О.В. (Москва, Россия)
Байков В. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Бархатов И. М. (Санкт-Петербург, Россия)
Гиндина Т. Л. (Санкт-Петербург, Россия)
Ионова Т. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Исламов М. С. (Ташкент, Узбекистан)
Кемайкин В. М. (Астана, Казахстан)
Киргизов К. И. (Москва, Россия)
Кольб Х. (Мюнхен, Германия)
Кучер М. А. (Санкт-Петербург, Россия)
Лепик К. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Мамаев Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Мартынкевич И. С. (Санкт-Петербург, Россия)
Масчан М. А. (Москва, Россия)
Мельниченко В. Я. (Москва, Россия)
Михайлова Н. Б. (Санкт-Петербург, Россия)
Морозова Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Муссолино К. (Фрайбург, Германия)
Парамонов И. В. (Киров, Россия)
Полушин А. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Попова М. О. (Санкт-Петербург, Россия)
Румянцев А. Г. (Москва, Россия)
Самсонов М. Ю. (Москва, Россия)
Семенова Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург, Россия)
Пролесковская И. В. (Минск, Республика Беларусь)
Тамамян Г. Н. (Ереван, Армения)
Фечина Л. Г. (Екатеринбург, Россия)
Цаур Г. А. (Екатеринбург, Россия)

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК Министерства образования и науки РФ).
Журнал включен в базы данных Scopus, РИНЦ, Google Scholar, ResearchGate.

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Том 14 Приложение 2, сентябрь 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Тезисы докладов I Конгресса Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии по разделам:

Острые лейкозы 4

Лимфопролиферативные заболевания 47

Множественная миелома 106

Хронические миелопролиферативные заболевания 134

Детская онкогематология и ТГСК:
- Острые лейкозы у детей 166
- Алло-ТГСК у детей 171
- Ауто-ТГСК при солидных опухолях у детей 179

Наследственные, незлокачественные и аутоиммунные заболевания:
- Наследственные заболевания у детей 197
- Незлокачественные заболевания 203
- Аутоиммунные заболевания 216

Неинфекционные осложнения и реакция «трансплантат против хозяина» 232

Инфекционные осложнения и мультидисциплинарная команда 254

Реабилитация 297

Фундаментальные исследования и лабораторная диагностика 312

Трансфузиология, донорство и организация здравоохранения 340

Лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T): доклинические исследования 378

Лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T): клиническое применение 393

Генная и клеточная терапия 411

Совершенствование службы медицинских сестер в ТГСК 438

Указатель авторов 449

Примечание: В настоящем Сборнике применена следующая классификация тезисов:
O (Oral) — принято для устного доклада;
P (Poster) — принято для постерной презентации;
J (Journal only) — принято исключительно к публикации в журнале.

Острые лейкозы

O1 Роль минимальной остаточной болезни в планировании алло-ТГСК у больных de novo ОМЛ

Ирина А. Лукьянова[1], Елена Н. Паровичникова[2], Вера В. Троицкая[3], Ирина В. Гальцева[4], Сергей Н. Бондаренко[5], Татьяна С. Константинова[6], Валерий А. Лапин[7], Юлия А. Чабаева[8], Ирина А. Самородова[9], Лариса А. Кузьмина[10]

[1–4. 8. 10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [6.] ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация; [7.] ГБУЗ ЯО «ОКБ», Ярославль, Российская Федерация; [9.] СПБ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Лукьянова Ирина Анатольевна, e-mail: irina.donskova99@mail.ru

Введение. ОМЛ является гетерогенным заболеванием с различными исходами в зависимости от характеристик лейкозного клона и его химиочувствительности. В последние годы подходы к лечению существенно изменились, но алло-ТГСК остается важным компонентом терапии ОМЛ, и наряду со статусом заболевания время ее проведения имеет первостепенное значение.

Материалы и методы. С февраля 2021 по май 2025 год в российское многоцентровое исследование ОМЛ-21 (ClinTrialGov NCT05339204) включено 295 больных с de novo ОМЛ, медиана возраста – 42 года (19-59), женщин – 163, мужчин – 132. Больные с ОМЛ МД, ОМЛ с поражением гена MECOM (группа C, n=50) получали низкоинтенсивную программу (Aza/Dec+Ven или AzaIdaAraC). Группа A (inv16, n=24) и группа B (остальные, n=221) – интенсивную химиотерапию (7+3 № 2, FLAG № 2, поддерживающая 5+5 №6). Все пациенты в гр. C рассматривались как кандидаты на раннюю алло-ТГСК (в течение 4 курсов). Для пациентов в гр. A алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии (1ПР) рассматривалась только в случае молекулярного рецидива или повышения молекулярной МОБ. Пациенты в гр. B, достигшие МОБ-ПР после 1-х 7+3, были рандомизированы на раннюю алло-ТГСК (R1) или отсроченную алло-ТГСК (R2) до конверсии МОБ или рецидива. Все пациенты были оценены на МОБ с использованием МПЦ и ПЦР (при наличии маркера) в центральной лаборатории.

Результаты. В анализ включено 260 пациентов, медиана наблюдения 11 месяцев (0,5-45,5 месяцев). ПР достигнута у 78,5%. Общая доля рефрактерных – 8,8%. Ранняя летальность составила 18,6%. Из 194 пациентов в группе B 155 (80%) достигли ПР, из них 72,7% – после 1 курса, при этом 78,3% – МОБ-. 97 из 108 пациентов были рандомизированы: (R1) 51 в группу ранней алло-ТГСК (41,2% выполнена алло-ТГСК с Me от ПР до алло-ТГСК 5,8 мес.), (R2) 46 в группу отсроченной алло-ТГСК. Всем 30 пациентам, которые были МОБ+ после 1-го курса, и 14, у которых ПР была достигнута после 2-го курса, была запланирована ранняя алло-ТГСК, которая была проведена в 45,5% случаев с медианой 4,4 мес. 74% больным в ПР из группы C выполнена алло-ТГСК с Me 3,8 мес. Больным из группы A не была проведена трансплантация в 1ПР. 3-летняя ОВ для всей когорты составила 57%, БРВ – 63%, вероятность рецидива – 27%. 3-летние ОВ и БРВ по группам представлены на Рисунке 1 А, Б. Через 3 года не было никакой разницы в общей выживаемости среди пациентов с МОБ- и МОБ+ в группе B и никаких различий в рандомизированных когортах (Рисунок 1 B, Г). Индукция Аза+Вен и довольно быстрая алло-ТГСК для пациентов группы C дали очень оптимистичные результаты, учитывая такую неблагоприятную категорию ОМЛ.

Выводы. В исследовании AML-21 мы выбрали более раннюю временную точку для оценки MRD (после 1-го курса) и сосредоточились на сравнении рандомизированным образом роли алло-ТГСК у пациентов с 1-м CR AML, которые были MRD- после 1-й индукции. Данные показали, что алло-ТГСК можно исключить у пациентов с 1-м CR AML с MRD-негативностью после 1-й индукции без потери эффективности и что ранняя оценка MRD позволила направить пациентов с MRD+ на более раннюю трансплантацию, что привело к схожей с MRD- пациентами безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: МОБ, ОМЛ, алло-ТГСК.

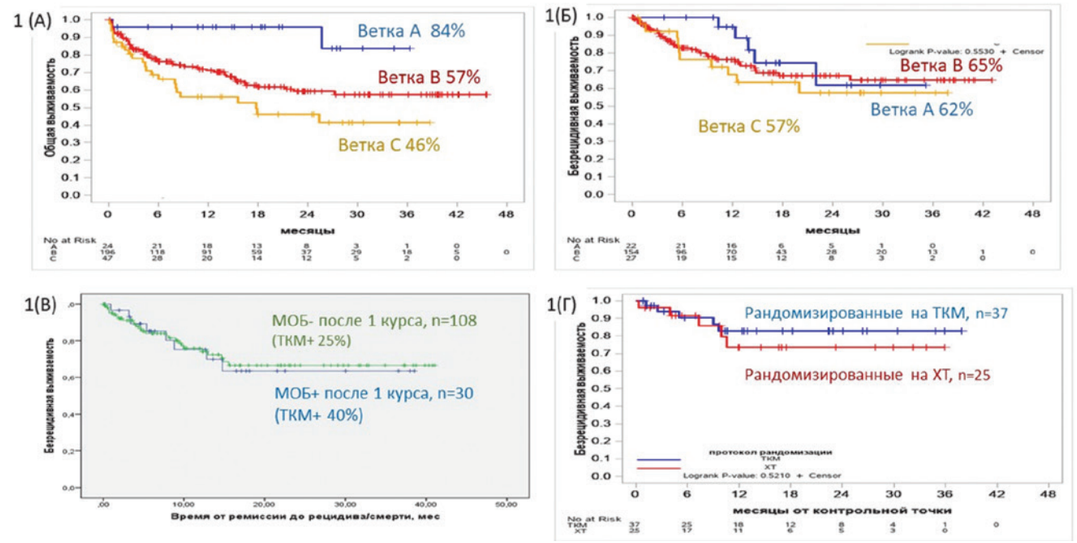


Рисунок 1. **3-летняя общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость на ветках исследования, 3-летняя безрецидивная выживаемость группы В в зависимости от МОБ статуса после первого курса (В), 3-летняя выживаемость рандомизированной когорты группы В (Г).**

O2 Сравнение результатов алло-ТГСК от гаплоидентичного и 9/10 неродственного донора в первой ремиссии ОМЛ

Дмитрий К. Жоголев, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Наталья Е. Иванова, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Жоголев Дмитрий Константинович, e-mail: dr.zhogolev@gmail.com

Введение. У пациентов с показаниями к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при отсутствии HLA-совместимого донора основными альтернативами выступают гаплоидентичные и 9/10 неродственные доноры. Внедрение посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) в схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) существенно улучшило результаты алло-ТГСК с использованием альтернативных доноров. При этом количество исследований, напрямую сравнивающих исходы алло-ТГСК от гаплоидентичного и 9/10 неродственного донора с использованием ПТЦф в обеих группах, ограничено. Целью настоящего исследования явилось сравнение клинических исходов алло-ТГСК от гаплоидентичного и 9/10 неродственного донора в первой ремиссии ОМЛ с применением ПТЦф.

Материалы и методы. В исследование включены 166 пациентов с ОМЛ в первой ремиссии, которым в период с 2013 по 2024 год в НИИ им. Р.М. Горбачевой была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного или 9/10 неродственного донора по генам HLA I и II классов. У всех пациентов использовались ПТЦф-содержащие режимы профилактики РТПХ. Оцениваемые исходы включали кумулятивную частоту приживления трансплантата на Д+40, острую РТПХ III-IV степени на Д+100, кумулятивную частоту рецидивов, безрецидивную летальность (БРЛ), общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без лейкемии (ВБЛ), а также хроническую РТПХ средней/тяжелой степени, рассчитанные на трехлетний срок наблюдения.

Результаты. Из 166 включенных пациентов 73 (44%) получили алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, 93 (56%) – от 9/10 неродственного донора. Сравнительная характеристика представлена в Таблице 1. Группа гапло-ТГСК характеризовалась менее благоприятными исходными параметрами: более высокая доля пациентов с вторичным ОМЛ (28,8% против 10,8%; p=0,006) и положительным статусом минимальной остаточной болезни (43,8% против 25,8%; p=0,004). В группе 9/10 чаще применялись стволовые клетки периферической крови в качестве источника трансплантата (97,8 против 67,1; p<0,001),а также отмечена меньшая медиана возраста донора (32 против 34 лет; p=0,017).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп.

Характеристика	Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (n=73)	Алло-ТГСК от 9/10 неродственного донора (n=93)	p
Возраст, медиана (диапазон)	37 (18-75)	39 (18-70)	0,52
Пол, n (%)			
Женский	37 (50,7)	53 (57,0)	0,51
Мужской	36 (49,3)	40 (43,0)	
Тип ОМЛ, n (%)			
Первичный	52 (71,2)	83 (89,2)	0,006
Вторичный	21 (28,8)	10 (10,8)	
Риск ELN 2022, n (%)			
Благоприятный	3 (4,1)	3 (3,3)	0,47
Промежуточный	53 (72,6)	75 (80,6)	
Неблагоприятный	17 (23,3)	15 (16,1)	
Первичная рефрактерность в анамнезе, n (%)			
Нет	61 (83,6)	73 (78,5)	0,53
Да	12 (16,4)	20 (21,5)	
Упрощенный индекс коморбидности, n (%)			
0-1	46 (63,0)	44 (47,3)	0,12
2-3	22 (30,1)	38 (40,9)	
≥4	5 (6,9)	11 (11,8)	
МОБ-статус перед алло-ТГСК, n (%)			
Отрицательный	34 (46,6)	66 (71,0)	0,004
Положительный	32 (43,8)	24 (25,8)	
Неизвестен	7 (9,6)	3 (3,2)	
Режим кондиционирования, n (%)			
Миелоаблативный	14 (19,2)	9 (9,7)	0,13
Со сниженной интенсивностью	59 (80,8)	84 (90,3)	
Источник трансплантата, n (%)			
СКПК	49 (67,1)	91 (97,8)	<0,001
КМ	24 (32,9)	2 (2,2)	
Возраст донора, медиана (диапазон)	34 (17-66)	32 (18-54)	0,017
Пол донора, n (%)			
Женский	24 (32,9)	41 (44,1)	0,19
Мужской	49 (67,1)	52 (55,9)	

Кумулятивная частота приживления трансплантата была ниже в группе гаплоидентичных доноров – 80,8% (95%ДИ: 69,5-88,3) по сравнению с 96,8% (95%ДИ: 89,4-99,0) в группе 9/10 неродственных доноров (p=0,002). При анализе кумулятивных частот рецидивов и БРЛ получены сопоставимые результаты: 23% (95%ДИ: 13-33), 18% (95%ДИ: 10-28) в группе гапло-ТГСК и 21% (95%ДИ: 12-31), 13% (95%ДИ: 7-21) в группе алло-ТГСК от 9/10 неродственного донора, соответственно (p=0,7; p=0,3).

Имела место статистическая тенденция к более высокой частоте острой РТПХ III–IV степени после трансплантации от 9/10 неродственного донора – 9,7% (95%ДИ: 4,7–16,7) против 2,7% (95%ДИ: 0,5-8,6) в группе гапло-ТГСК (p=0,073). При этом хроническая РТПХ средней/тяжелой степени регистрировались достоверно чаще после трансплантации от 9/10 неродственного донора – 42% (95%ДИ: 31-53) против 22% (95%ДИ: 13–32) в группе гапло-ТГСК (p=0,034).

При сравнении ОВ, ВБЛ, БРРВ не было зафиксировано статистически значимых различий: 65,9% (95%ДИ: 55,2-78,7), 59,5 % (95%ДИ: 48,8-72,6), 38,8% (95%ДИ: 28,9-52,0) и 69,8% (95%ДИ: 60,2-80,9), 66,4% (95%ДИ: 56,6-77,9), 32% (95%ДИ: 23,1-44,3) в группах гапло-ТГСК и 9/10, соответственно (p=0,5; p=0,3; p=0,8) (Рисунок 1).

Выводы. Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора ассоциировалась с более низкой частотой приживления трансплантата, тогда как трансплантация от 9/10 неродственного донора – с большей частотой тяжелой острой и хронической РТПХ. При этом показатели ОВ, ВБЛ, БРРВ

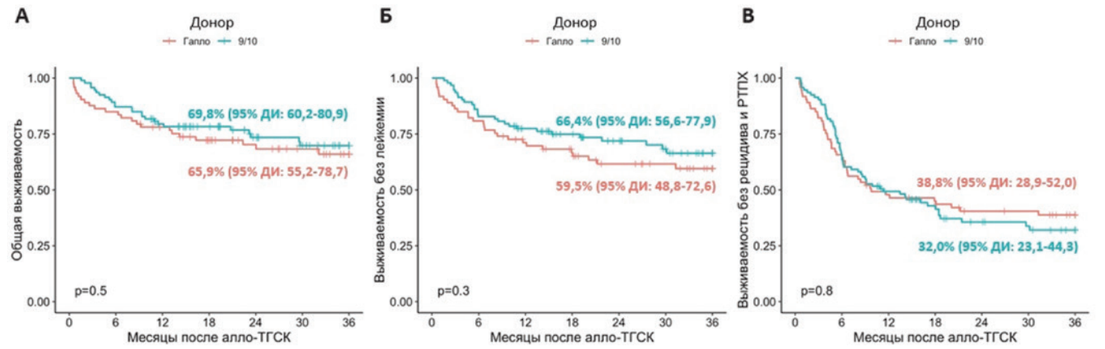


Рисунок 1. Общая выживаемость (А), выживаемость без лейкемии (Б), выживаемость без рецидива и РТПХ (В).

в обеих группах были сопоставимы. Полученные результаты не позволяют однозначно отдать предпочтение одному из подходов, что подчеркивает необходимость дальнейших проспективных исследований и необходимость совершенствования трансплантационных технологий при использовании альтернативных доноров.

Ключевые слова: ОМЛ, альтернативный донор.

Р3 Варианты терапии пациентов с рефрактерным/рецидивным острым миелоидным лейкозом с неблагоприятными генетическими аберрациями

Белла И. Аюбова, Сергей Н. Бондаренко, Анна Г. Смирнова, Никита К. Пастухов, Дмитрий К. Жоголев, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Аюбова Белла Ибадуллаевна, e-mail: bella_ayubova@mail.ru

Введение. Для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) из неблагоприятной генетической группы выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является ключевым аспектом, улучшающим отдаленный прогноз. Однако данная группа пациентов чаще сталкивается с рефрактерным/рецидивным (Р/Р) течением ОМЛ, поэтому выбор наиболее эффективного протокола терапии для этой когорты остается в фокусе.

Материалы и методы. По данным ретроспективного анализа 335 пациентов с Р/Р ОМЛ в период с 2015 по 2024 год, 80 пациентов имели неблагоприятные генетические аберрации (критерии ELN 2022). Все пациенты получили терапию: высокодозные протоколы на основе FLAG (группа ВДХТ) – 38 (47,5%) или неинтенсивные схемы на основе венетоклакса (группа Вен) – 42 (52,5%). В анализ были включены пациенты с комплексными изменениями – 36 (45%), моносомным кариотипом – 13 (16,3%), реаранжировкой гена MECOM – 13 (16,3%), реаранжировкой гена KMT2A – 8 (10%), t(6;9)/DEK::NUP214 – 5 (6,2%), неклассифицируемые – 5 (6,2%). В двух терапевтических группах не наблюдалось статистически значимых различий в статусе (рефрактерный или рецидив) ОМЛ (p=0,43), предшествовавшей терапии (p=0,19), уровне бластов до начала терапии (p=0,94), при этом медиана возраста пациентов в группе Вен была выше: 44 (18-66) против 33 (18-56), p<0,001 (Таблица 1).

Результаты. Общий ответ (ОО) был достигнут у 46 пациентов (57,5%) (95%ДИ: 45,9-68,9): полная ремиссия – 28 (35%), полная ремиссия без восстановления – 17 (21,2%), морфологический ответ – 1 (1,2%). Нами не было получено статистически значимых различий в достижении ОО в двух группах: 21 (55,3%) группа ВДХТ против 25 (64,1%) группа Вен (p=0,43). Возраст (p=0,31), пол (p=1,0), варианты генетических аномалий (p=0,41) не продемонстрировали статистически значимого влияния на частоту ОО. Медиана времени достижения ОО в группе ВДХТ составила 27 (20-50), в группе Вен – 39 (18-110) дней (p=0,01). Летальность, ассоциированная с терапией (до 30 дней),

наблюдалась в 4 (5%) случаях: 3 – в группе ВДХТ, 1 – в группе Вен. Алло-ТГСК была реализована после терапии у 27 (33,8%): родственная – 5, неродственная – 15, гаплоидентичная – 7. У 6 пациентов алло-ТГСК выполнена в активном заболевании, в одном таком случае пациент с реаранжировкой MECOM продолжает наблюдение без рецидива более 5 лет (группа ВДХТ). Медиана времени в группе ВДХТ составила 67 дней против 169 в группе Вен (p=0,009). Медиана периода наблюдения всей когорты составила 15 мес. (95% ДИ: 9,9-20,1). Медиана двухлетней ОВ составила 8,6 мес. (95% ДИ: 6,8-14,4), 23,4% (95% ДИ: 12,1-37,0). Медиана двухлетней БРВ для пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Показатели	Категории	Протокол		p
		Группа Вен	ВДХТ	
Группы терапии, абс. (%)	Только индукция	16 (41,0%)	13 (34,2%)	0,19
	ВДХТ или 2 линии терапии	21 (53,8%)	18 (47,4%)	
	АллоТГСК до терапии	2 (5,1%)	7 (18,4%)	
Статус ОМЛ, абс. (%)	Рефрактерность	22 (56,4%)	18 (47,4%)	0,43
	Рецидив	17 (43,6%)	20 (52,6%)	
Генетические абберации, абс. (%)	Комплексный кариотип	16 (38,1%)	20 (52,6%)	0,02
	Моносомный кариотип	7 (16,7%)	6 (15,8%)	
	Реаранжеровка MECOM	10 (23,8%)	3 (7,9%)	
	Реаранжеровка KMT2A	1 (2,4%)	7 (18,4%)	
	t(6;9)/DEK::NUP214	3 (7,1%)	2 (5,3%)	
	Неклассифицируемые	5 (11,9%)	0	
Уровень бластов, %		40,8 (8,2–98)	34,8 (1,2–96)	0,94
Возраст, Me (min-max)		44 (18-66)	33 (18-56)	< 0,001

ВДХТ – высокодозная химиотерапия; Вен – неинтенсивные протоколы на основе венетоклакса; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.

Таблица 2. Влияние факторов на бессобытийную выживаемость (БСВ).

Фактор риска	ОР; 95% ДИ	p
Возраст, лет	1,003; 0,985 – 1,021	0,75
Статус ОМЛ: рефрактерность	Референс	
Статус ОМЛ: Рецидив	0,876; 0,538 – 1,428	0,56
Протокол: ВДХТ	Референс	
Продокол: Вен	0,837; 0,513 – 1,367	0,48
Ответ на терапию: нет	Референс	
Ответ на терапию: да	0,02; 0,01 – 0,09	< 0,001*
ТГСК в ремиссии: нет	Референс	
ТГСК в ремиссии: да	0,42; 0,24 – 0,72	0,002*

ВДХТ – высокодозная химиотерапия; Вен – неинтенсивные протоколы на основе венетоклакса; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ТГСК- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

с ОО была 6,6 мес. (95% ДИ: 3,8-10,5), 19,1% (95% ДИ: 7,6-34,5). Статистически значимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО: медиана 6,8 мес. против 1,0 мес. (ОР 0,03; 95%ДИ: 0,01-0,09, p<0,001) и реализация алло-ТГСК – медиана БСВ 7,8 мес. против 1,1 мес. (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,24–0,72; p=0,002). При этом статус ОМЛ (p=0,56), возраст (p=0,75), вариант терапии (p=0,48), не продемонстрировали значимого влияния на БСВ (Таблица 2).

Выводы. Выполнение алло-ТГСК вне активного заболевания остается потенциально излечивающими подходом для пациентов с Р/Р ОМЛ. Наше исследование не продемонстрировало различий в достижении ответа после ВДХТ или неинтенсивных протоколов на основе венетоклакса для пациентов Р/Р ОМЛ с неблагоприятными генетическими аберрациями – оба подхода демонстрируют приемлемую эффективность и невысокую раннюю летальность, что позволяет их рассматривать как оптимальные предтрансплантационные протоколы терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рефрактерность/рецидив.

P4 Риск-адаптированный выбор дозы бусульфана в составе режима кондиционирования при алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ

Дмитрий К. Жоголев, Никита Н. Пастухов, Дарья А. Чернышова, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Жоголев Дмитрий Константинович, e-mail: dr.zhogolev@gmail.com

Введение. Выбор режима кондиционирования при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) имеет ключевое значение, поскольку требует баланса между противолейкемической активностью и токсичностью. Применение риск-адаптированных схем, основанных на индивидуальной оценке клинического состояния, получило широкое распространение. Целью настоящего исследования являлась оценка исходов алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в первой ремиссии при использовании режимов кондиционирования на основе флударабина с различными кумулятивными дозами бусульфана.

Материалы и методы. В исследование включены 354 пациента с ОМЛ в первой ремиссии, которым в период с 2013 по 2024 год в НИИ им. Р.М. Горбачевой была выполнена алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования на основе флударабина (кумулятивная доза – 180 мг/м^2) в комбинации с пероральным бусульфаном в дозах от 8 до 14 мг/кг (ФлуБу8-14). Выбор дозы бусульфана осуществлялся индивидуально с учетом возраста пациента, индекса Карновского и факторов риска в соответствии с протоколом стандартных операционных процедур. Вся когорта получила профилактику РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида в дозе 50 мг/кг на +3 и +4 дни. Оцениваемые исходы включали кумулятивную частоту рецидивов, безрецидивную летальность (БРЛ), общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без лейкемии (ВБЛ), рассчитанные на трехлетний срок наблюдения.

Результаты. Из 354 пациентов 113 (31,9%) получили режим ФлуБу8, 71 (20,1%) – ФлуБу10, 136 (38,4%) – ФлуБу12 и 34 (9,6%) – ФлуБу14. Характеристики групп представлены в Таблице 1.

Кумулятивная частота приживления трансплантата на +30 день составила 93,8% (95% ДИ: 87,1-97,1), 94,4% (95% ДИ: 84,7-98,0), 91,9% (95% ДИ: 85,7-95,5) и 97,1% (95% ДИ: 60,3-99,8) в группах ФлуБу8, ФлуБу10, ФлуБу12 и ФлуБу14, соответственно (p=0,64).

Кумулятивная безрецидивная летальность (БРЛ) составила 11% (95% ДИ: 5,7-18), 16% (95% ДИ: 8,5-26), 9,7% (95% ДИ: 5,4-15) и 15% (95% ДИ: 5,3-29) соответственно (p=0,5) (Рисунок 1А). Частота рецидивов составила 21% (95% ДИ: 13-29), 15% (95% ДИ: 6,9-25), 18% (95% ДИ: 12-25) и 14% (95% ДИ: 4,3-30) соответственно (p=0,49; p=0,59) (Рисунок 1Б).

Общая выживаемость (ОВ) составила 72,6% (95% ДИ: 64,3-82), 76,3% (95% ДИ: 66,6-87,4), 75,9% (95% ДИ: 68,6-83,9) и 77,4% (95% ДИ: 63,9-93,9) (Рисунок 2А); выживаемость без лейкемии (ВБЛ) – 68,3% (95% ДИ: 59,5-78,3), 69% (95% ДИ: 58,2-81,8), 72,5% (95% ДИ: 65-80,8) и 71% (95% ДИ: 56,5-89,3) соответственно (p=0,9; p=0,9) (Рисунок 2Б).

Таблица 1. Характеристика групп.

	ФлуБу8 (n=113)	ФлуБу10 (n=71)	ФлуБу12 (n=136)	ФлуБу14 (n=34)	p
Возраст, медиана (диапазон)	47 (18-75)	47 (18-61)	34,5 (18-59)	32 (19-43)	<0,001
Пол, n (%)					
Мужской	47 (41,6)	28 (39,4)	67 (49,3)	18 (52,9)	0,35
Женский	66 (58,4)	43 (60,6)	69 (50,7)	16 (47,1)	
Тип ОМЛ, n (%)					
Первичный	94 (83,2)	58 (81,7)	119 (87,5)	31 (91,2)	0,48
Вторичный	19 (16,8)	13 (18,3)	17 (12,5)	3 (8,8)	
Риск ELN 2022, n (%)					
Благоприятный	6 (5,4)	3 (4,2)	4 (3,0)	6 (17,6)	0,007
Промежуточный	90 (79,6)	61 (85,9)	109 (80,1)	28 (82,4)	
Неблагоприятный	17 (15,0)	7 (9,9)	23 (16,9)	0 (0,0)	
Первичная рефрактерность, n (%)					
Нет	102 (90,3)	61 (85,9)	115 (84,6)	28 (82,4)	0,46
Да	11 (9,7)	10 (14,1)	21 (15,4)	6 (17,6)	
Упрощенный индекс коморбидности, n (%)					
0-1	37 (32,7)	38 (53,5)	94 (69,1)	30 (88,2)	<0,001
2-3	51 (45,1)	29 (40,8)	37 (27,2)	4 (11,8)	
≥4	25 (22,1)	4 (5,7)	5 (3,7)	0 (0,0)	
МОБ-статус перед ТГСК (среди исследованных), n (%)					
Отрицательный	59 (63,4)	41 (64,1)	93 (74,4)	24 (75,0)	0,23
Положительный	34 (36,6)	23 (35,9)	32 (25,6)	8 (25,0)	
Источник трансплантата, n (%)					
СКПК	83 (73,5)	57 (80,3)	112 (82,4)	30 (88,2)	0,18
КМ	30 (26,5)	14 (19,7)	24 (17,6)	4 (11,8)	
Донор, n (%)					
10/10 родственный	24 (21,2)	13 (18,3)	22 (16,2)	5 (14,7)	0,61
10/10 неродственный	47 (41,6)	25 (35,2)	47 (34,6)	17 (50,0)	
9/10 неродственный	26 (23,0)	17 (23,9)	38 (27,9)	8 (23,5)	
Гаплоидентичный	16 (14,2)	16 (22,5)	29 (21,3)	4 (11,8)	

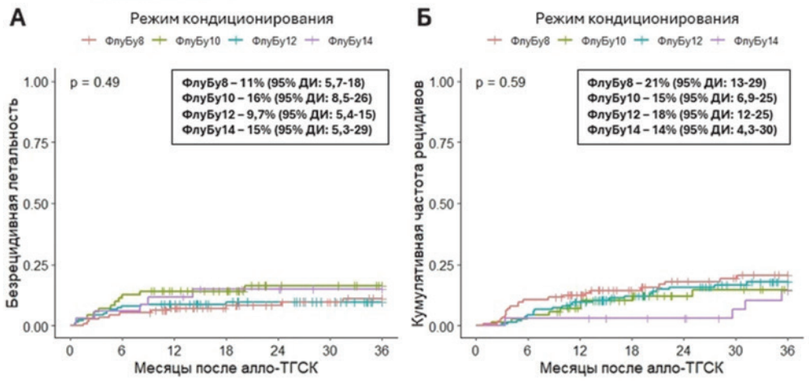


Рисунок 1. Безрецидивная летальность (А) и кумулятивная частота рецидивов (Б).

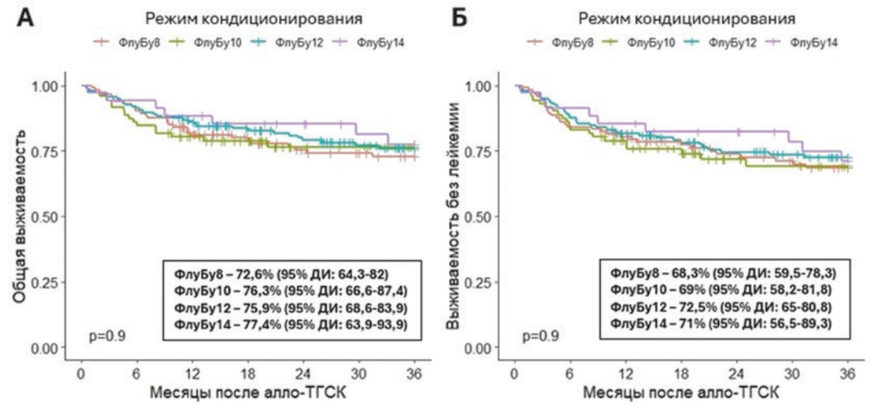


Рисунок 2. Общая выживаемость (А) и выживаемость без лейкемии (Б).

Выводы. Использование риск-адаптированного режима кондиционирования на основе флударабина и варьируемых доз бусульфана позволяет достичь оптимального баланса между противолейкемическим эффектом и токсичностью алло-ТГСК. При этом продемонстрированы сопоставимые показатели долгосрочной выживаемости при различных вариантах дозирования бусульфана, что подтверждает эффективность риск-адаптированного подхода при выполнении алло-ТГСК в первой ремиссии ОМЛ.

Ключевые слова: режим кондиционирования, ОМЛ.

P5 Аллогенная трансплантация костного мозга в терапии острого миелоидного лейкоза промежуточного риска с мутацией в гене FLT3. Псевдорандомизированное ретроспективное исследование

Никита К. Пастухов, Сергей Н. Бондаренко, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Белла И. Аюбова, Дмитрий К. Жоголев, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Пастухов Никита Константинович, e-mail: past_nikita98@mail.ru

Введение. Данные о роли аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) в первой полной ремиссии (ПР1) у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), относящихся к промежуточной группе генетического риска противоречивы. Алло-ТГСК уменьшает риск рецидива, но данное преимущество может быть нивелировано высокой частотой трансплантационной летальности. При наличии мутации в гене FLT3 (FLT3+) этот вопрос еще более актуален за счет возможности включения ингибиторов FLT3 (иFLT3) на разных этапах лечения. Цель работы: оценить влияние алло-ТГСК, выполненной в ПР1 на выживаемость больных с FLT3+ ОМЛ.

Материалы и методы. Данное ретроспективное когортное исследование проведено на группе пациентов, наблюдавшихся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2009 по 2024 год. Были включены больные с FLT3+ ОМЛ промежуточного риска, согласно классификации ELN 2022, получавшие стандартную химиотерапию в комбинации с мидостаурином или без него. В анализ были включены только пациенты, достигшие ПР1. Случаи ранней летальности, рефрактерного течения ОМЛ, пациенты, получавшие низкоинтенсивное лечение, из анализа исключены.

Для устранения различий в группах пациентов с алло-ТГСК и без нее была проведена попарная псевдоран-

домизация по следующим параметрам: возраст, факт вторичного ОМЛ, вариант мутации (ITD или TKD), мутация NPM1, факт терапии мидостаурином. Общая, безрецидивная выживаемость, выживаемость без реакции трансплантат против хозяина и рецидива (ОВ, БРВ, БРРВ) были проанализированы с использованием метода Каплана-Мейера и лог-ранг теста. С последующим однофакторным анализом посредством регрессионной модели Кокса, с алло-ТГСК в качестве зависимой от времени ковариаты.

Результаты. 154 пациента соответствовали критериям включения, у 33% (n=51) была выполнена трансплантация в ПР1, у 67% (103) – нет. Двухлетние ОВ, БРВ и БРРВ после Алло-ТГСК составили 81% (95%ДИ 65-9%), 77% (95%ДИ 61-87%), 57% (95% ДИ 42-71%) соответственно. После псевдорандомизации каждая группа включала по 47 пациентов. Основные характеристики полученных когорт приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов.

	Алло-ТГСК (n=47)	Без Алло-ТГСК (n=47)	Р-значение
Медиана возраста, лет	40 [18; 68]	39 [18; 69]	1.00
Пол, М/Ж	15/32	15/32	1.00
Медиана уровня лейкоцитов, 10^9/л	42 [2; 254]	50 [1; 275]	0.44
Мутационный статус:			1.00
FLT3-ITD	41 (87.2%)	42 (89.4%)	
FLT3-TKD	6 (13.8%)	5 (10.6%)	
Мутация NPM1	13 (27.7%)	14 (29.8%)	1.00
Вторичный ОМЛ	4 (8.5%)	3 (6.4%)	
Экстрамедуллярное поражение	5 (10.6%)	9 (19.1%)	0.39
Терапия мидостаурином	23 (48.9%)	24 (51.1%)	1.00

Выполнение алло-ТГСК было ассоциировано с улучшением ОВ, отношение рисков (ОР) 0.33 (95%ДИ 0.14-0.76; p=0.01). При подгрупповом анализе ОР составило 0.28 (95%ДИ 0.06-1.44; p=0.10) и 0.38 (95%ДИ 0.14-1.01; p=0.05) у пациентов, получавших комбинированную терапию с мидостаурином и без него, соответственно. Алло-ТГСК была ассоциирована с лучшей БРВ в общей когорте ОР 0.20 (95%ДИ 0.09-0.46; p<0.01). При использовании мидостаурина ОР 0.13 (95%ДИ 0.03-0.48; p<0.01) и без него ОР 0.31 (95%ДИ 0.11-0.89; p=0.03) (Рисунок 1).

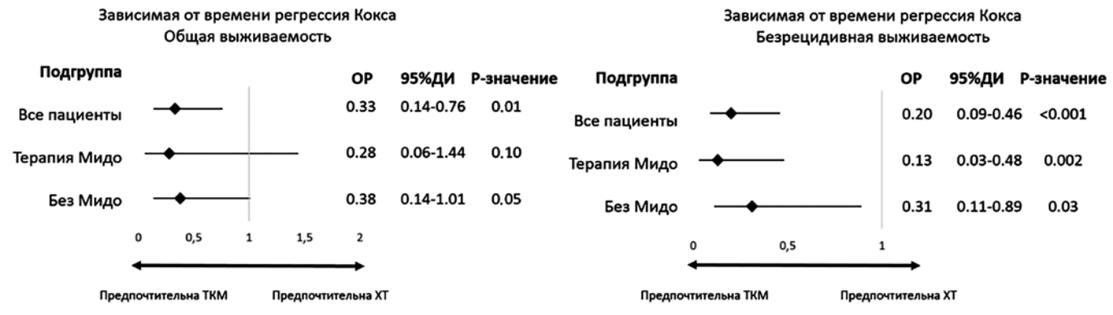


Рисунок 1. Влияние Алло-ТГСК на выживаемость.

Выводы. Алло-ТГСК ассоциирована с улучшением выживаемости у пациентов с FLT3+ОМЛ промежуточной группы риска. При подгрупповом анализе у пациентов, получавших терапию мидостаурином, отмечался лишь статистический тренд к преимуществу в ОВ. Это может быть связано как с улучшением результатов лечения при использовании таргетной терапии в первой линии, так и с большей доступностью новых препаратов, используемых в случае рецидива заболевания в этой более современной когорте больных. Преимущество в БСВ сохранялось независимо от факта терапии мидостаурином. Таким образом, аллогенная трансплантация костного мозга в ПР1 остается предпочтительным вариантом консолидации ремиссии у пациентов с FLT3+ОМЛ промежуточной группы риска, в том числе при использовании таргетной терапии и FLT3.

Ключевые слова: ОМЛ, FLT3, алло-ТГСК, мидостаурин.

Р6 Эффективна ли терапия по протоколу ОЛЛ-2016 с включением блинатумомаба у взрослых пациентов с BCR::ABL1 – подобным острым В-лимфобластным лейкозом?

Екатерина С. Котова, Ольга А. Алешина, Алексей А. Ершов, Игорь А. Якутик, Юлия А. Чабаева, Ирина В. Гальцева, Николай М. Капранов, Ксения А. Никифорова, Галина А. Исинова, Анастасия А. Васильева, Валерия К. Лучкина, Ирина А. Лукьянова, Андрей Н. Соколов, Залина Т. Фидарова, Лариса А. Кузьмина, Сергей М. Куликов, Андрей Б. Судариков, Татьяна Н. Обухова, Валентина Н. Двирнык, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Котова Екатерина Сергеевна, e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com

Введение. Верификация диагноза BCR::ABL1-подобного острого В-лимфобластного лейкоза в дебюте заболевания остается сложной задачей как из-за отсутствия единых диагностических алгоритмов, так и длительности, высокой стоимости лабораторных исследований. В связи с этим пациенты с BCR::ABL1-подобным В-ОЛЛ чаще получают лечение согласно протоколам, рекомендованным для пациентов с BCR::ABL1-негативным В-ОЛЛ. Однако долгосрочные показатели выживаемости при такой терапии у пациентов с BCR::ABL1-подобным В-ОЛЛ хуже, чем при BCR::ABL1-негативном В-ОЛЛ. Перспективной терапевтической опцией у этих пациентов является включение таргетных препаратов и/или моноклональных антител в химиотерапевтические программы. Показания к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов, получивших таргетную терапию и достигших МОБ-негативного статуса (МОБ(-)), являются дискутабельными.

Цель работы: оценка эффективности протокола ОЛЛ-2016 с включением блинатумомаба у пациентов с персистенцией МОБ (МОБ (+)) на 70 день в зависимости от наличия маркеров BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 пациентов (м:ж 15(50%):15(50%)) с de novo В-ОЛЛ, у которых выявлялась МОБ по окончании индукционной терапии. Всем пациентам проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016 с включением блинатумомаба в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2021 по июнь 2025 года. Медиана возраста 32 (18-52) года. Маркеры BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ были выявлены у 13 (43%) из 30 пациентов с МОБ(+): 5 (38%) – CRLF2, 1 (8%) – ABL1, 2 (15%) – PDGFRB, у 1 (8%) – KRAS и у 4 (31%) – NRAS.

Результаты. По завершении II фазы индукции по протоколу ОЛЛ-2016 1 курс блинатумомаба был проведен 11 пациентам с разными маркерами BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ и 9 пациентам без них. У всех пациентов из обеих групп был достигнут МОБ(-) и продолжено лечение по протоколу ОЛЛ-2016. Ни одному пациенту не была выполнена алло-ТГСК, и у всех пациентов сохраняется МОБ(-).

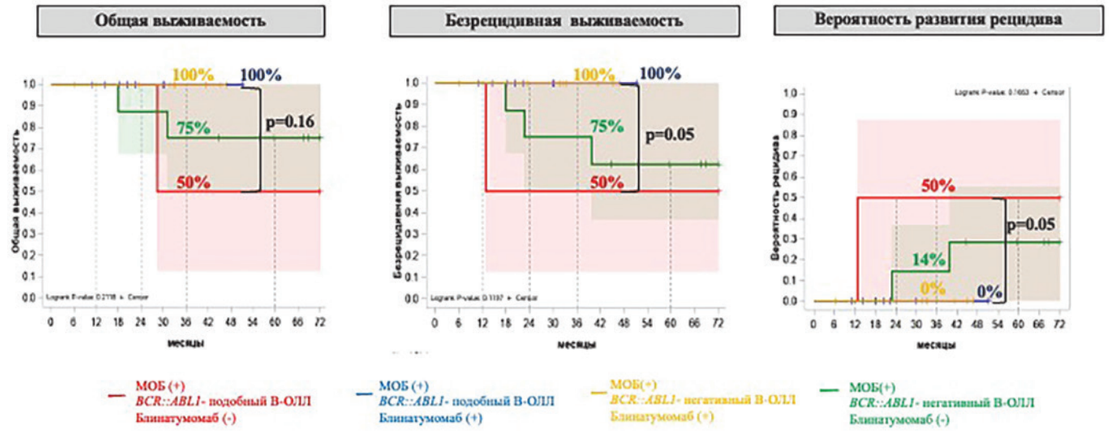


Рисунок 1. Трехлетняя общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и вероятность развития рецидива у пациентов с BCR::ABLI-негативным острым В-лимфобластомным лейкозом и BCR::ABLI-подобным острым В-лимфобластомным лейкозом с МОБ-позитивным статусом на 70 день по протоколу ОЛЛ-2016, которые получали/не получали терапию блинатумомабом.

В группе пациентов, которым блинатумомаб не был проведен при МОБ(+) на 70-й день: у одного пациента с NRAS была выполнена алло-ТГСК в МОБ(-), но в ранние сроки после алло-ТГСК у пациента был диагностирован рецидив заболевания, и пациент погиб в результате рефрактерного течения В-ОЛЛ; еще у 1 пациента с PDGFRB к программе ОЛЛ-2016 был добавлен дазатиниб и был достигнут МОБ(-). Из 8 пациентов, которым не проводили 1 курс блинатумомаба и у которых не было маркеров BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ: у 6 (75%) пациентов МОБ(-) был достигнут на последующих этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016, и у одного пациента после проведения 1 курса инотузумаба озогамицина; только одному пациенту с МОБ(+) была выполнена алло-ТГСК, но пациент погиб от развития инфекционных осложнений в полной ремиссии. В дальнейшем у 2 (33%) из 6 пациентов, которые достигли МОБ(-) на более поздних этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 развился рецидив заболевания: один пациент умер от рефрактерного течения рецидива В-ОЛЛ, второму была выполнена алло-ТГСК во 2-ой МОБ(-) и пациент продолжает находиться под наблюдением в полной ремиссии. Долгосрочные результаты выживаемости у пациентов с BCR::ABL1-негативным острым В-лимфобластным лейкозом и BCR::ABL1-подобным острым В-лимфобластным лейкозом с МОБ(+) на 70 день по протоколу ОЛЛ-2016, в зависимости от получения 1 курса блинатумомаба, представлены на Рисунке 1.

Выводы. Лечение пациентов по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с блинатумомабом как с маркерами BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ, так и без них позволило полностью элиминировать опухолевый клон и достичь сопоставимых результатов выживаемости без выполнения алло-ТГСК.

Ключевые слова: BCR::ABL1-подобный В-ОЛЛ, МОБ, блинатумомаб.

P7 Варианты терапии пациентов с рефрактерным/рецидивным острым миелоидным лейкозом с неблагоприятными генетическими аберрациями

Белла И. Аюбова, Сергей Н. Бондаренко, Анна Г. Смирнова, Никита К. Пастухов, Дмитрий К. Жоголев, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Аюбова Белла Ибадуллаевна, e-mail: bella_ayubova@mail.ru

Введение. Для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) из неблагоприятной генетической группы выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является ключевым аспектом, улучшающим отдаленный прогноз. Однако данная группа пациентов чаще сталкивается с рефрактерным/рецидивным (Р/Р) течением ОМЛ, поэтому выбор наиболее эффективного протокола терапии для этой когорты остается в фокусе.

Материалы и методы. По данным ретроспективного анализа 335 пациентов с Р/Р ОМЛ в период с 2015 по 2024 год, 80 пациентов имели неблагоприятные генетические аберрации (критерии ELN2022). Все пациенты получили терапию: высокодозные протоколы на основе FLAG (группа ВДХТ) – 38 (47,5%) или неинтенсивные схемы на основе венетоклакса (группа Вен) – 42 (52,5%). В анализ были включены пациенты с комплексными изменениями – 36 (45%), моносомным кариотипом – 13 (16,3%), реаранжировкой гена MECOM – 13 (16,3%), реаранжировкой гена KMT2A – 8 (10%), t(6;9)/DEK::NUP214 – 5 (6,2%), неклассифицируемые – 5 (6,2%). В двух терапевтических группах не наблюдалось статистически значимых различий в статусе (рефрактерный или рецидив) ОМЛ (p=0,43), предшествовавшей терапии (p=0,19), уровне бластов до начала терапии (p=0,94), при этом медиана возраста пациентов в группе Вен была выше – 44 (18-66) против 33 (18-56), p<0,001 (Таблица 1).

Результаты. Общий ответ (ОО) был достигнут у 46 пациентов (57,5%) (95%ДИ: 45,9-68,9): полная ремиссия – 28 (35%), полная ремиссия без восстановления – 17 (21,2%), морфологический ответ – 1 (1,2%). Нами не было получено статистически значимых различий в достижении ОО в двух группах: 21 (55,3%) группа ВДХТ против 25 (64,1%) группа Вен (p=0,43). Возраст (p=0,31), пол (p=1,0), варианты генетических аномалий (p=0,41) не продемонстрировали статистически значимого влияния на частоту ОО. Медиана времени достижения ОО в группе ВДХТ составила 27 (20-50), в группе Вен – 39 (18-110) дней (p=0,01). Летальность, ассоциированная с терапией (до 30 дней), наблюдалась в 4 (5%) случаях: 3 – в группе ВДХТ, 1 – в группе Вен. Алло-ТГСК была реализована после терапии у 27 (33,8%): родственная – 5, неродственная – 15, гаплоидентичная – 7. У 6 пациентов алло-ТГСК выполнена в активном заболевании, в одном таком случае пациент с реаранжировкой MECOM продолжает наблюдение без рецидива более 5 лет (группа ВДХТ). Медиана времени в группе ВДХТ составила 67 дней против 169 в группе Вен (p=0,009). Медиана периода наблюдения всей когорты составил 15 мес. (95% ДИ: 9,9-20,1). Медиана двухлетней ОВ составила 8,6 мес. (95% ДИ: 6,8-14,4), 23,4% (95% ДИ: 12,1-37,0). Медиана двухлетней БРВ для пациентов с ОО была 6,6 мес. (95% ДИ: 3,8-10,5), 19,1% (95% ДИ: 7,6-34,5). Статистически значимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО: медиана 6,8 мес. против 1,0 мес.

Таблица 1. Характеристики пациентов.

Показатели	Категории	Протокол		p
		Группа Вен	ВДХТ	
Группы терапии, абс. (%)	Только индукция	16 (41,0%)	13 (34,2%)	0,19
	ВДХТ или 2 линии терапии	21 (53,8%)	18 (47,4%)	
	АллоТГСК до терапии	2 (5,1%)	7 (18,4%)	
Статус ОМЛ, абс. (%)	Рефрактерность	22 (56,4%)	18 (47,4%)	0,43
	Рецидив	17 (43,6%)	20 (52,6%)	
Генетические абберации, абс. (%)	Комплексный кариотип	16 (38,1%)	20 (52,6%)	0,02
	Моносомный кариотип	7 (16,7%)	6 (15,8%)	
	Реаранжеровка MECOM	10 (23,8%)	3 (7,9%)	
	Реаранжеровка KMT2A	1 (2,4%)	7 (18,4%)	
	t(6;9)/DEK::NUP214	3 (7,1%)	2 (5,3%)	
	Неклассифицируемые	5 (11,9%)	0	
Уровень бластов, %		40,8 (8,2–98)	34,8 (1,2–96)	0,94
Возраст, Me (min-max)		44 (18-66)	33 (18-56)	< 0,001

ВДХТ – высокодозная химиотерапия; Вен – неинтенсивные протоколы на основе венетоклакса; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

Таблица 2. Влияние факторов на бессобытийную выживаемость (БСВ).

Фактор риска	ОР; 95% ДИ	Р
Возраст, лет	1,003; 0,985 – 1,021	0,75
Статус ОМЛ: рефрактерность	Референс	
Статус ОМЛ: Рецидив	0,876; 0,538 – 1,428	0,56
Протокол: ВДХТ	Референс	
Продокол: Вен	0,837; 0,513 – 1,367	0,48
Ответ на терапию: нет	Референс	
Ответ на терапию: да	0,02; 0,01 – 0,09	< 0,001*
ТГСК в ремиссии: нет	Референс	
ТГСК в ремиссии: да	0,42; 0,24 – 0,72	0,002*

ВДХТ – высокодозная химиотерапия; Вен – неинтенсивные протоколы на основе венетоклакса; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ТГСК- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(ОР 0,03; 95%ДИ: 0,01-0,09, p<0,001) и реализация алло-ТГСК – медиана БСВ 7,8 мес. против 1,1 мес. (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,24-0,72; p=0,002). При этом статус ОМЛ (p=0,56), возраст (p=0,75), вариант терапии (p=0,48), не продемонстрировали значимого влияния на БСВ.

Выводы. Выполнение алло-ТГСК вне активного заболевания остается потенциально излечивающими подходом для пациентов с Р/Р ОМЛ. Наше исследование не продемонстрировало различий в достижении ответа после ВДХТ или неинтенсивных протоколов на основе венетоклакса для пациентов Р/Р ОМЛ с неблагоприятными генетическими аберрациями – оба подхода демонстрируют приемлемую эффективность и невысокую раннюю летальность, что позволяет их рассматривать как оптимальные предтрансплантационные протоколы терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рефрактерность/рецидив.

P8 Ретроспективный анализ результатов аллогенной ТГСК у детей с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом

Мария А. Климентова, Лариса Н. Шелихова, Маргарита Е. Перминова, Мария А. Дунайкина, Юлия Ю. Дьяконова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Климентова Мария Алексеевна, e-mail: klimentowa1702@mail.ru

Введение. Т-линейный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) у детей представляет значительные терапевтические трудности из-за сложной патофизиологии, а также ограниченных терапевтических возможностей. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается важнейшей опцией в случаях высокого риска, предлагая потенциал для долгосрочной ремиссии. Это ретроспективное исследование оценивает результаты ТГСК у детей с Т-ОЛЛ, с акцентом на факторы, связанные с частотой рецидивов.

Материалы и методы. 128 детей с Т-ОЛЛ (32 девочки, 96 мальчика, медиана возраста 9,9 лет, диапазон 1,25-17,8) получили первую аллогенную ТГСК в период с мая 2012 по июнь 2024 года. 92 пациента получили гаплоидентичную трансплантацию, 20 – трансплантацию от совместимого неродственного донора и 16 – от полностью совместимого родственного донора. В полной ремиссии (ПР1) на момент трансплантации был 71 пациент, в >ПР1 45 пациентов и в стадии продвинутого заболевания 12 пациентов. Среди пациентов в ремиссии 17 перенесли ТГСК в МОБ-положительном статусе и 96 – в МОБ-отрицательном статусе по данным проточной цитометрии. Все пациенты получили миелоаблативный режим кондиционирования, основанный либо на тотальном облучении тела (ТОТ) (n=92), либо на треосульфане (n=36). TCRαβ+/CD19+ деплеция применялась в 98 случаях, в этих случаях использовались схемы профилактики РТПХ на основе антитимоцитарного глобулина (n=28) или на основе комбинаций ритуксимаба, тоцилизумаба, абатацепта и бортезомиба. Тридцати пациентам была проведена неманипулированная трансплантация (10 пациентов, трансплантированных от родственного донора, получали CsA+MMF от неродственных (n=4) и гаплоидентичных (n=16) доноров, PtCy, CsA или руксолитиниб или барицитиниб до дня +90, абатацепт и ведолизумаб). Медиана CD34+ в трансплантата составила 8,3 x10^6/кг (диапазон 1,4-18,8).

Результаты. Три пациента погибли до приживления из-за бактериальных инфекций и токсических осложнений. Приживление трансплантата было достигнуто у 124 (98%) пациентов, у всех пациентов зафиксирован полный донорский химеризм к +30 дню. У трех пациентов не зафиксировано приживления трасплантата, им потребовалась повторная ТГСК от альтернативных доноров. Кумулятивная вероятность (КВ) трансплантат-ассоциированной смертности среди всех пациентов составила 8% (95% ДИ, 4-14), непосредственными причинами смерти были бактериальные и вирусные инфекции. КВ развития РТПХ II-IV стадии составила 32% (95% ДИ, 25-42), III-IV стадии 6,7% (95% ДИ, 3-14); хронической РТПХ – 16% (95% ДИ, 10-26). Кумулятивный риск развития рецидива (КРР) составил 28,6% (95% ДИ, 21-37). Статус активного заболевания до ТГСК был связан с повышением риска рецидива в однофакторном анализе (p<0,001). В группе ПР КРР значительно варьировался в зависимости от статуса МОБ, при этом у пациентов с отрицательным МОБ КРР составил 19,4% (95% ДИ, 12-30) по сравнению с 61,2% (95% ДИ, 41-90) для пациентов с положительным МОБ (p=0,001). Не было выявлено существенных различий в КРР между пациентами, получавшими режимы кондиционирования на основе ТОТ и химиотерапии (КРР для ТОТ: 26,6% vs ХТ: 32,4%, p=0,785). Безсобытийная и общая выживаемость в течение 5 лет составила 61,1% (95% ДИ, 52-69) и 63,7% (95% ДИ, 55-72), соответственно, с медианой наблюдения за выжившими 5,9 лет.

Выводы. Аллогенная ТГСК может обеспечить долгосрочную выживаемость у детей с Т-ОЛЛ, при этом МОБ-негативный статус перед ТГСК значимо улучшает результаты, что подчеркивает важность достижения глубокой ремиссии перед ТГСК.

Ключевые слова: Т-ОЛЛ, ТГСК.

P9 Венетоклакс-содержащая терапия с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга у пациентов с острым миелоидным лейкозом старше 60 лет

Никита К. Пастухов, Сергей Н. Бондаренко, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Дмитрий К. Жоголев, Белла И. Аюбова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Пастухов Никита Константинович, e-mail: past_nikita98@mail.ru

Введение. Комбинация венетоклакса (Вен) с гипометилирующими агентами (ГМА) – стандарт терапии пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), которые не являются кандидатами для проведения стандартной химиотерапии. Однако, данные схемы не являются излечивающими. Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТГСК) хотя и сопряжена с высокими рисками тяжелых осложнений, но может быть рассмотрена у отдельных пациентов этой сложной когорты. Цель работы: оценить результаты алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ старше 60 лет, получавших в первой линии Вен с ГМА.

Материалы и методы. За период с 2020 по 2025 год в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой рассматривалась возможность выполнения алло-ТГСК у 74 пациентов с ОМЛ старше 60 лет, получавших в первой линии Вен с ГМА. Трансплантация выполнена у 17,6% (n=13) больных, которые включены в дальнейший анализ. Общая, безрецидивная выживаемость (ОВ, БРВ) были проанализированы с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты. Медиана времени наблюдения составила 20.9 (3.7-42.2) мес. Медиана возраста 68 (60-75) лет. 69% (n=9) – женщины, 31% (n=4) – мужчины. ОМЛ de novo у 39 (n=5), вторичный из МДС – 46% (n=6), связанный спредшествующей терапией – 15% (n=4). Промежуточная группа цитогенетического риска – 61% (n=8), неблагоприятная – 39% (n=5). Трансплантация выполнена в первой ремиссии у 69% (n=9) пациентов, у 23% (n=3) на фоне утраты ответа, у 8% (n=1) с первично рефрактерным течением ОМЛ. Алло-ТГСК от совместимого неродственного донора выполнена у 31% (n=4), от частично совместимого у 31% (n=4), от гаплоидентичного у 38% (n=5) пациентов. Все пациенты получали режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Использовалась профилактика РТПХ посттрансплантационным циклофосфамидом в комбинации с ингибиторами кальциневрина и ММФ у 69% (n=9), в комбинации с руксолитинибом у 31% (n=4) пациентов. У 16% (n=2) пациентов доза циклофосфамида редуцировалась

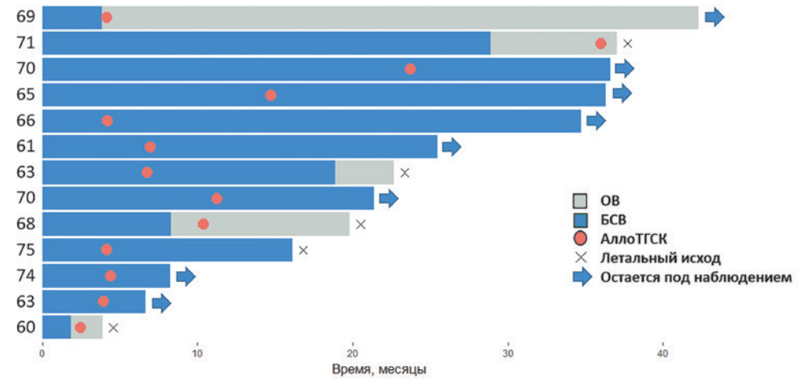


Рисунок 1. Результаты терапии у отдельных пациентов.

на 30%, у 8% (n=1) на 50% в связи со значимой кардиологической патологией. Случаев первичного неприживления не отмечалось. Двулетняя ОВ составила 52% (95%ДИ 18-77), БРВ – 50% (95%ДИ 16-75). Острая РТПХ 2-4 ст. отмечалась у 31% (n=4), хроническая РТПХ средней и тяжелой степени у 38% (n=5) пациентов. Рецидивы возникли у 23% (n=3) пациентов, смерть в ремиссии у 15% (n=2): 1 – за счет РТПХ, 1 – внезапная сердечная смерть (Рисунок 1).

Выводы. Снижение интенсивности режимов кондиционирования и новые технологии профилактики РТПХ позволяют реализовать алло-ТГСК даже у пациентов, которые изначально не расценивались как кандидаты на интенсивное лечение. В селектированной группе больных старшей возрастной категории алло-ТГСК может приводить к длительной выживаемости.

Ключевые слова: ОМЛ, венетоклакс, алло-ТГСК, пожилые.

O10 Выбор оптимального режима бридж-терапии к аллогенной ТГСК у пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ

Ирина Г. Будаева, Надия Т. Сиордия, Ольга В. Кулемина, Лариса Л. Гиршова, Раиса И. Вабищевич, Елена Н. Точеная, Алексей В. Петров, Екатерина Г. Овсянникова, Наталия О. Жукова, Елза Г. Ломаиа, Юлия А. Алексеева

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Будаева Ирина Гармаевна, e-mail: irina2005179@mail.ru

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

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 131 пациент (66 женщин и 65 мужчин) с медианой возраста 42 года, 70 (53,4%) с рецидивным течением и 61 (46,6%) с рефрактерным течением ОМЛ. Согласно классификации ELN 2022 года, 23 (17,6%) пациента отнесены к низкому риску, 70 (53,4%) – промежуточному и 38 (29%) пациентов к высокому риску. Экстрамедуллярное поражение наблюдалось у 25 пациентов (19,1%). 80 пациентов (61,1%) получили интенсивную химиотерапию (ХТ) (FLAG+/-Ida), 51 пациент (38,9%) – неинтенсивные режимы на основе азацитидина и венетоклакса.

Результаты. Частота достижения общего ответа (ПР, ПРн, МСЛС) была сопоставимой: 68,1% в группе ХТ и 68,8% в группе неинтенсивной терапии, p=0,936). Время до достижения общего ответа было менее продолжительным в группе ХТ по сравнению с группой неинтенсивного лечения (0,85 мес. против 0,98 мес., соответственно, p=0,001). При сравнении эффективности вариантов лечения в различных подгруппах, эффективность ХТ была значимо выше в группе CBF-позитивного ОМЛ (83,3% против 0%, p=0,022). Эффективность неинтенсивных режимов продемонстрирована в группе высокого риска, вторичного ОМЛ. Так, среди пациентов высокого генетического риска частота общего ответа составила 91,7% в группе неинтенсивного лечения и 39,1% в группе ХТ (p=0,004), в группе пациентов с вторичным ОМЛ – 85,7% против 16,7%, соответственно (p=0,029). Эффективность ХТ и неинтенсивных таргетных режимов в группе пациентов с мутацией в гене FLT3 была сопоставимой (62,5 % в группе ХТ против 63,6% в группе неинтенсивной терапии, p=1,000). Ранняя летальность и частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой между двумя группами (11,2% в группе ХТ и 6,1% в группе неинтенсивного лечения, p=0,534; 33,8% против 19,6%, соответственно, p=0,111). Число пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК было значимо выше среди пациентов, получивших неинтенсивные таргетные режимы (95,2% против 78,4%, p=0,017). Продолжительность ОВ и БРВ после алло-ТГСК были сопоставимы (13,9 мес. в группе ХТ против 38,82 мес. в группе неинтенсивного лечения, соответственно, p=0,514; медиана не достигнута в группе ХТ против 27,87 мес. в группе неинтенсивного лечения, соответственно, p=0,574).

Выводы. Неинтенсивные таргетные режимы демонстрируют сопоставимые с ХТ эффективность, переносимость, результаты выживаемости после алло-ТГСК. ХТ более эффективна среди пациентов с CBF-позитивным ОМЛ, неинтенсивные таргетные режимы среди пациентов высокого риска, с вторичным ОМЛ. В группе пациентов с мутацией в гене FLT3 эффективность ХТ и неинтенсивных режимов сопоставима.

Ключевые слова: лейкоз, трансплантация, химиотерапия, таргеты.

P11 «Предлеченность» глюкокортикостероидами у больных острыми Т-клеточными лимфобластными лейкозами/лимфомами

Анастасия Н. Васильева, Ольга А. Алешина, Екатерина С. Котова, Юлия А. Чабаева, Сергей М. Куликов, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Васильева Анастасия Николаевна, e-mail: vasilnastia@yandex.ru

Введение. Глюкокортикостероиды (ГКС) – неотъемлемая составляющая терапии острого лимфобластного лейкоза/лимфомы (ОЛЛ/ЛБЛ) как у взрослых пациентов, так и в педиатрической когорте. Несколько исследований в педиатрической когорте показали, что длительное (более 7 дней) воздействие ГКС до постановки диагноза острого лимфобластного лейкоза является независимым неблагоприятным фактором риска. В противоположность этому, Pediatric Oncology Group продемонстрировала, что у детей с В-ОЛЛ, длительно получавших терапию ГКС, результаты были сопоставимы с теми пациентами, которые не получали предшествующей длительной кортикостероидной терапии. Исследований, посвященных значению длительного применения ГКС во взрослой когорте пациентов Т-ОЛЛ/ЛБЛ, мало.

Материалы и методы. «Предлеченностью» ГКС считалась терапия ГКС длительностью более 7 дней до начала специфического лечения. В исследование был включен 131 пациент с диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, который получил терапию по протоколу «ОЛЛ-2016»: 94 (72%) – мужчины и 37 (28%) – женщины; по данным ИФТ 29 (22%) ETP, 13 (10%) near-ETP, 22 (17%) TI/II, 62 (47%) TIII, 5 (4%) TIV. «Предлеченность» ГКС зафиксирована у 11 (8%) пациентов.

Результатыю. Медиана лейкоцитов в группе пациентов с «предлеченностью» ГКС составила 16,19x10^9/мкл, гемоглобина – 126 г/л, тромбоцитов – 249x10^9/мкл, в группе без «предлеченности»: 22,7x10^9, 114 г/л и 92x10^9/мкл, соответственно (p>0,05). Образование средостения в группе пациентов с «предлеченностью» ГКС зафиксировано у 8 (73%), в группе без «предлеченности» у 81 (70%) (p=0,84), нейролейкемия – 1 (9%) и 28 (25%), соответственно (p=0,24). Медиана ЛДГ в группе пациентов с «предлеченностью» ГКС составила 487 Ед/л и 918,5 Ед/л в группе без «предлеченности» (p=0,58). Комплексные перестройки кариотипа были детектированы у 3 из 9 (33%) в группе с «предлеченностью» ГКС и у 23 из 105 (22%) в группе без «предлеченности» (p=0,43). Статистически значимых различий по этим показателям не получено. Был проведен однофакторный анализ общей и безрецидивной выживаемости. Получены статистически значимые различия между двумя группами: 3-летняя общая выживаемость составила 72% в группе без «предлеченности» и 45% в группе с «предлеченностью» ГКС (ОР: 2,50; 95% ДИ: 1,04-6,01; p=0,04) (Рисунок 1), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 64% в группе без «предлеченности» и 44% в группе с «предлеченностью» ГКС (ОР: 3,09; 95% ДИ: 1,29-7,41; p=0,008) (Рисунок 2).

Выводы. Длительное терапия глюкокортикостероидами до начала специфического воздействия является фактором неблагоприятного прогноза на долгосрочные результаты терапии у пациентов с Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые получили терапию по протоколу «ОЛЛ-2016». Эта группа пациентов требует модификации терапевтического подхода: включения алло-ТГСК и/или дополнительного нехимиотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: ГКС, Т-ОЛЛ, предлеченность.

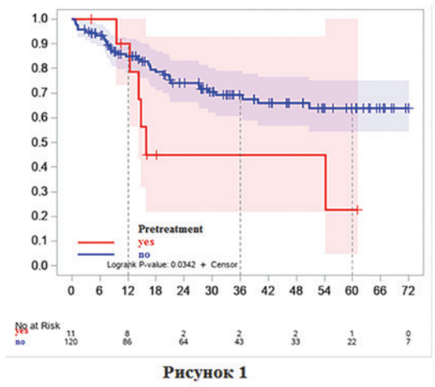


Рисунок 1

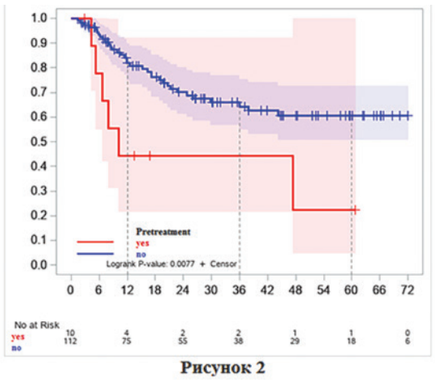


Рисунок 2

Рисунок 1 и Рисунок 2. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от фактора.

P12 Генетический ландшафт острого миелоидного лейкоза в Российской Федерации

Дмитрий К. Жоголев, Белла И. Аюбова, Анна Г. Смирнова, Никита К. Пастухов, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Наталья Е. Иванова, Марина А. Городнова, Татьяна С. Щеголева, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Жоголев Дмитрий Константинович, e-mail: dr.zhogolev@gmail.com

Введение. Несмотря на значительный прогресс в изучении биологии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), систематизированные данные о генетическом ландшафте ОМЛ у взрослых пациентов в Российской Федерации фрагментарны. При этом именно генетические характеристики заболевания лежат в основе современных представлений о стратификации риска и определения терапевтической тактики при ОМЛ, в том числе принятия решения о выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью настоящего исследования явилась оценка генетического профиля ОМЛ и валидация прогностической значимости классификации ELN 2022 года на большой когорте пациентов, получавших лечение в Российской Федерации.

Материалы и методы. В анализ включены 308 пациентов с ОМЛ, наблюдавшихся в рамках проспективного обсервационного исследования «Кооперативная программа по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза в Российской Федерации» в период с октября 2021 по апрель 2023 года на базе 37 центров. Основным критерием включения являлось наличие показаний к куративному лечению, определяемых на основании возраста и соматического статуса пациента. В дополнение к морфологическим методам диагностики в дебюте заболевания проводились кариотипирование, иммунофенотипирование, молекулярно-генетические исследования костного мозга, а также HLA-типирование пациентов и потенциальных доноров. Характеристики когорты представлены в таблице 1. Для оценки ответа на терапию и выживаемости из анализа были исключены 22 пациента, не соответствовавшие критериям включения, а также 37 пациентов, выбывших из-под наблюдения. Оцениваемые исходы терапии, включая кумулятивную частоту рецидивов, безрецидивную летальность (БРЛ), общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ), рассчитывались на двухлетний срок наблюдения.

Результаты. У 66,2% пациентов (n=204) была выявлена как минимум одна генетическая аномалия, при этом у 18,8% (n=58) обнаружено две и более мутации, относящиеся к разным группам риска ELN.

В зависимости от группы риска частота достижения ремиссии, констатации первичной рефрактерности и ранней летальности после индукционной терапии составила: в благоприятной группе – 67,2%, 0% и 32,8%; в промежуточной – 56,9%, 8,1% и 35%; в неблагоприятной – 35,4%, 24,6% и 40%, соответственно (p<0,001). Кумулятивная частота рецидивов составила 48% (95%ДИ: 31-62), 36% (95%ДИ: 25-47), 55% (95%ДИ: 33-72) (p=0,12), БРЛ – 7.3% (95%ДИ: 1.8-18), 26% (95%ДИ: 16-36), 36% (95%ДИ: 18-54) (p=0,013) в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах ELN, соответственно. ОВ составила 45.3% (95%ДИ: 34.3-59.9), 29.7% (95%ДИ: 22.5-39.2), 7.9% (95%ДИ: 3.3-19.1) (p<0,001) (Рисунок 2А), БСВ – 32.2% (95%ДИ: 22.3-46.6), 23.7% (95%ДИ: 17.2-32.6), 3.9% (95%ДИ: 1.6-14) в тех же группах (Рисунок 2Б).

Среди пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК (n=60), 18,3% (n=11) относились к группе благоприятного риска, 61,7% (n=37) – промежуточного, 20% (n=12) – неблагоприятного с медианами от диагноза до трансплантации в 12,1 (диапазон: 5,6-17,5), 8,3 (диапазон: 3,4-16,5) и 7 (диапазон: 2,1-9,3) месяцев, соответственно (p=0,001).

Выводы. Генетический ландшафт ОМЛ в данной российской когорте сопоставим с международными данными и характеризуется высокой степенью гетерогенности. У почти четверти пациентов были выявлены две и более генетические аномалии, относящиеся к различным группам риска по классификации ELN, что подчеркивает необходимость расширенной генетической диагностики в дебюте заболевания для точной стратификации риска и оптимизации тайминга при принятии решения о выполнении алло-ТГСК. Стратификация риска ELN продемонстрировала свою прогностическую значимость как для ОВ, так и для БСВ. При этом отмечена высокая частота индукционно-ассоциированной летальности, особенно в группе высокого риска, что подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования протоколов индукционной терапии при ОМЛ.

Ключевые слова: ОМЛ, генетический ландшафт.

Таблица 1. Характеристики исследуемой когорты.

Характеристика	n=308
Возраст, медиана (диапазон)	51.5 (18-83)
Пол, n (%)	
Женский	162 (52.6)
Мужской	146 (47.4)
Риск ELN 2022, n (%)	
Благоприятный	74 (24)
Промежуточный	151 (49)
Неблагоприятный	83 (27)
Предшествующий МДС, n (%)	
Нет	260 (84.4)
Да	48 (15.6)
Химиотерапия в анамнезе, n (%)	
Нет	289 (93.8)
Да	19 (6.2)

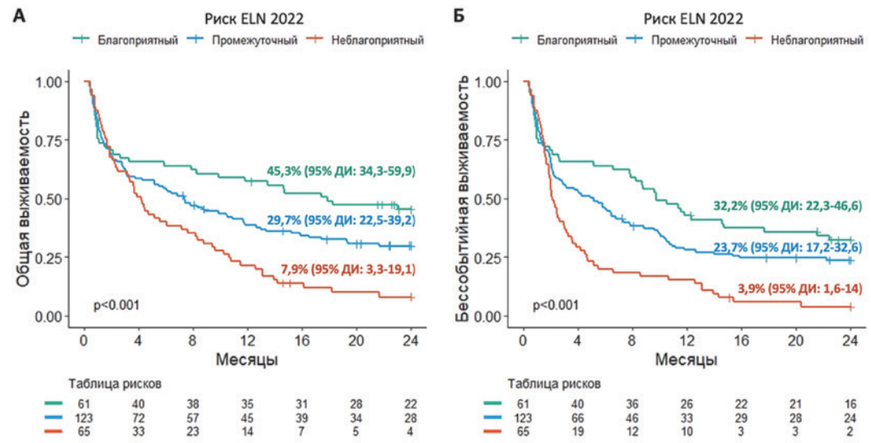


Рисунок 1. Влияние риска ELN на общую (А) и бессобытийную (Б) выживаемость.

P13 Результаты аллогенной ТГСК у пациентов с ОМЛ вне ремиссии

Ирина Г. Будаева, Надия Т. Сиордия, Ольга В. Кулемина, Лариса Л. Гиршова, Раиса И. Вабищевич, Елена Н. Точеная, Алексей В. Петров, Екатерина Г. Овсянникова, Наталия О. Жукова, Елза Г. Ломаиа, Юлия А. Алексеева

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Будаева Ирина Гармаевна, e-mail: irina2005179@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается ключевым методом лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), однако ее эффективность у пациентов вне ремиссии остается спорной.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 29 пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ вне ремиссии (14 женщин, 15 мужчин) с медианой возраста 39 лет (20-66 лет). Медиана линий предшествующей терапии – 2 (2-4). Согласно классификации European Leukemia Net 2022 года, 4 (13,8%) пациента отнесены к низкому риску, 18 (62,1%) к промежуточному и 7 (24,1%) пациентов к высокому генетическому риску. Медиана количества бластов перед алло-ТГСК составила 15,5% (6-82%). Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора проведена в 18 (62,1%) случаях, 4 (13,8%) – от полностью совместимого родственного и 7 (24,1%) – от полностью совместимого неродственного донора. Пациентам с высоким бластозом проводилось циторедуктивное лечение перед кондиционированием. Циторедукция проводилась 15 пациентам (51,7%), из них 10 (66,7%) – FLA, 5 (33,3%) – FLA-VEN. Кондиционирование в режиме сниженной интенсивности проведено 25 (86,2 %) пациентам: 22 (88%) – FluBu8, 3 (12%) – FluMel. Миелоаблативное кондиционирование получили 4 (13,8%) пациента: 2 (50%) – FluBu12, 2 (50%) – BuCy. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) PT-CY+CNI+MMF использовалась у 22 (75,9%) пациентов, CNI+Mtx – 2 (6,9%) пациента и PT-CY+Ruxo – 5 (17,2%) пациентов.

Результаты. Летальность до +30 дня наблюдалась в 5 случаях (17,2%). Причинами летального исхода являлись инфекционные осложнения в периоде аплазии кроветворения во всех случаях. Среди остальных пациентов (n=24), на + 28 день после алло-ТГСК у 23 (95,8%) паци-

ентов достигнута полная ремиссия, полный донорский химеризм. Острая РТПХ 2-4 ст. и хроническая РТПХ средней и тяжелой степени наблюдалась у 11 (45,8%) и 4 (16,7%) пациентов, соответственно. При медиане наблюдения 10,8 мес. медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 13,02 мес. (95% ДИ: 3,70 – ∞). В результате проведенного многофакторного анализа независимым прогностическим фактором, улучшающим результаты ОВ и БРВ является количество бластов менее 10% перед алло-ТГСК (HR, 8,3 [1,1-65,9]; p=0,044; HR, 6,6 [1,1-38,7]; p=0,037, соответственно). Степень совместимости донора (совместимый/гаплоидентичный), проведение циторедуктивной фазы, тип кондиционирования (миелоаблативное/сниженной интенсивности) не влияли на длительность ОВ и БРВ.

Выводы. Алло-ТГСК может рассматриваться в качестве терапии «спасения» у пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ вне ремиссии. Проведенный анализ продемонстрировал, что уровень бластов менее 10% является независимым прогностически благоприятным маркером. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с целью определения оптимальных пред- и посттрансплантационных стратегий в данной группе пациентов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, трансплантация.

P14 Ассоциация копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-loh) гена kitlg с более низкой частотой достижения ремиссии у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Дмитрий К. Бессмертный[1], София Э. Старченко[2], Наталья В. Рисинская[3], Юлия А. Чабаева[4], Валерия А. Суримова[5], Сергей М. Куликов[6], Алина С. Пономарева[7], Илья В. Канивец[8], Сергей А. Коростелев[9], Залина Т. Фидарова[10], Анастасия И. Кашлакова[11], Ирина А. Лукьянова[12], Вера В. Троицкая[13], Андрей Б. Сударикова[14], Елена Н. Паровичникова[15]

[1-6.10-15.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [7-9.] ООО «Геномед», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бессмертный Дмитрий Константинович, e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru

Введение. В соответствии с рекомендациями Европейской сети по изучению лейкозов 2022 (ELN-2022), пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) стратифицируются на три группы риска в зависимости от цитогенетического и молекулярного профиля. Различия в ответе на терапию у пациентов группы промежуточного риска подчеркивают необходимость поиска новых молекулярных предикторов. Наше исследование направлено на изучение числовых нарушений копийности и копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-LOH) генов, ассоциированных с ответом на терапию.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента с ОМЛ, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии с 2017 по 2024 год. Ме возраста составила 41 год (19-62); 23 мужчин – 11, женщин – 23. Все пациенты относились к группе промежуточного риска согласно классификации ELN-2017. У большинства пациентов (26/34) был нормальный кариотип (mutFLT3-ITD n=2, mutFLT3-ITD+mutNPM1 n=8), у троих – аномальный, и в пяти случаях кариотип не удалось определить из-за отсутствия митозов (mutFLT3-ITD n=1, mutFLT3-ITD+mut*NPM1* n=2), хотя у этих пациентов методом FISH были исключены благоприятные и неблагоприятные аберрации. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили с использованием оборудования Thermo Fisher Scientific и микроматрицы CytoScan™ HT-CMA, на ДНК, выделенной из образцов костного мозга в дебюте заболевания. Группу сравнения составили 100 человек (медиана возраста 34 года (10-49), 47% женщин, 53% мужчин), проходивших генетическое консультирование в компании «Геномед» по различным показаниям. ХМА в группе сравнения выполнен на ДНК, выделенной из периферической крови. Первичная обработка данных проводилась с использованием Chromosome Analysis Suite 4.5.0.34. Для подготовки данных к статистическому анализу использовался Python 3.12.4 в среде Jupyter Notebook (https://jupyter.org/), анализ проводился в системе SAS 9.4. Для частотного анализа 26 000 генов при ограниченном размере выборки (n=34) применяли точный критерий Фишера с порогом значимости p<0,001, учитывающим поправку на множественные сравнения. Для 9 пациентов, у которых в дебютных образцах была выявлена cn-LOH гена *KITLG*, дополнительно выполнили ХМА парных образцов ДНК из неопухолевой ткани.

Результаты. Наиболее часто встречались делеция FGFR3 (56%), дупликация KMT2A (15%) и cn-LOH локуса 3p24.3. Наиболее значимая ассоциация с частотой достижения ремиссии обнаружена для cn-LOH в локусе 12q21.32, включающем ген KITLG. Эта аберрация выявлена у 9 из 34 пациентов (26,5%). Полной ремиссии достигли только 2 из 9 пациентов (один без мутаций, один с мутацией FLT3-ITD). Из 7 пациентов, не ответивших на лечение, мутация FLT3-ITD была у 3-х. Статистический анализ показал, что cn-LOH гена KITLG значимо ассоциирована с низкой частотой достижения ремиссии (ОШ=0,02, 95% ДИ=(0,003-0,21), p<0,001). При этом анализ парных образцов ДНК из неопухолевой ткани выявил cn-LOH 12q21.32 у 8 из 9 пациентов. В группе сравнения cn-LOH обнаружена у 24% лиц (24/100), что близко к частоте данной аберрации у пациентов с ОМЛ.

Выводы. Наличие cn-LOH в локусе 12q21.32 (включая ген KITLG) значимо ассоциировано с низкой частотой достижения полной ремиссии у пациентов с ОМЛ (ОШ=0,02, p<0,001). При этом данная аберрация встречается как в опухолевой, так и в неопухолевой ткани, что может указывать на ее врожденный характер. Встречаемость cn-LOH 12q21.32 в здоровой популяции и одновременная ассоциация с ответом на терапию у пациентов ОМЛ – интересный феномен, требующий дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ОМЛ, KITLG, cnLOH.

P15 Частота встречаемости делеции гена IKZF1 у взрослых пациентов с впервые диагностированным BCR::ABL1-негативным острым В-лимфобластным лейкозом, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016m: опыт одного центра

Алексей А. Ершов, Галина А. Алимова, Любовь А. Шишигина, Галина А. Исинова, Белла В. Бидерман, Екатерина С. Котова, Игорь А. Якутик, Ирина В. Гальцева, Андрей Б. Сударикова, Ольга А. Алешина, Татьяна Н. Обухова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Ершов Алексей Александрович, e-mail: Alekseyershov1993@mail.ru

Введение. Ген IKZF1, состоящий из 8 экзонов, расположен в регионе 7p12.2, кодирует белок IKAROS, который, являясь транскрипционным фактором, способствует дифференцировке лимфоидных клеток на самых ранних этапах лимфопоэза. Нарушение функции IKAROS приводит к блоку дифференцировки лимфоидных клеток, лежащему в основе патогенеза острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). При В-ОЛЛ наиболее частые изменения генаIKZF1 – делеции (del), среди них самая частая – del экзонов (Δ) 4–7, реже – тотальная del гена (Δ1–8), еще реже – другие. По данным различных исследований, del IKZF1 выступает как независимый неблагоприятный фактор, связана с более длительной персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ) и обнаруживается примерно в 60% случаев BCR::ABL1-позитивного (BCR::ABL1(+)) В-ОЛЛ и до 25% случаев *BCR::ABL1*-негативного (*BCR::ABL1*(-)) В-ОЛЛ. В классификации ВОЗ 2022 года была выделена новая подгруппа *BCR::ABL1*(-) В-ОЛЛ высокого риска – *BCR::ABL1*-подобный (*BCR::ABL1*-like) В-ОЛЛ, характеризующийся профилем экспрессии генов и частотой выявления del *IKZF1*, сходными с *BCR::ABL1*(+) вариантом.

Материалы и методы. С июля 2022 по февраль 2025 года лечение по протоколу ОЛЛ-2016m в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России получили 42 пациента с de novo BCR::ABL1(-) В-ОЛЛ. Соотношение мужчин и женщин – 20(48%):22(52%). Медиана возраста – 35 (19-55) лет. Исследование по выявлению МОБ выполняли с применением 6-11-цветной проточной цитометрии на 70-й день только тем пациентам, которые достигли костномозговой ремиссии заболевания. Анализ по выявлению delIKZF1 выполняли методом фрагментного анализа в дебюте. Маркеры BCR::ABL1-like В-ОЛЛ исследовали методом FISH с применением ДНК-зондов (breakapart) для выявления транслокаций (t) с вовлечением генов *CRLF2, ABL1, ABL2, EPOR, CSF1R, JAK2* и del в регионе 4q12 с образованием *FIP1L1*::*PDGFRA*.

Результаты. Первично-рефрактерное течение заболевания было подтверждено у 3 (7%) пациентов, у 1 (2%) пациента с перестройкой гена KMT2A на I фазе индукции была диагностирована смена иммунологического варианта. У 38 (91%) пациентов на 70 день была достигнута костномозговая ремиссия заболевания: МОБ-негативная (МОБ(-)) ремиссия – 20 (53%), персистенция МОБ (МОБ(+)) – 18 (47%). У 7 (39%) пациентов с МОБ(+) статусом были выявлены маркеры BCR::ABL1-like В-ОЛЛ: 5 (71%) – нарушения CRLF2; 1 (14,5%) – tABL1; 1 (14,5%) – tPDGFRB.

Ни у одного пациента с МОБ(-) статусом не было del IKZF1. У 6 (37,5%) из 16 МОБ(+) больных (в 2 случаях исследование не выполнено) найдена del IKZF1. Причем

у 4 (57%) пациентов сочеталась с маркерами BCR::ABL1-like В-ОЛЛ: CRLF2 – 3 (75%), PDGFRB – 1 (25%).

Del IKZF1 чаще выявлялась у МОБ(+) пациентов по сравнению с МОБ(-) – 6 (37,5%) vs 0 (%) (p=0,003). Значимых различий в частоте обнаружения del IKZF1 у больных с маркерами BCR::ABL1-like В-ОЛЛ и без них не получено – 4 (57%) vs 2 (22%) (p=0,153), хотя сами значения частоты согласуются с литературными данными о схожести BCR::ABL1-like и BCR::ABL1(+) В-ОЛЛ, что, вероятно, связано с малым размером выборки.

Выводы. Наличие del IKZF1 у пациентов с BCR::ABL1(-) В-ОЛЛ ассоциировано с недостижением МОБ(-) ремиссии по окончании индукционной терапии на протоколе ОЛЛ-2016m.

Ключевые слова: IKZF1, BCR::ABL1-негативный, BCR::ABL1-like, BCR::ABL1–подобный.

P16 Оценка эффективности и безопасности терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в сочетании с гипометилирующими препаратами у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическим синдромом после алло-ТГСК

Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Анастасия А. Пичугина, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Ольга С. Покровская, Любовь С. Овсянникова, Александра С. Падерина, Юлия А. Чабаева, Сергей М. Куликов, Ирина В. Гальцева, Алина В. Кохно, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Васильева Вера Алексеевна, e-mail: vasilievava4@mail.ru

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным этапом терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим синдромом (МДС), примерно у 20% пациентов с ОМЛ в посттрансплантационном периоде развивается рецидив заболевания. При этом длительная общая выживаемость при проведении терапии рецидива составляет лишь 10-20%. Таким образом, рецидив остается одной из основных причин неудачи лечения у пациентов с ОМЛ и МДС, перенесших алло-ТГСК. С целью повышения эффективности лечения проводятся исследования посттрансплантационной поддерживающей терапии у пациентов без признаков минимальной остаточной болезни (МОБ) и превентивной терапии при выявлении МОБ. Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность поддерживающей и превентивной терапии с применением селективных ингибиторов Bcl-2 в сочетании с гипометилирующими агентами у пациентов с МДС и ОМЛ высокого риска после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов, получивших алло-ТГСК: 17 с ОМЛ и 3 с МДС. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

Результаты. На момент анализа 17 пациентов оставались живы. Рецидив заболевания констатирован у двух пациентов с ОМЛ на 96-й и 154-й дни после алло-ТГСК (через 62 и 58 дней от начала терапии соответственно). Один пациент умер вследствие инфекционных осложнений. Не отмечено случаев развития острой РТПХ II-IV после начала поддерживающих курсов, хроническая РТПХ развилась у 4-х пациентов, 12-месячная вероятность развития хронической РТПХ составила 33%. Гематологическая токсичность отмечена у одного пациента. Вероятность безрецидивной выживаемости через 12 мес. после алло-ТГСК составила 85%, вероятность развития рецидива 11%.

Выводы. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения поддерживающей и превентивной терапии с использованием селективных ингибиторов Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими агентами у пациентов высокого риска с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Параметры	
Муж/жен	6/14
Возраст, годы	медиана 40 (21-66)
Диагноз ОМЛ	17
I ремиссия	14
II ремиссия	3
МОБ до алло-ТГСК (МОБ+/МОБ-)	10/7
МОБ после алло-ТГСК (МОБ+/МОБ-)	6/11
Диагноз МДС	3
Время от алло-ТГСК до начала терапии, дни	медиана 97,5 (34-164)
Количество курсов	1-10
Медиана наблюдения от начала поддерживающей терапии	273 дня (12-460)

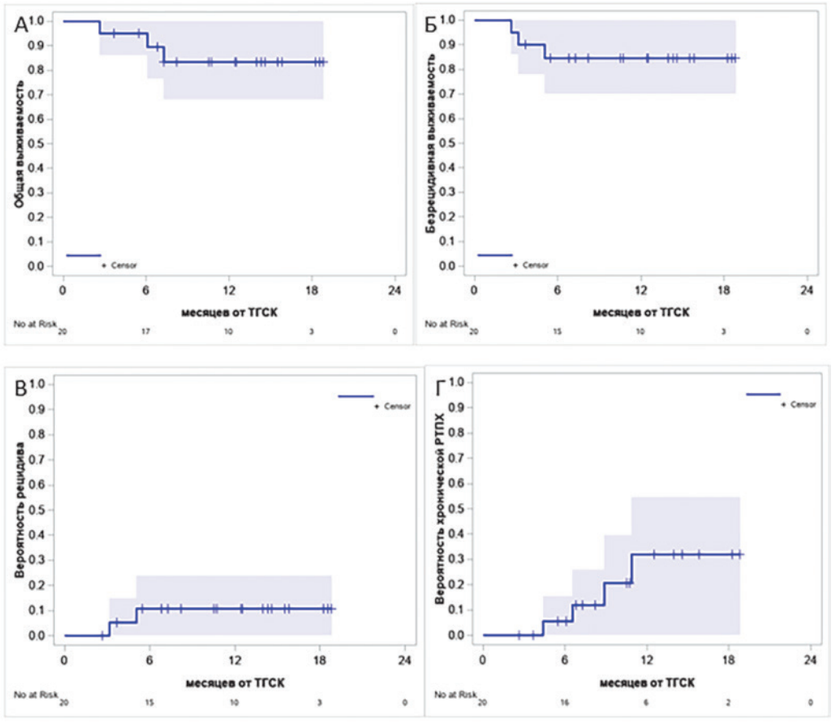


Рисунок 1. У больных ОМЛ и МДС после алло-ТГСК и поддерживающей или превентивной терапии продемонстрированы: А – общая выживаемость, Б – безрецидивная выживаемость, В – вероятность развития рецидива, Г – вероятность развития хронической РТПХ.

P17 Результаты терапии рецидивирующего/рефрактерного острого миелоидного лейкоза комбинацией азацитидина и венетоклакса: опыт одного центра

Алина Р. Ахметова[1], Георгий В. Пикулин[2], Максим А. Гранаткин[3], Вадим А. Доронин[4], Анжела А. Тлевцежева[5], Евгений С. Михайлов[6], Валерия В. Глазунова[7], Ален В. Спирин[8], Антон В. Комиссаров[9], Елена В. Римашевская[10], Камиль Д. Капланов[11], Елена Ю. Юрова[12], Юлия А. Олейник[13], Евгений А. Богураев[14], Елена И. Тихонова[15], Алена А. Боброва[16], Артур А. Саркисян[17], Николай А. Денисов[18], Екатерина Л. Ивлева[19], Вадим В. Птушкин[20], Евгений А. Никитин[21]

[1.] ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация;
[2-21.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва, Российская Федерация; [10. 21.] ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Ахметова Алина Радиковна, e-mail: alina1008akh@gmail.com

Введение. Комбинация азацитидина и венетоклакса (АзаВен) продемонстрировала обнадеживающие результаты у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным острым миелоидным лейкозом (Р/Р ОМЛ), позволяя достичь ремиссии даже у трудноизлечимых больных. Однако, несмотря на высокую частоту начального ответа, длительность ремиссий остается ограниченной. Это подчеркивает необходимость последующей консолида-

ции, в частности аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ), как потенциального шага к улучшению долгосрочных исходов.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ пациентов с Р/Р ОМЛ, получавших комбинацию АзаВен в нашем центре в период с сентября 2019 по июнь 2025 года. Все пациенты получали схему во второй или последующих линиях терапии. Статистический анализ включал оценку выживаемости методом Каплана-Мейера, сравнение подгрупп с помощью log-rank теста, а также одно- и многофакторный регрессионный анализ для выявления прогностических факторов.

Результаты. В исследование включены 56 пациентов с диагнозом Р/Р ОМЛ, получавшие терапию по схеме АзаВен. Медиана наблюдения составила 40,1 месяца. Средний возраст пациентов – 55 лет, 38 человек (67,9%) младше 60 лет. Это свидетельствует о возможности реализации интенсивных подходов, включая ТКМ, и акцентирует внимание на биологических характеристиках опухоли как главных факторах прогноза.

Первично-рефрактерное течение заболевания имели 27 пациентов (48,2%). У 15 пациентов (26,8%) был зафиксирован ранний рецидив, возникший в первые 12 месяцев после предшествующего лечения, у 14 пациентов (25,0%) – поздний рецидив. Такая структура позволила провести первичную стратификацию когорты по времени наступления рецидива. У 39 пациентов (69,6%) терапия АзаВен была начата сразу после первой линии лечения. Этот факт отличает данную когорту от большинства представленных в литературе выборок, где схема применялась преимущественно после двух и более линий, и подчеркивает более раннюю попытку изменить траекторию заболевания у агрессивных подтипов ОМЛ.

Алло-ТКМ была выполнена у 23 пациентов (41,1%). У 20 человек (35,7%) ТКМ проводилась уже после старта лечения АзаВен. Минимальное количество трансплантаций до начала схемы (4 пациента, 7,1%) позволяет исключить влияние ранних посттрансплантационных осложнений на общие исходы и дает возможность более точно оценить вклад терапии АзаВен в достижение ремиссии и подготовку пациентов к трансплантации.

Ремисии на терапии достигли 38 пациентов (67,9%). В подгруппах ремиссия достигнута у 20 из 27 (74,1%) первично-рефрактерных больных, 11 из 15 (73,3%) пациентов с ранним рецидивом и у 7 из 14 (50,0%) – с поздним. Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 29,9 месяца. При этом среди первично-рефрактерных больных медиана ОВ составила 24,2 месяца, в подгруппе раннего рецидива – 23,6 месяца, а в подгруппе позднего рецидива – 69,2 месяца (p=0,03) (Рисунок 1).

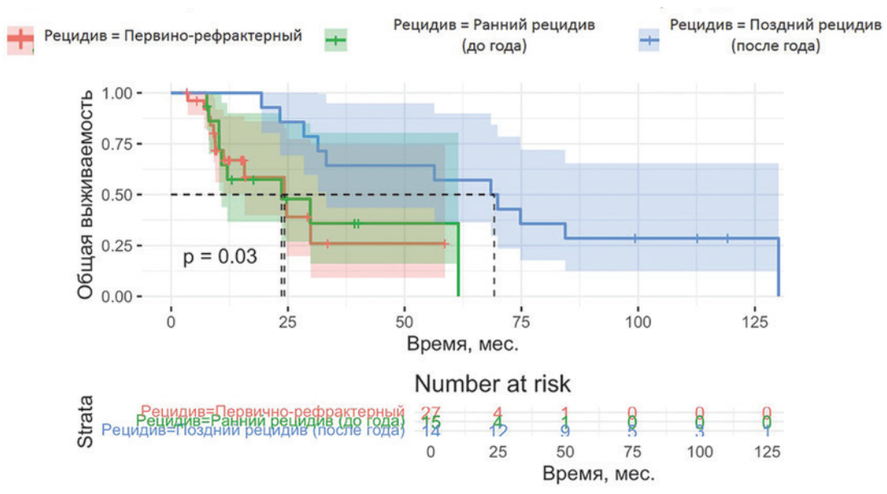


Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от типа рецидива.

Анализ влияния трансплантации показал, что в однофакторной модели ТКМ не имела достоверного прогностического значения. Однако в многофакторной модели, включающей возраст, тип рецидива, факт достижения ремиссии и число предшествующих линий терапии, выполнение трансплантации после АзаВен сохраняло независимое значение как фактор, ассоциированный с улучшением выживаемости (HR=0,28, p=0,05), снижая риск смерти на 72% (Таблица 1).

Выводы. Комбинация АзаВен обеспечивает высокую частоту ремиссий даже в неблагоприятных клинических ситуациях, включая первично-рефрактерное течение и ранние рецидивы. Однако без последующего проведения аллогенной трансплантации костного мозга такие ремиссии, как правило, недолговечны. Полученные данные подчеркивают критически важную роль трансплантации как компонента успешной лечебной стратегии. Наиболее устойчивые результаты достигаются при использовании АзаВен на раннем этапе и планировании трансплантации в ближайшие сроки после достижения ответа.

Ключевые слова: ОМЛ, рефрактерный, азацитидин.

Таблица 1. Многофакторный анализ общей выживаемости.

Фактор	HR	95 % CI	P
ТКМ после Аза + Вен	0.28	0.08 – 0.99	0.050
Поздний рецидив	0.03	0.005 – 0.16	< 0.001
Ремиссия на Аза + Вен	0.25	0.09 – 0.66	0.006
Ранний рецидив	0.44	0.15 – 1.33	0.15
≥ 60 лет	0.97	0.40 – 2.34	0.95

O18 Региональный опыт применения аллогенной трансплантации костного мозга при лечении взрослых больных острыми лейкозами в Свердловской области

Александр В. Виноградов, Татьяна С. Константинова, Юлия С. Китаева, Инна В. Анисимова, Юлия В. Свешникова

ГАУЗ СО СОКБ №1, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Виноградов Александр Владимирович, e-mail: vinogradov-av@ya.ru

Введение. В Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) с 1997 по 2025 год выполнено 243 аллогенные трансплантации стволовых кроветворных клеток крови и костного мозга (алло-ТСКК и КМ), среди которых 140 (60%) проведены больным острыми лейкозами (ОЛ). Совместимые родственные алло-ТСКК и КМ выполнены 127 (52,3%) пациентам, родственные гаплоидентичные – 90 (37%), аллогенные неродственные совместимые – 26 (10,7%). Особое значение применение трансплантации имеет для повышения эффективности лечения острых лейкозов из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза, являющихся превалирующими у взрослых пациентов.

Цель работы: проанализировать региональный опыт лечения острых лейкозов взрослых с применением технологии аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток крови и костного мозга.

Материалы и методы. В анализ включено 75 взрослых пациентов с ОЛ, из которых 51 (68%) – с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и 24 (32%) – с лимфобластными (ОЛЛ), получавших лечение с применением технологии трансплантации костного мозга в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» в 2018-2023 годах. Медиана возраста пациентов составила 42 года (диапазон от 18 до 62 лет). Схемы кондиционирования, применяемые пациентам с ОЛ, были Bu8-12+Flu. Иммуносупрессивная терапия включала циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил и ингибитор кальциневрина.

Пациентам с ОМЛ родственная совместимая трансплантация проведена в 18 (35%) случаях, гаплоидентичная – в 30 (59%), неродственная – в 3 (6%). При ОЛЛ родственная совместимая трансплантация выполнена в 5 (21%) наблюдениях, гаплоидентичная – в 13 (54%), аллогенная неродственная – в 6 (25%). В качестве трансплантата во всех исследуемых случаях применялись периферические стволовые клетки крови. Всем пациентам на этапе диагностики ОЛ проводились цитологические, цитохимические и иммунофенотипические исследования, а также цитогенетический анализ, выявление транскриптов химерных генов методом ПЦР, точечных генных мутаций в соответствии с актуальными версиями федеральных клинических рекомендаций и исследовательских протоколов ФГБУЗ «НМИЦ гематологии».

Результаты. Среди пациентов с ОЛЛ были трансплантированы в ремиссии – 18 (75%) человек, вне ремиссии – 6 (25%). Результаты трансплантации при ОЛЛ были следующими: смерть в раннем посттрансплантационном периоде зафиксирована в 5 (21%) случаях, в позднем – еще в 4 (17%). Развитие рецидивов в различные сроки после проведения трансплантации зафиксировано у 4 пациентов.

Результаты применения трансплантации при ОМЛ были следующими: трансплантированы в ремиссии 41 (80%) пациент, вне ремиссии – 10 (20%). Летальность в раннем посттрансплантационном периоде отмечена в 4 (8%) случаях, в позднем – в 11 (22%). Развитие рецидива в срок до 24 месяцев после проведения трансплантации отмечено у двух пациентов, после 24 месяцев – у трех.

Общая пятилетняя выживаемость больных ОЛЛ, включенных в исследование, составила 51%, ОМЛ – 63%.

Выводы. Таким образом, на территории Свердловской области, несмотря на нестабильность эпидемической ситуации в 2020-2023 годах, были эффективно реализованы организационные возможности лечения больных острыми лейкозами с применением технологии трансплантации костного мозга на базе якорной региональной медицинской организации. Общая пятилетняя выживаемость взрослых больных острыми лейкозами, которым по медицинским показаниям была выполнена аллогенная трансплантация костного мозга, составила 62%.

Ключевые слова: трансплантация, острый лейкоз, взрослые

P19 Опыт применения иммунотерапии у пациентов с рецидивирующим течением младенческих острых лейкозов крайне высокой группы риска

Елизавета Е. Королева, Полина В. Кожокарь, Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Любовь А. Цветкова, Олеся С. Юдинцева, Анна А. Осипова, Егор Е. Захаров, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Королева Елизавета Евгеньевна, e-mail: Koroleva.ee@mail.ru

Введение. Младенческий острый лейкоз (ОЛ) – редкое заболевание, включающее острый лимфобластный (ОЛЛ) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), имеет агрессивное клиническое течение, высокую индукционную токсичность и, вследствие этого, более низкую общую выживаемость (ОВ). Младенческий ОЛЛ выявляют в менее 1% случаев всех ОЛЛ у детей, в то время как младенческий ОМЛ встречается примерно в 10% ОМЛ у детей. Четырехлетняя БСВ у пациентов с младенческими ОЛ, по некоторым исследованиям, составляет не более 43,2%, частота рецидивов после алло-ТГСК – от 30% до 70%. За последние годы был достигнут значимый успех в лечении рефрактерных пациентов благодаря использованию биспецифического активатора Т-клеток и моноклональных антител, таких как блинатумомаб, инотузумаб и гемтузумаб озогамицин. Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ применения иммунотерапии у детей с младенческим ОЛЛ до 1 года и ОМЛ до 2 лет.

Материалы и методы. В данном исследовании проанализировано 6 пациентов с ОЛЛ, медиана возраста – 6,5 месяцев (1 месяц – 1 год), 6 пациентов с ОМЛ медиана возраста – 1 год 9 месяцев (5 месяцев – 2 года), которым с мая 2016 по февраль 2020 года проводили иммунотерапию в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пациенты с ОЛЛ: n=3 (50%) получили блинатумомаб (n=2 в МОБ+ статусе, n=1 в М3 статусе), комбинация блинатумомаб и инотузумаб озогамицин n=1 (16%) в статусе М3; n=2 (33%) пациента получили инотузумаб озогамицин (n=1 экстрамедуллярное поражение мягких тканей головы, n=1 в МОБ+ статусе), в качестве бридж-терапии перед алло-ТГСК. Пациенты с ОМЛ: n=2 (33%) получили гемтузумаб озогамицин перед алло-ТГСК, остальные n=4 (66%) пациента получили терапию после алло-ТГСК в попытке достижения повторной ремиссии и выхода на вторую алло-ТГСК. На момент первой алло-ТГСК пациенты с ОЛЛ n=2 получили МАК на основе бусульфана, пациенты в статусе прогрессирования, n=2 GIAC-протокол. Перед повторной алло-ТГСК МАК на основе бусульфана n=1, МАК на основе треосульфана n=1. У пациентов с ОМЛ n=1 получил РИК на основе мелфалана перед первой алло-ТГСК, n=1 РИК на основе треосульфана перед повторной алло-ТГСК. Профилактика РТПХ включала ПТЦф, такролимус и сиролимус у всех пациентов.

Результаты. Пациенты с ОЛЛ, получившие блинатумомаб при наличии МОБ+ статуса, n=2 достигли I ПКГР, МОБ(-); пациент в статусе М3 и пациент, получивший блинатумомаб с последующим курсом инотузумаба, – не достигли ответа. Пациенты, получившие только инотузумаб, n=2 достигли II ПКГР. Дети с ОМЛ, n=2, получившие гемтузумаб озогамицин, достигли n=1 II ПКГР, n=1 редукцию опухолевых клеток до М2. Остальные 4 пациента не ответили на терапию, погибли от прогрессирования заболевания. В группе ОЛЛ приживление по нейтрофилам состоялось у 3 из 6 пациентов (50%), медиана восстановления – 17 дней (16-19). Три пациента погибли в ранние сроки после алло-ТГСК (n=1 развитие тяжелой веноокклюзионной болезни печени (ВОБ), n=1 геморрагические осложнения на фоне эндотелиопатии и ТМА, n=1 септический шок, ассоциированный с Kl. pneumoniae). В группе ОМЛ, n=2 приживление по нейтрофилам состоялось у всех детей n=2 (100%), на Д+19. У 1 пациентки развитие тяжелой ВОБ печени, ДВС-синдрома, с последующим разрешением. Оба пациента живы, в ремиссии заболевания.

Выводы. Применение иммунотерапии в группе младенческих острых лейкозов показали приемлемую частоту ответа, однако, учитывая высокую трансплантационную летальность, риски развития ВОБ, необходимы подходы, направленные на снижение токсичности РК и профилактики РТПХ с использованием ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR.

Ключевые слова: младенческий острый лейкоз.

P20 Эффективность лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Перспективы развития новых технологий в Екатеринбургском Центре детской онкологии и гематологии

Лариса Г. Фечина[1], Анна А. Власова[2], Дмитрий Э. Клевакин[3], Лариса В.Вахонина[4], Дарья Е. Костенко[5], Олег Р. Аракаев[6], Юлия Н. Жукова[7], Анастасия Д. Тарасова[8], Андрей В. Назаров[9], Григорий А. Цаур[10], Александр И. Пономарев[11], Екатерина С. Нохрина[12], Татьяна Ю. Вержбицкая[13], Жан В. Пермикин[14]

[1-14.] ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация;
[1.4.6.10.13.] ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация;
[10.]ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Фечина Лариса Геннадьевна, e-mail: lfechina@mail.ru

Введение. ОЛЛ – самая частая опухоль кроветворной системы у детей от 0 до 18 лет. Современные программы терапии позволяют добиваться удовлетворительных результатов лечения, однако часть больных требует проведения ТГСК и/или иной инновационной терапии с целью достижения надежной ремиссии.

Материалы и методы. За 10 лет – с 2014 по 2024 год – в Центре детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО ОДКБ Екатеринбурга пролечено 444 ребенка с ОЛЛ, 100 пациентам выполнено 115 аллогенных ТГСК, в т. ч. 74 по причине рефрактерного течения опухоли, первого и/или последующего рецидивов, часть из которых перед ТГСК достигла негативного статуса минимальной остаточной болезни. 82 ребенка имели В-линейный фенотип, 18 – Т-линейный. У 77% пациентов обнаружены цитогенетические и молекулярно-генетические перестройки, в т. ч. у 43% детей характеризующие неблагоприятный прогноз ОЛЛ. 21 ребенок был младше 1 года на дату установления диагноза. 90% детей выполнялись миелоаблативные режимы кондиционирования; основной источник – периферические стволовые клетки. В 66% проводилась гаплоидентичная ТГСК. 6 пациентам назначалась таргетная терапия в связи с наличием мишеней для ее проведения. 47 детей из числа трансплантированных, получили перед ТГСК бридж-терапию иммунобиологическими агентами.

Результаты. В настоящее время живы в ремиссии 60 детей, умерли 32, было зарегистрировано 52 рецидива после ТГСК, часть детей достигла ремиссии после противоопухолевой терапии 2 линии, и им была выполнена повторная ТГСК. Общая выживаемость в популяции трансплантированных пациентов составила 0,61±0,09; безрецидивная выживаемость 0,47±0,11; кумулятивная частота рецидивов 0,49±0,05; при медиане наблюдения 3 года. Полученные результаты соответствуют международным данным, но не удовлетворяют в связи с большим удельным весом неудач-рецидивов. Было зарегистрировано 2 случая неприживления трансплантата и 4 случая тяжелой токсичности ассоциированной с ТГСК. Двум детям с рефрактерным течением ОЛЛ и особыми биологическими характеристиками опухоли в период между первой и второй ТГСК у первого пациента и второй и третьей ТГСК у второго пациента назначалась CAR-T клеточная терапия генетически модифицированными донорскими лимфоцитами, полученными из партнерской клиники. Был достигнут хороший терапевтический эффект, что помогло провести этим детям следующий этап трансплантационного лечения. Однако в настоящее время действующее законодательство не позволяет продолжить данную практику.

Выводы. Требуется более широкое внедрение инновационных подходов, в т. ч. CAR-T клеточной терапии для улучшения результатов лечения в самой многочисленной группе больных детского возраста. Проведение CAR-T клеточной терапии коммерческими персонифицированными препаратами имеют ограничения ввиду их высокой стоимости, собственное производство клеточных продуктов может являться удачным решением с точки зрения эффективности и экономической целесообразности.

Ключевые слова: ОЛЛ, ТГСК, дети.

P21 Опыт ведения и выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток больной с острым миелоидным лейкозом, развившимся в ранние сроки после трансплантации трупной почки

Алексей Е. Зубарев[1], Антон В. Лучкин[2], Залина Т. Фидарова[3], Михаил Ю. Дроков[4], Нонна В. Шмарина[5], Вера В. Троицкая[6], Елена Н. Паровичникова[7]

[1. 2. 3. 4. 6. 7.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[5.] ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Зубарев Алексей Евгеньевич, e-mail: azubarev1365@mail.ru

Введение. У пациентов после трансплантации солидных органов, включая почку, риск развития ОМЛ повышается из-за длительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Однако в раннем посттрансплантационном периоде развитие ОМЛ является редким событием. Тактика проведения противоопухолевой терапии, а тем более проведения алло-ТГСК у больных с трансплантированными органами не разработана и остается сложной задачей в реальной клинической практике

Материалы и методы. У больной И., 28 лет с рождения была выявлена аномалия развития мочевыводящих путей (атрезия мочеточников). Ввиду частых пиелонефритов развилась терминальная стадия ХБП, в течение нескольких лет ей проводили гемодиализ. 10 октября 2024 года выполнена трансплантация почки в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского от трупного донора (не совместимого по системе HLA). В связи с этим на постоянной основе проводили иммуносупрессивную терапию в объеме: метилпреднизолон, такролимус, микофенолата мофетил, базиликсимаб. В посттрансплантационном периоде отмечена немедленная функция трансплантата, без признаков отторжения. Через 3 недели в ОАК была выявлена тромбоцитопения 110-130 тыс. в мкл., лейкоцитоз до 15 тыс. в мкл., бластемия до 20%. Была выполнена пункция костного мозга: бластные клетки 55,6% с иммунофенотипом монобластов, выявлен клон с транслокацией t(10;11)(p12;q23) с вовлечением локуса гена KMT2A/11q23.3, MLL-AF10 103%. Верифицирован диагноз острого миеломонобластного лейкоза с транслокацией t(10;11), группа неблагоприятного прогноза по классификации ELN 2022. Для проведения специфической терапии пациентка была переведена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Результаты. Принимая во внимание ранний посттрансплантационный период, высокий риск развития тяжелых инфекций и отторжения трансплантата при проведении классической химиотерапии, было принято решение о проведение противоопухолевой терапии по протоколу «Азацитидин 75мг/м^2 мг 1-7 дни, Венетоклакс 400 мг 1-28 дни». После проведения двух курсов терапии МОБ-негативный статус достигнут не был (МОБ ИФТ 0,6%, MLL-AF10: 5,8%). Была выполнена смена протокола противоопухолевой терапии на «Децитабин 20 мг/м^2 мг 1-5 дни, Венетоклакс 400 мг 1-21 дни». Однако молекулярная ремиссия достигнута не была (МОБ ИФТ 0,02%, MLL-AF10: 0,2%). С 04.04.25 по 09.04.25 проводилось кондиционирование в режиме пониженной интенсивности по протоколу «Flu150+Treo36». 10 апреля 2025 года выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора (родной брат, отличный от донора почки по системе HLA), перелито 6,0x10^6/кг CD34+ клеток. Профилактика оРТПХ: такролимус, микофенолата мофетил, циклофосфамид (25 мг/кг на +3,+4 день). Восстановление гранулоцитарного ростка на +12 день. На +30 день после алло-ТГСК была выполнена контрольная пункция костного мозга: бластные клетки 2%, МОБ ИФТ 0%, MLL-AF10: 0%, 98% донорский химеризм. Таким образом, достигнута молекулярная ремиссия ОМЛ. На +2 месяц также сохраняется молекулярная ремиссия, донорский химеризм. Состояние почечного трансплантата удовлетворительное (СКФ: 109.8 мл/мин/1,73м^2). Продолжается иммуносупрессивная терапия такролимусом под контролем концентрации в крови.

Выводы. Существует теоретическое предположение о необходимости генетической идентичности трансплантируемого солидного органа и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при котрансплантации. Однако подобного рода наблюдения показывают, что индукция толерантности к трансплантату органа может быть достигнута и при трансплантации ГСК от генетически неидентичного донора.

Ключевые слова: ОМЛ, алло-ТГСК, трансплантация почки.

J22 Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование с целью оценки эффективности препарата Венетоклакс у пациентов с острым миелоидным лейкозом, не соответствующих критериям проведения стандартной индукционной терапии в условиях рутинной клинической

Лариса Л. Гиршова[1], Татьяна С. Капорская[2], Сергей Н. Бондаренко[3], Сергей В. Волошин[4], Камиль Д. Капланов[5], Анна Саблик Скробо[6], Андрей Андросов[7], Антон Окушко[8], Алексей Лукьянович[9], Олеся Магдыч[10]

[1.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2.] ГБУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация; [3.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4.] ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Москва, Российская Федерация;
[5.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация;
[6.] AbbVie, США; [7. 8. 9. 10.] AbbVie, Россия

Контактные данные: Бондаренко Сергей Николаевич, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Введение. Венетоклакс (Вен) в комбинации с гипометилирующими препаратами (ГМП) или низкими дозами цитарабина (НДЦ) одобрен в России для лечения пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия. Целью данного наблюдательного исследования являлось изучение эффективности и безопасности Венетоклакса в комбинации с ГМП/НДЦ в рутинной клинической практике в России.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование проводилось в 9 центрах России. Популяцию исследования составили взрослые пациенты с впервые выявленным ОМЛ, не соответствующие критериям проведения стандартной индукционной химиотерапии и начавшие терапию Вен(+ГМП/НДЦ) в течение 4 недель перед включением в исследование, с оценкой общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG)≥2, количеством лейкоцитов<25x10^9/л. В исследование не включали пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, противопоказаниями к Вен и нейролейкемией.

В исследовании была оценена: общая выживаемость (ОВ), частота общего ответа (ЧОО) через 3, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев, бессобытийная выживаемость (БСВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), трансфузионная независимость, сопутствующая терапия CYP3A, нежелательные явления (НЯ), НЯ, представляющие особый интерес (НЯОИ), и серьезные НЯ (СНЯ).

Результаты. С марта 2020 по февраль 2023 года в исследование был включен 51 пациент. Из них 41 выбыл досрочно, 8 – завершили исследование, у двух дата прекращения неизвестны. Большинство пациентов – 74,5% (38/51) – принимали Вен с ГМП (Вен+ГМП); остальные 25,5%(13/51) – Вен с НДЦ (Вен+НДЦ). Медиана наблюдения составила 7,8 мес.

Из 51 пациента к 18 мес. живы 6 (11,8%) – Вен+ГМП: 5; Вен+НДЦ: 1. За время исследования зарегистрировано 14 (27,5%) летальных исходов: Вен+НДЦ – 2/13 (15,4%); Вен+ГМП – 12/38 (31,6%). ЧОО составила 62% (31/50): Вен+НДЦ – 69,2% (9/13); Вен+ГМП – 59,5% (22/37). На 3, 6, 9, 12, 15 и 18-й мес. наблюдались следующие ЧОО соответственно: 46,8% (22/47), 38,3% (18/47), 34,0% (16/47), 27,7% (13/47), 19,1% (9/47), 8,5% (4/47).

Из 51 пациента изменение дозы Вен потребовалось 11,8% (6/51); 13,7% (7/51) пациентов прекратили лечение в связи с НЯ. У 31,4% (16/51) использовали сопутствующие ингибиторы CYP3A: модификация дозы Вен потребовалась только одному пациенту, получавшему вориконазол.

В ходе исследования было зарегистрировано 70 НЯ у 62,7% (32/51) пациентов. Из них 17 были СНЯ у 33,3% (17/51). Распространенными НЯ, возникшими у ≥15% пациентов, были COVID-19 (15,7%, 8/51), нейтропения (13,7%, 7/51), фебрильная нейтропения (11,8%, 6/51), анемия (11,8%, 6/51). Четырнадцать СНЯ с летальным исходом включали: смерть (7,8%, 4/51), прогрессирование заболевания (5,9%, 3/51), COVID-19 (7,8%, 4/51), пневмонию COVID-19 (3,9%, 2/51), кровоизлияние в мозг (2,0%, 1/51). Одно СНЯ (синдром лизиса опухоли) было расценено как НЯОИ.

Выводы. Частота ответов, наблюдаемая при использовании Вен в комбинации с ГМП/НДЦ в рутинной клинической практике в России, соответствовала результатам клинических исследований. Новых сигналов безопасности не наблюдалось. Ввиду ограничений, присущих данному исследованию (небольшой размер выборки, отсутствие данных и относительно короткий период наблюдения), полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Характеристика		Значение
Пол, n (%)	Мужской	29 (56,9%)
	Женский	22 (43,1%)
Возраст, лет	Среднее (СО)	60,4 (14,2)
	Медиана (Мин; Макс)	61 (32; 84)
Диагноз ОМЛ, n (%)	Первичный ОМЛ	33 (64,7%)
	Вторичный ОМЛ	18 (35,3%)
Классификация ОМЛ по ВОЗ, n (%)	ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями	4 (7,8%)
	ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	18 (35,3%)
	Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей химиотерапией	3 (5,9%)
	ОМЛ, по-другому не специфицированные	21 (41,2%)
	Неизвестно	5 (9,8%)
Оценка по шкале ECOG, n (%)	2 балла	3 (5,9%)
	3 балла	48 (94,1%)
Трансфузии да начала терапии венетоклаксом, n (%)	Да	30 (58,8%)
	Нет	21 (41,2%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	Да	41 (80,4%)
	Нет	10 (19,6%)

Примечания: ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная группа онкологов, Макс – максимум, Мин – минимум, n – количество пациентов, СО – стандартное отклонение, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Ключевые слова: венетоклакс, ОМЛ, наблюдательное исследование.

Конфликт интересов. **Татьяна Капорская** не имеет значимых или существенных финансовых интересов, связанных с исследованием, описанным в этой статье.

Лариса Гиршова выступала в качестве докладчика и исследователя для AbbVie, Novartis, Astellas, Pfizer.

Сергей Бондаренко не имеет значимых или существенных финансовых интересов, связанных с исследованием, описанным в этой статье.

Сергей Волошин не имеет значимых или существенных финансовых интересов, связанных с исследованием, описанным в этой статье.

Камиль Капланов выступал в качестве докладчика для Janssen и Roche.

Ана Саблик Скробо является сотрудником AbbVie, США.

Андрей Андросов является сотрудником AbbVie, Россия.

Антон Окушко является сотрудником AbbVie, Россия.

Алексей Лукьянович является сотрудником AbbVie, Россия.

Олеся Магдыч является сотрудником AbbVie, Россия.

P23 Прогностическая значимость классификаций ELN 2022 и ELN 2024 при терапии Азацитидином и Венетоклаксом у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом: опыт одного центра

Максим А. Гранаткин[1], Егор В. Волчков[2], Алина Р. Ахметова[3], Георгий В. Пикулин[4], Мария И. Кислова[5], Евгений А. Никитин[6], Юрий Н. Кобзев[7], Наталья Ю. Цыбакова[8], Софья Г. Малахо[9], Мария А. Санникова[10], Вадим А. Доронин[11], Юлия А. Олейник[12], Камиль Д. Капланов[13], Вадим В. Птушкин[14]

[1.4-14.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [2.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [2, 3.] ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация; [6.] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Гранаткин Максим Александрович, e-mail: maksim-granatkin@yandex.ru

Введение Недавние достижения в лечении пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) показали эффективность низкоинтенсивных схем лечения, сочетающих азацитидин и венетоклакс (АзаВен). В то же время введение обновленной системы классификации риска ELN 2024 Less-Intensive (ELN 2024) улучшило прогностическую оценку, что позволяет более точно прогнозировать их выживание и разрабатывать персонализированные стратегии лечения.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ пожилых пациентов с недавно диагностированным ОМЛ, получавших АзаВен в нашем центре. Пациенты были стратифицированы с учетом ELN 2024.

Результаты. В исследование было включено 52 пациента с ОМЛ, средний возраст составил 69 лет (диапазон 50-88 лет); 52% были мужчинами; 69% пациентов имели de novo ОМЛ; 27% – вторичный ОМЛ (после миелодиспластического синдрома или миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования); 4% – ОМЛ после предшествующей химиотерапии. Медиана числа циклов лечения составила 4 (диапазон от 1 до 40). 10% пациентов перенесли аллогенную трансплантацию костного мозга. На момент окончательного анализа 56% пациентов умерли.

Цитогенетическая стратификация риска по ELN 2022 и ELN 2024 была проведена во всех случаях. По ELN 2022, 6% (n=3) были классифицированы как группа с благоприятным риском, 21% (n=11) – как промежуточный риск, 73% (n=38) – как группа с неблагоприятным риском. С использованием ELN 2024 распределение изменилось значительно: 69% (n=36) были классифицированы как благоприятный риск, 15,5% (n=8) – как промежуточный и 15,5% (n=8) – как неблагоприятный риск. Наиболее частые молекулярно-генетические нарушения: SRSF2 (14,5%), RUNX1 (6,9%), TET2 (5,2%), IDH2 (5,2%), ASXL1 (5,2%) и -7/del(7q) (5,2%).

Ответ достигли 71,2% (n=37). Медиана времени до ответа составила 1,0 месяц (диапазон: 0,2-4,9), при этом 70% пациентов достигли ответа после одного цикла терапии. Медиана продолжительности ремиссии составила 9,8 месяцев (диапазон: 0,3-38,2). Мы сравнили показатели ремиссии по классификациям риска ELN. Согласно

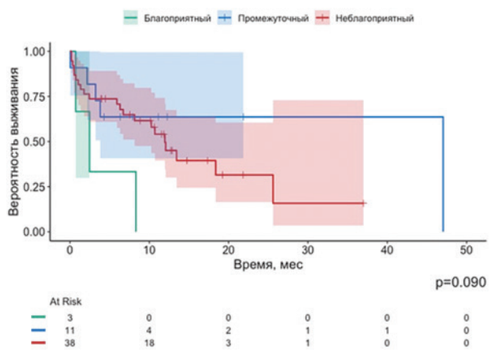


Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от ELN 2022.

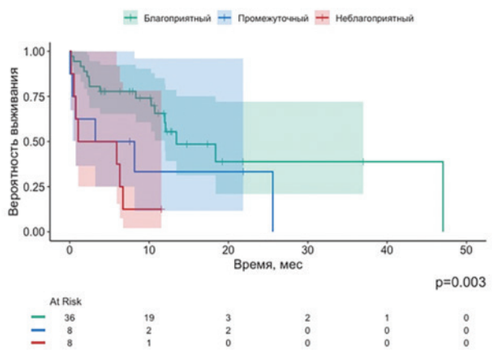


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от ELN 2024.

ELN 2024, в группе с благоприятным риском ремиссию достигли 83,3% (n=30) пациентов, в группе с промежуточным риском – 37,5% (n=3), в группе с неблагоприятным риском – 50% (n=4), по сравнению с 66,7% (n=2), 72,7% (n=8) и 71,1% (n=27) по ELN 2022.

Общая выживаемость (ОВ) в нашем исследовании составила 12 месяцев, а ВБП – 7,3 месяца. Мы провели сравнение ОВ в зависимости от классификаций риска по ELN 2022 и ELN 2024 (Рисунки 1 и 2). Согласно попарному анализу: в классификации ELN 2022 наибольшее различие отмечено между группами благоприятного и неблагоприятного риска (p=0,11), однако статистическая значимость не достигнута (p > 0,05). В то время как по ELN 2024 различие между этими же группами оказалось статистически значимым (p=0,0011), что свидетельствует о более четком разделении выживаемости при использовании новой стратификации.

Выводы. В этом ретроспективном анализе пожилых пациентов с ОМЛ, получавших низкоинтенсивную терапию АзаВен, классификация риска ELN 2024 продемонстрировала более высокую прогностическую точность в предсказании общей выживаемости и ответа на лечение. Эти результаты подтверждают ее преимущество в руководстве персонализированными стратегиями лечения по сравнению с традиционными методами стратификации.

Ключевые слова: ОМЛ, азацитидин, венетоклакс, стратификация.

J24 Сравнение эффективности терапии Азацитидином и Венетоклаксом у пациентов с первичным и вторичным острым миелоидным лейкозом

Георгий В. Пикулин[1], Максим А. Гранаткин[2], Алина Р. Ахметова[3], Вадим А. Доронин[4], Анжела А. Тлевцежева[5], Евгений С. Михайлов[6], Ален В. Спирин[7], Валерия В. Глазунова[8], Антон В. Комиссаров[9], Екатерина О. Шутрова[10], Елена В. Римашевская[11], Елена В. Юрова[12], Камиль Д. Капланов[13], Юлия А. Олейник[14], Евгений А. Богураев[15], Алена А. Боброва[16], Елена И. Тихонова[17], Николай А. Денисов[18], Екатерина Л. Ивлева[19], Артур А. Саркисян[20], Вадим В. Птушкин[21], Евгений А. Никитин[22]

[1-2. 4-9. 11-22.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [3.] ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация; [10.] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [11. 22.] ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Пикулин Георгий Вадимович, e-mail: nishizumisan@mail.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенная группа злокачественных заболеваний крови, традиционно характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. Вторичная форма ОМЛ характеризуется более агрессивным течением и значительно худшими исходами по сравнению с первичной. Целью исследования является сравнение эффективности терапии по протоколу АзаВен у пациентов с первичным и вторичным ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 157 пациентов с установленным диагнозом ОМЛ, получившие ≥ 1 цикла терапии по протоколу АзаВен. Согласно ВОЗ 2022 и ELN 2022, критериями включения для вторичного ОМЛ служили:

1. Наличие в анамнезе предшествующей цитотоксической или лучевой терапии;

2. Предшествующее гематологическое заболевание: миелодиспластический синдром (МДС), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) или Ph-негативные хронические миелопролиферативные неоплазии (Ph-ХМПН). Пациенты, получавшие терапию по поводу предшествующего заболевания (за исключением гидроксимочевины), не включались в исследование.

3. Биологические признаки: ≥ 1 генная мутация (ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1 и др.) и/или цитогенетическая аномалия (делеция 5q, 7q, комплексный кариотип и др.), связанные с миелодисплазией.

Медиана длительности наблюдения составила 253 дня (8,3 месяца). Кривые выживаемости строили методом Каплана-Мейера; различия между ними оценивали лог-ранговым тестом.

Результаты. Среди 157 пациентов 73 (46,5%) имели первичный ОМЛ, 84 (53,5%) – вторичный. В общей когорте преобладала старшая возрастная категория: 74% пациентов старше 65 лет. Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено (p=0,097).

При первичном ОМЛ чаще выявлялись высокие (>50%) уровни бластов в костном мозге в дебюте заболевания (p=0,020). Экстрамедуллярные очаги, частота аллогенной трансплантации, а также профиль коморбидности оказались сопоставимы между группами (p > 0,1).

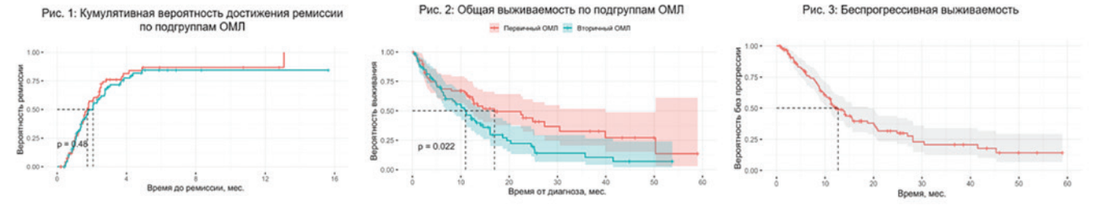
В качестве критерия, определявшего ответ на терапию, принималось наличие менее 5% бластных клеток в миелограмме. Частота достижения ремиссии в общей когорте составила 71,3%. В обеих выборках доля пациентов, ответивших на терапию, сопоставима: 72% в группе вторичного ОМЛ и 69% – первичного (p=0,61). Различий между первичным и вторичным ОМЛ ни по частоте (p=0,61), ни по времени наступления ремиссии (p=0,48) не выявлено (Рисунок 1). Около четверти пациентов из общей когорты (28,7%) не ответили на терапию.

Медиана общей выживаемости (ОВ) всей когорты составила 12,7 мес. В сравнительном анализе медиана ОВ первичного ОМЛ составила 16,95 мес., вторичного – 10,97 мес. (p = 0,022) (Рисунок 2).

Медиана беспрогрессивной выживаемости в общей когорте составила 12,8 мес. (Рисунок 3), при этом в группе первичного ОМЛ – 24,9 мес., вторичного – 9,9 мес. (p=0,00048) (Рисунок 4). Медиана безрецидивной выживаемости составила 9,4 мес. во всей выборке (Рисунок 5), в группе первичного ОМЛ – 14,3 мес., вторичного – 8,4 мес. (p=0,0014) (Рисунок 6).

Выводы. Пациенты на терапии АзаВен с вторичным ОМЛ имеют достоверно худшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с первичным ОМЛ. Основное снижение выживаемости наблюдается в первые 12 месяцев после постановки диагноза, что подчеркивает необходимость рассмотрения альтернативных или более интенсивных терапевтических подходов с последующим проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: ОМЛ, первичный, вторичный, АзаВен.



Рисунки 1–6.

O25 Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с острым миелоидным лейкозом вне ремиссии: опыт одного центра

Наталья А. Зорина, Наталья В. Минаева, Мария В. Лагунова, Марина Н. Хоробрых, Светлана Л. Калинина, Ирина А. Докшина, Ольга Р. Лагунова

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Зорина Наталья Александровна, e-mail: nat-alexa@yandex.ru

Введение. Терапия первично-рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и рефрактерных рецидивов остается нерешенной проблемой. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам с ОМЛ вне ремиссии является единственно возможным излечивающим методом.

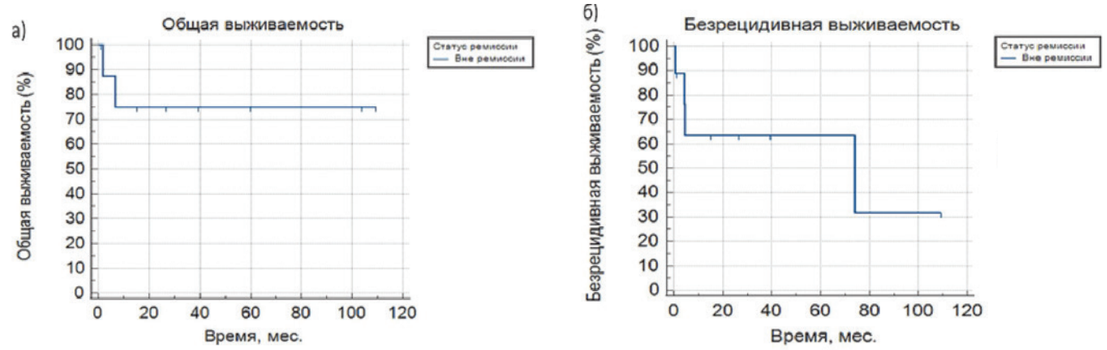


Рисунок 1. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемости у пациентов с ОМЛ вне ремиссии.

Показатели двулетней общей выживаемости (ОВ) и частоты рецидивов у этой категории больных, по данным различных авторов, неудовлетворительны и составляют 20-40% и 47%, соответственно. Цель работы: оценить результаты алло-ТГСК пациентов с ОМЛ вне ремиссии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 9 пациентов с ОМЛ вне ремиссии, которым была выполнена алло-ТГСК в клинике КНИИГиПК ФМБА России с 2015 по 2025 год. Характеристики больных и ТГСК представлены в Таблице 1. Посттрансплантационная терапия включала в себя применение азацитидина (Аза) с инфузией донорских лимфоцитов (DLI) или без таковой у всех достигших ремиссии, у одной пациентки – венетоклакс (Вен) с мидостаурином. Использовали методы описательной статистики, ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ) рассчитывали методом Каплана-Майера.

Результаты. У 7 (77,7%) больных достигнута клинико-гематологическая ремиссия, впоследствии у 2 (28,6%) из них развились экстрамедуллярные рецидивы, у одной пациентки дважды (миелосаркома сакрального канала и нейролейкоз). Противорецидивная терапия Аза с DLI у первого пациента и Аза+Вен и затем Ven+HDAraC+Nivo+интратекальные введения триплетов+лучевая терапия у второй позволили добиться ремиссии заболевания. У 2 (22,3%) – с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями рефрактерность к терапии преодолеть не удалось и они погибли через 2 и 6 месяцев. У 2 (22,2%) пациенток развилась веноокклюзионная болезнь печени после миелоаблативного режима кондиционирования. Кумулятивная частота острой РТПХ II-IV степени составила 55,5%; РТПХ III-IV степени – 22,2%, хронической РТПХ – 22,2%; трансплантационная смертность – 0%. У одной пациентки через 31 мес. развился рак сигмовидной кишки. По состоянию на май 2025 года живы в состоянии ремиссии основного заболевания 7 (77,7%) пациентов, 2-летние ОВ и БРВ составили 75% и 63%, соответственно, медиана наблюдения – 52 (1-116) мес.

Выводы. Наш результат проведения алло-ТГСК у рефрактерных пациентов с ОМЛ на небольшом количестве наблюдений является обнадеживающим. Тем не менее при решении о проведении этого метода необходим дифференцированный подход к выбору пациентов: отсутствие факторов высокого риска, невысокий бластоз в костном мозге, низкий индекс коморбидности и др. Сохраняющийся риск рецидива заболевания, в том числе экстрамедуллярного, требует тщательного мониторирования минимальной остаточной болезни, химеризма, поиска новых подходов к посттрансплантационной терапии. Представляется целесообразным проведение анализа результатов лечения на расширенной выборке с привлечением других трансплантационных центров.

Таблица 1. Характеристика реципиентов и алло-ТГСК.

Параметр	Значение
Пол, мужчин/женщин	3/6
Возраст, лет, медиана	20-55 (36)
Диагноз:	
Острый миелоидный лейкоз	4 (44,5%)
Острый миелоидный лейкоз с экстрамедулярным поражением	1 (11,1%)
Острый моноцитарный лейкоз с экстрамедулярным поражением	1 (11,1%)
Острый миеломоноцитарный лейкоз	1 (11,1%)
Острый миелоидный лейкоз из МДС	1 (11,1%)
Острый миеломоноцитарный лейкоз из ХММЛ	1 (11,1%)
Цитогенетические/молекулярные данные (прогноз)	
Благоприятный	1 (11,1%)
Промежуточный	4 (44,5%)
Неблагоприятный	4 (44,4%)
Донор:	
Родственный гаплоидентичный	2 (22,2%)
Родственный полностью совместимый	4 (44,5)
Неродственный полностью совместимый	3 (33,3%)
Источник ГСК:	
ГСК периферической крови	6 (66,7%)
ГСК костного мозга	3 (33,3%)
Статус заболевания:	
Первичная резистентность	4 (44,5%)
Рефрактерный рецидив 1	4 (44,4%)
Рефрактерный рецидив 2	1 (11,1)
Бласты в костном мозге, %	15 (7-27%)
Кондиционирование:	
Двухфазное FLAI-RIC (Flu+Bu (8-10))	5 (55,5%)
Миелоаблативное Flu+Bu (12-14)	4 (44,5%)
Схемы профилактики РТПХ:	
3-х компонентная на основе Цф 50 мг/кг на +3,+4 дни	2 (22,3%)
2-х компонентная с такролимусом и ММФ/метотрексатом	2 (22,2%)
Моно Цф 50 мг/кг на +3,+4 дни	3 (33,3%)
2-х компонентная: Цф 50 мг/кг на +3,+4 дни и такролимус	2 (22,2%)

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рефрактерность.

P26 Аллогенная ТГСК при вторичных острых лейкозах: анализ серии клинических наблюдений

Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Ирина Ю. Трушкова, Вероника С. Ермакова, Дарья С. Смирнова, Татьяна И. Потемкина, Константин В. Митраков, Нара Г. Степанян, Мария Д. Малова, Теймур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Елена Б. Мачнева, Наталья А. Батманова, Мери А. Шервашидзе, Тимур Т. Валиев, Ольга М. Романцова, Марина В. Рубанская, Татьяна В. Горбунова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бурлака Наталья Александровна, e-mail: Dreamfull2009@yandex.ru

Введение. Терапия вторичных острых лейкозов (ОЛ) после солидных злокачественных новообразований (ЗНО) является значимой проблемой. Неотъемлемым этапом терапии вторичных ОЛ высокой группы риска является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая сопряжена с токсичностью и высоким риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и других осложнений алло-ТГСК. В нашей работе мы хотим представить опыт проведения алло-ТГСК детям с вторичными ОЛ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2022-2025 годах.

Материалы и методы. В анализ включены 5 детей (М:Ж=3:2), которым в 2022–2025 годах была проведена алло-ТГСК в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина со вторичным ОЛ после перенесенного солидного ЗНО. Диагнозы солидного ЗНО: остеосаркома (ОС) – 2 пациента, нейробластома (НБ) – 1 пациент, гепатобластома (ГБ) – 1 пациента, рабдомиосаркома (РМС) – 1 пациент. У пациентов с ОС, НБ и ГБ развился острый миелолейкоз (ОМЛ), у пациента с РМС – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). У пациентов с ОС, ГБ и РМС отмечалась ремиссия по солидному ЗНО, пациент с НБ находился на поддерживающей терапии. Медиана от завершения терапии до возникновения ОЛ составила 3 (2-6) года. Медиана возраста развития вторичного ОЛ составила 9 (2-16) лет. У всех пациентов имелись перестройки гена KMT2A. Источник трансплантата – во всех случаях ПСКК. Доноры – гаплоидентичный с TCR a/b/CD19-деплецией (n=1), гаплоидентичный с PtCy (n=1), неродственный совместимый (n=2), родственный совместимый (n=1). Режимы кондиционирования – миелоаблативные на основе треосульфана, тиотепы и флударабина. Пациентам проводилась профилактика дефибротидом с учетом высокого риска эндотелиальной токсичности. Профилактика РТПХ пациентам после алло-ТГСК без TCR a/b/CD19-деплеции на основании блокаторов кальциневрина/руксолитиниба с включением абатацепта, ритуксимаба, ведолизумаба. Пациенту с НБ с целью профилактики рецидива проведены трансфузии аллогенных NK-клеток. Алло-ТГСК всем пациентам выполнена в ремиссии по ОЛ.

Результаты. У всех пациентов зафиксировано восстановление функции трансплантата с медианой 14 (12-18) дней. Значимая острая РТПХ развилась только у 1 пациента (после ТГСК от неродственного донора). У 3 пациентов развивались инфекционные эпизоды, потребовавшие терапии антибактериальными препаратами резерва. У пациента с ОМЛ после ОС развилась ТА-ТМА, рефрактерная к экулизумабу, потребовавшая введение равулизумабом. Медиана наблюдения составляет 10 (3-23) мес. Пациент с ОМЛ после ОС умер в связи с трансплантат-ассоциированной токсичностью ЦНС через 5 мес. от алло-ТГСК. 4 пациента живы, в ремиссии по ОЛ и солидной ЗНО, в том числе пациент с НБ.

Выводы. Алло-ТГСК у пациентов с вторичными ОЛ сопряжена с рисками посттрансплантационных осложнений, но является единственной куративной опцией. В нашей серии наблюдений удалось добиться приемлемого результата алло-ТГСК со сравнимо низкой степенью токсичности.

Ключевые слова: вторичные опухоли, острые лейкозы.

P27 Результаты терапии острого миелоидного лейкоза с применением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт екатеринбургского центра детской онкологии и гематологии

Дмитрий Э. Клевакин[1], Лариса В. Вахонина[2], Анна А. Власова[3], Дарья Е. Костенко[4], Андрей А. Игуменщев[5], Олег Р. Аракаев[6], Татьяна Ю. Вержбицкая[7], Григорий А. Цаур[8], Лариса Г. Фечина[9]

[1-9.] ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация;
[2. 5. 7. 8. 9.] Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация;
[8.] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Клевакин Дмитрий Эдуардович, e-mail: ekkimaula@gmail.com

Введение. Представлены результаты терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей с включением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) за период 2019-2025 годы.

Материалы и методы. С 2019 по 2025 год в рамках терапии ОМЛ проведено 54 алло-ТГСК 50 пациентам. Возраст пациентов: 9 мес. – 17 лет. Все пациенты проходили терапию по протоколу ОМЛ-MRD 2018. Среди драйверных молекулярно-генетических аберраций преобладали перестройки в KMT2A (18 из 50 пациентов), на втором месте – аберрации в CBF (у 8), и у 3 пациентов имелась транслокация CBFA2T3/GLIS2. ТГСК проведена в 1-й линии терапии в 44 случаях, при рецидиве – в 10 случаях. Показаниями к ТГСК были: в 28 случаях – группа высокого риска, в 16 – рефрактерное течение, в 10 – рецидив. Терапию ингибиторами FLT3 перед ТГСК получали 2 пациента в связи с перестройками в FLT3-ITD, и 1 – в связи с перестройками в FLT3-ITD и FLT3-TDK. Источником трансплантата в 37 случаях были периферические гемопоэтические стволовые клетки крови (ПСК) на платформе ПТЦФ, в 10 случаях – ПСК с TCRαβ/CD19-деплецией, и в 7 – костный мозг на платформе ПТЦФ.

Результаты. Исход терапии: живы в ремиссии 42 пациента, жив с рецидивом и проходит противорецидивную химиотерапию – 1. Погибли 7 пациентов, из них от рецидивов – 5, от инфекции – 2. Общая выживаемость – 69,1%, безрецидивная выживаемость – 66,8%. Всего рецидивы после ТГСК констатированы у 9 пациентов, медиана времени до рецидива – 6,5 мес. (интервал 1-26 мес.). Из них у 4 пациентов удалось достичь повторную ремиссию, им всем была проведена алло-ТГСК, после которой двое живы в ремиссии и двое погибли от рецидивов. В когорте ТГСК с ex vivo деплецией развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) отмечено у 3 пациентов, в виде острой кожной РТПХ 1-2 ст. В когорте трансплантации костного мозга с ПТЦФ отмечено 3 случая острой кожной РТПХ 1-2 ст. В когорте ТГСК на платформе ПТЦФ РТПХ развилась у 30 пациентов; из них у 29 – острая кожная РТПХ 1-2 ст., и у 1 – тяжелая острая РТПХ с поражением кожи 4 ст., кишечника 4 ст., печени 3 ст. Данный пациент погиб от течения сепсиса на фоне РТПХ. Один пациент погиб от сепсиса в раннем посттрансплантационном периоде. Отмечены два случая развития миелосаркомы с объемным поражением костей таза и нижней конечности у пациентов с рецидивом ОМЛ с CBFA2T3/GLIS2. Также отмечен 1 случай FLT3-ITD-негативного рецидива ОМЛ у пациента, получавшего посттрансплантационную профилактику гилтеритинибом. Данный пациент в дебюте имел подтвержденные мутации в FLT3-TKD и FLT3-ITD. Развитие данного рецидива произошло в сроке +2 года после ТГСК, и на момент рецидива пациент продолжал принимать гилтеритиниб.

Выводы. 1. У большинства пациентов после проведения алло-ТГСК достигнута стойкая ремиссия; 2. У пациентов группы высокого риска, получивших ТГСК в первой линии терапии, отмечена хорошая переносимость алло-ТГСК; 3. У пациентов группы алло-ТГСК на платформе ПТЦФ отмечена значительно бóльшая частота развития РТПХ, и только в этой группе отмечен случай развития тяжелой РТПХ; 4. Результаты терапии у пациентов с рецидивами ОМЛ после ТГСК значительно менее успешны, что соответствует опыту других центров; 5. Преимущественной причиной гибели пациентов были рецидивы.

Данные результаты терапии, на наш взгляд, поддерживают идею о расширении критериев проведения алло-ТГСК в 1 линии терапии.

Ключевые слова: ОМЛ, алло-ТГСК, ОВ, БРВ.

P28 Опыт терапии пациента с рецидивирующим острым миелоидным лейкозом, протекающим с инверсией 16-й хромосомы

Анна П. Дробинина, Валерия К. Лучкина, Екатерина С. Котова, Ирина А. Лукьянова, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Дробинина Анна Павловна, e-mail: drobininaanna21@gmail.com

Введение. Инверсия 16 хромосомы (inv16) встречается в 5% случаев острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и является фактором благоприятного прогноза с хорошим ответом на цитарабинсодержащие схемы, однако встречаются и рецидивы, терапия которых крайне затруднительна.

Цель работы: представить клинический случай лечения пациента с ОМЛ с inv16 с комбинированным (молекулярным и экстрамедуллярным) рецидивом.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни пациента К. (30 лет) с диагнозом ОМЛ, кариотипом 46,XY,inv(16)(p13q22)[15]/46,XY[5], гиперлейкоцитозом 273 тыс/мкл, нейролейкемией, мутацией в геneFLT3-ITDc аллельным отношением 0,1.

Результаты. После курса 7+3 № 1 была достигнута МОБ-позитивная ремиссия ОМЛ (МОБ (ИФТ)=0,029%, МОБ (ПЦР)=0,3%). Далее проведены курсы: 7+3 № 1, FLAG № 2, 5+5 № 6 в рамках протокола «ОМЛ-21». Учитывая вариант заболевания, ингибитор тирозинкиназы не назначался. По окончании консолидаций транскрипт не выявлен, однако при оценке в динамике отмечалась ремиттирующая экспрессия CBFB::MYH11 от 0% до 0,01% на этапе поддерживающей терапии, FLT3-ITD не выявлялся. В связи с констатированной в дебюте заболевания нейролейкемией выполнялись интратекальные введения цитарабина 30 мг, метотрексата 15 мг, дексаметазона 4 мг. Ликвор санирован после двух введений. Суммарно проведено 6 лечебно-диагностических спинномозговых пункций на этапе индукции, 8 на этапе консолидации/поддерживающей терапии. Через 2 месяца после снятия с лечения уровень транскрипта составил 0,38% (увеличение на 1log), в ликворе выявлено 45% бластных клеток. Таким образом, констатирован комбинированный рецидив ОМЛ (молекулярный и нейролейкемия).

Учитывая наличие мутациис-KIT, к противорецидивному курсу «азацитидин 75мг/м²/сутки п/к 1-7 дни+ венетоклакс 400мг/сутки 1-28 дни» был добавлен дазатиниб 140мг/сутки 8-21 дни. Однако из-за плохой переносимости препарата, неудовлетворительного клиренса нейролейкемии, а также выявления мутации FLT3-ITD на 28-й день 1-го курса дазатиниб был заменен на сорафениб 800 мг/сутки. После проведения 2 курсов терапии триплетом экспрессия транскрипта CBFB::MYH11 снизилась до 0,0001%, FLT3-ITD не выявлялся. Далее пациенту проведена алло-ТГСК от родственного полностью HLA-совместимого донора (кондиционирование в миелоаблативном режиме «Flu180мг/м²+Bu12мг/кг», профилактика РТПХ циклофосфамидом 25мг/кг на +3 и +4 дни, циклоспорином 3мг/кг/сутки с +5 по +60 день с последующей полной отменой к +109 дню). На +30 день в костном мозге определялось 100%-донорское кроветворение, молекулярная ремиссия заболевания. Учитывая МОБ-позитивный статус перед алло-ТГСК, на +60 день пациенту была начата поддерживающая терапия «азацитидином 32мг/м2 п/к 1-3 дни+ венетоклаксом 200мг/сутки 1-5 дни» с перерывом в 28 дней на фоне непрерывного приема сорафениба в дозе 400мг/сутки и интратекальной профилактики. Однако на +4,5 месяца выявлена нейролейкемия, найден очаг повышения МР-сигнала в веществе головного мозга размерами 5,3*5мм. В костном мозге сохранялась молекулярная ремиссия на фоне 100%-донорского кроветворения. Реализована противорецидивная программа терапии «венетоклаксом 400мг/сутки + сорафенибом 600мг/сутки» на длительной основе с добавлением иммуноконъюгата гемтузумаба озогамицина (анти-CD33 с калихеамицином) в дозе 5 мг в 1-й, 7-й дни, продолжены интратекальные введения цитостатиков (ликвор санирован после 6-ого введения). На сроке +7 месяцев после алло-ТГСК у пациента сохраняется 100% донорское кроветворение, *CBFB::MYH11* не выявляется, ликвор санирован, очаг лейкоза в головном мозге не определяется, однако персистирует мутация *FLT3-ITD*, выявленная вновь на фоне терапии второго нейрорецидива.

Выводы. Прогностическое влияние FLT3-ITD на CBFB-ОМЛ остается предметом дискуссий, а ингибиторы тирозинкиназы у данных пациентов в первую линию терапии не назначаются. Однако при развитии рецидива в качестве таргетной терапии перед выполнением алло-ТГСК могут быть использованы как ингибиторы FLT3-ITD, c-KIT, так и иммуноконъюгат гемтузумаб озогамицин, чья эффективность доказана в отношении CBF- ОМЛ.

Ключевые слова: CBFB-ОМЛ, рецидив, алло-ТГСК.

J29 Генетические детерминанты кардиотоксичности: значение полиморфизма C14510A в SOD2 у пациентов с острыми лейкозами

Муборакхон Б. Зокирова, Камолиддин А. Олимжонов, Абдурахмон А. Каюмов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Зокирова Муборакхон Бобир кизи, e-mail: muborakhonk@gmail.com

Введение. Кардиотоксичность остается одной из наиболее частых и клинически значимых форм осложнений у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. Воздействие цитостатических препаратов, в особенности антрациклинового ряда, сопряжено с высоким риском повреждения миокарда, приводящего к развитию сердечной недостаточности, аритмий и других неблагоприятных состояний. Несмотря на наличие множества предполагаемых патогенетических механизмов, роль генетических факторов, в частности полиморфизмов в генах антиоксидантной системы, остается недостаточно изученной. Митохондриальный фермент супероксиддисмутаза 2 (SOD2) играет ключевую роль в детоксикации активных форм кислорода. Генетическая вариабельность, связанная с полиморфизмом C14510A (rs4880), потенциально может оказывать влияние на чувствительность миокардиоцитов к оксидативному стрессу и развитие химиоиндуцированной кардиотоксичности.

Материалы и методы. Исследование носит проспективный когортный характер и проведено на базе клинических отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ). Целью является оценить ассоциацию между полиморфизмом C14510A гена SOD2 и риском развития кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами.

В исследование включены 87 пациентов с подтвержденным диагнозом острого лейкоза находившиеся в РСНПМЦГ на стационарном лечении (47 – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), 40 – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)). Все пациенты получали индукционную химиотерапию в соответствии с действующими национальными и международными протоколами. Ни один пациент из включенных в исследование не достиг порога кардиотоксичнсти применения антрациклинновых анитибиотиков (>250 мг/м^2).

Результаты. По результатам анализа статистически значимой ассоциации между полиморфизмом C14510A и развитием кардиотоксичности выявлено не было (χ^2=0,8; p=0,8; OR=1,7; 95% CI=0,54-5,48). Распределение аллелей и генотипов представлено в Таблице 1.

Выводы. Результаты настоящего исследования не подтвердили наличие статистически значимой ассоциации между полиморфизмом C14510A гена митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2) и риском развития кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получавших химиотерапию, включающую антрациклины. Хотя наблюдалась тенденция к более высокой частоте неблагоприятных генотипов (C/A и A/A) у пациентов, перенесших кардиотоксические события, выявленные различия не достигли статистической значимости.

Таким образом, несмотря на теоретически обоснованную роль системы антиоксидантной защиты в патогенезе лекарственно-индуцированного поражения миокарда, конкретный полиморфизм C14510A гена SOD2 не продемонстрировал клинически значимого прогностического значения в оценке риска кардиотоксичности у данной когорты пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что данный полиморфизм, по-видимому, не может рассматриваться в качестве независимого генетического маркера для предсказания сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапией, в клинической практике.

Тем не менее, учитывая мультифакторную природу кардиотоксичности, дальнейшие многоцентровые исследования с увеличенным числом наблюдений и включением других генетических и метаболических маркеров представляются целесообразными для более точного стратифицирования риска и индивидуализации противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: SOD2, полиморфизм, кардиотоксичность, антрациклины.

Таблица 1. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C14510A в гене SOD2 у больных и в контрольной группе.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ2	p	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
C	120	69.0	139	73.0	3.1	0.08	1.5	0.94- 2.45
A	54	31.0	41	23.0				
C/C	41	47.1	54	60.0	2.9	0.09	0.6	0.32-1.07
C/A	38	43.7	31	34.4	1.6	0.2	1.5	0.804- 2.71
A/A	8	9.2	5	5.6	0.8	0.7	1.7	0.54- 5.48

P30 Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при острых лейкозах в ГБУЗ Иркутской ордена «Знак почета» областной клинической больнице

Александра А. Шнайдер, Татьяна С. Капорская, Андрей Н. Ребриков, Любовь М. Петрова, Вера А. Лыскова, Наталья Н. Лужнова, Александр М. Лавшук, Оксана В. Хороших, Надежда В. Киселева

ГБУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация

Контактные данные: Шнайдер Александра Алексеевна, e-mail: aleksandra_vokina95@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается одним из ведущих методов лечения пациентов с острыми лейкозами, обеспечивая возможность достижения продолжительной ремиссии, особенно у больных группы высокого риска.

Материалы и методы. В период 2020–2025 годы проведено 9 алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами (2 – острый лимфобластный лейкоз, 7 – острый миелоидный лейкоз различных вариантов: 1 монобластный, 1 миеломонобластный, 4 миелобластный, 1 бластная плазмоцитоидная дендритно-клеточная неоплазия). Средний возраст пациентов – 42 года (от 29 до 62 лет). Статус перед трансплантацией: первая ремиссия – 6 случаев, вторая ремиссия – 1, клинико-гематологическое улучшение – 1, изолированная нейролейкемия – 1. Все пациенты относились к группе высокого риска. У 6 пациентов использован режим кондиционирования Треосульфан + Флударабин. В качестве источника трансплантата в 100% случаев применяли стволовые клетки периферической крови от HLA-идентичного родственного донора. Иммуносупрессивная терапия включала циклофосфан, циклоспорин и микофенолата мофетил. В раннем посттрансплантационном периоде наиболее частым инфекционным осложнением являлась реактивация цитомегаловирусной инфекции (6 пациентов). Также наблюдались фебрильная нейтропения, септицемия, полисегментарная пневмония, гепатолиенальный кандидоз. Острые формы РТПХ отмечены у 3 пациентов (поражение кожи, слизистых оболочек, печени и кишечника II степени), хроническая РТПХ – у 2 пациентов (поражение печени и кожи II степени). Для лечения использовались топические и системные глюкокортикостероиды с положительным эффектом. Дополнительно выявлены: геморрагический цистит – у 1 пациента, острый вирусный гепатит В – у 1 пациента, нефропатия, ассоциированная с применением циклоспорина – у 5 пациентов. Средний срок наблюдения составил 28 месяцев (от 2 до 48 месяцев).

Результаты. На июнь 2025 года 5 пациентов продолжают находиться в ремиссии с полным донорским кроветворением. Летальные исходы зафиксированы у 4 пациентов: у 3 – вследствие прогрессии острого лейкоза (рецидивы на +62, +128, +133 сутки), у 1 – вследствие новой коронавирусной инфекции (на +189 сутки).

Выводы. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается единственным эффективным методом достижения стойкой ремиссии у пациентов с острым лейкозом высокого риска. Проведение данной терапии успешно реализуется на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ и обеспечивает доступность высокотехнологичной помощи жителям Иркутской области.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, острые лейкозы.

P31 Комбинированное лечение острого миелоидного лейкоза и коксартроза у пожилой пациентки

Татьяна Н. Толстых, Елена Н. Мисюрина, Елена А. Барях, Диана Д. Иванова, Марат А. Мингалимов, Екатерина Н. Зотина

ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Толстых Татьяна Николаевна, e-mail: t.perestoronina@mail.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов старше 65 лет характеризуется неблагоприятным прогнозом (5-летняя общая выживаемость <10%) вследствие высокой частоты неблагоприятных цитогенетических аномалий, коморбидности и ограниченной переносимости интенсивной химиотерапии. Сочетание ОМЛ

с тяжелым коксартрозом, требующим хирургической коррекции, создает комплексные терапевтические дилеммы, связанные с рисками геморрагических, инфекционных и тромбоэмболических осложнений. Данное наблюдение демонстрирует успешную интеграцию эпигенетической терапии, ортопедического вмешательства и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у коморбидной пациентки пожилого возраста.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациентки 67 лет с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) промежуточной группы риска (ELN-2017) и двусторонним деформирующим коксартрозом (III ст. слева, II ст. справа). Диагноз ОМЛ верифицирован на основании морфологического (56.4% бластов), иммунофенотипического (MPO+CD13+CD117+CD33+) и цитогенетического (46,XY) анализов костного мозга. Проведено 10 курсов ХТ по схеме Аза-Вен28 (азацитидин 75 мг/м² п/к, дни 1-7, венетоклакс 400 мг/сут, дни 1-28). Ремиссия, в том числе и МОБ-, достигнута после 1 курса ХТ. Терапия осложнилась глубокой цитопенией, требующей проведение заместительной трансфузионной терапией. На протяжении всего лечения у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром в левом тазобедренном суставе, а также ограничений двигательной активности. С учетом сохраняющейся трехростковой цитопении, проведение ортопедического вмешательства было невозможным, в связи с чем противоопухолевое лечение было прервано до стабилизации гематологических показателей. Через 6 месяцев было выполнено тотальное бесцементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава, что минимизировало риски интраоперационных осложнений и обеспечило восстановление мобильности. На этапе консолидации проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного HLA-идентичного донора (10/10) с редуцированным режимом кондиционирования (флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг). Инфузия 6×10⁶ CD34+ клеток сопровождалась приживлением трансплантата на +15 день. В посттрансплантационном периоде зафиксировано снижение донорского химеризма до 8% на +60 день, потребовавшее двукратной инфузии донорских лимфоцитов и терапии ронколейкином, а также развитие острой кожной реакции «трансплантат против хозяина», купированной пульс-терапией метилпреднизолоном. К марту 2025 года достигнута стойкая ремиссия ОМЛ (бласты 1.6%, МОБ) с полной донорской гемопоэтической реконституцией (химеризм 97.5%)

Результаты. Достигнута стойкая ремиссия ОМЛ (бласты 1,6%, МОБ отрицательно, химеризм 97,5%) и восстановление мобильности после эндопротезирования.

Выводы. Персонализированный мультидисциплинарный подход, включающий эпигенетическую терапию, хирургическое лечение и алло-ТГСК, улучшает выживаемость и качество жизни у сложных пациентов. Разработка унифицированных протоколов для подобных случаев остается актуальной задачей.

Ключевые слова: ОМЛ, алло-ТКМ, эндопротезирование.

P32 Минимальная (измеримая) остаточная болезнь как предиктор ранних рецидивов при острых лимфобластных лейкозах

Шухратжон Зокиржон угли Абороров, Фарход Жамолиддин угли Холиков, Инна В. Бергер, Миралишер С. Исламов, Элдор Д. Исхаков, Мамура С. Нигматова, Наргиза Р. Латипова, Джамшид С. Худайбердиев, Бехзодхон Бобур угли Баходиров

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Абороров Шухратжон Зокиржон угли, e-mail: abrorovsh54@mail.ru

Введение. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения острых лимфобластных лейкозов, основной проблемой остаются рецидивы заболевания. Одним из ключевых факторов, влияющих на вероятность рецидива, является так называемая минимальная (измеримая) остаточная болезнь (МОБ).

МОБ – это наличие остаточных опухолевых клеток, которые могут быть не обнаружены стандартными методами диагностики, но при этом сохраняются в организме пациента и могут стать причиной повторного роста опухоли. Внедрение определения МОБ в клиническую практику Узбекистана позволит значительно улучшить прогноз для пациентов с ОЛЛ, повысив точность предсказания рецидивов и адаптацию терапевтических стратегий для каждого конкретного пациента.

Материалы и методы. В анализ были включены данные 15 взрослых пациентов с Б-ОЛЛ о первичном иммунофенотипе и результатах мониторинга МОБ. Оценка МОБ осуществлялась через 3 и 6 месяцев после первичной диагностики, то есть на различных этапах терапии: индукционной, консолидационной и противорецидивной (поддерживающей). Клетки МОБ были выявлены с помощью 6-цветной проточной цитометрии. В панель МОБ были включены антигены CD19, CD20, CD22, CD45, CD34, CD10, CD38. Бластные клетки определялись на основании слабой экспрессии CD45 или ее отсутствия. Каждый образец костного мозга был охарактеризован как иммунологически, так и морфоцитохимически, при этом оба исследования проводились с использованием материала из одной пробирки.

Результаты. Из 15 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), обследованных в рамках данного исследования, 11 (73,3%) достигли МОБ-негативности. У этих пациентов на поздних этапах терапии продолжался мониторинг МОБ (ПР). У 4 (26,7%) из них была обнаружена МОБ, что свидетельствует о МОБ+ рецидиве. Среди пациентов с МОБ-рецидивом у 3 (75%) впоследствии развился морфологический рецидив. Медиана продолжительности сохранения ПР после МОБ-рецидива составила 2 месяца. Все пациенты с МОБ-рецидивом получали терапию до развития морфологического рецидива. Двум больным продолжили поддерживающую терапию в соответствии с протоколом, а двум сменили терапию и включили митоксантрон и бортезомиб.

Сравнение этих терапевтических подходов не позволило выявить достоверных различий в общей выживаемости, так как выборка пациентов была небольшой. Однако была выявлена тенденция развития ранних рецидивов при МОБ+ и сохранения длительных ремиссий при МОБ- статусе у пациентов с ОЛЛ.

Выводы. Внедрение метода определения минимальной остаточной болезни (МОБ) в клиническую практику в Узбекистане, представляет собой важный шаг к совершенствованию лечения острого лимфобластного лейкоза. Своевременное выявление МОБ как предвестника рецидивов способствует повышению эффективности терапии, снижению числа повторных случаев и, как результат, улучшению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов. Хотя выборка пациентов была небольшой, исследование выявило тенденцию к развитию ранних рецидивов при появлении МОБ и сохранению длительных ремиссий, когда МОБ- статус остается стабильным.

Однако для успешной реализации этого подхода в Узбекистане необходимо обеспечить развитие технологий, повышение квалификации медицинского персонала и дальнейшее изучение данной темы.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь.

P33 Обновленные данные комбинации азацитидина и венетоклакса у больных с острым миелоидным лейкозом: опыт одного центра

Фарход Р. Таштемиров, Зулхумор Д. Юнусова, Миралишер С. Исламов, Абдурахмон А. Каюмов, Нилуфар Р. Абдурахманова, Ирода Т. Кодирова, Наргиза Р. Латипова, Азамат К. Марданов, Шухрат С. Абороров, Досхан О. Оразханов, Михаил Ю. Дроков

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Таштемиров Фарход Равшанович, e-mail: t.fantastic95@gmail.com

Введение. Комбинация азацитидина и венетоклакса (Аза+Вен) с 2020 года стала важной альтернативой интенсивной химиотерапии для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), не подходящих для агрессивного лечения. Однако накапливаются данные, подтверждающие эффективность этой схемы в более широкой популяции, включая молодых пациентов и лиц с хорошим соматическим статусом. Одним из актуальных направлений стало также исследование оптимальной продолжительности приёма венетоклакса после достижения ремиссии.

Материалы и методы. В анализ включены 44 пациента с диагнозом ОМЛ. У 26 пациентов (59,1 %) комбинация Аза+Вен применялась в первой линии, у 18 пациентов (40,9 %) – во второй или третьей линии терапии. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 18-76 лет). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Протокол включал 28-дневные циклы с применением азацитидина 75 мг/м² в дни 1-7 и венетоклакса в дозе 400 мг ежедневно с 1 по 28 день, с коррекцией дозы последнего при совместной терапии азольными противогрибковыми средствами. У 7 пациентов, достигших костномозговой ремиссии (бласты <5 %), длительность приема венетоклакса в последующих циклах была сокращена до 14 или 7 дней.

Результаты. Применение Аза+Вен в первой линии терапии ассоциировалось с лучшей выживаемостью независимо от возраста. 1-летняя общая выживаемость составила 49,6 % (Рисунок 2). У 7 пациентов, достиг-

ших костномозговой ремиссии, сокращение длительности приема венетоклакса до 14 или 7 дней не привело к потере ответа. Во всех этих случаях ремиссия сохранялась, что подтверждает возможность индивидуализации длительности терапии после достижения ремиссии. Эти данные соответствуют предварительным зарубежным наблюдениям, указывающим на безопасность более коротких курсов венетоклакса после ответа.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.

Характеристика	N = 44
Пол, n (%)	
Жен.	26.0 (59,1)
Муж.	18.0 (40,9)
Возраст, Median (Range)	62 (18 - 76)
Диагноз, n (%)	
ОМЛ de novo	39 (88,6)
ОМЛ связанный с предшествующей миелодисплазией	4.0 (9,1)
Ph+ ОМЛ	1.0 (2,3)
Цитогенетические риски ELN 2022, (%)	
Благоприятный	9.0 (20,45)
Промежуточный	20.0 (45,45)
Неблагоприятный	15.0 (34,1)
Предшествующая терапия, (%)	
7+3	9.0 (20,45)
Aza-Ida-Ara C	10.0 (22,7)
Aza-Mito-Ara C	1.0 (2,27)
FLAG Ida	1.0 (2,27)
HIDAC	1.0 (2,27)
Aza+Ven, (%)	
1-ая линия терапии	26.0 (59,1)
2/3линия терапии	18.0 (40,9)
Бласты в костном мозге. Median (Range) (%)	47 (12-90)
Бласты в периферической крови. Median (Range) (%)	23 (0-87)
Лейкоциты. Median (Range) (%)	13 (1,2-388)

Выводы. Наши данные показывают, что комбинация Aza+Ven демонстрирует наилучшие результаты при использовании в первой линии терапии, независимо от возраста. Сокращение длительности приема венетоклакса после достижения ремиссии не приводит к утрате ответа и может применяться для снижения токсичности и повышения переносимости лечения. Полученные результаты подтверждают необходимость пересмотра подходов к продолжительности терапии после достижения ремиссии и поддерживают возможность использования Aza+Ven не только у пациентов, неподходящих для интенсивной терапии, но и у молодых пациентов или пациентов, потенциально подходящих для интенсивного лечения. Наблюдение за пациентами продолжается, и требуется накопление дополнительных данных для более обоснованных и статистически достоверных выводов.

Ключевые слова: ОМЛ, венетоклакс, азацитидин.

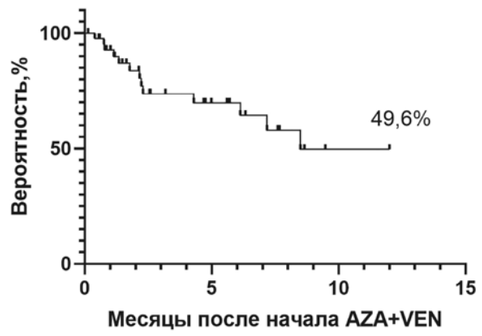


Рисунок 1. 1-летняя общая выживаемость.

P34 Острый лейкоз смешанного фенотипа, собственные наблюдения

Алиса Р. Алиева, Азер А. Керимов

Национальный центр гематологии и трансфузиологии, Баку, Республика Азербайджан

Контактные данные: Алиева Алиса Рейхан, e-mail: aliyevareyhan03@gmail.com

Введение. Острый лейкоз обычно имеет миелоидное или лимфоидное происхождение. В некоторых случаях лейкозные бласты могут экспрессировать антигены, специфичные как для лимфоидного, так и для миелоидного лейкоза, и эти варианты за последние 40 лет были охарактеризованы как недифференцированные, бифенотипические или острые лейкозы смешанного фенотипа (ОЛСФ). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ-2008) в классификации гемопоэтических и лимфоидных опухолей назвала этот тип лейкоза острым лейкозом смешанного фенотипа (ОЛСФ). По разным данным, вариант ОЛСФ составляет 2-5% острых лейкозов. В последние годы предложено несколько номенклатур и алгоритмов оценки этого варианта заболевания. Классификация Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL) установила систему оценок, согласно которой ОЛСФ диагностируется при регистрации более 2 баллов для каждой клеточной линии, принадлежащей к миелоидной или лимфоидной клеточной линии. Согласно критериям ВОЗ 2016 г., для подтверждения миелоидного происхождения необходима экспрессия МПО, для Т-лимфоидной линии – наличие экспрессии CD3, для В-лимфоидной линии – наличие экспрессии одного CD19 или двух В-лимфоидных маркеров: CD79a, CD22, CD10.

Материалы и методы. В исследование были включены 471 пациентов с диагнозом «острый лейкоз», установленным на основании морфологического исследования в нашем центре с 1 января 2020 по 1 октября 2022 года. Для иммунофенотипирования использовали образцы аспирата костного мозга или периферической крови. Исследовательская работа проводилась на проточном цитометре BD Facs Canto 2. В диагностические панели были включены моноклональные антитела: cytCD3, CD2, CD5, CD7, CD1a, CD4, CD8, TCR для Т-клеток, MPO, CD13, CD33, CD117, CD15 для миелоидной линии, CD14, CD64, CD11b для моноцитарной линии, CD19, CD10, CD20, CD22, CD79a для В-клеток, маркеры ранней дифференциации CD34, CD123, TDT.

Результаты. В ходе исследования за период 2020-2022 годы было проведено иммунофенотипирование 471 пациента с морфологически установленным диагнозом «острый лейкоз». Из них в 232 (49,3%) случаях был выявлен острый лимфобластный лейкоз, в 224 (47,6%) – острый миелобластный лейкоз, в 15 (3.1%) – ОЛСФ. Среди пациентов с ОЛСФ было 7 (47%) женщин и 8 (53%) мужчин. Средний возраст составил 36,5 (3-74) лет. В результате иммунофенотипирования были определены: В-лимфоидный миелоидный иммунофенотип (В My) в 9-ти (60%), Т-лимфоидный- миелоидный иммунофенотип (Т My) в 2-х (13,3%), Т-В-лимфоидный иммунофенотип (ТБ) в 1-м (6,6%), в 3-х (20%) случаях трехлинейный вариант ОЛСФ (миелоидный, В и Т-лимфоидный (T/B/Myeloid) . Цитогенетический анализ был проведен у 8 пациентов. Наиболее часто встречаемой цитогенетической аномалией была KMT2A, определена в 20% случаев, в 13% была выявлена транслокация BCR -ABL. В нашем исследовании пациенты получали лечение по различным протоколам химиотерапии, включая AML BFM 2013, ALL BFM 2013, GMALL 06/99, FLAG-IDA, CLAG-IDA, CALGB, HIPERCVAD. Три пациента получали только паллиативное лечение в связи с сопутствующими заболеваниями. Один пациент был потерян из-под наблюдения после постановки диагноза. 4 (26,7%) пациента после 24-месячного наблюдения находятся в ремиссии, одному из них была проведена трансплантация костного мозга. У 46% пациентов наблюдалась резистентность к проводимым протоколам лечения и летальный исход.

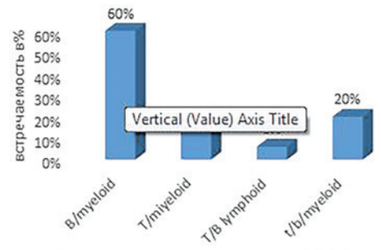


Рисунок 1. Распределение вариантов ОЛСФ, n=15.

Выводы. В нашем исследовании частота встречаемости вариантов ОЛСФ составила 3,18% (15/471). Это соответствует частоте встречаемости в диапазоне 2-5%, по данным международных научных публикаций. Принимая во внимание, что результаты терапии пациентов с диагнозом ОЛСФ в нашем исследовании были намного хуже по сравнению с общей когортой, пациенты с этим вариантом были показаны в качестве кандидатов на трансплантацию костного мозга при достижении первой ремиссии.

Ключевые слова: острый лейкоз, иммунофенотипирование, мутации.

P35 Вторичный миелоидный лейкоз у ребенка с нейробластомой – трудности диагностики

Владимир Б. Махонин[1], Алсу И. Махонина[2], Эльвира В. Якупова[3], Виолетта Ф. Волкова[4], Элеонора Б. Яхина[5], Рустам Р. Байрамгулов[6], Татьяна В. Шаманская[7], Наталья А. Бурлака[8], Кирилл И. Киргизов[9], Светлана Р. Варфоломеева[10]

[1-6.] ГБУЗ РДКБ, Уфа, Российская Федерация;
[7.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[8. 9. 10.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Махонин Владимир Борисович, e-mail: machonin76@mail.ru

Введение. Улучшение выживаемости детей с нейробластомой (НБ) высокого риска при использовании интенсивной мультимодальной терапии, включающей препараты платины, алкилирующие агенты и применение их в высоких дозах при ТГСК, ингибиторы топоизомеразы II, приводят к увеличению частоты вторич-

ных опухолей. Наиболее часто среди группы вторичных гемобластозов описывают острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Клинические проявления ОМЛ в дебюте и рефрактерной НБ иногда схожи.

Материалы и методы. Представлено описание клинического случая развития вторичного ОМЛ у пациента с НБ.

Результаты. Мальчик Х., 2,5 лет впервые обратился в ГБУЗ РДКБ г. Уфы с болями в животе. При обследовании по УЗИ и КТ выявлена забрюшинная опухоль 6*5*4 см. проведено хирургическое удаление образования. После получения гистологического, цитогенетического исследования окончательно верифицирован диагноз «Низкодифференцированная НБ забрюшинного пространства слева, 4 стадия по INSS, М стадия по INGSS (метастатическое поражение костей скелета, костного мозга); амплификации гена MYCN не выявлено, del1p, del1q23 негативная, группа высокого риска. Проведена терапия по модифицированному протоколу GPOH NB-2004 (включая высокодозную ХТ (треосульфан и мелфалан), дифференцировочную терапию 13-цис-РК) с достижением полного ответа. Через 2 года от завершения терапии появились жалобы на вялость, костные боли, экхимозы на веках, в ОАК тромбоцитопения. При дообследовании выявлен системный рецидив НБ с поражением костей скелета, костного мозга, лимфоузлов. Противорецидивная терапия включала курсы на основе иринотекана и темозоламида (n=9) и иринотекана, темозоламид с добавлением бевацузумаба (n=14), а так же GD2-направленную иммунотерапию МАТ (накситамаб n=5). После завершения интенсивной фазы противорецидивной терапии оставался МЙБГ-позитивный очаг в костях черепа, в трепанобиоптатах костного мозга при контроле периодически выявлялся субстрат НБ в минимальном количестве. В связи с этим проводилась метрономная терапия по схеме CCV/CCVE. На фоне метрономной терапии отмечались эпизоды лейкопении 3-4 степени, тромбоцитопении 3 степени. Восстановления картины крови удавалось достичь паузами в проведении ПХТ до 5-7 дней и назначением G-CSF. В дальнейшем у ребенка появились жалобы на слабость, бледность кожных покровов, единичные петехии, в ОАК снижение уровня лейкоцитов до 1,12*10^9/л, нейтрофилов до 0,55, тромбоцитов до 18*10^9/л и гемоглобина 86 г/л. По данным визуализации без признаков прогрессии НБ. В миелограмме выявлены бластные клетки до 50% схожие с FAB-M2, единичными палочками Ауэра. Цитогенетически была выявлена перестройка гена KMT2A. С диагнозом «ОМЛ, М2» вариант, перестройка гена KMT2A, ЦНС статус 1» начата терапия по протоколу ОМЛ MRD 2018- блок АМЕ. После 1 курса эпизоды лихорадки, аплазия кроветворения 21 день. В контрольной миелограмме бласты до 49%. Ребенок был маршрутизирован в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова. При обследовании в миелограмме картина аплазии кроветворения, без атипических клеток. Выполнена алло- ТГСК от гаплоидентичного донора (мать). В ранних сроках после ТГСК достигнут и сохранен статус МОБ негативной и цитогенетической ремиссии по ОМЛ. Контроль по статусу НБ также не выявил прогрессии. В настоящее время ребенок жив и получает иммуносупрессивную терапию по месту жительства. Длительность наблюдения от первичной постановки диагноза НБ – 91 мес.

Выводы. У ребенка с рефрактерным течением НБ на фоне проведения нескольких линий терапии через 80 мес. от дебюта НБ развился вторичный ОМЛ. Терапия с использованием опции аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора позволила добиться ремиссии.

Ключевые слова: нейробластома, дети, ОМЛ, ауто-ТГСК, алло-ТГСК.

Лимфопролиферативные заболевания

P36 Можно ли избежать ауто-ТГК во второй линии терапии классической лимфомы Ходжкина: исследование II фазы монотерапии пролголимабом или в комбинации с бендамустином (NCT05757466)

Полина В. Коцелябина[1], Людмила В. Федорова[2], Кирилл В. Лепик[3], Анастасия А. Семенова[4], Валерия О. Шпирко[5], Наталья Е. Конопля[6], Светлана П. Козловская[7], Елена В. Сукалинская[8], Станислав А. Волченков[9], Владислав В. Маркелов[10], Андрей М. Чекалов[11], Илья С. Зюзьгин[12], Гаянэ С. Тумян[13], Наталия Б. Михайлова[14], Александр Д. Кулагин[15]

[1. 2. 3. 10. 11. 14. 15.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4. 5. 13.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [6. 7. 8.] Республиканский научно-практический центр онкологии и медрадиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; [9. 12.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Коцелябина Полина Вячеславовна, адрес электронной почты: polina.kotselyabina.med@gmail.com

Введение. Ингибиторы PD-1 демонстрируют возможность достижения длительной ремиссии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ), в том числе в составе второй линии терапии. На основе этих данных мы исследовали пролголимаб (Пролго), ингибитор PD-1, в рамках ПЭТ-адаптированной стратегии второй линии, направленной на выявление пациентов с ранним полным ответом (ПО) на монотерапию PD-1 ингибитором, которые могут достигнуть излечения в отсутствии аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГК), сопряженной с высокой токсичностью.

Материалы и методы. Данное международное проспективное многоцентровое клиническое исследование II фазы включало взрослых пациентов с гистологически верифицированным диагнозом р/р кЛХ после неудачи терапии первой линии. Пациенты получали 6 циклов пролголимаба (1 мг/кг каждые 2 недели) с последующей оценкой ответа: пациенты с ранним ПО продолжали монотерапию пролголимабом (до 24 циклов) без ауто-ТГК, остальные переводились на комбинацию пролголимаба (1 мг/кг, дни 1 и 15) и бендамустина (90 мг/м^2, дни 1-2) до 3 28-дневных циклов. Оценка ответа проводилась каждые 3 месяца по ПЭТ-КТ (критерии LYRIC и Lugano). Первичная конечная точка – объективный ответ (ОО); вторичные – общая выживаемость (ОВ), беспрогрессивная выживаемость (БПВ), длительность ответа (ДО) и нежелательные явления (НЯ, CTCAE v5.0). Анализ безопасности проводился по принципу «намерения лечить» (intention-to-treat, ITT), эффективности – по протоколу (per-protocol, PPA), с исключением 2 пациентов вследствие значительных отклонений от протокола и 1 пациента в связи с ранним отзывом информированного добровольного согласия от участия.

Результаты. В анализ было включено 30 пациентов с р/р кЛХ в трех исследовательских центрах (апрель 2023 – май 2025). В PPA-анализ было включено 27 пациентов, соблюдавших протокол исследования. Из 23 пациентов (77%), завершивших 6 циклов монотерапии, ПО был достигнут у 35% (n=8), частичный ответ (ЧО) – 35% (n=8), неопределенный ответ (НО) – 22% (n=5), стабилизация и прогрессирование – по одному пациенту. Семь пациентов (30%) завершили 24 цикла терапии. Среди пациентов с ранним ПО после 6 циклов у одного зафиксирована утрата ответа. Медиана ДО составила 13 месяцев. В ветку комбинированной терапии пролго с бендамустином переведены 14 пациентов (61%); из 12 завершивших терапию 92% достигли объективный ответ (ПО: n=10; ЧО: n=1), у 1 – НО. Ауто-ТГК выполнена 42% (n=5) пациентам. При медиане наблюдения 16 месяцев (3-25) все пациенты были живы; 1-летняя ВБП – 90% (95% ДИ 78–100%). В ITT-анализе безопасности (n=30) НЯ 1-2 степени зафиксированы у 43% (n=13), 3 степени – у 17% (n=5: сыпь, впервые выявленный СД, пневмония, почечная колика, повышение АЛТ/АСТ).

Выводы. Данное исследование – одно из первых, оценивающих эффективность и безопасность пролголимаба во второй линии терапии кЛХ, направленное отказ от ауто-ТГК у пациентов с ранним ПО. Данные демонстрируют благоприятный профиль токсичности и обнадеживающую эффективность, подтверждая возможность достижения ремиссии без химиотерапии или ауто-ТГСК у данной категории пациентов.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ауто-ТГК.

O37 Сравнительный анализ влияния предшествующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек на долгосрочные исходы алло-ТГСК у пациентов с р/р лимфомой Ходжкина

Анастасия В. Бейнарович, Наталья Б. Михайлова, Евгения С. Борзенкова, Никита П. Волков, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Елена Е. Лепик, Ольга В. Кудяшева, Яна В. Гудожникова, Лилия В. Стельмах, Юлия Ю. Власова, Анна Г. Смирнова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Бейнарович Анастасия Викторовна, адрес электронной почты: beynarovichn@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) до сих пор остается единственным методом с потенциалом излечения для пациентов с резистентным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ). В течение последних лет неуклонно растет количество трансплантаций, выполняемых после предшествующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ). Известно, что остаточное ингибирование PD-1 рецепторов способно усиливать активность донорских цитотоксических Т-лимфоцитов, что в свою очередь может выражаться в двух противоположных эффектах: усилении эффекта «трансплантат против лимфомы», а также увеличении частоты или тяжести развития иммунных осложнений. В настоящем исследовании мы сообщаем о долгосрочных результатах алло-ТГСК у 82 пациентов с р/р ЛХ в зависимости от варианта предшествующей терапии.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ включил в себя данные 82 взрослых пациентов с р/р ЛХ после алло-ТГСК, выполненной в период с 2013 по 2024 год на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. У всех пациентов использовались единые режим кондиционирования сниженной интенсивности на основе комбинации флударабина и бендамустина и режим профилактики РТПХ на основе циклофосфамида. В зависимости от варианта предшествующей терапии пациенты были разделены на две группы: группа А (n=35) получила предшествующую терапию на основе ИКТ; контрольная группа Б (n=47) получила таргетную и/или химиотерапию. Характеристика пациентов отражена в Таблице 1.

Результаты. На момент анализа медиана наблюдения составила 42 месяцев (0-115). Трехлетняя общая выживаемость была сравнима в обеих исследуемых группах: 80% в группе А и 79% в группе Б, p=0,99. При этом беспрогрессивная выживаемость (БПВ) была значимо выше у пациентов после предшествующей иммунотерапии: 75% против 45%, p=0,02. Частота рецидивов также была значимо ниже у пациентов после терапии ИКТ: 9% против 37%, p=0,012, тогда как трансплантационная летальность была сопоставима в обеих группах: 12% в группе А против 15% в группе Б, p=0,93. Частота развития острой РТПХ (оРТПХ) значимо не различалась между группами: 60% после терапии ИКТ против 45% (p=0,14), в том числе оРТПХ 3-4 степени тяжести: 23% против 11%, p=0,13. Отмечалась тенденция к увеличению частоты хронической формы РТПХ (хрРТПХ) любой степени тяжести после предшествующей иммунотерапии: 47% против 28%, p=0,08, при этом были получены статистически значимые различия в частоте развития тяжелой хрРТПХ 2-3 степени тяжести: 7% против 2%, p=0,012. Выживаемость без тяжелых форм РТПХ и рецидивов заболевания была идентична в обеих группах: 82% в группе А и 81% в группе Б, p=0,99. Дополнительно нами было проанализировано влияние временного интервала между окончанием иммунотерапии и выполнением трансплантации на исходы лечения. Для этого в группе А был выполнен ROC-анализ с учетом времени до события. По итогам данного анализа cutoff времени между ИКТ и алло-ТГСК составил 3,7 месяцев. Отмечалась тенденция к улучшению результатов БПВ у пациентов, получивших алло-ТГСК в сроки ранее, чем 3,7 мес. после окончания иммунотерапии: 92% против 62% (p=0,07). Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты развития тяжелых форм хрРТПХ в данной группе: 0% против 14% (p=0,06).

Выводы. Предшествующая терапия ИКТ, вероятно, способна потенцировать иммунологический эффект «трансплантат против лимфомы», приводя к снижению частоты развития рецидивов и улучшению результатов БПВ. В то же время данная терапия может быть ассоциирована с увеличением частоты развития хронических форм РТПХ. Сроки выполнения алло-ТГСК после предшествующей терапии, по-видимому, имеют значение и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, лимфома Ходжкина.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Группа А	Группа Б	p.overall
	N=35	N=47	
Предшествующая терапия	Ниволумаб, n=17 Ниволумаб+БВ, n=6 Ниволумаб+ПХТ, n= 12	БВ, n=35 БВ + ПХТ, n=1 ПХТ, n=11	
Возраст на момент ТГСК (медиана)	30 (18 -45)	27.0 (19- 49)	0.131
Пол:			0.372
Мужской	20 (57.1%)	21 (44.7%)	
Женский	15 (42.9%)	26 (55.3%)	
Первичная резистентность:			0.006
Нет	6 (17.1%)	23 (48.9%)	
Да	29 (82.9%)	24 (51.1%)	
Ауто-ТГСК в анамнезе:			0.202
Нет	20 (57.1%)	19 (40.4%)	
Да	15 (42.9%)	28 (59.6%)	
Линий терапии (медиана)	6 (3-10)	6 (2 -12)	0.329
Статус заболевания: ПО ЧО СЗ ПЗ НО	 14 (40%) 12 (34%) 5 (14%) 3 (9%) 1 (3%)	 28 (60%) 9 (19%) 9 (19%) 1 (2%)	0.025
Донор:			0.652
Родственный	9 (25.7%)	13 (27.7%)	
Неродсвенный	18 (51.4%)	27 (57.4%)	
Гаплоидентичный	8 (22.9%)	7 (14.9%)	
Источник трансплантата:			0.700
КМ	15 (42.9%)	17 (36.2%)	
СКПК	20 (57.1%)	30 (63.8%)	

P38 Снижение интенсивности терапии второй линии при классической лимфоме Ходжкина: результаты исследования NICE-40 (NCT04981899)

Полина В. Коцелябина[1], Андрей М. Чекалов[2], Людмила В. Федорова[3], Аминат Б. Балаева[4], Кирилл В. Лепик[5], Юрий Н. Кузнецов[6], Сергей А. Шалаев[7], Илья С. Зюзьгин[8], Мария В. Григорьева[9], Марина В. Демченкова[10], Вадим В. Байков[11], Иван С. Моисеев[12], Наталия Б. Михайлова[13], Александр Д. Кулагин[14]

[1-6. 11-14.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[7. 8.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[9. 10.] ГБУЗ ООД, Иркутск, Российская Федерация

Контактные данные: Коцелябина Полина Вячеславовна, адрес эл. почты: polina.kotselyabina.med@gmail.com

Введение. PD1-ингибиторы улучшили прогноз пациентов с рецидивирующей и рефрактерной классической Лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ), в том числе в составе терапии второй линии как в монотерапии, так и в комбинации. Актуальным вопросом является выделение группы пациентов, которые достигают ранний полный ответ на фоне моноиммунотерпии и в рамках ПЭТ-адаптированной стратегии могут избежать химиотерапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (ауто-ТГК). Однако внедрение PD-1 ингибиторов на ранних этапах терапии приводит к увеличению финансовой токсичности лечения, поэтому исследование сниженной дозы ниволу-

маба (ниво) может позволить повысить доступность эффективной терапии для большего числа пациентов. Таким образом, целью данного исследования является оценить эффективность ниво в фиксированной дозе 40 мг (ниво-40) в рамках ПЭТ-адаптированной стратегии во второй линии терапии р/р кЛХ.

Материалы и методы. Данное проспективное многоцентровое клиническое исследование включало взрослых пациентов с гистологически верифицированным диагнозом р/р кЛХ (NCT04981899). Пациенты получали 6 циклов ниво (40 мг каждые 14 дней) с последующей оценкой ответа по ПЭТ/КТ (LYRIC критерии). При достижении полного ответа (ПО) пациентам рассматривалось выполнение ауто-ТГК. В случае отсутствия ПО проводилась комбинированная химиоиммунотерапия (ниво+ICE, NICE-40) с последующей ауто-ТГК. Первичной конечной точкой исследования был объективный ответ (ОО), вторичными – двухлетняя общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ, БПВ).

Результаты. В анализ было включено 34 пациента с декабря 2020 по май 2025 года. Медиана возраста – 38 (20-66) лет. Первично рефрактерное течение и ранний рецидив после 1 линии наблюдались у 19 (56%) и 8 (23%) пациентов соответственно. На момент включения в исследование у 10 пациентов (29%) наблюдались В-симптомы, у 11 (32%) экстранодальное поражение. Первое рестадирование после монотерапии ниво завершили 30 (88%) пациентов, частота ОО составила 66% (n=20): 43% ПО (n=13) и 23% частичных ответов (ЧО) (n=7). Неопределенный ответ (НО) наблюдался у 9 (30%) пациентов, прогрессирование – у 1 (3%). После первого рестадирования в ветку NICE-40 перешли 16 пациентов (53%) с последующим достижением ОО у 13/16 (81%) пациентов, включая ПО у 6 (37%) и ЧО у 7 (44%). У 3/16 (19%) был констатирован НО. Ауто-ТГК была проведена 26 (90%) пациентам, 2 (7%) пациента сохраняли ПО в отсутствие ауто-ТГК после достижения ПО на фоне монотерапии. Медиана времени от последнего введения ниво до ауто-ТГК составила 54 дня (21-117). Поддерживающую терапию после ауто-ТГК получили 13/26 пациентов (50%): 9 (35%) брентуксимабом ведотином и 4 (15%) ниво. При медиане наблюдения в 19 месяцев (1-54) 2-летняя ОВ для всей группы составила 97% (95% ДИ 90-100), БПВ – 72% (95% ДИ 54-95). Отмечена тенденция к лучшей БПВ у пациентов, достигших ранний ПО после монотерапии ниво: 92% (95% ДИ 80-100%) против 44% (95% ДИ 80-100%), p=0,06. При этом статус по данным ПЭТ/КТ перед ауто-ТГК не показал значимого влияния на прогноз в отношении БПВ: у пациентов с ПО – 75% (95% ДИ 54-100%), у пациентов без ПО – 65% (95% ДИ 39-100%).

Выводы. Использование ниво во второй линии терапии кЛХ в качестве режима подготовки, в том числе в сниженной дозе 40 мг, перед ауто-ТГК является эффективным подходом, в то время как ПЭТ-адаптированная стратегия позволяет выделять группу пациентов, у которых возможно снизить интенсивность лечения за счет исключения химиотерапии в рамках режима спасения.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ауто-ТГК.

P39 Прогноз пациентов с агрессивными В-НХЛ, достигших полного ответа на терапию биспецифическим CD20/CD3 антителом глофитамабом

Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Олеся Г. Смыкова, Андрей М. Чекалов, Владислав В. Маркелов, Полина В. Коцелябина, Юлия А. Журавлева, Евгения С. Борзенкова, Елена В. Кондакова, Наталия Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Федорова Людмила Валерьевна, адрес эл. почты: lucyfed3@gmail.com

Введение. Биспецифические CD20/CD3 антитела (БсАт) позволяют у значительной части пациентов с рефрактерными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) достигать стойкого длительного полного ответа (ПО), что поднимает вопрос о куративном потенциале данного метода терапии. Таким образом, представляет особый интерес анализ прогноза пациентов с ПО на фоне терапии БсАт, в частности для определения необходимости консолидации ремиссии при помощи аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГК).

Материалы и методы. В исследование включены 33 пациента с различными В-НХЛ, достигших ПО на терапию глофитамабом (G). Терапия проводилась согласно стандартному протоколу в эскалационном режиме в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с мая 2021 по май 2025 года. Ответ оценивался методом ПЭТ-КТ при помощи критериев Lugano.

Результаты. Медиана времени наблюдения от момента начала терапии G составила 25 (3-50) мес. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Медиана времени достижения полного ответа составила 1,7 (1,1-5,8) мес. 31 (94%) пациент достиг полного ответа при первой оценке ответа. Медиана циклов терапии G составила 11 (4-12). На момент анализа терапия G остановлена у 30 пациентов: планово у 17 (52%) и преждевременно у 13 (43%) (инфекционное осложнение n=8, прогрессирование n=1, другая причина n=4). Рецидив заболевания был зафиксирован у 4 пациентов (на фоне терапии G n=1, после остановки терапии n=3). Четыре пациента умерли по причине тяжелого течения COVID-19 (n=2) и развития рецидива заболевания (n=2). Медиана беспрогрессивной (БПВ) и общей (ОВ) выживаемости не были достигнуты, 2-летняя БПВ составила 83,2% (95% ДИ: 70,7-97,8), 2-летняя ОВ 89,8% (95% ДИ: 79,4-1) (Рисунок 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	N=33
Диагноз, n (%):	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (в т.ч. трансформированная)	17 (51)
Лимфома высокой степени злокачественности	5 (15)
Мантийноклеточная лимфома	4 (12)
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	3 (9)
Фолликулярная крупноклеточная лимфома	3 (9)
Лимфома Беркитта	1 (3)
Медиана возраста, года (диапазон)	51 (19-76)
Мужчины/женщины, n (%)	16/17 (48/52)
Первичная рефрактерность, n (%)	20 (61)
Ранний рецидив, n (%)	5 (15)
Медиана линий предшествующей терапии, n (диапазон)	3 (3-9)
В симптомы на момент начала G, n (%)	3 (9)
Bulky на момент начала G, n (%)	7 (21)
ECOG статус на момент начала G, n (%) ≥2	6 (18)
Прогрессирование на момент начала терапии G, n (%)	28 (85%)

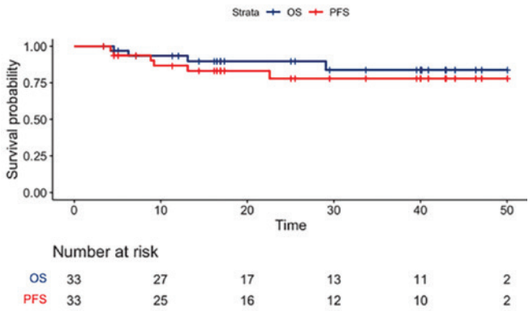


Рисунок 1. ОВ и БПВ.

Консолидация ремиссии при помощи алло-ТГК была проведена 2 пациентам с диагнозом «мантийноклеточная лимфома» и при помощи CAR-T терапии у 1 пациента с диагнозом первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Все пациенты в настоящий момент живы и сохраняют ПО на момент проведения анализа.

Выводы. Значительная часть пациентов удерживает глубокий полный ответ в течение длительного периода времени, даже после отмены терапии глофитамабом. Тем не менее для оценки потенциала излечения БсАт необходимы дальнейшие исследования с длительным наблюдением за данной когортой пациентов.

Ключевые слова: глофитамаб, В-НХЛ, лимфомы, иммунотерапия.

P40 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина после терапии ниволумабом: промежуточные результаты проспективного многоцентрового нерандомизированного исследования

Александр Н. Галимов[1], Андрей В. Козлов[2], Илья В. Казанцев[3], Тимур Т. Валиев[4], Кирилл И. Киргизов[5], Владимир В. Лебедев[6], Вячеслав А. Митрофанов[7], Юлия Ю. Козель[8], Ольга В. Козюк[9], Виктория В. Дмитриева[10], Карапет С. Асланян[11], Татьяна В. Бабаева[12], Марина В. Демченкова[13], Наталья Б. Михайлова[14], Вадим В. Байков[15], Иван С. Моисеев[16], Александр Д. Кулагин[17], Людмила С. Зубаровская[18]

[1. 2. 3. 14-18.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4. 5.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [6.] ГБУЗ ДККБ, Краснодар, Российская Федерация; [7.] ГБУЗ АО АОДКБ им. Выжлецова, Архангельск, Российская Федерация; [8. 9. 10.] НМИЦ онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [11.] ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [12.] ГОБУЗ МОДКБ, Мурманск, Российская Федерация; [13.] ГБУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация

Контактные данные: Галимов Александр Наилевич, адрес эл. почты: 94gal94@mail.ru

Введение. Первично-рефрактерное или рецидивирующее (Р-Р) течение классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) наблюдается в 10-20% случаев. При неэффективности двух линий терапии стандартов дальнейшего лечения кЛХ у детей не разработано. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек у взрослых

с Р-Р кЛХ приводит к восстановлению химиочувствительности опухоли и сопровождается высокой частотой ответов, а последующая консолидация ремиссии с помощью ауто-ТГСК значительно снижает частоту рецидивов. В настоящее время эффективность ниволумаба (Nivo), а также последующей ауто-ТГСК у детей с Р-Р кЛХ изучена недостаточно.

Материалы и методы. Дизайн исследования предполагает монотерапию Nivo (mNivo) каждые две недели в сниженной фиксированной дозе 40 мг (3-6 введений) у детей с кЛХ при неэффективности двух линий предшествующей терапии. При достижении полной ремиссии (ПР) проводится ауто-ТГСК. При отсутствии ПР дополнительно каждые три недели проводится 3-6 курсов Nivo 40 мг (день 1) в комбинации с бендамустином 90 мг/м² (дни 1 и 2) (Nivo+Benda). При достижении ПР или частичной ремиссии (ЧР) проводится ауто-ТГСК. В исследование включено 19 детей с Р-Р кЛХ. У большинства пациентов (n=17, 89%) диагностирован нодулярный склероз. Преобладали мальчики (n=14, 74%). Медиана возраста – 13 лет (2-15). Медиана предшествующих линий терапии – 2 (2-3). У 14 пациентов (74%) – первично-рефрактерная кЛХ, у 5 (26%) – рецидивирующее течение заболевания. Повторная биопсия выполнена у 7 пациентов (37%). Все пациенты (n=19) получили mNivo. Медиана введений – 3 (1-7). Терапию Nivo+Benda проводили у 9 пациентов. Медиана введений – 3 (2-4). У 17 пациентов (89%) выполнена ауто-ТГСК. У большинства (n=15) был режим кондиционирования BeEAM с бендамустином, у двух пациентов – LEAM.

Результаты. Частота общего ответа (ЧОО) на mNivo составила 68% (ПР – 9/19, ЧР – 4/19). У 11% (2/19) была стабилизация, у 21% (4/19) – прогрессия (ПБ). ЧОО на Nivo+Benda составила 88% (ПР – 4/9, ЧР – 4/9), у 1 пациента (12%) – ПБ. Нежелательные явления (НЯ) на Nivo зарегистрированы у 4 пациентов (21%): кожная токсичность 1 степени тяжести (Grade) (n=1); фебрильная нейтропения – Grade 3 (n=1); нейтропения – Grade 3 (n=1), у одного пациента (5,3%) с нераспознанным до начала mNivo неуточненным первичным иммунодефицитом отмечена аутоиммунная дезрегуляция (вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) – Grade 5. Синдром приживления (СП) после аутоТГСК был в 23% (4/17) случаев. Показатель 3-летней ОВ всех пациентов, включенных в исследование, составил 94% (95% ДИ, 65%-99%), 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 76% (95% ДИ, 47%-90%). Показатель 3-летней ВБП после ауто-ТГСК составил 84% (95% ДИ, 51%-96%). При медиане наблюдения 14 месяцев (5-44) живы 18 (95%) человек, в ремиссии – 15 (79%).

Выводы. Применение mNivo в дозе 40 мг у детей с Р-Р кЛХ сопровождается высокой ЧОО, а в случае неполного ответа добавление Benda позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов. Терапия Nivo относительно безопасна и возникшие НЯ обычно регрессируют на фоне терапии ГКС, однако в редких случаях возможно возникновение жизнеугрожающих осложнений. Ауто-ТГСК после терапии Nivo у детей часто сопровождается СП. Ауто-ТГСК после терапии Nivo, вероятно, является эффективным методом профилактики развития рецидива, однако для подтверждения данного наблюдения необходимо продолжение исследования.

Ключевые слова: ЛХ, дети, ниволумаб, ауто-ТГСК.

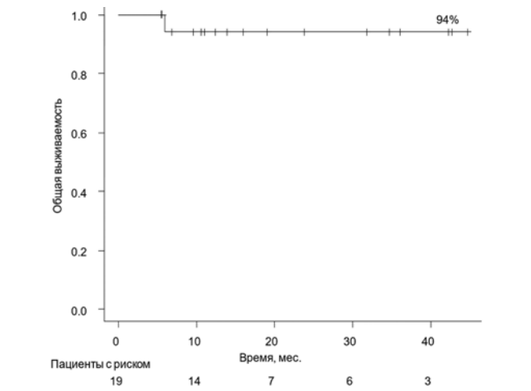


Рисунок 1. **Общая выживаемость всех пациентов с Р-Р кЛХ (N=19).**

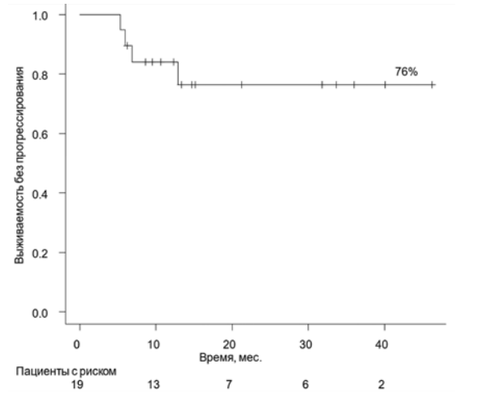


Рисунок 2. **Выживаемость без прогрессирования всех пациентов с Р-Р кЛХ (N=19).**

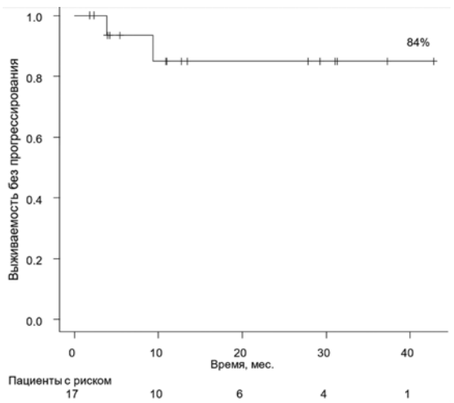


Рисунок 3. **Выживаемость без прогрессирования пациентов после ауто-ТГСК с Р-Р кЛХ (N=17).**

Таблица 1. **Ответ на терапию Nivo**

Терапия	Ответ
Nivo (n=19)	
Медиана введений – 3 (1-7)	ПР – 9/19 (47%) ЧР – 4/19 (21%) СБ - 2/19 (11%) ПБ – 4/19 (21%)
Nivo+Benda (n=9)	ПР – 4/9 (44%)
Медиана введений – 3 (2-4)	ЧР – 4/9 (44%) ПБ – 1/9 (12%)

P41 Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток после терапии PD-1-ингибиторами при рецидивах и рефрактерных формах классической лимфомы Ходжкина: результаты, прогностические факторы эффективности и характеристика рецидивов

Юлия В. Протопопова, Никита Е. Мочкин, Владислав О. Саржевский, Елена А. Демина, Владимир Я. Мельниченко, Елена Г. Смирнова, Анна Е. Банникова, Анастасия А. Самойлова, Владимир С. Богатырев, Айсель А. Мамедова, Анатолий А. Рукавицын, Никита С. Шорохов, Анастасия Г. Петухова, Алана О. Туаева

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Протопопова Юлия Васильевна, адрес эл.почты: yulprotopopova@gmail.com

Введение. Применение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВХТ+ауто-ТКСК) после терапии PD-1-ингибиторами является эффективным методом, позволяющим консолидировать достигнутый ответ у пациентов при рецидивах и рефрактерных формах классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ) (Mochkin N. и соавт., 2023 и 2024). Поиск факторов, ограничивающих эффективность ВХТ+ауто-ТКСК, является актуальным вопросом реальной клинической практики.

Цель: 1) представить обновленные данные эффективности ВХТ+ауто-ТКСК после терапии PD-1-ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ; 2) определить факторы, влияющие на эффективность; 3) представить характеристику рецидивов.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с р/р кЛХ, которым в период с ноября 2018 по декабрь 2024 года в НМХЦ им. Н.И. Пирогова была выполнена ауто-ТКСК после предшествующего лечения PD-1-ингибиторами. В исследование не были включены пациенты, которые между назначением PD-1-ингибитора и трансплантацией нуждались в дополнительном химиотерапевтическом лечении с целью достижения ответа.

Эффективность лечения оценивалась согласно критериям Lugano 2014 и LYRIC. Для анализа общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) применен метод Каплана-Майера.

В анализ факторов, влияющих на ВБП, были включены: 1) количество линий системной терапии до применения PD-1-ингибитора; 2) интервал от последнего введения PD-1-ингибитора до ВХТ+ауто-ТКСК (<60 дней или >60 дней); 3) рефрактерность к линии терапии, предшествующей лечению PD-1-ингибитором.

Результаты. В исследование включено 112 пациентов. Медиана возраста пациентов на момент ауто-ТКСК –

35 лет (диапазон, 19-56). Медиана линий системной терапии до лечения PD-1-ингибиторами – 2 (диапазон, 1-7). 58% пациентов были рефрактерны к одной, 34% – к двум и 15% – к трем последовательным линиям терапии, предшествующим лечению PD-1-ингибитором. 42 пациента получали лечение PD-1-ингибитором в монорежиме, а 70 пациента – комбинацию PD-1-ингибитора с химиотерапией. Кондиционирование проводилось по протоколу BEAM у 20% и BeEAC – у 80% больных. Медиана числа циклов терапии с включением PD-1-ингибитора – 6 (диапазон, 2-52). Медиана времени от последнего введения PD-1-ингибитора до ВХТ+ауто-ТКСК – 83 дня (диапазон, 14-365). ПЭТ-статус пациентов перед ауто-ТКСК: полный ответ (ПО) – 84,8%, частичный ответ (ЧО) – 9,8%, прогрессирование – 1,8%, неопределенный ответ – 3,6%. Примерно треть пациентов получила поддерживающую терапию после ВХТ+ауто-ТКСК: брентуксимаб ведотином (13,4%) и PD-1-ингибиторами (15,1%).

1) Обновленные данные выживаемости: при медиане наблюдения 26 месяцев 2-летняя ВБП и ОВ составили 79% и 90%, соответственно (Рисунок 1 и 2).

Ни один из исследуемых факторов не оказал статистически значимого влияния на ВБП. Зафиксировано 10 смертей: 5 – обусловлены токсичностью, связанной с трансплантацией, 2 – прогрессированием кЛХ, 1 – развитием вторичного ОМЛ, 2 – прогрессированием ХСН.

2) Характеристика рецидивов: зафиксировано 12 рецидивов. Большинство из них (11 из 12) ранние и произошли в течение 12 месяцев после ВХТ+ауто-ТКСК (диапазон 2-17 месяцев); все пациенты находились в ПО/ЧО перед ВХТ+ауто-ТКСК. У 2 пациентов рецидив зафиксирован во время поддерживающей терапии брентуксимаб ведотином. Лечение рецидивов включало аллогенную ТГСК (3 пациента, все в ремиссии) и терапию по стандартным протоколам (8 пациентов, 7 из которых живы), 1 пациент умер без специфического лечения.

Выводы. Использование ауто-ТКСК после терапии PD-1-ингибиторами для консолидации ремиссии являются высоко эффективным и безопасным методом лечения при р/р кЛХ. Количество линий химиотерапии, ее эффективность, а также время до ауто-ТКСК после терапии PD-1-ингибиторами не влияют на эффективность ауто-ТКСК. Рецидивы наблюдаются редко (9,8%), в качестве опций лечения могут быть использованы аллогенная трансплантация и химиотерапия «спасения».

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация.

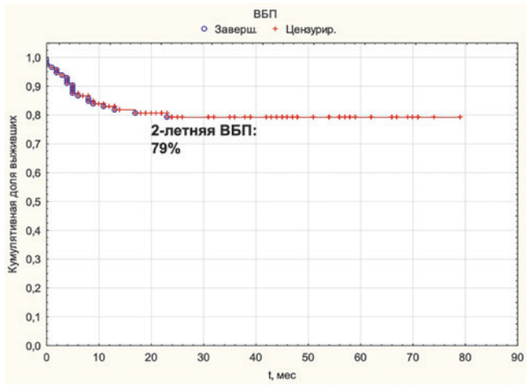


Рисунок 1. **Выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р кЛх (n=122), получивших лечение PD-1-ингибитором с последующей ВДХ+ауто-ТКСК.**

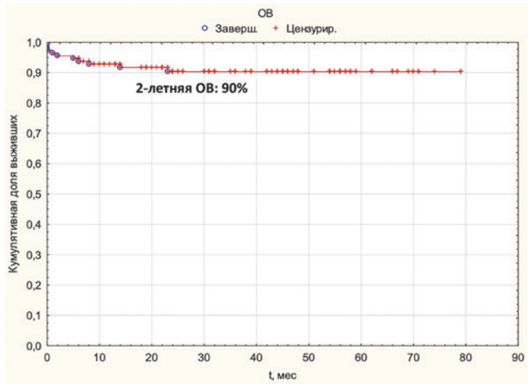


Рисунок 2. **Общая выживаемость пациентов с р/р кЛх (n=122), получивших лечение PD-1-ингибитором с последующей ВДХ+ауто-ТКСК.**

P42 Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток у пациентов с агрессивными В-НХЛ после применения биспецифического CD20/CD3 антитела глофитамаба: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Людмила Ф. Федорова, Кирилл В. Лепик, Анастасия В. Бейнарович, Юлия Ю. Власова, Яна В. Крылова, Анна Г. Смирнова, Олеся Г. Смыкова, Владислав В. Маркелов, Юлия А. Журавлева, Елена В. Кондакова, Наталия Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Федорова Людмила Валерьевна, адрес эл.почты: lucyfed3@gmail.com

Введение. Биспецифические CD20/CD3 антитела (БсАт) демонстрируют высокую эффективность в лечении пациентов с рефрактерными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ), позволяя достигать длительные и стойкие полные ответы. Тем не менее данные о потенциале излечения БсАт остаются ограниченными, в то время как оптимальная тактика лечения в случае неэффективности БсАт не разработана. Таким образом, открытым остается вопрос необходимости проведения консолидации ремиссии при помощи аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГК).

Материалы и методы. В исследование были включены 5 пациентов с различными В-НХЛ, которым была выполнена алло-ТГК после терапии глофитамабом (G) сразу в качестве консолидации полного ответа (ПО) или после дополнительной терапии. Все пациенты получали терапию G согласно стандартному протоколу в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Результаты. Медиана времени наблюдения от момента выполнения алло-ТГК составила 404 (59-942) дня. Характеристика пациентов и терапии G представлена в Таблице 1.

Медиана дней между окончанием терапии G и алло-ТГК составила 160 (34-197) дней. Двум пациентам алло-ТГК была выполнена сразу после терапии глофитамабом, 3 пациентам после дополнительной терапии, направленной на достижение более глубокого ответа. Статус перед алло-ТГК был полный ответ у 4 и прогрессирование

Таблица 1. **Характеристика пациентов и терапии глофитамабом.**

Характеристики пациентов и алло-ТСК	n=5
Диагноз, n	
• ПМБКЛ	1
• МКЛ	2
• ФЛ с необычными цитологическими чертами	1
• Синдром Рихтера	1
Медиана возраста (диапазон)	47 (28-63)
Мужчины/женщины	3/2
Медиана циклов терапии глофитамабом (диапазон)	5 (2-12)
Ответ на глофитамаб, n:	
• Полный ответ	2
• Частичный ответ	1
• Стабилизация	1
• Прогрессирование	1
Алло-ТГК проведена сразу после терапии глофитамабом, n	2
Дополнительная терапия после монотерапии глофитамабом перед алло-ТГК, n	
• Pola-BR	1
• глофитамаб + леналидомид	1
• VIPOR	1
Время между окончанием терапии глофитамабом и алло-ТГК, дни	160 (34-197)
Медиана линий терапии перед алло-ТГК (диапазон)	5 (3-7)
Статус заболевания перед алло-ТГК, n	
• Полный ответ	4
• Прогрессирование	1

P43 Роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и ниволумаба при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина

Екатерина А. Фастова, Елизавета А. Гостюнина, Яна К. Мангасарова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Фастова Екатерина Александровна, адрес эл.почты: fastova12@gmail.com

Введение. После первой линии терапии у 20-30% пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) происходит рецидив/рефрактерность (р/р) заболевания. Основная цель терапии р/р кЛХ – достижение ремиссии в короткие сроки, ее консолидация аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и длительная ремиссия заболевания.

Цель работы: оценить эффективность ауто-ТГСК и терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. Проспективное клиническое исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2025 год. В исследование включено 118 пациентов: мужчин – 65 (55,1%), женщин – 53 (44,9%), медиана возраста составила 32 (18-64) года. Всем пациентам диагноз кЛХ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями.

После подтверждения р/р кЛХ и определения объема опухолевого поражения пациенту проводилось 2 курса химиотерапии (ХТ) по протоколу Nivo-BeGEV. Противоопухолевый ответ оценивался по ПЭТ-КТ после двух курсов ХТ. При достижении частичного ответа проводили еще 2 курса Nivo-BeGEV, при полной ремиссии выполнялась ауто-ТГСК.

До 2022 года тактика у пациентов с р/р кЛХ после ауто-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России не включала поддерживающую терапию. Однако с 2022 года алгоритм терапии был изменен: после ауто-ТГСК пациентам проводили поддерживающую терапию ниволумабом в течение года. Если пациенту не было возможности выполнить ауто-ТГСК, также назначали терапию ниволумабом в течение 12 месяцев.

Результаты. В исследование включено 118 пациентов с р/р кЛХ. Из 109 пациентов мобилизация гемопоэтических стволовых клеток оказалась неэффективной у 9 (7,6%), 9 (7,6%) пациентов отказались от ауто-ТГСК: 15 (83,3%) пациентам из этой группы проведена поддерживающая терапия ниволумабом в течение года, 3 (16,7%) больным поддерживающая терапия не проводилась. Ауто-ТГСК выполнена у 100 из 118 (84,7%) больным. После ауто-ТГСК 47/100 (47,0%) пациентов получили поддерживающую терапию ниволумабом. Поддерживающая терапия ниволумабом после ауто-ТГСК не проводилась 53/100 (53%) пациентам.

Медиана срока наблюдения составила 31 (3-80) месяц, общая выживаемость составила 100%. В группе пациентов, которым выполнили ауто-ТГСК с и без поддерживающей терапией ниволумабом, 3-летняя бессобытийная (БСВ) составила 87,3% [95% ДИ 79,6 – 95,8]. В группе без ауто-ТГСК с и без поддерживающей терапией ниволумабом, 3-летняя БСВ составила 59,8% [95% ДИ 38,5-92,9] (p=0,03) (Рисунок 1).

При разделении на группы с учетом ауто-ТГКС и проведения поддерживающей терапии ниволумабом мы получили статистически значимые различия при сравнении всех 4 групп (p=0,019). Наилучшие результаты показаны в группах пациентов, которым выполнили ауто-ТГСК с или без поддерживающей терапией. 3-летняя БСВ составила 83,4% [95% ДИ 61-100] и 85% [95% ДИ 75-96], соответственно. В группе без ауто-ТГСК 3-летняя БСВ с и без поддерживающей терапией – 64,3% [95% ДИ 40-100] и 33% [95% ДИ 6,7-1], соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов в р/р кЛХ (n=118).

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	65 (55,1)
Женщины, n (%)	53 (44,9)
Медиана (диапазон) возраста, лет	32 (18-64)
B-симптомы до Nivo-BeGEV, n (%)	28 (23,7)
Вовлечение костного мозга до Nivo-BeGEV, n (%)	13 (11)
Вовлечение костей до Nivo-BeGEV, n (%)	39 (33)
Объем опухоли «Bulky» до Nivo-BeGEV, n (%)	46 (39)
Лучевая терапия перед Nivo-BEGEV, n (%)	41 (34,7)
Медиана (диапазон) терапий до включения в протокол Nivo-BEGEV	2 (1 - 5)
Экстранодальное вовлечение в рецидиве заболевания, n (%)	48 (40,7)
Рецидив, возникший менее чем через 12 месяцев от первой линии терапии, n (%)	2 (44)
Прогрессирующее течение или отсутствие ремиссии после первой линии терапии, n (%)	0 (42)

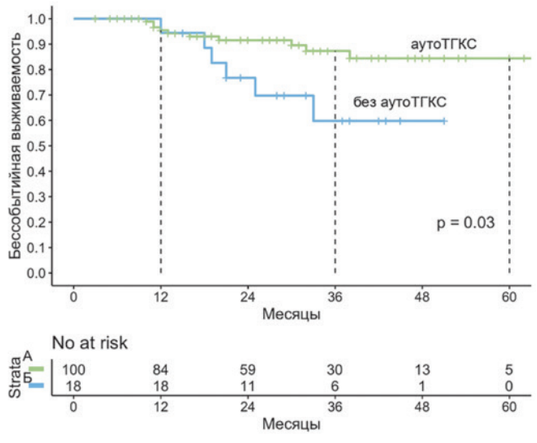


Рисунок 1. БСВ: ветвь А – ауто-ТГСК, ветвь Б – без ауто-ТГСК.

Выводы. В исследовании продемонстрирована высокая значимость выполнения ауто-ТГСК пациентам с р/р кЛХ. При невозможности выполнения ауто-ТГСК рекомендуется проведение поддерживающей терапии ниволумабом.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ауто-ТГСК.

P44 Многоцентровый опыт аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии агрессивных периферических Т-клеточных лимфом

Елена Е. Лепик[1], Андрей В. Козлов[2], Елена В. Кондакова[3], Лилия В. Стельмах[4], Кирилл В. Лепик[5], Юлия Ю. Власова[6], Марина О. Попова[7], Иван С. Моисеев[8], Татьяна В. Шнейдер[9], Ольга С. Успенская[10], Вера В. Денисова[11], Марина В. Демченкова[12], Вадим М. Кемайкин[13], Анастасия А. Семенова[14], Гаянэ С. Тумян[15], Илья С. Зюзьгин[16], Вадим В. Байков[17], Наталия Б. Михайлова[18], Александр Д. Кулагин[19]

[1-8. 17. 18. 19.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [9.] ГБУЗ ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [10.] Ленинградская областная больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [11.] ФГБУН НИИ ФКИ, Новосибирск; [12.] ГБУЗ ООД, Иркутск, Российская Федерация; [13.] Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан; [14. 15.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [16.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Лепик Елена Евгеньевна, адрес эл.почты: ee.dav@mail.ru

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) – это группа неходжкинских лимфом, происходящих из посттимических активированных Т-лимфоцитов. Еще одной объединяющей чертой данной группы является агрессивное клиническое течение. На сегодняшний день, на фоне низкой эффективности химиотерапии и трудностей подбора таргетной и иммунотерапии, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартной терапевтической опцией с доказанным потенциалом излечения. Напротив, аутологичная ТГСК на данный момент остается спорной опцией в связи с противоречивыми данными, полученными в ряде исследовательских центров, и рассматривается в рекомендациях EBMT как возможная терапевтическая стратегия. В нашем многоцентровом исследовании были проанализированы результаты аутологичной ТГСК у пациентов с агрессивными формами ПТКЛ.

Материалы и методы. Проведен анализ данных аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у 77 пациентов с агрессивными ПТКЛ, получавших лечение в медицинских учреждениях России и Казахстана в период с 2005 по 2025 год. Медиана наблюдения составила 40 месяцев, медиана возраста – 45 лет (диапазон: 2-67 лет). Наиболее распространенные гистологические варианты включали: ПТКЛ, неуточненная (n=21), ALK-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома (n=18), ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома (n=13), нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных Т-хелперов, ангиоиммунобластный тип (n=14) (классификация ВОЗ, 2022). Остальные пациенты (n=11) имели более редкие подтипы ПТКЛ. В большинстве случаев ауто-ТГСК применялась как консолидация ответа после первой (n=31) или второй (n=35) линии терапии. Основными режимами кондиционирования были BeEAM (с бендамустином) и CEAM (с ломустином), одному пациенту с поражением центральной нервной системы проводился режим Bu14Cy.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) от момента выполнения ауто-ТГСК на момент анализа не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 51,4%. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила 17 месяцев, 5-летняя БПВ – 39,7%. Кумулятивная частота трансплантационной летальности составила 9,8%. Кумулятивная частота рецидивов или прогрессирования ПТКЛ после ауто-ТГСК – 50,5%. По окончании ТГСК у всех пациентов (n=4), у которых до ауто-ТГСК была зафиксирована стабилизация или прогрессирование заболевания, в последующем наблюдалось прогрессирование. При длительном наблюдении за пациентами после первой линии терапии было выявлено статистически значимое влияние выполнения консолидирующей ауто-ТГСК на БПВ при достижении химиочувствительного ответа (p=0,04). БПВ при ауто-ТГСК в первой линии составила 57,9%, без ауто-ТГСК – 21%. Медиана БПВ у пациентов без ауто-ТГСК в первой линии составила 20 месяцев. Анализ показал статистически значимую разницу (p=0,041) в пятилетней БПВ между пациентами, получившими ауто-ТГСК в первой линии и в последующих линиях терапии: 52,9% и 33,2%, соответственно. Медиана БПВ в группе с ауто-ТГСК, проведенной на более поздних этапах терапии, составила 16,1 месяца.

Выводы. Ауто-ТГСК демонстрирует приемлемый профиль безопасности при лечении периферических Т-клеточных лимфом и ассоциирована с улучшением беспрогрессивной выживаемости при применении в качестве консолидации химиочувствительного ответа в первой линии терапии. Целесообразность выполнения ауто-ТГСК на более поздних этапах лечения остается открытым вопросом и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ТГСК, ПТКЛ.

P45 Возможности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина

Галина Д. Петрова, Наталия М. Золотайкина, Илья С. Монин, Анна Ф. Сысоева, Лариса Ю. Мальцева, Екатерина Ф. Орлова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Петрова Галина Дмитриевна, адрес эл.почты: galina_petrova@bk.ru

Введение. Современная риск-адаптированная химиолучевая терапия позволяет излечить большинство пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Однако у 10%-30% больных развиваются рецидивы или отмечается рефрактерное течение заболевания (р/р кЛХ). Этой группе пациентов показано интенсифицированное противоопухолевое лечение, включающее высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при условии сохранения химиочувствительности опухоли. По данным ключевых рандомизированных исследований, показатели долгосрочной выживаемости без признаков заболевания на сроки 3-5 лет не превышали 55% у пациентов с ауто-ТГСК и 34% – без таковой. Таким образом, около 50% пациентов с рецидивами даже после ауто-ТГСК нуждались в продолжении противоопухолевого лечения. С 1990 по 2014 год, несмотря на совершенствование трансплантационных технологий, частота рецидивов при кЛХ после ауто-ТГСК варьировала в пределах 31-42%. Период с 2015 года ознаменовался внедрением в клиническую практику новых препаратов из группы иммуноконъюгатов и ингибиторов иммунных контрольных точек. На этом историческом этапе пересматривались устоявшиеся представления о стандартных подходах к методам предтрансплантационного лечения, заготовке гемопоэтических стволовых клеток и в целом к этапу консолидации у пациентов с р/р кЛХ. В такой ситуации совершенствование и выбор оптимальной программы противоопухолевой терапии, включающей ауто-ТГСК, при р/р кЛХ по-прежнему остается чрезвычайно-актуальной клинической проблемой. Цель исследования: оценить результаты ауто-ТГСК, выполненных с 1996 по 2025 год у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включены 334 пациента (медиана возраста – 30 лет) с рецидивами (n=147; 44%) и рефрактерным течением (n=187; 56%) классической лимфомы Ходжкина. Всем пациентам выполнена ауто-ТГСК. Медиана времени от диагностики заболевания до ауто-ТГСК составила 29 мес. (3,9-243 мес.).

Результаты. Непосредственные результаты ауто-ТГСК: общий ответ составил 71% (ПР – 62%, ЧР – 9%), СЗ – 6%, ПЗ – 13%. Данные 10% больных по разным причинам в расчеты не включались. Отдаленные результаты ауто-ТГСК: в общей группе (n=334) показатели трехлетней БСВ и ОВ составили 62% и 84%, соответственно. Частота рецидивов после ауто-ТГСК – 29%. При сравнительной оценке данных, полученных на различных исторических этапах – раннем с 1996 по 2014 год и более позднем – с 2015 по 2025 год – зафиксированы определенные позитивные сдвиги. Так, максимальный возраст пациентов, допущенных к выполнению ауто-ТГСК, возрос с 49 до 61 года, частота выполнения ауто-ТГСК трансплантаций у пациентов с химиочувствительным статусом увеличилась с 48% до 94%, у 85% пациентов источником аутологичных ГСК служила периферическая кровь (а не костный мозг), отработаны принципы поддерживающей лекарственной терапии с использованием новых препаратов. И, наконец, за последние 10 лет частота ПР после ауто-ТГСК при р/р кЛХ увеличилась с 29% до 86%, а показатели трехлетней БСВ и ОВ статистически значимо улучшились (77% и 94%, соответственно) в сравнении с более ранним историческим периодом (46% и 75%).

Выводы. Ауто-ТГСК остается стандартом терапии у пациентов с рецидивами кЛХ, а также широко используется при рефрактерном течении опухоли. Число ежегодно выполняемых в мире и в нашем центре аутологичных трансплантаций по-прежнему остается высоким. Результаты ауто-ТГСК улучшились в связи с оптимизацией предтрансплантационной терапии (включая режимы кондиционирования) и поддерживающего лечения. Однако примерно 20% пациентов с рецидивами кЛХ после ауто-ТГСК нуждаются в продолжении активной противоопухолевой терапии. В целом для улучшения результатов лечения при р/р кЛХ необходимы стандартизация терапии второй линии, поиск новых прогностичских маркеров, изучение эффективноти клеточной терапии, а также комбинаций уже известных цитостатических препаратов и новых лекарственных средств на этапах до ауто-ТГСК и после ее выполнения.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ауто-ТГСК.

P46 Первая линия терапии первичной лимфомы центральной нервной системы: всероссийское многоцентровое исследование

Владислав В. Маркелов[1], Юрий С. Осипов[2], Елена К. Соколова[3], Сергей В. Волошин[4], Юлия А. Алексеева[5], Александра А. Синкевич[6], Полина А. Терешенкова[7], Нелли А. Хасанова[8], Дарья И. Суртаева[9], Елена Е. Зинина[10], Анна А. Суворова[11], Ольга Р. Лагунова[12], Наталья Н. Глонина[13], Людмила В. Анчукова[14], Елена В. Патракова[15], Екатерина В. Зубкова[16], Алексей Ю. Кувшинов[17], Илья С. Зюзьгин[18], Екатерина А. Украинченко[19], Мария А. Колесникова[20], Илья С. Степочкин[21], Елена С. Павлюченко[22], Юлия Н. Виноградова[23], Дмитрий А. Дубовой[24], Заруи К. Симавонян[25], Анастасия М. Елусова[26], Ангелина С. Бахтина[27], Анаит А. Давтян[28], Ольга С. Успенская[29], Маргарита А. Ульянова[30], Варвара И. Бахтина[31], Светлана М. Мошнина[32], Александр А. Мясников[33], Всеволод Г. Потапенко[34], Ирина А. Самородова[35], Виктория В. Рябчикова[36], Ольга С. Самойлова[37], Наталья В. Минаева[38], Алексей К. Ковязин[39], Станислав А. Волченков[40], Андрей Н. Гавриленко[41], Андрей М. Чекалов[42], Ярослав Б. Скиба[43], Марина О. Попова[44], Елена В. Кондакова[45], Лилия В. Стельмах[46], Людмила В. Федорова[47], Кирилл В. Лепик[48], Артем А. Гусак[49], Вадим В. Байков[50], Надежда В. Медведева[51], Галина Н. Салогуб[52], Наталья Б. Михайлова[53], Александр Д. Кулагин[54]

[1. 41-50. 53.54.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 5. 52.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3. 24-28.] ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация; [4. 29. 30.] Ленинградская ОКБ, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [6. 31.] КГБУЗ ККБ, Красноярск, Российская Федерация; [7. 32. 33.] ГБУЗ РК «Республиканская больница им.В.А.Баранова», Петрозаводск, Российская Федерация; [8. 34. 35. 36. 51.] ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [9.] КГБУЗ ККБ, Барнаул, Российская Федерация; [10.] БУ Сургутская ОКБ, Сургут, Российская Федерация; [11. 37.] ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация; [12. 38.] ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация; [13.] Краевая КБ им. проф. С.И. Сергеева, Хабаровск, Российская Федерация; [14.] БУЗ ВО ВОКБ, Вологда, Российская Федерация; [15.] Вологодская ОКБ № 2, Череповец, Российская Федерация; [16.] ГБУЗ ООД, Иркутск, Российская Федерация; [17. 39.] ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [18. 40.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [19.] Городская клиническая больница №17, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [20.] ГКБ № 2, Новосибирск, Российская Федерация; [21.] Новгородская ОКБ, Великий Новгород, Российская Федерация; [22.] ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [23.] ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Маркелов Владислав Витальевич, адрес эл.почты: marckelov.vladislav5@mail.ru

Введение. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют систематические данные о результатах лечения и прогнозе у пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы (ПЛЦНС), а стандарты терапии первой линии остаются неопределенными.

Целью исследования: оценка клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с ПЛЦНС, текущего терапевтического ландшафта первой линии и результатов лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2025 год в исследование были включены 205 взрослых пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПЛЦНС из 22 центров России. Ключевые характеристики пациентов и заболевания представлены в Таблице 1.

Результаты. В качестве терапии первой линии 96% пациентов (n=196) получили иммуно- и/или химиотерапевтические режимы (ИХТ), 3% (n=6) – лучевую терапию и 1% (n=3) только глюкокортикоиды. В группе ИХТ ритуксимаб использовался у 83% пациентов (n=162) с CD20-позитивными ПЛЦНС. В структуре ИХТ схемы на основе высокодозного метотрексата (HDMTX) составили 71% (n=139). Наиболее часто используемыми схемами на основе HD-MTX были R-HDMTX-AraC (35%, n=49), R-MP(D)V±Lenalidomide (17%, n=23), R-HDMTX (14%, n=19) и R-HDMTX-Temozolomide (10%, n=14). Протокол MATRix применялся у 5% пациентов (n=7). Остальные пациенты (29%, n=57) получали другие интенсивные (R-DeVIC – 5%, n=3) и неинтенсивные режимы (68%, n=39), преимущественно на основе комбинации темозоломида и/или MTX ± другие агенты (49%, n=28). У 26% (n=15) из них использовалась методика интраартериальной ХТ с включением MTX в условиях временного открытия гемато-энцефалического барьера.

В группе ИХТ оценка ответа была произведена у 166 (85%) больных. Объективный ответ (ОО) был достигнут у 71% пациентов (n=118), включая полный ответ (ПО) у 42% (n=69) и частичный ответ (ЧО) у 29% (n=49), стабилизацию у 11% (n=19), прогрессирование (ПЗ) у 17% (n=29). Летальность, связанная с осложнениями, до рестадирования наблюдалась у 8% пациентов (n=15). В группе ЛТ у 83% пациентов (n=5) наблюдался ПО, у 1 больного – ПЗ.

При медиане наблюдения 12 мес. (0,5-151) 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 49%, а 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 33% (Рисунок 1). В группе ИХТ 35% пациентов (n=41) с ОО получили консолидирующую терапию: 26 пациентов с ПО и 15 с ЧО. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (ауто-ТГК) была проведена 23 пациентам, тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) получили 17 больных, а у 1 использована комбинация этих методов. В группе консолидирующей терапии 2-летняя ОВ составила 84,7% по сравнению с 51,9% в группе без консолидации (p=0,0012), а 2-летняя ВБП составила 68,4% по сравнению с 36,1% (p=0,0017), соответственно. Показатели ОВ и ВБП не различались между пациентами с ПО и ЧО на момент консолидации: 88,6% против 80% (p=0.73) и 72,2% против 63,4% (p=0.86). Не было зафиксировано влияние метода консолидирующей терапии на исходы: ОВ при ауто-ТГК и ТОГМ составила 79,4% против 90% (p=0.39), ВБП – 72,9% против 66,2% (p=0.86), соответственно.

Выводы. Клинический профиль пациентов в целом соответствует опубликованным данным, хотя присутствуют некоторые элементы селекции, связанные с полом, возрастом, ВИЧ-статусом. Большинство пациентов получали схемы лечения, соответствующие международным рекомендациям, тем не менее у значительной части использовались неоптимальные подходы. Самые высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов, которые достигли ОО и получили консолидирующую терапию. Вариант консолидации не влиял на прогноз больных.

Ключевые слова: первичная лимфома ЦНС.

Таблица 1. Ключевые характеристики пациентов и заболевания.

Характеристики	n=205 (100%)
Пол	
мужской	83 (40,5%)
женский	122 (59,5%)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон)	58 (27 - 82)
ECOG-статус	
ECOG 1	53 (26%)
ECOG ≥ 2	152 (74%)
Иммунокомпрометированный статус на момент постановки диагноза	
ВИЧ-позитивный статус	10 (5%)
Трансплантация почки	1 (0,5%)
Онкологическое заболевание в анамнезе	4 (2%)
Шкала риска MSKCC	
низкий риск	27 (13%)
промежуточный риск	77 (38%)
высокий риск	101 (49%)
Диагностическая манипуляция	
Хирургическая резекция	113 (55%)
Стереотаксическая биопсия	92 (45%)
Гистологический вариант	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	197 (96%)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности	4 (2%)
Лимфома маргинальной зоны	2 (1%)
Лимфома Беркитта	1 (0,5%)
Периферическая Т-клеточная лимфома	1 (0,5%)

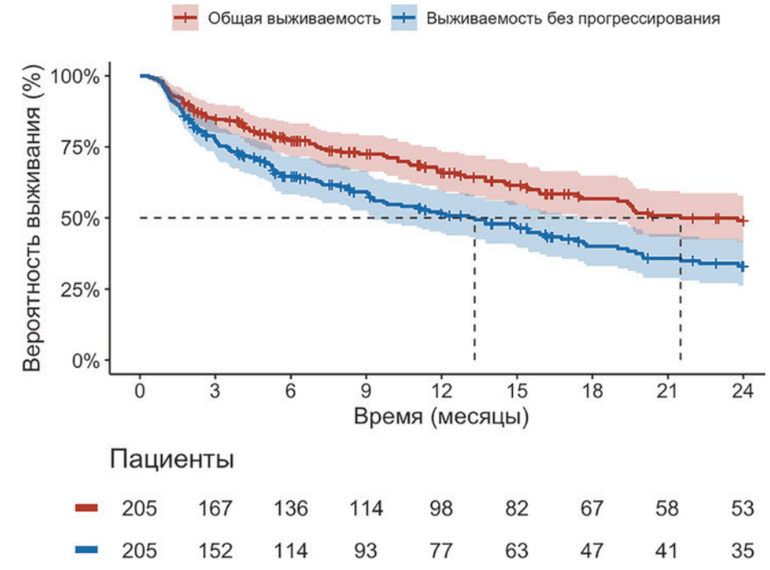


Рисунок 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с ПЛЦНС.

P47 Профиль безопасности комбинированной МОБ ориентированной терапии ибрутинибом и венетоклаксом у пациентов с ХЛЛ и комплексным кариотипом

Мария И. Кислова[1], Елена А. Дмитриева[2], Елена В. Наумова[3], Маргарита Е. Почтарь[4], Светлана А. Луговская[5], Юрий Н. Кобзев[6], Татьяна Н. Обухова[7], Белла В. Бидерман[8], Екатерина В. Ликольд[9], Андрей Б. Судариков[10], Вадим В. Птушкин[11], Евгений А. Никитин[12]

[1. 2. 6. 11. 12.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [2-5. 11. 12.] РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [7-10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Кислова Мария Игоревна, адрес эл.почты: xkislovamariax@gmail.com

Введение. Комбинация ингибитора BTK ибрутиниба и ингибитора BCL-2 венетоклакса – первая комбинация, которая позволила проводить терапию с применением ибрутиниба в фиксированном режиме благодаря возможности достижения неопределяемой минимальной остаточной болезни (нМОБ) ремиссии. GLOW и CAPTIVATE описывают высокую частоту развития нейтропении (45-70%) и диареи (50-60%), однако доля отмен по токсичности составила 10,5% даже у пациентов пожилого возраста. Имеющиеся данные демонстрируют, что даже у пожилых и коморбидных пациентов серьезные токсические эффекты комбинации ибрутиниба и венетоклакса редки и, как правило, поддаются коррекции. Это обосновывает дальнейшее изучение режима в популяциях высокого риска.

Материалы и методы. Все больные получали ибрутиниб 420 мг ежедневно с последующей эскалацией венетоклакса до 400 мг. Комбинированная терапия продолжалась до достижения нМОБ ремиссии, поддерживающая терапия ибрутинибом продолжалась при констатации неудачи достижения нМОБ после 2 лет комбинированного лечения. Токсичность оценивалась по критериям CTCAE v5.0 с использованием электронных и бумажных дневников пациентов, эпизоды тяжелых НЯ дополнительно верифицировались на основании Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

Результаты. В проспективное исследование включено 50 пациентов с ХЛЛ и комплексным кариотипом (Таблица 1). Медиана CIRS составила 4 (0-13), медиана возраста 63 (38-81). Наибольшая нагрузка НЯ пришлась на гастроинтестинальные нарушения: диарея, диспепсия, тошнота и рвота отмечались более чем у половины больных, однако почти все эпизоды относились к I-II степени тяжести, были управляемы с применением стандартной противорвотной терапии. Гематологическая токсичность стала основным ограничивающим фактором: нейтропения любой степени возникала у 42% пациентов, при этом тяжелая (III-IV) фиксировалась в 30% случаев; анемия и тромбоцитопения наблюдались реже не требовали гемотрансфузионной поддержки (Рисунок 1). Однако даже тяжелая нейтропения хорошо контролировалась Г-КСФ. Инфекционные осложнения встречались у 68% больных; преобладали инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), инфекции мочевыводящих путей (МВП), пневмонии и инфекции мягких тканей. Тяжелые случаи были зарегистрированы у 26%, в том числе 4 летальных случая COVID-19, два – пневмонии неуточненной этиологии, один – на фоне нейтропении IV степени. Обращают на себя внимание инфекции мягких тканей III степени, которые развились у 10% пациентов и требовали хирургической и антибактериальной терапии. К 30 месяцу кумулятивная вероятность впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП) достигла 11% и оставалась стабильной до пятилетнего наблюдения (Рисунок 2), а эпизоды артериальной гипертензии, поверхностного тромбоза и минорных кровотечений были единичными и не приводили к отмене лечения. Перманентная отмена терапии по причине токсичности потребовалась у 4 пациентов (6,7%): нейтропения IV степени с диссеминированной кожной сыпью и зудом; нейтропения IV степени с летальным исходом на фоне пневмонии; нейтропения IV степени с синуситом и пневмонией у пациента с буллезной болезнью легких; реактивация гепатита B.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	Значение
Пациенты, всего	50
Медиана возраста, лет (разброс)	63 (38 – 81)
Мужчины / женщины	27 / 23
Стадия по Binet	
A	2
B	41
C	7
ECOG	
0 – 1	36
2 – 4	14
МедианаCIRS	4 (0 – 13)
Комплексный кариотип (≥ 5 аберраций)	43
Комплексный кариотип (3–4 аберрации) + del17p	7
Делеция 17p	32
Немутированный IGVH	37/42
Медиана предыдущих линий терапии (разброс)	1 (0 – 5)
Синдром Рихтера	2

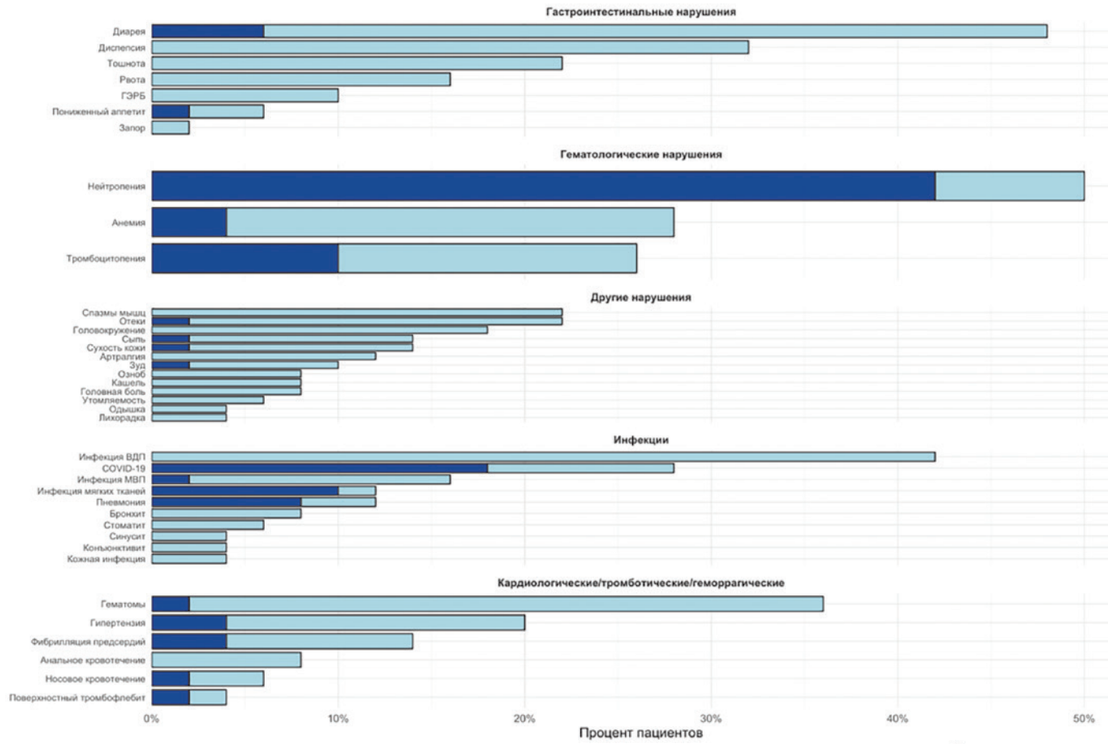


Рисунок 1. Частота нежелательных явлений по группам (проценты).

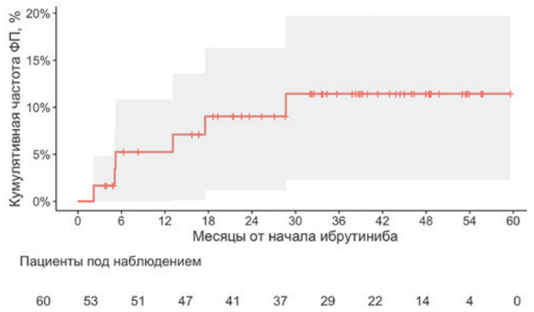


Рисунок 2.

Выводы. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса продемонстрировала предсказуемый и управляемый профиль безопасности в популяции пациентов с ХЛЛ высокого цитогенетичсекого риска: преобладали легкие гастроинтестинальные и инфекционные осложнения, цитопении оставались контролируемыми, а кардиоваскулярные и геморрагические риски были умеренными и прогнозируемыми. Перманентная отмена терапии потребовалась менее чем у 7% пациентов, главным образом из-за тяжелой нейтропении, что подчеркивает важность регулярного гематологического мониторинга. При должной сопроводительной терапии и своевременной коррекции доз режим может длительно применяться преимущественно амбулаторно, оставаясь эффективной и безопасной опцией как первой, так и последующих линий лечения ХЛЛ высокого риска.

Ключевые слова: ХЛЛ, ибрутиниб, венетоклакс, МОБ.

P48 Сравнение эффективности и безопасности ниволумаба в комбинации с AVD и стандартного протокола eBEACOPP у пациентов с впервые выявленной классической лимфомой Ходжкина

Диана Д. Иванова[1], Елена А. Барях[2], Марат А. Мингалимов[3], Елена Н. Мисюрина[4], Нина А. Савосина[5], Дмитрий С. Поляков[6], Татьяна Н. Толстых[7], Татьяна С. Кравчук[8], Екатерина Н. Зотина[9], Ольга Л. Кочнева[10]

[1-10.] ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация; [1-4. 7. 8. 9.] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [2.] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Иванова Диана Давидовна, адрес эл.почты: 4842931@mail.ru

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) диагностируется у пациентов старше 60 лет в 20-25% случаев, тогда как у молодых больных медиана возраста верификации диагноза приходится на 25 лет. Несмотря на высокую эффективность терапии молодых пациентов с кЛХ, острой проблемой остается развитие ранних и поздних осложнений при использовании интенсивных протоколов. Одной из возможных стратегий улучшения эффективности терапии при минимизации токсичности, применяемой вне зависимости от возраста, служит использование протокола N-AVD в первой линии лечения кЛХ.

Материалы и методы. В клиническое исследование включено 29 пациентов, получающие терапию по протоколу N-AVD, 25 пациентов – eBEACOPP. Медиана возраста в группе N-AVD составила 36,5 лет (диапазон 18-60); мужчин – 16 (55%), женщин – 13 (45%), в группе eBEACOPP – 35 лет (диапазон 18-59). У подавляющего большинства пациентов был диагностирован вариант нодулярного склероза лимфомы Ходжкина, в группе N-AVD – 97% (n=28), в группе eBEACOPP – 96% (n=24). Распространенные стадии заболевания наблюдались в 52% случаев (n=15) в группе N-AVD, в 79% (n=19) – eBEACOPP. В 24% случаев (n=7) наблюдалась большая опухолевая масса в группе N-AVD, 25% (n=6) – eBEACOPP.

Результаты. При оценке эффективности протокола N-AVD среди пациентов, завершивших лечение (n=17), полный метаболический ответ достигнут у 100% (n=17). В группе eBEACOPP завершили лечение 18 пациентов, полный метаболический ответ достигнут у 17 пациентов (94%). При медиане наблюдения 12 месяцев 1-летняя ВБП в группе N-AVD составила 100% [ДИ 95%], в группе eBEACOPP 1-летняя ВБП составила 94% [95% ДИ 83% – 100%] (p=0,3), 1-летняя ОВ в группе N-AVD составила 100%, в группе eBEACOPP – 96% (p=0,35) (Рисунок 1). Среди пациентов, получивших N-AVD, гематологическая токсичность (нейтропения III-IV ст.) развивалась в 38% случаев по сравнению со 100% при терапии eBEACOPP (p<0,001). Всем пациентам, получившим eBEACOPP, потребовалось назначение Г-КСФ. Анемия III-IV степени была зарегистрирована в группе eBEACOPP в 12% случаев, тогда как в группе N-AVD не наблюдалась (p<0,001). Негематологическая токсичность в виде фебрильной нейтропении была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших eBEACOPP, по сравнению с N-AVD (p=0,0055). Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений в группе N-AVD наблюдался гипотиреоз I-II ст. – 12% случаев. Консолидирующая лучевая терапия в группе N-AVD была выполнена в 12% случаев (n=2), в группе eBEACOPP – 27% (n=6).

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

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

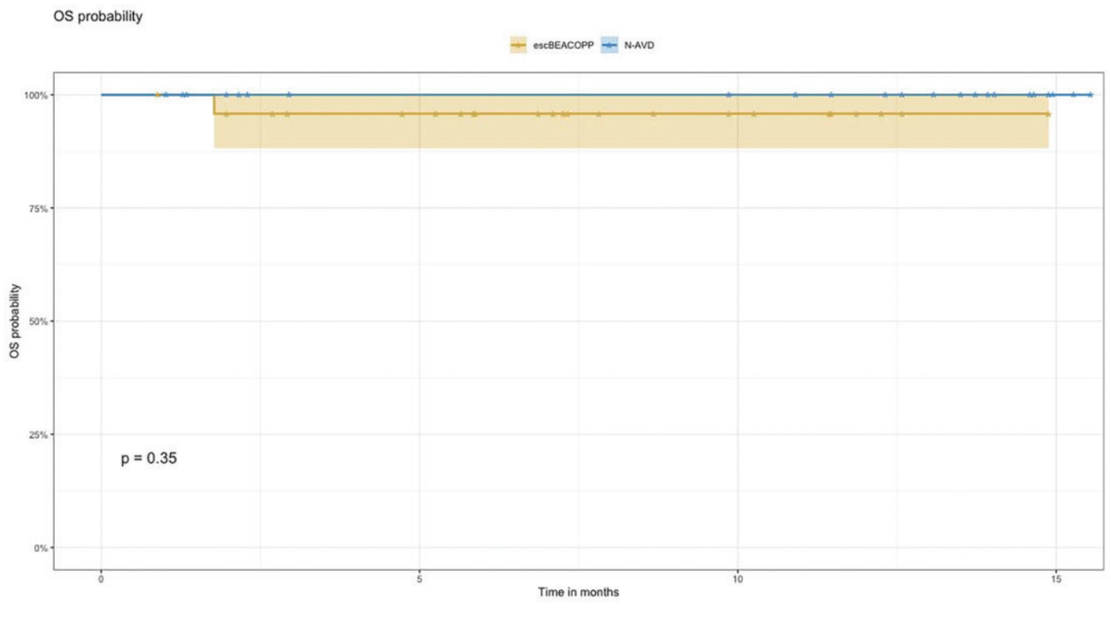


Рисунок 1. 1-летняя ОВ: eBEACOPP 96% (95% ДИ: 88%, 100%) 1-летняя ОВ: N-AVD 100% (95% ДИ: 100%, 100%); 1-летняя ВБП: eBEACOPP 94% (95% ДИ: 83%, 100%) 1-летняя ВБП: N-AVD 100% (95% ДИ: 100%, 100%).

O49 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при кожных Т-клеточных лимфомах

Лилия Г. Горенкова, Михаил Ю. Дроков, Мария А. Моздон, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Горенкова Лилия Гамилевна, адрес эл.почты: l.aitova@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) становится все более перспективным методом лечения кожных Т-клеточных лимфом. Это редкая группа неходжкинских лимфом, среди них чаще встречается грибовидный микоз (более 50%) и намного реже – синдром Сезари. Терапия ранних стадий ограничивается применением местных методов воздействия, но главной проблемой остается лечение распространенных стадий грибовидного микоза и синдрома Сезари. Системные подходы, такие как рекомбинантные интерфероны, ингибиторы гистондеацетилазы, моноклональные антитела и химиотерапия, не всегда дают долгосрочные результаты, а прогрессирование во время лечения или трансформация в крупноклеточную лимфому часто приводят к неблагоприятным исходам. Медиана выживаемости в таких случаях составляет 11 месяцев. Согласно системному метаанализу, основанному на результатах 5 исследований, алло-ТГСК продемонстрировала потенциальную эффективность на поздних стадиях заболевания. Показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования заболевания (БПВ) составили 59% и 36%, соответственно.

Материалы и методы. В НМИЦ гематологии 11 пациентам с кожными Т-клеточными лимфомами, включая грибовидный микоз и синдром Сезари, была проведена алло-ТГСК.

Результаты. Из 11 больных у трех произошел локальный рецидив заболевания, в связи с чем была применена местная терапия. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 72 месяца, а 5-летние показатели ОВ и БСВ составили 66,7% и 47,6% соответственно (Рисунок 1).

Выводы. Результаты систематического обзора и опыт клиники показывают, что с помощью алло-ТГСК можно добиться обнадеживающих показателей ОВ и БСВ. Однако прогрессирование заболевания на момент проведения алло-ТГСК и рецидивы остаются основными причинами неудач. Молодым пациентам с распространенными стадиями заболевания и неэффективностью системной терапии рекомендуется проведение алло-ТГСК до развития резистентности. С целью потенциального снижения риска рецидива после трансплантации обсуждается вопрос поддерживающей терапии.

Ключевые слова: синдром Сезари, грибовидный микоз.

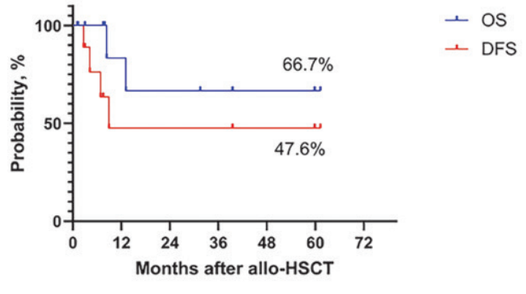


Рисунок 1. Общая и бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК.

P50 Поддерживающая терапия PD-1 ингибиторами для пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (NCT06812858)

Полина В. Коцелябина[1], Аминат Б. Балаева[2], Людмила В. Федорова[3], Кирилл В. Лепик[4], Сергей В. Богатырев[5], Никита С. Шорохов[6], Никита Е. Мочкин[7], Владимир Я. Мельниченко[8], Азат Б. Карабеков[9], Мадина Н. Абдиргалиева[10], Иван С. Моисеев[11], Владислав О. Саржевский[12], Елена А. Демина[13], Вадим М. Кемайкин[14], Наталья Б. Михайлова[15], Александр Д. Кулагин[16]

[1-4.11.15.16.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [5-8.12.13.] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [9.10.14.] Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

Контактные данные: Коцелябина Полина Вячеславовна, адрес электронной почты: polina.kotselyabina.med@gmail.com

Введение. Поддерживающая терапия PD-1 ингибиторами после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГК) у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности в пилотных исследованиях. Предварительные данные свидетельствуют о значительном улучшении беспрогрессивной выживаемости при использовании ниволумаба и пембролизумаба, что требует дальнейшего изучения в проспективных многоцентровых исследованиях.

Материалы и методы. Данное проспективное многоцентровое клиническое исследование 2 фазы включало взрослых пациентов с гистологически верифицированным диагнозом р/р кЛХ, которым была выполнена ауто-ТГК в качестве консолидации 2, 3 или 4 линий терапии (NCT06812858). Пациенты включались в исследование в случае, если удовлетворяли следующим критериям: первичная рефрактерность после первой линии терапии, ранний рецидив после первой линии терапии в течение 12 месяцев, поздний рецидив (>12 месяцев) с факторами неблагоприятного прогноза (экстранодальное поражение и/или bulky и/или В-симптомы), ПЭТ/КТ-позитивный статус на момент ауто-ТГК, более одного проведенного режима «спасения». Согласно протоколу клинического исследования, после ауто-ТГК пациентам назначалась поддерживающая терапия PD-1 ингибитором на выбор исследовательского центра: 12 циклов терапии ниволумабом (40 мг или в полной дозе) в Д1 каждого 14-дневного цикла, или 8 циклов пембролизумаба в Д1 каждого 21-ти дневного цикла с последующей оценкой ответа по ПЭТ/КТ (LYRIC критерии).

Результаты. В исследование было включено 11 пациентов в 3 исследовательских центрах. Медиана возраста – 28 (19-46) лет. Первично рефрактерное течение и ранний рецидив после 1 линии наблюдались у 7 (64%) и 2 (18%) пациентов соответственно. Медиана количества факторов высокого риска согласно modified AETHERA критериям составила 2 (1-3). Все пациенты получали PD-1 ингибиторы в протоколе терапии «спасения» перед ауто-ТГК: 3 пациента (27%) получали монотерапию, 8 (73%) получали как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Полный ответ в качестве лучшего ответа на терапию PD-1 ингибиторами перед ауто-ТГК был верифицирован у 9 пациентов (82%), частичный – у 2 (18%). Брентуксимаб ведотин назначался 3 (27%) пациентам в составе терапии спасения перед ауто-ТГК. Полный ответ перед ауто-ТГК определялся у 9 пациентов (82%), частичный – у 2 (18%). Среди включенных пациентов ауто-ТГК была выполнена как консолидация 2 линии 3 пациентам (27%), 3 линии – 5 (45%) пациентам, 4 линии – 3 (27%) пациентам. В качестве препарата поддерживающей терапии пембролизумаб получили 2 пациента (18%), ниволумаб в полной дозе – 4 (36%), ниволумаб в фиксированной дозе 40 мг – 5 (45%). При медиане наблюдения 5 месяцев (1-10) все пациенты живы, поддерживающую терапию завершили 3 пациента и не было зарегистрировано рецидивов заболевания на момент последнего рестадирования. Также в анализе безопасности не было зарегистрировано нежелательных явлений 3-4 степени тяжести.

Выводы. Результаты исследования подтверждают перспективность поддерживающей терапии PD-1 ингибиторами, в том числе в сниженной дозе 40 мг, после ауто-ТГК у пациентов р/р кЛХ с высоким риском рецидива.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ауто-ТГК.

P51 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина в эру иммунотерапии: опыт НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Анастасия А. Самойлова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко, Никита Е. Мочкин, Владимир С. Богатырев, Елена Г. Смирнова, Айсель А. Мамедова, Анатолий А. Рукавицын, Анна Е. Банникова, Никита С. Шорохов

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Самойлова Анастасия Александровна, адрес эл.почты: Samoylove03@gmail.com

Введение. В 2023 году, по данным EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation), было выполнено 366 аллогенных трансплантаций пациентам с лимфомой Ходжкина (ЛХ), что составило 2% от трансплантаций среди всех нозологий. Классическим показанием для выполнения алло-ТГСК является химиочувствительный рецидив после аутологичной трансплантации (ауто-ТГСК). В связи с появлением таких препаратов как брентуксимаб ведотин (BV) и ингибиторы контрольных точек (ИКТ) показанием для выполнения алло-ТГСК является «двойная рефрактерность»: прогрессирование во время терапии BV/ИКТ или прогрессирование ранее чем через 3 месяца после последнего введения BV/ИКТ или невозможность продолжения терапии. С учетом внедрения новых препаратов для лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим (р/р) течением ЛХ появляются особенности при проведении алло-ТГСК в этой группе больных. Обмен данными и опытом между трансплантационными центрами могут совершенствовать подходы к выполнению алло-ТГСК у больных с р/р ЛХ.

Материалы и методы. С 2018 по 2024 год в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 20 больным с р/р ЛХ, получавшим терапию ИКТ, выполнена алло-ТГСК. Медиана наблюдения – 14,5 месяцев. Медиана возраста – 32,5 лет (20-43). Медиана линий терапии – 7 (4-9), предшествующая ауто-ТГСК – 85%. Статус заболевания перед алло-ТГСК: полная ремиссия (ПР) – 65%, частичная ремиссия (ЧР) – 20%, стабилизация (СТ) – 15%. Медиана доз ИКТ до алло-ТГСК – 21 (6-79), медиана дней между последним введением ИКТ и алло-ТГСК – 157 дней (62-556). Режим кондиционирования Flu/Be – 75%, Flu/Mel – 25%. Донор: Haplo – 55%, MSD – 25%, MUD – 20%. Источник трансплантата у всех пациентов – периферические стволовые кроветворные клетки, медиана CD34+ 5,5 x 10^6/кг (2,1-10,8). Профилактика ре-

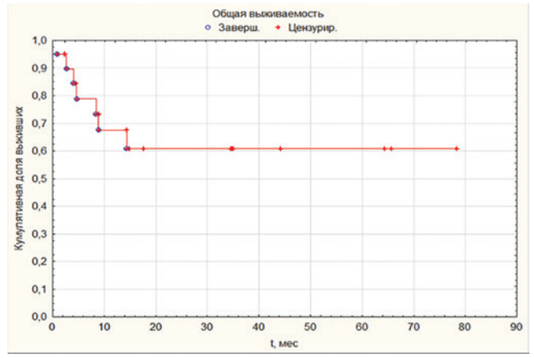
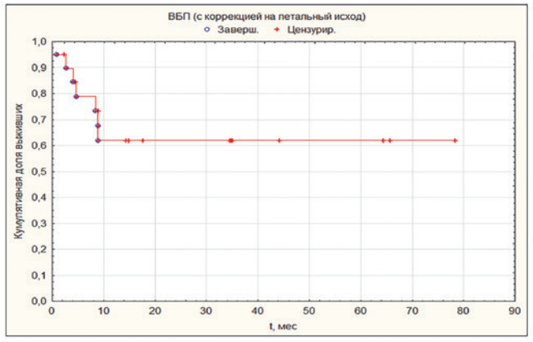


Рисунок 1. Общая выживаемость после алло-ТГСК.



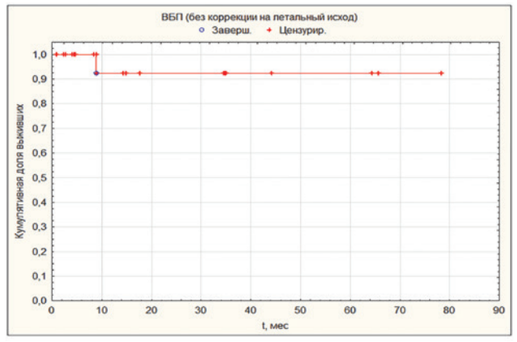


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования после алло-ТГСК без и с коррекцией на летальные исходы.

акции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклоспорин А (CsA) + микофенолат мофетил (MMF) + циклофосфамид (50мг/кг) (РТСу) – 60%, CsA + MMF+РТСу (25мг/кг) – 10%, CsA+метотрексат(МТХ) + РТСу (50мг/кг) – 25%, CsA+MMF – 5%.

Результаты. Медиана дней до приживления – 22 дня (14-84). Острая РТПХ I-II ст. была диагностирована у 75%, острая РТПХ III-IV ст. – 10%, хроническая РТПХ – 25%. Статус заболевания после алло-ТГСК – ПР – 95%, у 1 пациента статус не оценивался. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (без/с коррекцией на летальные исходы) представлены на Рисунке 1 и 2, соответственно.

Причины летальных исходов: прогрессирование заболевания – 5%, причины, связанные с алло-ТГСК, – 10%, инфекционные осложнения (в т.ч. COVID-19) – 20%.

Выводы. Алло-ТГСК остается эффективным методом лечения пациентов с р/р ЛХ в эру иммунотерапии. Алло-ТГСК следует рассматривать у пациентов с «двойной рефрактерностью». Использование иммунотерапии до алло-ТГСК является безопасным при соблюдении интервала между последним введением ИКТ и трансплантацией (не менее 2 месяцев). В качестве донора могут быть рассмотрены совместимые родственные и неродственные, а также гаплоидентичные доноры. РИК является предпочтительным режимом кондиционирования у пациентов с ЛХ. Основой профилактики РТПХ у пациентов, получавших ИКТ до трансплантации, является РТСу.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, алло-ТГСК, иммунотерапия.

P52 Прогностическое значение мутаций в KAT-домене гена CREBBP у пациентов с t(14;18)+ фолликулярной лимфомой

Иван В. Большаков, Анна К. Смольянинова, Юлия В. Сидорова, Евгений Е. Звонков, Андрей Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Большаков Иван Владимирович, адрес эл.почты: julymbo04@gmail.com

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является распространенной В-клеточной неходжкинской лимфомой. Характерной чертой данной опухоли является транслокация t(14;18), выявляющаяся в большинстве случаев и затрагивающая локусы генов BCL2 и тяжелой цепи иммуноглобулина t(14;18). Однако одной перестройки гена BCL2 в В-лимфоцитах недостаточно для возникновения ФЛ, необходимы дополнительные генетические изменения. Известно, что при ФЛ выявляются мутации генов, кодирующих хроматин-ремоделирующие белки. К числу таких генов относится CREBBP. В настоящее время взаимосвязь мутаций в гене CREBBP и клинического течения ФЛ изучена недостаточно. Цель работы: изучение ассоциации мутаций лизин-ацетилтрансферазного домена (англ. lysine (K) acetyl transferase, KAT) гена CREBBP с прогнозом у больных ФЛ t(14;18)+.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента с диагнозом ФЛ, у всех пациентов в опухоли при FISH исследовании выявлялась t(14;18). Для анализа отобраны первичные образцы опухоли. Таргетное секвенирование 22-30 экзонов гена CREBBP проводили на приборе MiSeq (Illumina). В первой линии стандартную иммунохимиотерапию (R-CHOP/BR) получил 31 (50%) пациент, еще 25 (39%) проведена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК). Непрограммные курсы получили 6 пациентов.

Результаты. У 32 из 62 (51,61%) пациентов были обнаружены мутации в KAT-домене гена CREBBP. При этом у 20 из 32 пациентов (62,5%) выявлялись одиночные миссенс-мутации. У остальных пациентов были обнаружены нонсенс-мутации, делеции, инсерции и множественные мутации. Наиболее часто варианты обнаруживались в горячих точках D1435-S1436 (n = 8), R1446 (n = 4), W1502-Y1503 (n=6), S1680 (n=6). Общая характеристика выявленных вариантов представлена на Рисунке 1.

Было обнаружено, что больные ФЛ с одиночной миссенс-мутацией в KAT-домене гена CREBBP (KATmiss+) и пациенты с другими типами генетических вариантов, множественными миссенс-мутациями или без мутаций (KATmiss-) отличаются по клиническому течению болезни. Частота прогрессирования в течение 12 месяцев с начала терапии у пациентов KATmiss+ и KATmiss- составила 7% и 38%, соответственно (p=0,05). Также была выявлена разница в 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ): 49% у KATmiss+ и 32% у KATmiss- (медиана наблюдения – 37 мес.).

Кроме того, была найдена связь между выявленными мутациями и ответом на различные варианты терапии. В группе KATmiss-, получавшей ВДХТ с ауто-ТГСК, 5-летняя БСВ составила 86%, в то время как в группе KATmiss-, получавшей стандартную терапию, БСВ составила лишь 32% (p=0,05). В группе KATmiss+ различий в прогнозе между двумя вариантами терапии обнаружено не было (p=0,47).

Выводы. Таким образом, выявление одиночной миссенс-мутации в KAT-домене гена CREBBP у больных ФЛ t(14;18)+ может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор. Отсутствие миссенс-мутаций, выявление других типов генетических вариантов или множественных мутаций ассоциированы с более агрессивным течением заболевания. Возможно, пациенты с ФЛ KATmiss- могут рассматриваться как кандидаты для раннего применения интенсивных режимов лечения, таких как ауто-ТГСК.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, CREBBP, ауто-ТГСК.

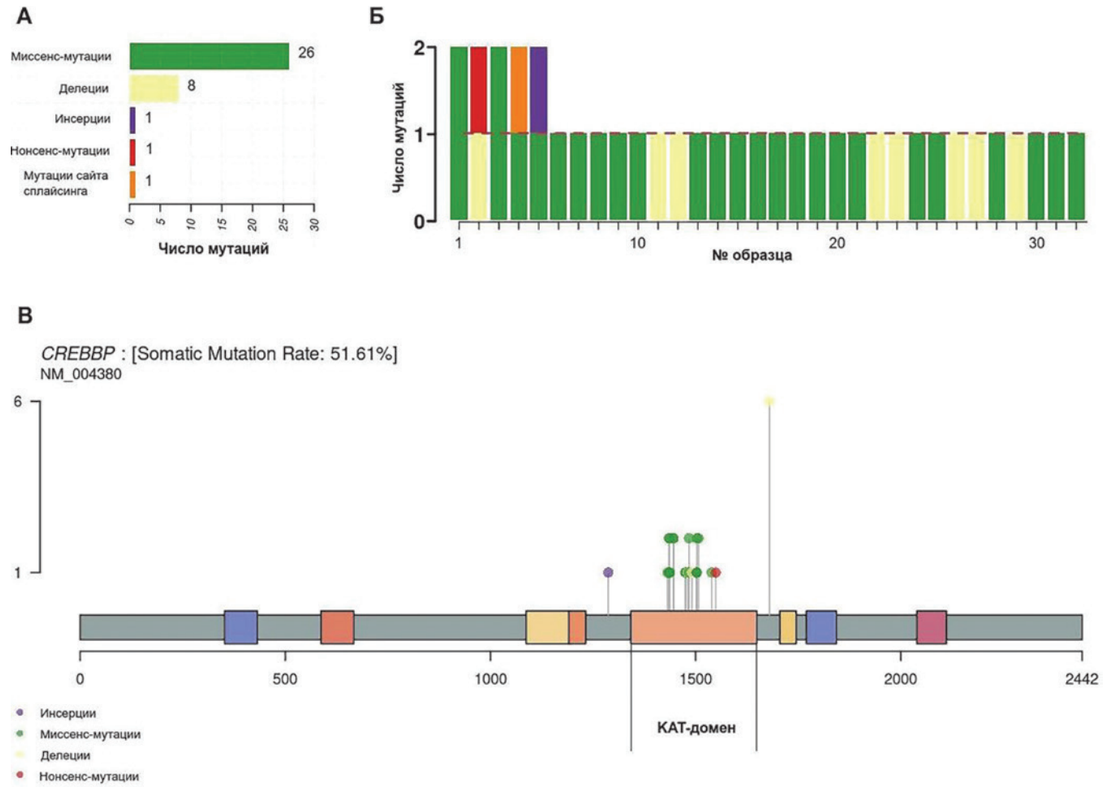


Рисунок 2. Мутации гена CREBBP. А – классификация и число мутаций; Б – распределение мутаций в образцах опухоли пациентов; В – локализация мутаций.

P53 Долгосрочные результаты применения алло-ТГСК у больных лимфомой из клеток мантии из группы неблагоприятного прогноза

Дарья А. Королева, Евгений Е. Звонков, Ольга О. Щецова, Михаил Ю. Дроков, Нелли Г. Габеева, Геннадий М. Галстян, Дарима С. Бадмажапова, Светлана А. Татарникова, Анастасия В. Воробьева, Лариса А. Кузьмина, Татьяна Н. Обухова, Алла М. Ковригина, Белла В. Бидерман, Андрей Б. Судариков, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Королева Дарья Александровна, адрес эл.почты: koroleva_12-12@mail.ru

Введение. Наличие мутаций в гене TP53 является основным прогностическим фактором при лимфоме из клеток мантии (ЛКМ). Рефрактерное течение или ранний рецидив заболевания, даже при отсутствии мутаций в гене TP53, также характеризуются крайне неблагоприятным исходом. С 2016 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для лечения больных ЛКМ был инициирован протокол терапии «ЛКМ-2016». Выбор терапии осуществлялся в зависимости от мутационного статуса гена TP53. Для больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 в первую линию лечения была интегрирована таргетная терапия и алло-ТГСК. У больных без мутаций в гене TP53, но с Р/Р течением заболевания также целесообразным являлось максимально раннее выполнение алло-ТГСК уже во второй линии терапии.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2023 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» алло-ТГСК была выполнена 13 больным ЛКМ. Средний возраст больных составил 49 (39-63) лет, соотношение М:Ж – 10:3. Из 13 больных у 6 была выявлена лейкемизация (46%), у 11 (85%) – высокая активность ЛДГ (среднее значение – 696 Е/л (256-1208Е/л)). В 8 (61%) из 13 случаев установлена бластоидная морфология опухоли. КК и делеция 17p13 были выявлены у 11 (92%) из 12 и у 8 из 13 (61%) больных соответственно. Из 13 больных у 10 была выявлена мутация в генеTP53.

Результаты. В первой линии терапии алло-ТГСК была выполнена 10 больным – 9 с мутацией в гене TP53 и 1 – с Р/Р ЛКМ с КК и делецией 17p13. Во второй линии лечения алло-ТГСК была выполнена 3 больным – 1 с мутацией в гене TP53, 1 – с бластоидным вариантом и делецией 17p13, 1 – с бластоидным вариантом и КК. Из 13 больных в 10 (77%) случаях перед алло-ТГСК была использована таргетная терапия (ибрутиниб +/- венетоклакс). В качестве режимов кондиционирования применялись схемы Flu-Bu (10), Flu-Benda (1), Flu-Mel-Treo (2). В зависимости от типа были использованы HLA-идентичные родственные (1), HLA-идентичные неродственные (5), частично-совместимые (9/10) неродственные (1) и гаплоидентичные (6) доноры. Режимы ИСТ после алло-ТГСК включали: ЦФ+ЦСА+ММФ (8), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (2), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), ЦФ+Тх+ММФ (1). Развитие оРТПХ было отмечено у всех больных: I степени с поражением кожи 2 стадии (5), II степени с поражением кожи 3 стадии (6), III степени с поражением кожи 2 стадии и ЖКТ 3 стадии (2). ХрРТПХ развилась у 3 больных: 1 – тяжелой степени с поражением кожи и слизистых, 1 – умеренной степени с поражением кожи и слизистых и 1 легкой степени с поражением кожи. В настоящее время из 13 живы в ПР 6 (46%) больных (5 с мутациями в гене TP53) при среднем сроке наблюдения 65,7 (25-112,5) месяцев. Из остальных 7 больных 3 (43%) погибли от прогрессии, 2 (28,5%) – от SARS-Cov-2, 2 (28,5%) – от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Выводы. Анализ долгосрочных результатов использования алло-ТГСК демонстрируют возможность полного излечения больных ЛКМ с Р/Р течением заболевания и/или наличии мутаций в гене TP53с максимальным сроком наблюдения до 112 месяцев. Появление CAR-T клеточной терапии, безусловно, может изменить парадигму лечения больных ЛКМ, особенно в группе неблагоприятного прогноза. Однако для окончательных выводов о сопоставимой эффективности двух вариантов клеточной терапии необходимы более длительные сроки наблюдения.

Ключевые слова: алло-ТГСК, ЛКМ.

P54 Сравнительная оценка мобилизационной активности пегилированной и короткой формы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Мадина И. Айдемирова, Екатерина А. Фастова, Яна К. Мангасарова, Евгений Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Айдемирова Мадина Исрапиловна, адрес электронной почты: aidemirova.m23@mail.ru

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) важный этап терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ), который может быть реализован только при успешной мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Для получения трансплантата используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ): на «стабильном кроветворении» или после химиотерапии (ХТ). Исследования, сравнивающие мобилизационный потенциал короткой (кГ-КСФ) и пегилированной формы (пГ-КСФ) Г-КСФ у пациентов с кЛХ, отсутствуют. Цель исследования: сравнение эффективности мобилизации ГСК при использовании кГ-КСФ и пГ-КСФ у пациентов с р/р ЛХ.

Материалы и методы. В исследование было включено 78 больных с р/р кЛХ получавших в индукции ремиссии Nivo-BeGEV и направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период 2017-2024 годов для получения трансплантата перед ауто-ТГСК. Короткий Г-КСФ использовали в дозе 10 мг/кг/сут п/к начиная с периода миелотоксического агранулоцитоза (после ХТ) или «стабильном кроветворении» до дня мобилизации ГСК. Пегилированный Г-КСФ вводили однократно в дозе 7,5 мг п/к через 24 ч после завершения ХТ или «стабильном кроветворении». Лейкоцитаферез проводили, если количество CD34+ клеток в периферической крови было более 10-20 в 1 мкл. Мобилизацию ГСК осуществляли за 1-2 сеанса лейкоцитафереза. Мобилизацию считали эффективной, если количество ГСК составило ≥ 2×10^6 массы тела пациента. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Результаты. У 21 (53,85%) пациентов попытку сбора ГСК проводили на стабильном кроветворении, у 18 (46,15%) – после предшествующей ХТ. Мобилизацию ГСК проводили после 2 линии терапии у 26 (66%) пациентов в группе кГ-КСФ и 34 (87,2%) – пГ-КСФ. Медиана количества циклов ХТ была сопоставима у двух групп пациентов и составила 9 (4-33). Перед мобилизацией ГСК 25 (32%), 8 (10,2%) и 3 (3,8%) пациентам проводили BeGEV, циклофосфамид (2000 мг/м^2) и этопозид (375 мг/м^2), соответственно. Медиана концентрации лейкоцитов в день афереза в группе кГ-КСФ и пГ-КСФ составила 24,75 x10^9/л и 22 x10^9/л, соответственно. Медиана CD34+ клеток в день мобилизации в группе ХТ при использовании кГ-КСФ и пГ-КСФ составила 4,51x10^6/кг и 4,05x10^6/кг, соответственно, и была выше по сравнению с пациентами на стабильном кроветворении в обеих группах (2,77x10^6/кг и 2,9 x10^6/кг, соответственно). В группе пГ-КСФ и кГ-КСФ число пациентов с успешной мобилизации оказалось незначительно выше: 35 (89,7%) против 31 (79,5%), соответственно (p>0,05). Результаты представлены в Таблице 2.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о большей концентрации CD34+ клеток после ХТ, чем на «стабильном кроветворении» в обеих исследуемых группах. Отсутствует достоверная разница между эффективностью кГ-КСФ и пГ-КСФ для мобилизации ГСК, однако имеется тенденция к уменьшению количества неудач при применении пГ-КСФ.

Ключевые слова: мобилизация, трансплантация, лимфома Ходжкина.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Параметр	кГ-КСФ (n=39)	пГ-КСФ (n=39)
Мужчины, n(%)	19 (48,7)	22 (56,4)
Женщины, n(%)	20 (51,2)	17 (43,6)
Медиана возраста (диапазон), годы	33 (20-57)	29 (19-56)
ЛТ до мобилизации, n(%)	19 (48,7)	12 (30,8)
Стадия по Ann Anbor, n(%)	I - 0, II - 16 (41), III - 4 (10,3), IV - 19 (48,7)	I - 3 (7,7), II -10 (25,6), III - 4 (10,2), IV- 22 (56,4)
Полная ремиссия на момент мобилизации по ПЭТ-КТ, n(%)	34 (87,1)	34 (87,1)

ЛТ-лучевая терапия; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

Таблица 2. Результаты использования кГ-КСФ и п-ГКСФ для мобилизации ГСК у пациентов с кЛХ.

Параметр	кГ-КСФ (n=39)	пГ-КСФ (n=39)
Медиана (диапазон) CD34+ клеток в периферической крови на дату мобилизации (%)	0,1045 (0-2,37)	0,2 (0-1,8)
Медиана (диапазон) концентрации лейкоцитов на дату мобилизации (10^9/л)	24,75 (5,39-77,81)	22 (5,4-67,24)
Медиана (диапазон) собранных ГСК (x10^6/кг CD34+ клеток)	3,5 (0-35)	3,33 (0-12,8)
Медиана (диапазон) собранных ГСК на стабильном кроветворении (x10^6/кг CD34+ клеток)	2,77 (0-35)	2,9 (0-7,35)
Медиана (диапазон) собранных ГСК после ХТ (x10^6/кг CD34+ клеток)	4,51 (0-26,5)	4,05 (0-12,8)
мобилизация ГСК ≥2,0 *10^6/кг CD34+ клеток, n	31 (79,5)	35 (89,7)
мобилизация ГСК <2,0 *10^6/кг CD34+ клеток, n	8 (20,5)	4 (10,3)

P55 Режим кондиционирования BeEAC при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток у пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина в эру иммунотерапии

Анастасия А. Самойлова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко, Никита Е. Мочкин, Владимир С. Богатырев, Елена Г. Смирнова, Айсель А. Мамедова, Анатолий А. Рукавицын, Анна Е. Банникова, Никита С. Шорохов

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Самойлова Анастасия Александровна, адрес эл.почты: Samoylove03@gmail.com

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ауто-ТГСК), несмотря на появление иммунотерапии, остается стандартом лечения пациентов с химиочувствительными рецидивами и первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ). Одним из наиболее важных факторов влияющих на результат ауто-ТГСК является достижение полной ремиссии (ПР) перед трансплантацией. Перспективным подходом является применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК. Основополагающую роль в ауто-ТГСК занимает кондиционирование. Ранее были опубликованы данные об эффективности и безопасности режима кондиционирования BeEAC у пациентов с р/р ЛХ, получавших стандартную терапию без ИКТ на предтрасплантационном этапе. Цель работы: оценка эффективности и токсических эффектов у больных, получивших режим кондиционирования BeEAC с ауто-ТГСК после терапии ИКТ.

Материалы и методы. С 2016 по 2022 год в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России было включено 111 больных (58 мужчин и 53 женщины) с р/р ЛХ. Медиана наблюдения составила 40 мес. Медиана возраста – 32 года (19-62). В зависимости от факта использования ИКТ до трансплантации больные были разделены на две группы: 1-я группа – 72 пациента, которые получали лечение без ИКТ, 2-я группа– 39 больных, которым проводилось лечение с включением ИКТ на предтрасплантационном этапе. Медиана линий терапии в 1-й и 2-й группах – 3. Характеристика 2-й группы: медиана количества введений ИКТ – 6 (1-44), медиана времени между последним введением ИКТ до ауто-ТГСК – 89 дней (29-365). Режим использования ИКТ: монотерапия – 35,9%, комбинированная с ХТ – 15,4%, монотерапия с переходом на комбинированную терапию – 38,5%, комбинированная терапия с переходом на монотерапию – 10,2%. Всем больным проведен режим кондиционирования BeEAC (бендамустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид). Опухолевый статус до ауто-ТГСК в 1-й группе: ПР – 52,8%, частичная ремиссия (ЧР) – 45,8%, стабилизация (СТ) – 1,4%. Во 2-й группе: ПР – 87,2%, ЧР – 10,2%, неопределенный ответ – 2,6%.

Результаты. Гематологическая токсичность: медиана длительности агранулоцитоза в обеих группах не отличалась и составила 8 дней; продолжительность тромбоцитопении в группе 1 составила 11 дней, в группе 2 – 8 дней. Негематологическая токсичность представлена в Таблице 1.

Во 2-й группе было отмечено развитие относительно редкого осложнения после ауто-ТГСК – синдрома приживления трансплантата. Доля пациентов 2-й группы с этим осложнением составила 25,6%, тогда как в 1-й группе не было диагностировано ни одного случая. Опухолевый статус после ауто-ТГСК в 1-й группе: ПР – 65,2%, ЧР – 16,7%, прогрессирование/рецидив – 15,3%, не оценивался – 2,8%. Во 2-й группе: ПР – 82,1%, прогрессирование/рецидив – 13,5%, не оценивался – 5,1%. Кривые общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) представлены на Рисунке 1 и 2, соответственно. ОВ на 36 месяцев в группе 1 (анти-PD-) составила – 80%, в группе 2 (анти-PD+) – 90% (p=0,069). ВБП на 36 месяцев в группе 1 и 2 составила 48,2% и 72%, соответственно (p=0,04).

Выводы. Схема BeEAC может рассматриваться как эффективный и безопасный режим кондиционирования у больных с р/р течением ЛХ и в эру иммунотерапии. Использование ИКТ перед ауто-ТГСК может повышать риск развития синдрома приживления трансплантата.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ауто-ТГСК, BeEAC.

Таблица 1. Негематологическая токсичность.

Характеристика	Режим кондиционирования BeEAC	
	1-ая группа (без ИКТ) %, (n) (вся группа 72 больных)	2-ая группа (после ИКТ) %, (n) (вся группа 39 больных)
Мукозит ротовой полости (критерии ВОЗ), степени		
• Не было	44,4% (n=32)	51,3% (n=20)
• 1	25% (n=18)	30,7% (n=12)
• 2	20,8% (n=15)	15,4% (n=6)
• 3	8,4% (n=6)	2,6% (n=1)
• 4	1,4%(n=1)	0 (n=0)
Мукозит другой локализации (CTCAE 4.03), степени		
• Не было	59,7 % (n=43)	17,9% (n=7)
• 1	19,5 % (n=14)	38,5% (n=15)
• 2	6,9 % (n=5)	30,8% (n=12)
• 3	13,9 % (n=10)	10,2% (n=4)
• 4	0% (n=0)	2,6% (n=1)
Кардиотоксичность	6,9% (n=5)	10,3% (n=4)
Легочная токсичность	2,3 % (n=2)	2,6 % (n=1)
Почечная токсичность (по шкале нефро-токсичности ВДХТ и ауто-ТГСК).		
• 0	88,9% (n=64)	76,9% (n=30)
• 1	4,2% (n=3)	18,0% (n=7)
• 2	4,2% (n=3)	5,1% (n=2)
• 3	2,8% (n=2)	0 (n=0)
Печеночная токсичность (CTCAE 4.03):		
• Не было	69,4% (n=50)	59,0% (n=66)
• 1	16,7% (n=12)	17,9% (n=7)
• 2	11,1% (n=8)	15,4% (n=6)
• 3	2,8% (n=2)	2,6% (n=1)
• 4	0 (n=0)	5,1% (n=2)
Инфекция	72,2 % (n=52)	94,9% (n=37)

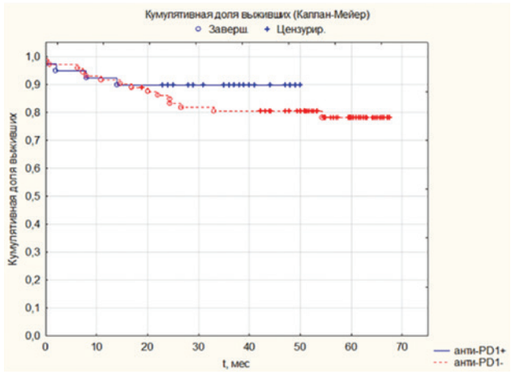


Рисунок 1. **ОВ в 1 и 2 группах пациентов, получивших режим кондиционирования BeEAC.**

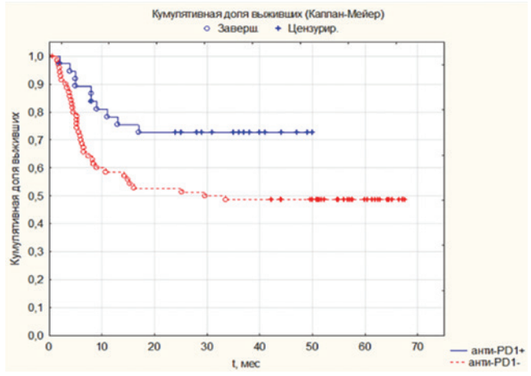


Рисунок 2. **ВБП в 1 и 2 группах пациентов, получивших режим кондиционирования BeEAC.**

O56 Ассоциация сочетанных аберраций генов BCL6 и CDKN2B с выживаемостью больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

Мария В. Сарпова, Екатерина В. Трегубова, Дмитрий А. Дьяконов, Виталий А. Росин, Елена В. Ванеева, Светлана В. Самарина

ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Сарпова Мария Вадимовна, адрес эл. почты: marisarpova@mail.ru

Введение. Наиболее часто встречающиеся хромосомные аберрации при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) – реаранжировки с вовлечением гена BCL6, приводящие к неадекватной экспрессии одноименного белка, ответственного за лимфомогенез. В опухолевых клетках чрезмерная активация BCL6 обеспечивает подавление экспрессии опухолевого супрессора p53, что может проводить к устойчивости неоплазии к терапевтическим воздействиям. Ген CDKN2B кодирует белок p15INK4b, участвующий в индукции остановки клеточного цикла. Делеции данного гена могут способствовать неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. Сведения о прогностическом значении изолированных нарушений BCL6 или CDKN2B при ДВКЛ противоречивы. Вопрос прогностической роли сочетанных аберраций генов BCL6 и CDKN2B не изучен. Цель исследования: определить связь сочетанных аберраций генов BCL6 и CDKN2B с показателями выживаемости пациентов с ДВКЛ.

Материалы и методы. Для анализа использованы биопсийные образцы опухолевой ткани 96 пациентов с впервые выявленной ДВКЛ. Наличие перестроек с вовлечением гена BCL6 определяли методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) с использованием ДНК-зондов Kreatech BCL6 (3q27) Break FISH probe. Поиск делеций экзона 1 гена CDKN2B осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических праймеров. Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана-Мейера с графическим построением кривых (log-rank тест). Риск наступления события вычисляли методом регрессионного анализа Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Перестройки с вовлечением гена BCL6 обнаружены у 24,0% (23/96) больных ДВКЛ, делеция гена CDKN2B – у 29,2% (28/96). Наличие сочетанных аберраций генов BCL6 и CDKN2B (BCL6+/CDKN2B+) выявлено у 6,3% (6/96) пациентов, варианты BCL6+/CDKN2B- и BCL6-/CDKN2B+- у 17,7% (17/96) и 22,9% (22/96), соответственно. Отсутствие генетических нарушений (BCL6-/CDKN2B-) установлено у 53,1% (51/96) больных. Наиболее низкие ОВ и БПВ зарегистрированы у пациентов с наличием сочетанных поломок генов BCL6 и CDKN2B (Рисунок 1). Медианы выживаемости в этой группе составили всего 11 мес. и 8 мес., соответственно, что значимо отличалось от аналогичных показателей других групп (медианы не достигнуты; p=0,001 и p=0,019, соответственно). Риск прогрессии неоплазии и летального исхода в 3,5 и 4,9 раза выше у больных с наличием сочетанных аберраций генов BCL6 и CDKN2B, чем у пациентов с поломками только одного из них или их отсутствием (p=0,005; ОР=3,48; 95% ДИ=1,45-8,34 и p=0,0005; ОР=4,88; 95% ДИ=2,00-11,92).

Выводы. Наличие сочетанных нарушений генов BCL6 и CDKN2B связано с низкими показателями ОВ и БПВ и высоким риском неблагоприятного исхода при ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

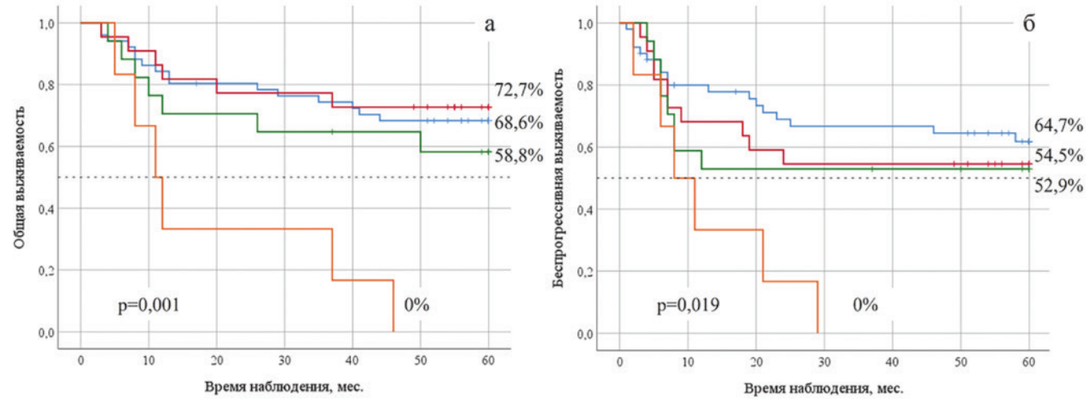


Рисунок 1. **Пятилетняя общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость в группах пациентов с BCL6+/CDKN2B+ (n=6, желтая линия), с BCL6+/CDKN2B- (n=17, зеленая линия), с BCL6-/CDKN2B+ (n=22, красная линия) и BCL6-/CDKN2B- (n=51, синяя линия).**

P57 Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с Т-клеточными лимфомами

Ақбота Б. Тұрсын, Азат Б. Карабеков, Вадим М. Кемайкин, Александр В. Колеснев, Мейрамгуль М. Юсупова, Ольга О. Колесникова, Мадина Н. Абдиргалиева, Сабила Т. Сарина, Улпан Р. Аяз, Гульнур Б. Мамыр, Сандугаш Е. Калыкова, Айдана М. Шалкарбекова, Назгуль К. Тасхынгали

ТОО «Национальный научный онкологический центр» г. Астана

Контактные данные: Тұрсын Ақбота Бейбітқызы, адрес эл.почты: botasha.95@mail.ru

Введение Т-клеточные лимфомы (ТКЛ) представляют собой гетерогенную группу преимущественно агрессивных лимфопролиферативных заболеваний Т-клеточного происхождения, характеризующихся лимфаденопатией и/или экстралимфатическим поражением. Несмотря на различия в клинико-патологических характеристиках, доля ТКЛ составляет менее 15% от всех неходжкинских лимфом у взрослых. Согласно данным Единого регистра онкологических больных Республики Казахстан, в 2024 году было зарегистрировано 69 новых случаев ТКЛ.

Материалы и методы. С 2010 по 2024 год в центре пролечено 64 пациента с верифицированными ТКЛ: анапластическая крупноклеточная лимфома (n=15), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (n=8), периферическая Т-клеточная лимфома (n=19), экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома (n=12) и другие подтипы (n=10). Медианный возраст составил 49 лет. Общая пятилетняя выживаемость составила 35,8%, медиана общей выживаемости – 25 месяцев, медиана наблюдения – 21 месяц. Ауто-ТГСК в качестве консолидационной те-

рапии проведена 18 пациентам. Основной причиной отказа от трансплантации у остальных пациентов являлось отсутствие ответа на химиотерапию и наличие рефрактерно-рецидивирующего течения заболевания.

Результаты. Проведение ауто-ТГСК ассоциировалось с улучшением выживаемости. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов, получивших ауто-ТГСК, составила 45,1% против 32,5% у тех, кому трансплантация не проводилась (Рисунок 1). Медиана общей выживаемости – 36 и 20 месяцев, соответственно. Среди пациентов с начальными стадиями заболевания (I-II) пятилетняя выживаемость составила 55,6%, при распространенных стадиях (III-IV) – 23,9%. Двухлетняя выживаемость после ауто-ТГСК варьировала в зависимости от подтипа лимфомы: АККЛ – 80%, ПТКЛ – 66,7%, АИБЛ – 33,3%, NK/T-клеточная лимфома – 100% (Рисунок 2).

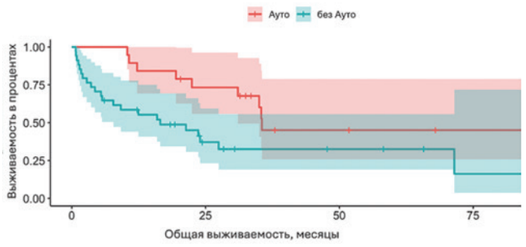


Рисунок 1. **ОВ с ауто и без.**

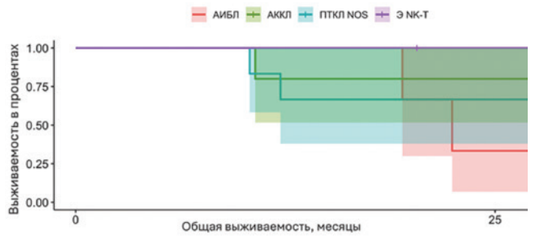


Рисунок 2. **ОВ после ауто от типа ТКЛ.**

Выводы. Ауто-ТГСК демонстрирует положительное влияние на выживаемость пациентов с Т-клеточными лимфомами. Однако, несмотря на улучшенные показатели, общая пятилетняя выживаемость остается ниже 50%, что обусловлено не только агрессивным и рецидивирующим течением заболевания, но и выраженной биологической и клинической гетерогенностью подтипов ТКЛ. Полученные данные соответствуют мировым наблюдениям. Учитывая это, остается актуальной необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку индивидуализированных и более эффективных терапевтических стратегий для данной категории пациентов.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация, Т-клеточные лимфомы.

P58 Генетические факторы прогноза лимфомы из клеток мантии

Надежда Н. Немсцверидзе, Екатерина В. Мотыко, Анна Н. Кириенко, Дарья В. Кустова, Алексей Ю. Кувшинов, Елизавета В. Клеина, Хайдар А. Навруз, Сергей В. Сидоркевич, Ирина С. Мартынкевич

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Немцсверидзе Надежда Нодариевна, адрес эл.почты: hope1704@mail.ru

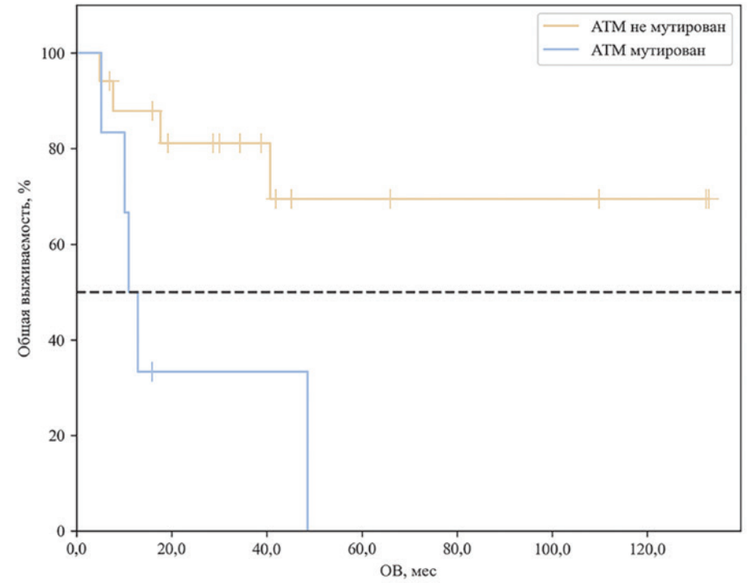
Введение. Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) – редкий подтип В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ), которая характеризуется наличием t(11;14), приводящей к гиперэкспрессии циклина D1. В большинстве случаев данное заболевание протекает с резистентным течением, обусловленным множеством клинико-биологических факторов, среди которых значительную роль играют молекулярно-генетические процессы. Известным неблагоприятным маркером прогноза ЛКМ являются аберрации гена TP53, однако проведение мутационного скрининга на современном этапе позволяет определить новые факторы, определяющие прогноз ЛКМ.

Материалы и методы. В исследование включено 55 пациентов с ЛКМ III-IV стадии с медианой возраста 59 лет (31-70). Общесоматический статус ECOG у 78,2% составил 0-1, у 21,8% – 2. В 87,3% случаев установлен классический подтип ЛКМ, 12,7% – плеоморфный. В качестве 1 линии всем пациентам проводилась иммунохимиотерапия, 34,5% больным выполнена ауто-ТГСК. Всем пациентам выполнено стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), флуоресцеентная гибридизаация in situ (FISH), 24-м больным выполнено секвенирование следующего поколения (NGS). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости проводился по методу регрессии Кокса.

Результаты. Медиана наблюдения составила 52,9 мес. (18,5-90,8). Частота общего ответа в 1 линии составила 78,9%, из них полный ответ – 60,6%, частичный ответ – 18,3%. Стабилизация заболевания достигнута у 7% пациентов, прогрессия констатирована в 14,1%. По данным СЦИ нормальный кариотип выявлен у 67,3% пациентов), t(11;14) в кариотипе – 13,3%, делеция del17p в кариотипе – 9,9%. При выполнении FISH t(11;14) обнаружена у 77,5% больных, делеция TP53/17p13 – 22,5%. У всех больных с del17p в кариотипе методом FISH подтверждено наличие делецииTP53/17p13. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе без делеции-TP53/17p13 не была достигнута, в группе с аберрацией – 79,3 мес., медиана беспрогрессивной выживаемости (ВБП) – 68,2 и 23,2 мес., соответственно. При анализе влияния ауто-ТГСК в 1 линии на ОВ и ВБП были получены следующие результаты. В группе без делеции TP53/17p13 ауто-ТГСК оказывала статистически значимое влияние на ВБП: медиана у больных без ауто-ТГСК составила 18,3 мес., в группе с ауто-ТГСК – не достигнута. Двухлетняя ВБП в группе без ауто-ТГСК составила 44,3% против 91,4% у больных с ауто-ТГСК ($p<0,01$). Статистически значимых различий в ОВ получено не было. В группе с делецией TP53/17p13 проведение ауто-ТГСК не оказывало статистически значимого влияния на ОВ и ВБП. На 2-м этапе исследования при проведении NGS у 22 пациентов выявлен 101 аллельный вариант, классифицированные на патогенные (7,9%), условно патогенные (5%), неопределенного клинического значения (87,1%). Наиболее часто мутации определялись в генах ATM (36%), RYR1 (27%), BCR (27%), KMT2D (23%). При проведении однофакторного регрессионного анализа влияния выявленных мутаций на выживаемость мутация в гене ATM имела статистически значимые различия в ОВ. Трехлетняя ОВ в группе без мутации составила 81,1%, с мутацией в гене ATM – 42,9%. Однако при проведении многофакторного анализа с поправкой на аберрации TP53 данная мутация теряла свою статистическую значимость.

Выводы. В результате анализа, проведенного в нашей когорте пациентов, при обнаружении мутаций в гене ATM отмечалась тенденция к снижению ОВ, что позволяет рассматривать ее как неблагоприятный маркер прогноза ЛКМ. Аберрации TP53 по данным как мировой литературы, так и нашего анализа, остаются наиболее неблагоприятным маркером прогноза ЛКМ. Необходимы дополнительные молекулярно-генетические исследования с использованием современных технологий, а также накопление новых данных у больных ЛКМ с целью стратификации риска.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии.



ATM не мутирован							
Наблюдений	17	11	7	4	3	3	2
Цензурировано	0	3	7	9	10	10	11
Событий	0	3	3	4	4	4	4
ATM мутирован							
Наблюдений	6	1	1	0	0	0	0
Цензурировано	0	1	1	1	1	1	1
Событий	0	4	4	5	5	5	5

Рисунок 1. **Кривая ОВ в зависимости от наличия мутаций в гене ATM.**

P59 Отдаленные результаты ауто-ТГСК у пациентов с р/р течением лимфомы Ходжкина: собственный клинический опыт

Екатерина Ю. Гришина, Евгения И. Желнова, Екатерина А. Каримова, Леонид О. Хорджасов, Елена А. Барях, Елена Н. Мисюрина

ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Гришина Екатерина Юрьевна, адрес электронной почты: grishinae.y@yandex.ru

Введение. Несмотря на внедрение новых методов терапии лимфомы Ходжкина, включая моноклональные антитела, высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток по-прежнему остается предпочтительным методом лечения при рецидивах или рефрактерном течении заболевания.

Материалы и методы. С 2016 по начало 2025 года (2020-2022 годы – перепрофилирование для лечения COVID-19) в гематологическом стационаре ГКБ № 52 было выполнено 220 ауто-ТГСК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Из них 90 трансплантаций было выполнено у пациентов с р/р лимфомой Ходжкина. Среди них мужчин и женщин было равное число. Медиана количества линий терапии, проведенных до ауто-ТГСК, – 3 (от 2 до 6 линий). медиана времени от постановки диагноза до ауто-ТГСК составила 530 дней. Медиана возраста на момент проведения ауто-ТГСК составила 38 лет (диапазон 20-64 года). 53 пациента имели распространенную стадию заболевания (59%). К моменту проведения ауто-ТГСК 75 пациентов (84%) достигли полной ремиссии, 11 пациентов (12%) находились в частичной ремиссии и 4 пациента (4%) имели стабилизацию заболевания. Большинству пациентов было проведено предтрансплантационное кондиционирование по схеме BeEAM (83%), у 13 человек по схеме BEAM (14%), и у 2 пациентов (3%) применялась схема CEAM.

Результаты. Летальность в ранний срок после проведения ТГСК (до +100 дня) составила 5,6%. Среди причин летальности в ранние сроки были – септический шок и прогрессия основного заболевания. Медиана времени наблюдения от момента проведения трансплантации до момента сбора актуальных данных составила 635 дней, максимальное наблюдение составило 3222 дня. Медиана длительности наблюдения у живых пациентов составила 815 дней, у умерших пациентов – 123 дня. На момент последнего осмотра 90% находятся в полной ремиссии.

Поддерживающая терапия (ПТ) после ауто-ТКМ проводилась у 40 пациентов (45%), применялись брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб как в монорежиме, так и в комбинациях. В группе пациентов с ПТ однолетняя ОВ была 100%, а 3- и 5-летняя ОВ составили 93%. В группе пациентов без ПТ показатели ОВ стабильно составляли 94% на всех сроках наблюдения.

Общая выживаемость у пациентов с ЛХ после проведенной ауто-ТКМ составила 87%. Общая выживаемость у пациентов в полной ремиссии до ауто-ТКМ составила 90%. Догодовая летальность составила 7,95% (причиной летальных исходов было прогрессирование заболевания). Безрецидивная выживаемость в течение 1 года после ауто-ТКМ составила 87,7%. Трем пациентам потребовалась аллогенная трансплантация после рецидива, что диктует необходимость разработки новых стратегий терапии для пациентов высокого риска или с повторным рецидивом после ауто-ТГСК.

Выводы. Аутологичная трансплантация стволовых клеток демонстрирует высокую эффективность в достижении длительных ремиссий и хорошие показатели выживаемости у пациентов с р/р ЛХ в реальной клинической практике, подтверждая данные международных исследований. Достижение ПР перед трансплантацией является ключевым прогностическим фактором для лучшей ОВ.

Поддерживающая терапия – необходимая опция для пациентов высокого риска. Широкое применение современных иммунотерапевтических препаратов после ауто-ТГСК оправдано у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами. Представленные данные указывают на ее значимую эффективность в предотвращении рецидивов и смерти у пациентов высокого риска. Однако высокие показатели ОВ в группе без поддерживающей терапии требуют более длительного наблюдения для всей когорты и оценки долгосрочной эффективности/токсичности поддерживающей терапии. Требуются дальнейшие исследования для оптимизации выбора препарата (моно/комбо) и длительности поддерживающей терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация.

P60 Клинический случай позднего EBV-негативного полиморфноклеточного лимфопролиферативного заболевания после алло-ТКМ у пациентки с ОМЛ с мутацией гена FLT3 (ITD) в стойкой ремиссии

Ангелина О. Лысенко, Максим И. Селиванов, Айдана А. Әлтай

ТОО «Центр гематологии», Караганда, Казахстан

Контактные данные: Лысенко Ангелина Олеговна, адрес электронной почты: angelinalyssenko@gmail.com

Введение. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD) представляют собой редкие, но серьезные осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. EBV-негативные формы встречаются реже, характеризуются поздним дебютом, агрессивным течением и трудностями в диагностике. Не исключено, что причинами развития являются иммунная дисрегуляция и длительная иммуносупрессия. Клинические проявления варьируют, включая поражение желудочно-кишечного тракта, что может имитировать солидные опухоли. Представленный случай демонстрирует развитие EBV-негативного полиморфноклеточного лимфопролиферативного заболевания кишечника у пациентки, находящейся в длительной ремиссии ОМЛ после алло-ТКМ.

Материалы и методы. Клинический случай.

Результаты. Пациентка 52 лет, в 2019 году верифицирован острый миелобластный лейкоз (вариант M4-M5) с мутацией гена FLT3 (ITD). Ремиссия достигнута после первого курса индукционной химиотерапии по схеме «7+3» (даунорубицин 90 мг/м^2), далее проведены два курса консолидации (IdAc и HA). В октябре 2019 года выполнена аллогенная трансплатация гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимого брата (100%), после кондиционирования бусульфаном 12 мг/кг № 5 и флударабином 30 мг/м^2 № 5. На +22 день, с учетом достижения нейтрофильного приживления, подтверждена полная ремиссия основного заболевания и полный донорский химеризм (97%), сохраняющиеся до настоящего времени. В ноябре 2019 года развилась острая РТПХ кишечника II степени, эффективно купированная терапией глюкокортикостероидами и такролимусом. Пациентка находилась под динамическим наблюдением, получала поддерживающую терапию мидастаурином, сохранялась полная молекулярная ремиссия. С сентября 2024 года отмечалась настороженность в отношении онкопатологии ректосигмоидального отдела кишечника. Проведена биопсия образования с формированием колостомы, по данным гистологического исследования, выявлены морфологические и иммуногистохимические изменения в прямой кишке в пользу EBV-негативного, полиморфноклеточного лимфопролиферативного заболевания на фоне иммунной дисрегуляции: диффузная полиморфная смесь из мелкого и среднего размера лимфоидных клеток, многочисленные CD20-позитивные B-лимфоциты, CD3, CD5, CD7-позитивные T-лимфоциты, CD30 выявлена в малочисленных активированных лимфоцитах, CD14, CD163 маркируют гистиоциты, при проведении хромогенной гибридизации in situ генетический материал EBV не обнаружен. Проведенная ПЭТ-КТ в декабре 2024 года подвтердила метаболически активное образование в прямой кишке размером 5,1x4,1x4,9 см (SUVmax 14.3), а также наличие метаболически активных лимфоузлов забрюшинных и паховых групп, малого таза. В ходе дальнейшего дообследования гистология костного мозга выявила гиперплазию миелоидной ткани, гранулоцитарный «сдвиг влево», признаки дизгемопоэза, отмечалась умеренно выраженная Т-клеточная пролиферация с аберрантным фенотипом и признаками тканевой атипии, данных за острый лейкоз не получено. По данным ПЦР анализа клональных реаранжировок – выявлен сомнительный Т-клон. Иммунофенотипических данных в пользу лимфопролиферативного заболевания в костном мозге не получено. Отмечено увеличение относительного содержания NK/T-лимфоцитов (CD3+/CD57+), что могло являться следствием иммунной активации, иных изменений в Т-клеточном звене не выявлено. Клональность Т-клеточного рецептора в скрининговом тесте по вариантам β-константного региона сохранена. В-лимфоциты по кластерам дифференцировки CD19/CD20 не выявлены. Согласно международным рекомендациям инициирована монотерапия ритуксимабом (375 мг/м^2 еженедельно × 4 инфузии) с достижением частичного ответа в виде резорбции повышенного накопления в лимфоузлах, частичнго регресса очага в прямой кишке (SUVmax снизился до 10, размеры уменьшились до 2,1 см). В отношении пациентки планируется поддерживающая терапия ритуксимабом с дальнейшим наблюдением в динамике.

Выводы. Даный клинчиеский случай иллюстрирует редкий вариант позднего EBV-негативного PTLD после алло-ТКМ, с изолированным кишечным проявлением и достигнутым частичным ответом на монотерапию ритуксимабом. Такие клинические ситуации сопровождаются сложностями дифференциальной диагностики лимофпролиферативных заболеваний с солидными образованиями. Случай подчеркивает важность мониторинга пациентов перенесших ТКМ в долгосрочной перспективе, даже при стойкой ремиссии основного заболевания.

Ключевые слова: PTLD, алло-ТКМ, ОМЛ, EBV.

P61 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивирующим течением фолликулярной лимфомы после терапии биспецифическим антителом мосунетузумаб. Клинический случай

Яна В. Крылова, Елена В. Кондакова, Людмила В. Федорова, Андрей Н. Гавриленко, Анна Г. Смирнова, Анастасия В. Бейнарович, Лилия В. Стельмах, Вадим В. Байков, Артем А. Гусак, Наталия Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Крылова Яна Викторовна, адрес электронной почты: y.gudozhnikova@mail.ru

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) на сегодняшний день представляет собой неизлечимое заболевание с периодами ремиссий и эпизодами рецидивов, требующее многочисленных курсов терапии в течение жизни пациента. Долгосрочный лечебный потенциал современных методов терапии требует уточнения. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении. Цель работы: представить опыт лечения пациента с рецидивирующей ФЛ, получивший алло-ТГСК после терапии биспецифическим антителом мосунетузумаб в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы. В августе 2018 года 43-летнему мужчине установлен диагноз ФЛ, IV стадия с высокой опухолевой нагрузкой. Проведена индукционная терапия по схеме R-EPOCH-21 (ритуксимаб + этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин) – без эффекта по данным ПЭТ/КТ. Терапия 2-й линии по схеме GB (обинутузумаб + бендамустин) с достижением полного метаболического ответа. Две попытки афереза стволовых клеток периферической крови были неэффективны. Назначена поддерживающая терапия обинутузумабом. В межинтервальный период пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19. При контрольном ПЭТ/КТ диагностирован рецидив. В 3-й линии терапии использовали дувелисиб (в ходе клинического исследования), достигнут частичный ответ, но в связи с развитием токсического альвеолита grade 3 пациент выведен из исследования. Через 4 месяца по ПЭТ/КТ зафиксировано прогрессирование заболевания. Выбрана терапия 4-й линии по схеме G-Lena (обинутузумаб + леналидомид), без ответа. В качестве 5-й линии терапии инициирован мосунетузумаб. Пациент лечение переносил удовлетворительно, после 1-го цикла отмечено развитие СВЦ 1 степени, опоясывающего герпеса. В дальнейшем – без нежелательных явлений. При рестадировании зафиксирован ПЭТ-негативный ответ.

С учетом характера течения заболевания пациенту выполнена аллогенная неродственная HLA-частичная совместимая алло-ТГСК (9/10 HLA m/m DRB1) через 1,5 месяца от последнего введения мосунетузумаба. В посттрансплантационном периоде развитие острой и хронической реакции трансплантат против хозяина с поражением кожных покровов II ст., слизистых (глаза, полость рта) I ст.

Результаты. Через 2 года 3 месяца после алло-ТГСК пациент находится в нормальном функциональном статусе, без признаков рецидива заболевания и с наличием контролируемой реакции «трансплантат против хозяина» иммуносупрессивной терапией: такролимус и руксолитиниб.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность алло-ТГСК в качестве консолидации после терапии мосунетузумабом, однако имеет место развитие иммунологического осложнения, которое может быть связано с HLA-частично совместимым донором и использованием нового иммунотерапевтического препарата перед алло-ТГСК.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, алло-ТГСК.

P62 Мутации гена EZH2 и реаранжировки гена BCL2 как факторы прогноза при фолликулярной лимфоме

Наталия А. Северина, Екатерина С. Гительзон, Белла В. Бидерман, Юлия В. Сидорова, Иван В. Большаков, Елена Е. Никулина, Татьяна Н. Обухова, Алла М. Ковригина, Андрей Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Северина Наталия Александровна, адрес электронной почты: Siverinka@yandex.ru

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) – вторая по частоте встречаемости В-клеточная неходжкинская лимфома, составляющая 25% от всех впервые диагностированных лимфом в России. Клиническое течение заболевания вариабельно и ассоциировано с морфологией опухоли: прогноз при 1-3А цитологических типах благоприятнее, чем при трансформированных вариантах. Гетерогенность ФЛ наблюдается и среди индолентных случаев (1-3А цитологические типы). Вариабельность заболевания может объясняться различными патогенетическими механизмами. На мышиной модели реаранжировки гена BCL2 или активирующие мутации в EZH2 не приводят к развитию ФЛ, но являются онкогенными событиями, предрасполагающими к прогрессированию ФЛ и ее трансформации при приобретении дополнительных мутаций в других областях генома. Появление таргетных препаратов, направленных на коррекцию эпигенетических механизмов при классической ФЛ, свидетельствует об актуальности оценки статуса EZH2 и BCL2, частоты встречаемости, влияния на прогноз.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное поисковое исследование, проведенное с января 2017 по декабрь 2020 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, включено 58 больных (23 мужчин и 25 женщин, медиана возраста – 53 года (28-83)) с впервые диагностированной ФЛ. В биоптатах лимфатических узлов, взятых до начала терапии, был исследован мутационный статус гена EZH2 (16 экзон) методом высокопроизводительного секвенирования (MiSeq (Illumina, США)) и наличие/отсутствие реаранжировки гена BCL2 (кариотипирование или FISH исследование). Всем пациентам проводилась иммунохимиотерапия антрациклин-содержащими режимами с ритуксимабом. Результаты молекулярного, иммуноморфологического и цитогенетического исследований сопоставлены с результатами эффективности стандартной химиотерапии.

Результаты. К ФЛ 1-2 типа были отнесены 27 (47%) случаев, 3А типа – 31 (53%). Реаранжировка гена BCL2 выявлена в 40 (69%) случаях: при 1-2 типе – в 23 (57%), при 3А типе – в 17(43%) и отсутствовала в 18 (31%) случаях: в 4 (22%) – при 1-2 типе, в 14 (78%) – при 3А типе. Ранние неблагоприятные события (ранний рецидив/прогрессия/смерть от прогрессии, случаи POD24) зарегистрированы у 13 (72%) больных при отсутствии реаранжировки гена BCL2 и у 5 (13%) – при наличии реаранжировки гена BCL2. Наличие реаранжировки гена BCL2 ассоциировано с благоприятным прогнозом (p<0,001 по критерию Пирсона). Мутации в гене EZH2p.У646 (mutEZH2) обнаружены у 10 (17%) больных, у 1 больного выявлено одновременно две мутации: p.K639N и p.У646N. В группе mutEZH21-2 тип ФЛ диагностирован в 4 (40%) случаях, 3А – 6 (60%). Неблагоприятные события наблюдались у 4 (40%) больных с mutEZH2 без реаранжировки BCL2 (2/4). В группе mutEZH2 и с реаранжировкой гена BCL2 неблагоприятные события отмечены в 2/6 случаях. Дикий тип EZH2 (wEZH2) диагностирован у 48 (83%) больных. В этой группе 1-2 тип ФЛ диагностирован в 23 (46%) случаях, 3А – 25 (52%). Реаранжировка BCL2 обнаружена у 34 (71%) больных: при 1-2 типе в 20 (59%) случаях, при 3А типе – в 14 (35%). Неблагоприятные события в группе wEZH2 наблюдались у 15 (25%) больных: у 11 (73%) при отсутствии реаранжировки гена BCL2 и 4 (27%) – при наличии реаранжировки.

Выводы. Мутации в гене EZH2 (mutEZH2) при ФЛ встречаются в 17% случаев при 1-3А цитологических типах. Случаи mutEZH2 с наличием реаранжировки гена BCL2 характеризуются длительным, но постоянно рецидивирующим течением. Случаи wEZH2 типа без реаранжировки гена BCL2 имеют высокий риск трансформации в ДВКЛ и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Наличие mutEZH2 может быть показанием к терапии ингибиторами EZH2 при неэффективности стандартной химиотерапии.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, EZH2, BCL2.

P63 Опыт лечения фолликулярной лимфомы в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Яна В. Крылова, Елена В. Кондакова, Людмила В. Федорова, Андрей Н. Гавриленко, Евгения С. Борзенкова, Иван В. Цыганков, Лилия В. Стельмах, Вадим В. Байков, Артем А. Гусак, Наталия Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Крылова Яна Викторовна, адрес электронной почты: y.gudozhnikova@mail.ru

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) – очень гетерогенное заболевание. Известные прогностические и предиктивные факторы на сегодняшний день несовершенны. Лечебные подходы варьируют от тактики «наблюдай и жди» до выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Цель настоящей работы – оценка стратегии лечения пациентов с ФЛ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Мы проанализировали 316 пациентов с ФЛ, которые были проконсультированы или получили лечение в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 1989 по 2025 год. Из анализа были исключены 160 пациентов по причине пересмотра диагноза, отсутствия достаточных данных или посещавших центр меньше трех раз. В исследование было включено 156 пациентов. Это жители как Санкт-Петербурга и Ленинградской области (n=128, 82%), так и других регионов РФ (n=28, 18%). Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 52 года (диапазон 26-85), было 55 мужчин (35%) и 101 женщина (65%).

Результаты. Медиана наблюдения на момент проведения анализа составила 57 месяцев (0-360). Самый длительный период наблюдения: 30 лет – женщина с дебютом заболевания в 1989 году в возрасте 45 лет. Среди 156 пациентов лечение назначалось в 143 случаях (91%). Терапия 1-й линии включала: R-CHOP/CHOP-подобные режимы – у 44% (n=63), моно-R/G – у 18% (n=25), R/G+B – у 18% (n=25), R-COP/COP-подобные схемы – у 5% (n=7), хирургическое лечение – у 1% (n=2), другие варианты терапии – у 14% (n=20). Частота общего ответа (ОО) оценена у 140 из 143 пациентов (у 1 пациента летальный исход на предфазе, 2 пациента в процессе лечения). Частота ОО составила 82%, в том числе полный ответ (ПО) у 71 пациента (51%), частичный ответ (ЧО) у 44 пациентов (31%), 4 пациента (3%) имели стабилизацию заболевания (СЗ) и 21 пациент (15%) прогрессировал на фоне или после завершения терапии. Пятилетняя общая выживаемость для всей когорты пациентов равна 82,7%. В 50% (n=70) зафиксирован рецидив/прогрессия заболевания, при этом у 26% (n=18) наблюдалось раннее прогрессирование заболевания. Повторная биопсия выполнялась в 26% случаев (n=18). Трансформация зафиксирована у 5 пациентов (7%). Более 75% пациентов во 2-й линии терапии получили иммунохимиотерапию. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 14 пациентам, у 4 пациентов не удалось выполнить мобилизацию стволовых клеток периферической крови. Медиана количества линий до ауто-ТГСК составила 2 (диапазон 2-4). Из них 50% пациентов были в полной ремиссии на момент ауто-ТГСК. У большинства пациентов в качестве режима кондиционирования применяли BeEAM с заменой BCNU на бендамустин. Медиана наблюдения – 29 месяцев (6-90). Алло-ТГСК была выполнена 2 пациентам в полном метаболическом ответе. Медиана количества линий до алло-ТГСК составила 4 (диапазон 3-5). В качестве подготовки к ТГСК применялся режим кондиционирования, включающий флударабин (30мг/м^2) и бендамустин (130 мг/м^2). Профилактика реакции трансплантат против хозяина была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде (50мг/кг на Д+3, Д+4). У одного пациента возник рецидив заболевания после алло-ТГСК через 3,6 года. На фоне комбинации инфузий донорских лимфоцитов с леналидомидом достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, которая сохраняется на сегодняшний день. Длительность наблюдения 6,6 лет.

Выводы. На сегодняшний день, несмотря на снижение количества выполняемых ТГСК, этот метод по-прежнему остается высокоэффективным у пациентов с рецидивирующим течением заболевания.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рецидивирующая/рефрактерная.

J64 Изучение рекомбинантного полиовируса 1 типа (Сэбин) в отношении чувствительности к В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям

Фатима Э. Бабаева[1], Анастасия В. Липатова[2]

[1.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2.] Институт молекулярной биологии им В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бабаева Фатима Эльшановна, адрес электронной почты: fatima-babayeva1990@yandex.ru

Введение. Изучение непатогенных штаммов онколитических вирусов является одним из новых комплексных подходов в лечении онкологических заболеваний. Для резистентных лимфопролиферативных заболеваний описано ряд случаев ремиссии на фоне применения виротерапии. Принимая во внимание новые методы молекулярной биологии и накопленные знания о биологии вирусов и механизмах их взаимодействия с клеткой «хозяина», возможность воздействия на механизмы действия, создание уникальных штаммов с высокой опухолевой специфичностью, которые вошли в широкое применение в клинической практике в последние годы. Также ряд преимуществ, таких как точечная доставка к опухоли, активация собственной иммунной системы, высокая терапевтическая эффективность и возможность сочетания с другими химио\таргентными препаратами, создает новый шаг в данном направлении.

Материалы и методы. В исследование включено 54 первичные краткосрочные лимфоидные культуры различных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, полученные из биоптатов лимфатических узлов и других тканей, доступных для биопсии. Иммунофенотип клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии. Количественную оценку экспрессии поверхностных рецепторов для онколитических вирусов, в частности полиовируса 1 типа (Сэбин), проводили методом проточной цитометрии с использованием конъюгированного антитела, распознающего соответствующий поверхностный белок клетки CD155 (PVR). Для подтверждения В-клеточной направленности, полученных краткосрочных культур из опухолевого субстрата методом проточной цитометрии выполнена постановка лимфоидной панели маркеров: CD19, CD10, CD20, CD5, CD3, kappa/lambda. Также проводилась оценка экспрессии мембранных рецепторов: антитела к антигену дифференцировки 155 (CD 155, BV421).

Результаты. Оценка чувствительности клеток лимфоидных культур к изучаемым вирусным штаммам проводилась путем измерения цитотоксичности (фотометрический MTS-тест) через 72 часа после заражения. Методом регрессионного анализа определяли величины показателя TCID50 – дозу вируса, вызывающую гибель 50% клеток. Данный параметр позволял оценить степень чувствительности культуры клеток к вирусу.

Процент клеток в образцах краткосрочных культур, экспрессирующих поверхностный рецептор , %	Средний процент клеток, на которых экспрессированы вирусные рецепторы (%), в образцах краткосрочных культур различных ЛПЗ								
	В-клеточная высокой степени злокачественности / n=3	ХЛЛ/ n=4	ФЛ 1-2/ n=18	ФЛ3/ n=7	ЛКМЗ/ n=9	ЛБ/ n=2	ДВККЛ/ n=6	ВКЛ/ n=1	МКЛ n=4
CD54 70±23	76±14	41±22	69±23	69 ± 36	78±20	85±10	68±19	76	82±18
CD55 79±18	59±12	73± 14	86±14	80± 19	80±20	81±13	70±18	61	71±14
CD160	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
CD155	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
CD46 75±18	63±12	66± 14	75±26	81± 10	76±18	76±16	78±9	62	80±16

Рисунок 1. Средний процент клеток, на которых экспрессированы вирусные рецепторы (%), в образцах краткосрочных культур различных ЛПЗ.

При сопоставлении данных чувствительности с клинико-лабораторными показателями обращает на себя внимание тот факт, что культуры с клетками фолликулярной лимфомы как 1-2 морфологического типа, так и 3 морфологического типа, лимфомы мантийной зоны, лимфомы маргинальной зоны и ДВККЛ одинаково оказались чувствительны к полиовирусу PV1-S.

В ходе проведенной работы в 77,8% краткосрочных лимфоидных культур реплицировался полиовирус 1 типа (среди чувствительных культур среднее значение lgTCID50/мл 3,85, 89%), из них культуры фолликулярной лимфомы 1-2 морфологического типа составляли 94% (среднее значение lgTCID50/мл 4,09), фолликулярная лимфома 3 морфологического типа 85%, соответственно (среднее значение lgTCID50/мл 4,6).

В образцах диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы неспецифицированной, хронического лимфолейкоза и мантийноклеточной лимфомы отмечена 100% репликативная способность (среднее значение lgTCID50/мл 3,27), (среднее значение lgTCID50/мл 3,52) и (среднее значение lgTCID50/мл 4,02) соответственно. При В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности (double hit lymphoma) 66% (среднее значение lgTCID50/мл 4,27), лимфома маргинальной зоны – 88,8% (среднее значение lgTCID50/мл 3,95).

С целью проверки утверждения, что наличие или отсутствие на поверхности мембранных рецепторов, необходимых для проникновения в клетку, влияет на чувствительность и репродукцию, был исследован уровень экспрессии PVR (CD155). Обнаружена низкая экспрессия полиовирусного рецептора (CD155, ≤1% клеток). Отмечено отсутствие выраженной зависимости между процентом клеток, экспрессирующих эти рецепторы, и эффективностью репликации в краткосрочных лимфоидных культурах. Не обнаружено зависимости между экспрессией мембранных рецепторов и нозологической формой лимфопролиферативного заболевания.

Выводы. Дальнейшее применение данных результатов на доклиническом этапе in vivo позволит создать платформу для изучения, данные исследования являются новаторскими, и их проведение уникально в области лимфопролиферативных заболеваний. Изучение механизмов, а также сигнальных путей и генов, задействованных в данном процессе, является неотъемлемой частью исследования.

Ключевые слова: иммунотерапия, вирусы, лимфопролиферативные заболевания.

J65 Клинико-биологические особенности хронического лимфолейкоза и лимфомы маргинальной зоны селезенки с t(14;19)(q32;q13)

Софья А. Таирова, Мария А. Гладышева, Унан Л. Джулакян, Алексей А. Ершов, Инга С. Пискунова, Белла В. Бидерман, Валентина Н. Двирнык, Татьяна Н. Моисеева, Татьяна Н. Обухова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Таирова Софья Александровна, e-mail: tairova.sofia@yandex.ru

Введение. Белки семейства BCL участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза и других клеточных процессов. Транслокации с вовлечением генов BCL с генами иммуноглобулинов играют ключевую роль в патогенезе ряда опухолей из зрелых В-лимфоцитов. Транслокация t(14;19)(q32;q13) связана с гиперэкспрессией гена BCL3/19q13 – участника сигнального пути NF-κB, описана в редких случаях хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), ее значение плохо изучено.

Материалы и методы. За период с 2009 по 2024 год в лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» на момент диагностики при стандартном кариотипировании t(14;19) выявлена у 17 пациентов (М:Ж – 11(65%):6(35%), медиана возраста 55 лет (30-69)): у 12 больныз ХЛЛ (медиана возраста 54 года) и у 5 мужчин с ЛМЗС (медиана возраста – 57 лет). Кариотипирование проводили с использованием митогенов (CpG-олигонуклеотид DSP30+IL2 и LPS+TPA). FISH-исследования проведены больным ХЛЛ и 2 больным ЛМЗС. Для подтверждения транслокации с вовлечением *BCL3*/19q13 использовали ДНК-зонд SureFISH BA Agilent Technologies, США; также использовали пробы для исключения t(11;14)(q13;q32.3) и t(18q21)/*BCL2*, панель проб для выявления нарушений при ХЛЛ (делеции *ATM*/11q22.3, *DLEU*/13q14.2, *LAMP1*/13q34, *TP53*/17p13 и трисомия 12) и пробу для выявления делеции *TP53*/17p13 (MetaSystems, Германия). Всем пациентам выполнено иммунофенотипирование (ИФТ) опухолевых клеток. У пациентов с ХЛЛ оценивался мутационный статус *IGHV*.

Результаты. У всех пациентов транслокация выявлена на момент диагностики, не была единственным цитогенетическим нарушением, у 64,7% (у 7 больных ХЛЛ и 4 больных ЛМЗС) выявлена в составе комплексного кариотипа. У больных ХЛЛ при наличии нескольких клонов t(14;19) встречалась и в основном клоне, и в субклонах. Из дополнительных повторяющихся аберраций у пациентов с ХЛЛ встречались трисомия 12-23,5% (n=4), перестройки 17p (i(17q), add(17p)) – 17,6% (n=3) и del(6q) – 11,8% (n=2), у пациентов с ЛМЗС – перестройки 1p (del(1p), i(1q), add(1p)) – 23,5% (n=4). При FISH перестройка локуса гена *BCL3*/19q13 подтверждена во всех случаях; потеря гена *TP53*/17p13 выявлена у 42% (n=5) больных ХЛЛ и отсутствовала у больных ЛМЗС; делеции *11q22/ATM*, *13q14*, t(11;14)(q13;q32.3) и t(18q21)/*BCL2* не выявлены ни у одного из пациентов. У 3 больных ХЛЛ при ИФТ отсутствовала экспрессия CD23, у 2 отмечалась повышенная экспрессия CD38. У 3 больных ЛМЗС при ИГХ пролиферативная активность составила около 30%. У всех больных ХЛЛ выявлен статус *IGHV* без мутаций. У 7 пациентов с ХЛЛ и 3 с ЛМЗС отмечалась ранняя прогрессия заболевания, у 4 больных ХЛЛ и 3 ЛМЗС – развитие резистентности к терапии (при ХЛЛ, в том числе таргетной).

Выводы. Транслокация t(14;19)(q32;q13) является редким цитогенетическим нарушением и выявлена нами только в случаях ХЛЛ и ЛМЗС. Вероятно, аберрация является первичным генетическим событием и определяет отдельные клинико-морфологические варианты ХЛЛ и ЛМЗС. Транслокация t(14;19)(q32;q13) ассоциируется с неблагоприятными прогностическими факторами, быстрым прогрессирующим течением заболеваний и резистентностью к терапии, что диктует необходимость глубокого анализа каждого отдельного случая и выделения больных в группы высокого риска для поиска оптимальных подходов к лечению.

Ключевые слова: BCL3, t(14;19)(q32;q13), ХЛЛ, ЛМЗС.

J66 Сравнение химеризма в крови и костном мозге после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Даниил Ю. Ерошенков, Екатерина О. Хлопкова, Мария А. Моздон, Елизавета О. Терехова, Василий А. Дедяев, Наталья В. Рисинская, Михаил Ю. Дроков, Лилия Г. Горенкова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Ерошенков Даниил Юрьевич, адрес электронной почты: 2178824@mail.ru

Введение. В настоящее время мониторинг химеризма является обязательным исследованием у пациентов после алло-ТГСК. Основа определения химеризма – анализ генетических различий между клетками донора и реципиента при помощи различных методов исследования. Благодаря этому стал возможен точный мониторинг приживления, а также контроль надвигающегося отторжения трансплантата и рецидива. Проведение аспирации костного мозга сопряжено с большим количеством осложнений, которые по данным международных исследований возникают в 0,08% случаев. Наиболее частыми осложнениями являются: выраженный болевой синдром, кровотечение, инфекции. Однако также встречаются жизнеугрожающие осложнения, такие как тампонада сердца, перфорация грудины, пневмоторакс. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями без поражения костного мозга после аллогенной трансплантации не нуждаются в выполнении инвазивного исследования для определения статуса заболевания. Учитывая противоречивые данные в выборе материала для исследования химеризма, риск осложнений при проведении стернальной пункции, данная работа направлена на сравнение количественного определения химеризма в периферической крови и костном мозге у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с целью минимализации инвазивных вмешательств.

Материалы и методы. Мы сравнили показатели химеризма в периферической крови и костном мозге у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после алло-ТГСК для оценки возможности замены инвазивного мониторинга в костном мозге на неинвазивный анализ крови. Выполнены 9 исследований химеризма в периферической крови и костном мозге в 4 контрольных точках у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получившие алло-ТГСК от родственных и неродственных доноров с разной степенью HLA-совместимости. Химеризм оценивался методом STR-ПЦР в цельной крови и костном мозге на 1-4-й месяцы после трансплантации.

Результаты. Во всех временных точках результаты химеризма в периферической крови и костном мозге были индентичные, за исключением пациента № 4 у которого

был диагностирован рецидив заболевания (Рисунок 1). Уровень химерного транскрипта в крови был выше, чем в костном мозге.

Выводы. Наши данные подтверждают, что мониторинг химеризма может проводиться преимущественно по периферической крови без обязательной пункции КМ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после алло-ТГСК. Это минимизирует осложнения пункции костного мозга без ущерба для точности оценки приживления трансплантата. Дальнейшие исследования на больших когортах помогут уточнить оптимальные алгоритмы наблюдения.

Ключевые слова: трансплантация при лимфопролиферативных неоплазиях.

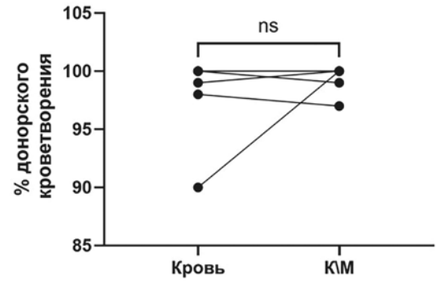


Рисунок 1. Результаты химеризма в периферической крови и костном мозге.

J67 Поздняя Т-лимфобластная лимфома после ауто-ТКМ у пациента с множественной миеломой: вторичная неоплазия или независимый процесс?

Ангелина О. Лысенко, Максим И. Селиванов

ТОО Центр гематологии, Караганда, Казахстан

Контактные данные: Лысенко Ангелина Олеговна, адрес электронной почты: angelinalyssenko@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное плазмоклеточное заболевание, при котором широко применяется высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТКМ). Развитие вторичных злокачественных новообразований после ауто-ТКМ, включая острые лейкозы и миелодиспластический синдром, описано в литературе, однако вторичные Т-клеточные лимфомы наблюдаются крайне редко. Представляем клинический случай пациента с ММ, у которого спустя более шести лет после ауто-ТКМ была диагностирована Т-клеточная лимфобластная лимфома (Т-ЛЛ) с обсуждением возможных патогенетических механизмов.

Материалы и методы. Клинический случай.

Результаты. Мужчина, 53 лет, в январе 2018 года верифицирована множественная миелома с иммунохимическим вариантом IgG-κ, Durie-Salmon PLUS стадия IA, с экстрамедуллярной плазмацитомой подвздошной кости. Получал многоэтапную химиотерапию по протоколам VCD, PAD, DT-PACE и CRD. На фоне частичного ответа в августе 2019 года проведена ауто-ТКМ с кондиционированием мелфаланом 200 мг/м^2. С сентября 2019 года начата поддерживающая терапия леналидомидом 15 мг, на фоне которой в июле 2020 года достигнут полный объективный ответ. Поддерживающая терапия продолжалась до 2025 года без признаков прогрессии ММ. В декабре 2024 года пациент отметил односторонее увеличение пахового лимфоузла. По данным УЗИ и биопсии от 27.12.2024, первоначально была заподозрена метастатическая карцинома. Однако повторная иммуногистохимия выявила CD3(+), CD5(+), CD10(+), CD99(+), bcl-2(+), CD20(-), CD138(-), Ki-67 ~90% – морфология соответствовала Т-клеточной лимфобластной лимфоме/Т-острому лимфобластному лейкозу (Т-ЛЛ). Иммунофенотипирование костного мозга выявило популяцию бластных клеток Т-линейной направленности в 10,9%: CD45dim+/SSClow/CD7+/CD34+/CD33+/CD38+/CD1a-/CD2-/CD5-/sCD3-/CD4-/CD8-/CD10-/CD117- CD64-/CD14-/CD15-/CD19-/cytCD79a-/MPO-/cytCD3+. По данным гистологического исследования костного мозга, признаков поражения плазмоклеточной миеломой не обнаружено, объем поражения острым Т-лимфобластным лейкозом составил 10%. Молекулярно-генетические исследования не выявили транслокаций или других характерных молекулярных нарушений. Учитывая наличие у пациента Т-клеточной лимфобластной лимфомы/лейкоза из клеток предшественников пациенту реализована терапия направленная на миелоидную линию, так как у данной категории пациентов частота ответов выше при лечении курсами, направленными на эрадикацию миелоидного клона. Терапевтическое антрациклиновое окно допускало проведение курса с антрациклинами в суммарной дозе 360 мг. Проведен индукционный курс по схеме 7+3 (цитарабин + даунорубицин 60 мг/м^2), далее 1 курс консолидации IdAc. Терапия осложнялась миелотоксической цитопенией, фебрильной нейтропенией, нейтропеническим энтероколитом. После 1 индукционного курса достигнута костно-мозговая ремиссия без достижения МОБ негативности, после 1 консолидирующего курса достигнута полная ремиссия.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует крайне редкий феномен – развитие Т-клеточной лимфобластной лимфомы (Т-ЛЛ) спустя шесть лет после проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациента с множественной миеломой. Генез Т-ЛЛ в данной ситуации остается неясным. С одной стороны, возможность возникновения вторичных гематологических неоплазий после ауто-ТКМ и длительной иммуносупрессии, включая воздействие алкилирующих агентов и леналидомида, хорошо описана в литературе, хотя чаще речь идет о миелоидных неоплазиях. С другой стороны, морфологические, иммуногистохимические и молекулярные данные не указывают на четкую связь Т-ЛЛ с предшествующим опухолевым процессом или терапией, не выявлены характерные транслокации или хромосомные аберрации, типичные для therapy-related лейкозов. Таким образом, не исключено, что в основе представленного случая лежит развитие двух независимых злокачественных заболеваний – плазмоклеточной и Т-лимфобластной природы, что подчеркивает сложность патогенеза вторичных неоплазий после ауто-ТКМ и необходимость индивидуального подхода при диагностике и лечении подобных состояний. Важно отметить, что успешная реализация индукционной терапии и достижение полной ремиссии Т-ЛЛ у пациента с высокой степенью предлеченности, включая антрациклинсодержащие режимы, демонстрирует возможности персонализированного подбора интенсивного лечения даже в сложных клинических условиях.

Ключевые слова: ММ, ТКМ, Т-ЛЛ

J68 Клинический случай ведения пациента с конкурирующим течением лимфомы Ходжкина и острого миелобластного лейкоза

Мария А. Колесникова[1], Софья С. Федорова[2], Ирина Н. Нечунаева[3], Татьяна И. Поспелова[4], Ольга В. Березина[5], Татьяна В. Мельникова[6]

[1. 2. 3. 6.] ГБУЗ НСО ГКБ №2, Новосибирск, Российская Федерация; [4. 5.] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Колесникова Мария Александровна, адрес электронной почты: marija.com.ka@mail.ru

Введение. Синхронное и метахронное развитие лимфоидных и миелоидных опухолей – достаточно редкое событие. Ведение пациентов с конкурирующим течением двух разнолинейных онкогематологических заболеваний является актуальной, но сложной задачей.

Материалы и методы. Пациенту был выполнен весь стандарт лабораторных и инструментальных исследований. Для анализа данных использовалась МИС БАРС, в которой внесены данные о каждом этапе наблюдения и лечения пациентки.

Результаты. Пациент Д., мужчина, 1999 г. р., наблюдается у гематолога с 09.2019 года.

В сентябре 2019 года выявлены расширение верхней полой вены, признаки гидроперикарда, гидроторакса, в переднем средостении мягкотканое образование 13,5x9,0x10,0 см, спленомегалия (СИ-1319). Биопсия образования (17.09.2019), по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата верифицирована классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза (NS1 тип).

С октября 2019 по март 2020 года выполнены 6 курсов BEACOPP-esc. По результатам ПЭТ-КТ от 02.04.2020 констатирована ПЭТ-негативная ремиссия.

В мае 2021 года появились слабость, синяки на коже конечностей; в июне 2021 года – лихорадка до 38 ^{0}C, кашель, анемия (47 г/л), тромбоцитопения (11x10^9/л), лейкоцитоз (48,4x10^9/л), признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, гиперплазии лимфоузлов средостения, спленомегалия. При проточной цитометрии периферической крови выявлена атипичная популяция бластных клеток (68%), иммунофенотип которых соответствует миеломонобластному (М4) или монобластному (М5) варианту острого лейкоза. Группа высокого риска. Данных за прогрессирование лимфомы Ходжкина нет.

В июне 2021 года проведен 1 курс ПХТ («7+3»), в миелограмме от 23.07.21 – бласты 0%, констатирована 1 полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР). В августе – ноябре 2021 года выполнен 1 курс «7+3» и 2 «7+3ida». Ремиссия сохранялась. МОБ 0,12%.

В декабре 2021 – феврале 2022 года проведено 3 курса «5+5», достигнута МОБ-негативная ремиссия.

При проведении ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ от 10.03.2022 отмечено прогрессирование лимфопролиферативного заболевания. Принято решение о проведении алло-ТГСК. 25.03.2022 в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова выполнена аллогенная родственная полностью HLA-совместимая ТГСК № 1. 19.05.2022 – аллогенная родственная полностью-HLA-совместимая ТГСК № 2 (BOOST). Посттрансплантационный период осложнился гипофункцией трансплантата тяжелой степени, тромбозом правой внутренней яремной вены (29.04.2022), токсическим гепатитом, асептическим некрозом головок бедренных костей.

В ноябре 2022 года появилась субфебрильная лихорадка в вечернее время, потливость, по ПЭТ-КТ отмечено прогрессирование лимфопролиферативного заболевания. С ноября 2022 года начата монотерапия винбластином 10 мг 1 раз в 2 недели, после 10 введений купирована лихорадка, отмечено некоторое уменьшение лимфопролиферативного синдрома при ПЭТ-КТ. При рестадировании по поводу ОМЛ сохранялась ремиссия, МОБ-.

С мая 2023 года – терапия брентуксимабом ведотином с редукцией дозы до 1,2 мг/кг в связи с полинейропатией. После 6 введений по результатам рестадирования в сентябре 2023 года выраженная положительная динамика. МОБ негативная ремиссия ОМЛ сохранялась. После 12 введений брентуксимаба ведотина по ПЭТ/КТ в марте 2023 года – отрицательная динамика. В связи с прогрессией лимфомы Ходжкина принято решение провести терапию ниволумабом. С 26.03.2024 начата терапия ниволумабом в дозе 40 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней. После 19 введений в июне 2025 года по результатам рестадирования сохраняется стабилизация лимфомы Ходжкина, МОБ-негативная ремиссия острого лейкоза. Терапия ниволумабом продолжена.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует эффективный индивидуальный подход с использованием химиотерапии, аллогенной ТГСК, таргетных препаратов для достижения и сохранения ответа при лечении пациента с конкурирующим течением острого миелобластного лейкоза и лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома, ниволумаб, лейкоз, трансплантация.

J69 Протокол BV-ICE в лечении рецидивов классической лимфомы Ходжкина перед алло-ТГСК

Мадина О. Багова, Яна К. Мангасарова, Аминат У. Магомедова, Олег В. Марголин, Екатерина С. Гительзон, Екатерина А. Фастова, Анна А. Кравцова, Руниза Р. Абдурашидова, Михаил Ю. Дроков, Татьяна Н. Моисеева, Алла М. Ковригина, Евгений Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Багова Мадина Олеговна, электронная почта: mbagova89@mail.ru

Введение. Прогноз для пациентов с рецидивом классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГКС) неблагоприятный с медианой выживаемости 12-24 месяца. Стандартом лечения для этой группы больных является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с использованием новых моноклональных антител, таких как брентуксимаб ведотин (БВ) и ингибиторы иммунных контрольных точек (PD-1). Однако нет единой стратегии в отношении противорецидивной терапии перед алло-ТГСК. Исследования показывают, что использование БВ в качестве предтрансплантационной терапии может улучшить результаты после алло-ТГСК, по сравнению с ниволумабом, применение которого чаще вызывает различные осложнения иммунного характера. Мы начали исследование по эффективности BV-ICE в качестве противорецидивной терапии перед алло-ТГСК.

Материалы и методы. мая 2024 по апрель 2025 года в исследование включены 6 больных с рецидивом кЛХ: 4 женщины и 2 мужчины, медиана возраста 33 года (диапазон – 23-38). У всех больных были ниволумабсодержащие курсы перед BV-ICE. У 4 больных был рецидив после ауто-ТГСК: ранний – у 2, поздний – у 2; у 2 рефрактерно-рецидивирующее течение без ауто-ТГСК из-за неэффективной мобилизации ГСК. У 1 больного на протяжении 12 месяцев была поддерживающая терапия ниволумабом после ауто-ТГСК в дозе 40 мг. Стадия заболевания на момент рецидива: II стадия – у 4, IV стадия – у 2. Лечение проводилось по протоколу BV-ICE, медиана курсов составила 2 (диапазон 2-3). У 1 больного был родственный, полностью совместимый донор, у 5 больных – родственный гаплоидентичный донор. Источником стволовых клеток были стволовые клетки крови (СКК) в дозе 6*10^6/кг CD34+. Перед алло-ТГСК использовали режим кондиционирования Flu180+Mel140/PT-Cy+CSA+MMF30.

Результаты. У всех больных была достигнута полная ремиссия заболевания после двух курсов BV-ICE. Из нежелательных явлений отмечалась только гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении 3 степени. Алло-ТГСК выполнена 5 больным, одной пациентке проводится кондиционирование перед алло-ТГСК. Синдром выброса цитокинов на вторые сутки после алло-ТГСК отмечался у 4 больных, у которых был гаплоидентичный донор. У всех, кому выполнена алло-ТГСК, приживление нейтрофилов и тромбоцитов отмечено в первые 20 дней после алло-ТГСК. Только у 1 больной отмечена острая реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кожи, рефрактерная к стероидам, потребовавшая терапии 2 линии руксолитинибом с эффектом. Через 3, 6 и 9 месяцев после алло-ТГСК у 4 больных сохраняется 100% донорский химеризм и ремиссия по ПЭТ/КТ.

Выводы. BV-ICE может быть эффективным протоколом лечения перед алло-ТГСК с минимальной токсичностью у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ. Исследование продолжается.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, алло-ТГСК, рецидив.

J70 Оценка эффективности терапии первой и последующих линий пациентов с лимфомами маргинальной зоны в Краснодарском крае

Тамара В. Читанава, Юлия П. Мартынова, Ольга Д. Сердюк, Стефания С. Лебедева, Оксана Е. Филиппова, Екатерина Р. Ефимова, Дмитрий А. Яскульский, Наталья В. Персиянова, Ирина В. Кравцова, Елена В. Макаова, Светлана В. Величко, Светлана Г. Латыпова, Кристина С. Оберемченко, Анастасия Д. Сафонцева, Кристина М. Черныш

ГБУЗ КОД №1 Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Контактные данные: Читанава Тамара Вангельевна, e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

Введение. Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) занимают второе место среди индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ). Благодаря разнообразию клинических проявлений и биологических особенностей заболевания методы терапии варьируются от хирургических вмешательств до высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга. Несмотря на адекватный выбор терапии первой линии, у примерно 15% пациентов развивается резистентность к первой линии, у большинства резистентных пациентов наблюдается рецидив заболевания, причем каждый следующий рецидив возникает быстрее предыдущего.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 58 пациентов (мужчин, n=22) с лимфомами маргинальной зоны, наблюдавшихся в клиническом онкологическом диспансере № 1 города Краснодара с 2019 по август 2024 года. Медиана возраста на момент диагностики и терапии первой линии составила 62 года (36-76). Частота нодальных, экстранодальных и лимфом маргинальной зоны селезенки составила 15/58 (27%), 26/58 (43%), 17/58 (30%), соответственно. Большая часть пациентов с прогрессирующими стадиями (III-IV стадиями по Ann Arbour) – 47/58 (81%). Исследование Helicobacter pylori (HP) проводилось у большей части пациентов с MALT лимфомой желудка. Распространенность гепатита С среди общей группы составило всего 7/58 (12%). Подробная характеристика пациентов до начала первой линии представлена в Таблице 1. Статистический анализ частот каждого признака, оценка общей выживаемости (ОВ), беспрогрессивной выживаемости (БПВ) выполнены с использованием метода χ2, метода Каплан-Мейера с помощью программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты. В качестве первой линии терапии ЛМЗ были выбраны режимы R-CHOP, R-CVP, BR, монотерапия ритуксимабом у 20/58 (35%), 14/58 (24%), 7/58 (13%), 2/58 (3%), соответственно, а также у 7 (12%) пациентов выполнена спленэктомия, у 1 (1%) выполнена парциальная резекция желудка, у 1 (1%) резекция легкого, у 1 (1%) орбитотомия, также выполнена резекция головки поджелудочной железы у 1 пациента (1%), у 4 (7%) проведена лучевая терапия. Полный ответ, согласно результатам ПЭТ-КТ/МСКТ исследования, был достигнут в общей группе у 26/58 (45%), частичный ответ – у 22/58 (34%). Медиана длительности ремиссии после первой линии составила 6 (1-153) мес. Прогрессия заболевания была зарегистрирована у 24/58 (41%) пациентов. При медиане наблюдения от диагноза до последнего визита 21 (4-188) мес. было зарегистрировано 5/58 (9%) смертей, медиана общей выживаемости не достигнута, 15-летняя ОВ составила 19,4 % (Рисунок 1), медиана БПВ достигнута и составила 29 мес. (Рисунок 2). В качестве терапии второй линии были выбраны режимы: R-CHOP, BR, R-CVP, GemOX, а также хирургические вмешательства, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия в 11/27 (41%), 4/27 (15%), 7/27 (26%), 1/27 (3%), 1/27 (3%), 3/27 (11%), 1/27 (3%). Полный ответ, согласно результатам ПЭТ-КТ/МСКТ, достигнут у 11/27 (41%).

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала первой линии терапии.

Характеристика пациентов, n=58		Нодальная ЛМЗ, n=15	Экстранодальная ЛМЗ, n=26	Лимфома маргинальной зоны селезенки, n=17
Пол	Женский	11 (73 %)	14 (54 %)	6 (35 %)
	Мужской	4 (27 %)	12 (46 %)	11 (65 %)
Медиана возраста на момент диагностики заболевания, (размах), года		61 (36–75)	62 (37–76)	60 (37–68)
Статус ECOG	≤1	15 (100 %)	26 (100 %)	17 (100 %)
	>1	0	0	0
Стадия по Ann Arbour	2	3 (20 %)	6 (23 %)	3 (18 %)
	3/4	12 (80 %)	20 (77 %)	14 (82 %)
Поражение костного мозга по результатам ПЭТ-КТ и/или трепанобиопсии		8 (53 %)	1 (4 %)	10 (59 %)
Количество зон поражения	0-4	8 (53 %)	22 (85 %)	9 (53 %)
	>4	7 (47 %)	4 (15 %)	8 (47 %)
ЛДГ	Норма	11 (73 %)	20 (77 %)	13 (76 %)
	Повышение	4 (27 %)	6 (23 %)	4 (24 %)
Гемоглобин	<120	4 (27 %)	6 (23 %)	10 (59 %)
	≥120	11 (73 %)	20 (77 %)	7 (41 %)
CD5+		11 (73 %)	14 (54 %)	15 (88 %)
H.pylori обнаружен		3 (20 %)	8 (31 %)	3 (18 %)
HCV		2 (13 %)	2 (8 %)	3 (18 %)
HBV		1 (7 %)	1 (4 %)	0
Уровень Ki-67%	>10%	9 (60 %)	16 (62 %)	7 (41 %)
	≤10%	6 (40 %)	10 (38 %)	10 (59 %)
Сопутствующая аутоиммунная патология		0	2 (7 %)	0

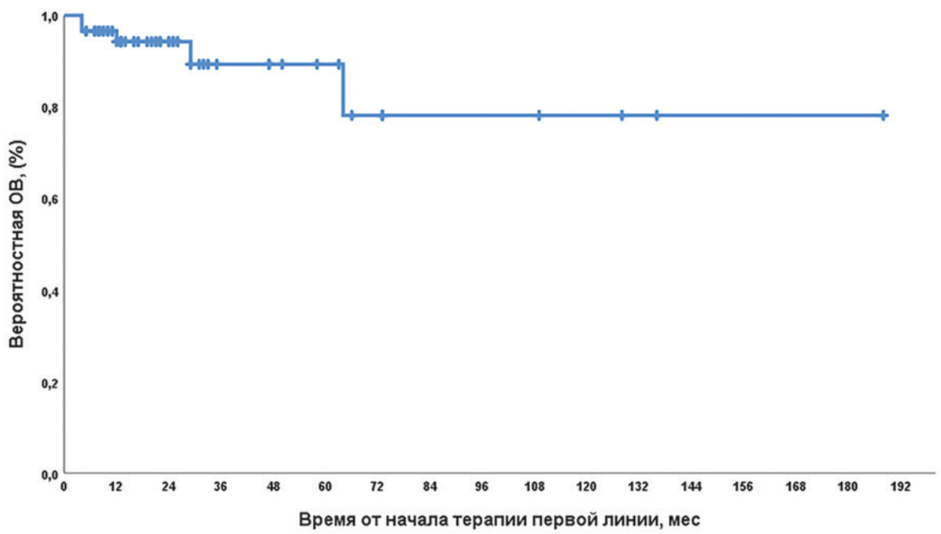


Рисунок 1. Общая выживаемость в общей группе у пациентов с ЛМЗ в КОД № 1.

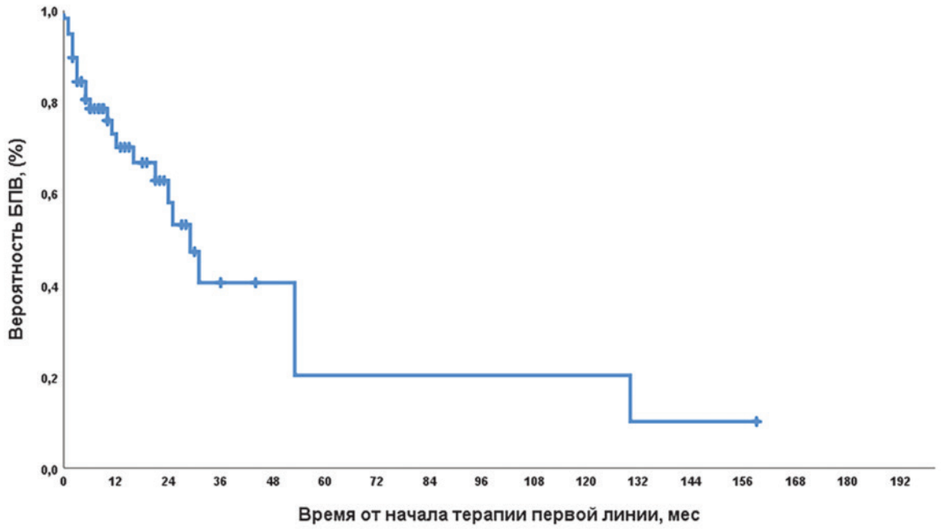


Рисунок 2. Беспрогрессивная в общей группе после первой линии терапии у пациентов с ЛМЗ в КОД № 1.

Выводы. Использование доступных схем полихимиотерапии показывает достаточно высокую эффективность при лечении лимфом маргинальной зоны в качестве терапии первой и последующих линий в Краснодарском крае. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к сокращению продолжительности первой ремиссии, уменьшению количества пациентов, достигших полный ответ после второй и последующих линий терапии.

Ключевые слова: ЛМЗ, первая линия терапии

J71 Клинический анализ пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: опыт Научного Национального онкологического центра г. Астаны

Айдана М. Шалкарбекова, Азат Б. Карабеков, Вадим М. Кемайкин, Мейрамгуль М. Юсупова, Нуржайнат Б. Даирова

ТОО «Научный Национальный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактные данные: Шалкарбекова Айдана Мейрхановна, адрес электронной почты: shalkarbekova.aid@gmail.com

Введение. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – это агрессивная неходжкинская лимфома, представляющая собой злокачественное новообразование, происходящее из В-лимфоцитов. Она характеризуется диффузным распространением опухолевых клеток, которые имеют размер, равный или превышающий размеры нормальных макрофагов, и располагаются без четкой структуры в тканях.

Эпидемиология в РК. ДВККЛ составляет около 30-40% всех случаев неходжкинских лимфом. Частота заболеваемости в мире составляет примерно 5,5 случаев на 100 000 населения в год. Согласно данным Электронного регистра онкологических больных (ЕРОБ), в 2024 году в Республике Казахстан было зарегистрировано 194 случая ДВККЛ.

Цель исследования: оценка клинико-прогностических характеристик и результатов лечения пациентов с ДВККЛ, наблюдавшихся в онкологическом центре.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 63 пациента с диагнозом ДВККЛ, наблюдавшиеся в ТОО «ННОЦ» в период с 2019 по 2024 год. Анализированы стадия заболевания, иммуногистохимический подтип, индекс прогноза (IPI), схемы химиотерапии и выживаемость.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 52 года (диапазон 21-65 лет), медиана наблюдения –

28 месяцев. Распределение по стадиям Ann-Arbor: I-II – 73,2%, III-IV – 26,8%. По IPI низкий риск отмечен у 38% (n=24) пациентов, промежуточный – у 16% (n=10), высокий – у 46% (n=29). Подтип non-GCB был выявлен у 55,8% пациентов. В качестве индукционной терапии использованы схемы R-CHOP у 68,3% (n=43), DA-R-EPOCH у 3,8% (n=15) и другие схемы лечения у 7,9% (n=5).

Общая пятилетняя выживаемость составила 69,2% (Рисунок 1).

Аутологическая трансантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 10 пациентам (15,8%) в качестве консолидации после первой линии терапии (R-CHOP), 2 пациентам после рецидива (3,2%), остальным пациентам ТКМ не была показана ввиду отсутствия рецидива. Общая пятилетняя выживаемость среди пациентов с ауто-ТГСК – 90%, без трансплантации – 63,9%; различие статистически недостоверно (p=0,13), что подчеркивает спорный вопрос о проведении ауто-ТГСК в качестве консолидации у пациентов с ДВККЛ.

Выводы. Ауто-ТГСК остается весьма спорной стратегией консолидации после первой линии терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом, достигших полного ответа, особенно при высоком IPI. Первичные данные указывают на ее возможное преимущество в отношении выживаемости, что требует подтверждения в исследованиях с расширенной выборкой и проспективным дизайном. Однако важно подчеркнуть, что в регионах с ограниченным доступом к инновационным подходам – таким как CAR-T клеточная терапия и биспецифические антитела – аутологичная трансплантация остается доступной и эффективной терапевтической опцией для продления ремиссии и улучшения долгосрочных результатов.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

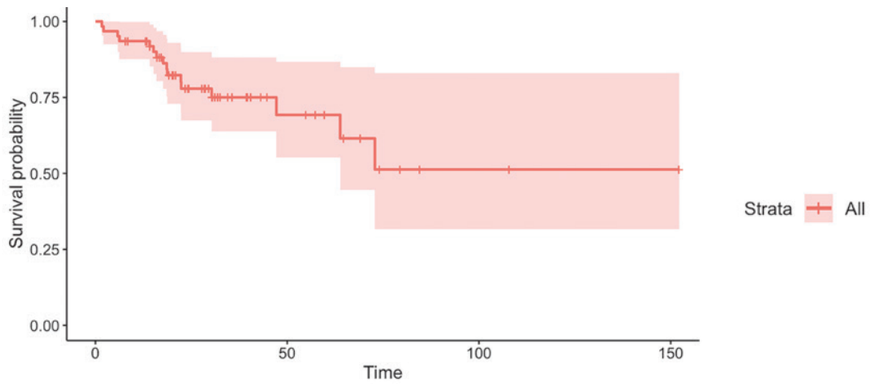


Рисунок 1. Общая выживаемость, ОВ с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК.

J72 Показатели тропных гормонов аденогипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина

Даниил А. Джавадов[1], Елена М. Францянц[2], Юлия Ю. Козель[3], Валерия А. Бандовкина[4], Сергей Н. Димитриади[5], Виктория В. Дмитриева[6], Вера А. Коваленко[7], Карапет С. Асланян[8]

[1.] ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [2-7.] ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; 8. ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Джавадов Даниил Арифович, адрес электронной почты: dda.onco@yandex.ru

Введение. Согласно данным, полученным в рамках исследования проекта CCSS, наиболее частыми отдаленными осложнениями у пациентов, перенесших ЛХ, были эндокринопатии, кардиопатии и вторичные злокачественные новообразования. Практически в 50% случаев у взрослых, перенесших злокачественное заболевание и лечение в детстве, диагностировалась эндокринопатия.

Материалы и методы. В основную группу были включены дети (n=40) с ЛХ в возрасте от 11 до 17 лет (медиана – 13,65 года); среди них 22 (55 %) мальчика и 18 (45 %) девочек. Набор пациентов проводился в период с 2023 по 2025 год. Лечение осуществлялось в отделении детской онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО «ОДКБ». Всем пациентам было проведено два индукционных курса по схеме OEPA и 4 консолидационных курса по схеме COPDAC. После завершения химиотерапии у всех пациентов была достигнута полная метаболическая ремиссия. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. У детей основной группы определяли уровни СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ и пролактина до начала химиотерапии и после ее окончания с использованием стандартных методов РИА и ИФА. В качестве нормы использовались средние уровни гормонов, полученные в контрольной группе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. До начала химиотерапии у мальчиков основной группы выявлено снижение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ и уровня СТГ по сравнению с нормой соответственно в 1,5 раза ($p < 0,05$), 1,4 раза ($p < 0,05$) и 3,6 раза. При этом отмечалось повышение уровня пролактина в 1,8 раза. Уровни ФСГ, АКТГ и ТТГ оставались в пределах нормы. У девочек с ЛХ до начала терапии средние уровни СТГ и АКТГ были снижены по сравнению с контрольной группой в 1,6 и 3,1 раза, соответственно. В то же время выявлено повышение уровней ЛГ, ФСГ и соотношения ЛГ/ФСГ – в 1,8; 1,4 ($p < 0,05$) и 1,3 ($p < 0,05$) раза, соответственно. Уровни пролактина и ТТГ не отличались от нормы.

После завершения химиотерапии у 50% мальчиков отмечалось значительное повышение уровня ФСГ – в 9,6 раза по сравнению с нормой и в 10,2 раза по сравнению с исходным уровнем, на фоне резкого снижения соотношения ЛГ/ФСГ по сравнению с нормой – в 10,8 раза. У всех мальчиков уровень СТГ увеличился в 3 раза по сравнению с исходным значением, однако оставался ниже нормы в 1,2 раза ($p > 0,05$). Ранее нормальный уровень ТТГ снизился и оказался ниже контрольных значений в 1,8 раза. У девочек после лечения уровень ЛГ снизился в 2,8 раза по сравнению с исходным значением и оказался ниже нормы в 1,5 раза. Уровень ФСГ, напротив, был выше нормы в 1,6 раза. Соотношение ЛГ/ФСГ уменьшилось более чем в 2 раза. Также было зафиксировано повышение уровня пролактина в 1,7 раза, снижение уровня СТГ в 7,8 раза по сравнению с нормой и резкое повышение АКТГ – в 6,7 раза по сравнению с исходным уровнем и в 2,1 раза по сравнению с нормой.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений гормональной регуляции в системе гипофиза у подростков с ЛХ уже на этапе постановки диагноза. Проведенная химиотерапия значительно усугубляет дисфункцию аденогипофиза.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, аденогипофиз.

J73 Показатели половых гормонов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после лечения

Даниил А. Джавадов[1], Юлия Ю. Козель[2], Сергей Н. Димитриади[3], Елена М. Францянц[4], Валерия А. Бандовкина[5], Карапет С. Асланян[6], Мария В. Старжецкая[7], Вера А. Коваленко[8], Виктория В. Дмитриева[9]

[1.] ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [2-5. 7-9.] ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; 6. ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Джавадов Даниил Арифович, адрес электронной почты: dda.onco@yandex.ru

Введение. Половые гормоны и гормон роста являются ключевыми факторами, определяющими нормальное физиологическое развитие в подростковом возрасте. В настоящее время все большее внимание уделяется репродуктивным проблемам, с которыми сталкиваются пациенты, перенесшие онкологические заболевания в детском возрасте. Появилась новая междисциплинарная область – онкофертильность, объединяющая онкологию и репродуктивную медицину, которая изучает методы сохранения репродуктивного потенциала, включая криоконсервацию ткани яичников и сперматозоидов до начала цитотоксической терапии. В связи с этим нами было проведено исследование уровней половых гормонов и их рецепторов в крови подростков с лимфомой Ходжкина до и после противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены дети (n=40) пубертатного возраста, обоего пола (55 % (n=22) – мальчики и 45 % (n=18) – девочки) с ЛХ, получавшие лечение по протоколу EuroNet-PHL. До и после химиотерапевтического лечения определяли уровень половых гормонов: Е1, Е2, Е3, ТСТ (общ., св.), Р4, ССГ, REα, REβ, RA при помощи стандартных наборов ИФА и РИА. В качестве нормы использовали средние показатели, полученные из крови условно здоровых детей (n=40) пубертатного возраста в равном половом соотношении. Родителями или законными представителями было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.

Результаты. У мальчиков до лечения отмечалось снижение уровней эстрогенов: в 1,9 раза для Е1 и в 2,7 раза для Е2. ТСТ общ. у половины мальчиков был выше нормы в 1,9 раза, тогда как у другой половины – резко снижен в 42 раза. ТСТ св. и RA были снижены по отношению к норме в 1,4 и 4,7 раза соответственно. Уровень ССГ был выше нормы в 2,4 раза. У девочек до лечения было выявлено снижение уровней эстрогенов: в 2,3 раза для Е1 и в 1,4 раза для Е2. При этом уровень Е3 был значительно выше нормы в 28 раз на фоне низких уровней ТСТ и RA. После лечения ТСТ общ. у части мальчиков оставался повышенным в 1,7 раза, у другой части – сниженным, но уже в 4,1 раза. У всех мальчиков уровни ТСТ св. и RA оставались ниже нормы в 1,3 и 1,5 раза соответственно. У девочек после лечения наблюдалось выраженное нарушение эстрогенового профиля: уровень Е1 был ниже нормы в 8 раз на фоне повышенного уровня Е3 в 7,2 раза. При этом уровень REα был ниже нормы в 7,7 раза. Уровни ТСТ и RA продолжали оставаться ниже нормы, но также снизился уровень ССГ.

Выводы. Таким образом, мы считаем, что проведение процедуры забора и консервации ткани яичников и яичек у девочек и мальчиков пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до начала лечения может быть ограничено из-за выраженных нарушений гормонального метаболизма. Тем не менее, учитывая важность сохранения репродуктивного потенциала, необходимо максимально использовать все доступные методы и возможности для сохранения фертильности у этих пациентов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, андрогены, эстрогены.

J74 Уровни гормонов надпочечников у подростков с лимфомой Ходжкина до и после лечения

Даниил А. Джавадов[1], Валерия А. Бандовкина[2], Сергей Н. Димитриади[3], Юлия Ю. Козель[4], Елена М. Франциянц[5], Виктория В. Дмитриева[6], Лариса Ю. Шашкина[7], Карапет С. Асланян[8]

[1.] ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [2-7.] ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; 8. ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Джавадов Даниил Арифович, адрес электронной почты: dda.onco@yandex.ru

Введение. Центральным звеном в регуляции стресс-реакции выступает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН), обеспечивающая поддержание гомеостаза за счет координации энергетического обмена, сердечно-сосудистого тонуса и иммунного ответа. Основными эффекторными гормонами коры надпочечников в ответ на стресс являются кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-S), обладающие антагонистическими действиями. Изменения их соотношения отражают состояние нейроэндокринной регуляции и могут служить чувствительными биомаркерами стрессорной нагрузки.

Материалы и методы. В исследование были включены дети (n=40) пубертатного возраста (медиана 13,65 лет, диапазон от 11 до 17 лет), обоих полов (55% (n=22) мальчики и 45% (n=18) девочки) с диагнозом лимфомы Ходжкина (ЛХ). Стадирование заболевания было следующим: стадия II – 18 (45%), стадия III – 8 (20%), стадия IV – 14 (35%). Все пациенты получали системную ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (отделение детской онкологии № 1) и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО «ОДКБ» в период с 2023 по 2025 год. Согласно классификации ВОЗ от 2022 года, больных разделили следующим образом: нодулярный склероз – 55% (n=22), смешанно-клеточный вариант – 20% (n=8), лимфоидное преобладание – 12,5% (n=5), лимфоидное истощение – 12,5% (n=5). Все пациенты получили 2 курса по схеме OEPA и 4 курса по схеме COPDAC. У всех пациентов была достигнута полная метаболическая ремиссия, по данным ПЭТ-КТ с 18F. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Уровни кортизола и ДГЭА-S определялись до начала химиотерапии и после ее окончания, с использованием стандартных методов РИА и ИФА. В качестве нормы использовались средние уровни гормонов, полученные в контрольной группе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. У мальчиков с ЛХ до лечения уровни АКТГ, кортизола и ДГЭА в крови, а также их соотношения не отличались от показателей нормы. После лечения концентрация АКТГ у всех мальчиков повысилась в 2 раза, превысив норму. При этом у 75% пациентов уровень кортизола оставался в пределах нормы, а у 25% снизился в 3,9 раза. У всех мальчиков отмечалось снижение уровня ДГЭА-S в 2,5 раза при повышении соотношения кортизол/ДГЭА в 1,8 раза.

У девочек с ЛХ до лечения на фоне сниженного в 3,1 раза АКТГ уровень кортизола не отличался от показателей нормы. Содержание ДГЭА-S было в норме только у 33% пациенток, тогда как у 67% оно снизилось в 4,2 раза. Соотношение кортизол/ДГЭА у 67% девочек не отличалось от нормы, а у 33% было повышено в 5,4 раза. После лечения у девочек с ЛХ содержание АКТГ в крови превышало показатели до лечения в 6,7 раза и значения нормы в 2,1 раза. Уровень кортизола у 50% пациенток превышал норму в 1,5 раза, а у остальных 50% был ниже нормы в 6,7 раза. Содержание ДГЭА-S в крови у 75% девочек было снижено в 4 раза, и только у 25% оставалось нормальным. После лечения соотношение кортизол/ДГЭА у всех пациенток не отличалось от контрольных значений.

Выводы. Таким образом, до начала химиотерапии у части пациентов с ЛХ уже отмечались признаки дисрегуляции ГГН-оси. После завершения противоопухолевого лечения, включавшего применение глюкокортикостероидов, у большинства подростков выявлены признаки нарушения ГГН-оси.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, кортизол, надпочечники.

J75 Роль индекса системного иммунного воспаления в дифференциальной диагностике лимфомы Ходжкина, реактивной лимфаденопатии и острого инфекционного мононуклеоза у подростков

Даниил А. Джавадов[1], Сергей Н. Димитриади[2], Юлия Ю. Козель[3], Елена М. Франциянц[4], Валерия А. Бандовкина[5], Елена Е. Пак[6], Карапет С. Асланян[7], Виктория В. Дмитриева[8], Лариса Ю. Шашкина[9]

[1.] ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [2-6.8.9.] ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; 7. ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Джавадов Даниил Арифович, адрес электронной почты: dda.onco@yandex.ru

Введение. Дифференциальная диагностика ЛАП, особенно между лимфомой Ходжкина (ЛХ), реактивной лимфаденопатией (ЛАП) и острым инфекционным мононуклеозом (ОИМ), представляет значительную клиническую проблему из-за схожести клинических проявлений. Индекс системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation index, SII) может служить важным маркером для уточнения этиологии ЛАП и оценки воспалительных и иммунных процессов у пациентов.

Материалы и методы. Пациенты были распределены на 3 основные группы. 1-я группа включала подростков (n=40) обоих полов (50 % (n=20) – мальчики, 50 % (n=20) – девочки) с ЛХ, медиана возраста составила 13,65 года (от 11 до 17 лет), получавших лечение в период с 2020 по 2024 год в отделении детской онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО «ОДКБ». 2-я группа включала подростков (n=40), медиана возраста составила 13,4 года (от 11 до 17 лет), в равном половом соотношении с ОИМ, получавших лечение в период с 2024 по 2025 год в инфекционном отделении №6 ГБУ РО «ЦГБ им. Н. А. Семашко». 3-я группа включала подростков (n=40), медиана возраста – 13,7 года (от 11 до 17 лет), в равном половом соотношении с реактивой ЛАП. Контрольная группа включала подростков (n=40), медиана возраста – 15,25 года (от 11 до 17 лет), в равном половом соотношении, без признаков острой или хронической патологии, данные которых были использованы в качестве референсных значений нормы. У всех пациентов, а также у родителей или законных представителей несовершеннолетних, предварительно было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем детям производилась оценка общего анализа крови до начала терапии с последующим расчетом индекса SII. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. У подростков с ОИМ отмечено повышение среднего уровня лейкоцитов по сравнению с нормой – в 2 раза у мальчиков и в 2,3 раза у девочек, что обусловлено выраженным увеличением количества лимфоцитов

в 3-3,6 раза. Одновременно выявлено снижение среднего количества тромбоцитов примерно в 1,5 раза относительно нормы. У пациентов с ЛХ, напротив, зарегистрировано увеличение среднего числа лейкоцитов по сравнению с нормой – в 1,5 раза (p<0,05) у мальчиков и в 1,7 раза (p<0,05) у девочек, преимущественно за счет повышения количества нейтрофилов в 2,1-2,4 раза, при этом количество тромбоцитов также было увеличено в 1,4 раза (p<0,05). У подростков с реактивной ЛАП достоверных отклонений от нормы не выявлено. Значения SII у подростков с ОИМ были ниже по сравнению с нормой – в 4,5 раза у мальчиков и в 4 раза у девочек, по сравнению с ЛХ – в 30,4 раза у мальчиков и в 26,6 раза у девочек, по сравнению с реактивной ЛАП – в 3,4 раза у мальчиков и в 3,6 раза у девочек. У пациентов с ЛХ уровень SII превышал норму в 6,7 раза у мальчиков и в 6,5 раза у девочек. В группе с реактивной ЛАП значения SII находились в пределах нормы.

Выводы. Таким образом, расчет индекса SII на основе показателей общего анализа крови может рассматриваться как вспомогательный, доступный и неинвазивный метод, позволяющий дифференцировать лимфаденопатии при ОИМ, ЛХ и реактивной ЛАП и своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в дополнительных методах диагностики.

Ключевые слова: индекс системного иммунного воспаления.

J76 Показатели гормонов щитовидной железы у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии

Даниил А. Джавадов[1], Юлия Ю. Козель[2], Елена М. Франциянц[3], Сергей Н. Димитриади[4], Валерия А. Бандовкина[5], Виктория В. Дмитриева[6], Карапет С. Асланян[7]

[1.] ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [2-6.] ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; [7.] ГБУ РО ОДКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Джавадов Даниил Арифович, адрес электронной почты: dda.onco@yandex.ru

Введение. Функциональное состояние щитовидной железы оценивается по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) как основному скрининговому показателю. Однако синдром эутиреоидной патологии, часто встречающийся у тяжелых соматических пациентов, характеризуется нарушением регуляции тиреоидных гормонов без явной патологии самой щитовидной железы. В условиях онкологического стресса, включая злокачественные новообразования, возможна дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, не сопровождающаяся изменением уровня ТТГ.

Материалы и методы. В исследование были включены дети (n=40) пубертатного возраста (медиана составила 13,65 лет, диапазон: от 11 до 17 лет) обоих полов (55 % (n=22) – мальчики и 45 % (n=18) – девочки) с диагнозом лимфома Ходжкина (ЛХ). Стадирование заболевания было следующим: стадия II – 18 (45 %), стадия III – 8 (20 %), стадия IV – 14 (35 %). Все пациенты получали системную ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в отделении детской онкологии № 1 и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО «ОДКБ» в период с 2023 по 2025 год. Согласно данным 5-го издания классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани ВОЗ от 2022 года, больных ЛХ разделили следующим образом: нодулярный склероз – 55 % (n=22), смешанно-клеточный вариант – 20 % (n=8), лимфоидное преобладание – 12,5 % (n=5), лимфоидное истощение – 12,5 % (n=5). По группам риска, отражающим объем поражения и прогноз заболевания, больных разделили следующим образом: терапевтическая группа 2 (treatment group 2, TG-2) – n=12, терапевтическая группа 3 (TG-3) – n=28. Терапия проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по лечению ЛХ у детей (EuroNet-PHL). Все пациенты получили 2 индукционных курса по схеме OEPA и 4 консолидационных курса по схеме COPDAC. После завершения химиотерапии у всех пациентов была достигнута полная метаболическая ремиссия, по данным ПЭТ-КТ с 18F. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. До начала химиотерапии и после ее окончания, с использованием стандартных методов РИА и и ИФА, определяли уровни ТРГ, ТТГ, свободных и общих Т3 и Т4. В качестве нормы использовались средние уровни гормонов, полученные в контрольной группе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. До начала лечения у детей с ЛХ обоих полов не выявлялось отклонений от нормы по уровням ТТГ, общего Т4, свободного Т4 и общего Т3. Однако у девочек фиксировалось снижение соотношения Т3/Т4 в 1,6 раза по сравнению с контрольными значениями (p < 0,05). У мальчиков на данном этапе отмечалось снижение концентрации ТРГ в 1,6 раза по отношению к норме (p < 0,05).

После всех курсов химиотерапии у мальчиков наблюдалось снижение уровней общего Т4, свободного Т4 и ТТГ – в 1,4 раза (p < 0,05), 1,7 раза (p < 0,05) и 1,7 раза (p < 0,05), соответственно, по сравнению с нормой. У девочек после лечения сохранялось снижение соотношения Т3/Т4 в 1,4 раза (p < 0,05) на фоне пониженного уровня ТРГ, который был ниже нормы в 2,2 раза (p < 0,05).

Выводы. Таким образом, даже при отсутствии отклонений уровня ТТГ у детей пубертатного возраста с ЛХ до начала лечения могут отмечаться признаки эутиреоидной дисфункции, проявляющейся изменениями уровней регуляторных пептидов и соотношений тиреоидных гормонов. Проведенная химиотерапия, несмотря на достигнутый клинико-метаболический эффект, способствовала усугублению выявленных нарушений, формируя картину центрального гипотиреоза.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, тироксин, трийодтиронин.

J77 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении лимфом: эффективность, вызовы и перспективы в Узбекистане

Махмудхужа М. Ахмадхужаев, Камолиддин А. Олимжонов

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Ахмадхужаев Махмудхужа Муродхужаевич, адрес электронной почты: mister.m1997@mail.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является стандартом лечения рецидивирующих или рефрактерных агрессивных лимфом, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома Бёркитта, мантийноклеточная лимфома, лимфома Ходжкина и лимфобластная лимфома. Процедура включает забор стволовых клеток пациента, высокодозную химиотерапию и реинфузию клеток для восстановления функции костного мозга. В Узбекистане пациенты с лимфомами получают химиотерапию в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), а аутологичная ТГСК проводится в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии (РСНПМЦГ), единственном учреждении, специализирующемся на трансфузиологии и лечении онкогематологических заболеваний. РСНПМЦГ оснащен современным оборудованием и является базой для научных исследований и подготовки кадров. Несмотря на прогресс, внедрение ТГСК ограничено инфраструктурными и финансовыми барьерами. Настоящий тезис анализирует эффективность ТГСК, предшествующие линии химиотерапии, вызовы и перспективы на основе данных РСНПМЦГ, РСНПМЦОиР и международных исследований.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2024 год в РСНПМЦГ выполнено 13 процедур аутологичной ТГСК у пациентов с лимфомами. Характеристики когорты представлены в Таблице 1:

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Количество пациентов	13
Пол, n (%)	Мужчины: 10 (76,9%), Женщины: 3 (23,0%)
Медиана возраста (диапазон)	39 лет (18–61)
Диагноз, n (%)	ДКВКЛ: 6 (46,1%), Лимфома Бёркитта: 1 (7,7%), Мантийноклеточная лимфома: 2 (15,4%), Лимфома Ходжкина: 2 (15,4%), Лимфобластная лимфома: 2 (15,4%)
Статус заболевания, n (%)	CR1: 2 (15,4%), CR2+: 11 (84,6%)
Режим кондиционирования	BEAM: 13 (100%)
Тип трансплантации	Аутологичная ТГСК: 13 (100%)
Медиана количества стволовых клеток (диапазон)	4,41×10⁶/кг (1,84–7,6)

Все пациенты получали режим кондиционирования BEAM (кармустин 300 мг/м², этопозид 200 мг/м², цитарабин 200 мг/м² дважды в день, мелфалан 140 мг/м²) в РСНПМЦГ. Эффективность оценивалась на основе 5-летней общей выживаемости (OS), выживаемости без прогрессирования (PFS) и мета-анализа (Ahmed et al., 2025).

Предшествующие линии химиотерапии. Пациенты с лимфомами получали химиотерапию в РСНПМЦОиР под наблюдением онкологов и гематологов. Линии терапии зависели от типа лимфомы и стадии заболевания (классификация Ann Arbor). Для ДКВКЛ (6 пациентов, 46,1%) первой линией был R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). При рецидиве или рефрактерности (5 пациентов) применялись спасательные режимы: R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин) или R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Для лимфомы Ходжкина (2 пациента) первой линией был ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), с последующим DHAP при рецидиве. Пациенты с мантийноклеточной лимфомой (2) получали R-CHOP или R-B (ритуксимаб, бендамустин), а при рефрактерности – режимы с ибрутинибом. Для лимфобластной лимфомы (2) использовались протоколы гипер-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон). Все пациенты, прошедшие ТГСК, имели не менее одной линии предшествующей терапии, а 84,6% находились в CR2+.

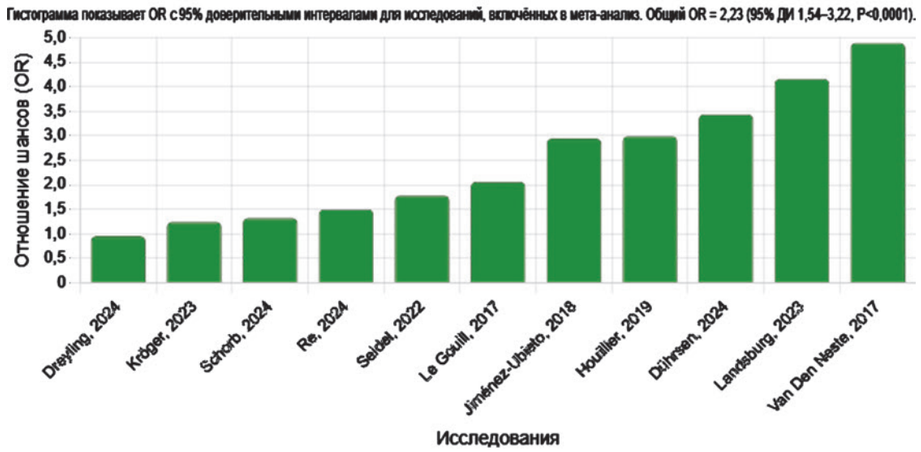


Рисунок 1. Эффективность аутологичной ТГСК в лечении лимфом (Ahmed et al., 2025).

Распределение диагнозов пациентов в РСНПМЦГ представлено на Рисунке 2:



Рисунок 2. Распределение диагнозов пациентов с аутологичной ТГСК в РСНПМГЦ (2016-2024).

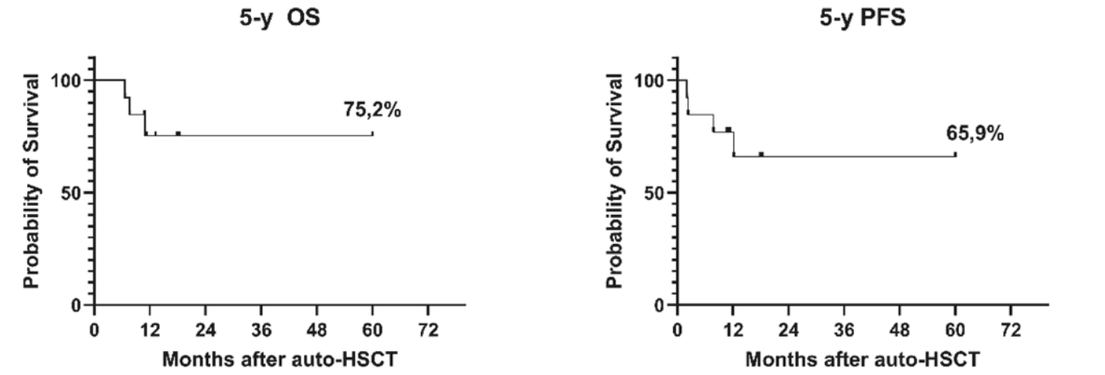


Рисунок 3. Результаты 5-летней общей выживаемости OS (75.2%) и беспрогрессивной выживаемости PFS (65.9%) в В РСНПМЦГ.

Результаты. Мета-анализ (Ahmed et al., 2025) показал эффективность аутологичной ТГСК с отношением шансов (OR) 2,23 (95% ДИ 1,54-3,22, P<0,0001).

Ключевые предикторы успеха: статус полной ремиссии (CR> non-CR) и низкий/промежуточный индекс IPI. Рецидивы остаются проблемой: частота рецидивов при Т-клеточной лимфобластной лимфоме достигла 30,7%. В РСНПМЦГ результаты 5-летней OS (75.2%) и PFS (65.9%) ограничены высокой химиорезистентностью и системными барьерами: недостаток палат с HEPA-фильтрами, ограниченное страховое покрытие, низкая осведомленность пациентов.

Аутологичная ТГСК, проводимая в РСНПМЦГ, подтверждает эффективность в лечении агрессивных лимфом, обеспечивая длительную ремиссию. Химиотерапия в РСНПМЦОиР (R-CHOP, ABVD, R-DHAP, R-ICE, гипер-CVAD) подготавливает пациентов к ТГСК, но высокая химиорезистентность, особенно при лимфоме Бёркитта, и инфраструктурные ограничения снижают результаты. Перспективные подходы включают комбинацию ТГСК с CAR Т-клеточной терапией (анти-CD19/CD22) и поддерживающей терапией анти-PD-1 антителами (тислелизумаб), демонстрирующие синергетический эффект (Luo et al., 2024). Международное сотрудничество, включая обучение специалистов в России, Турции и Индии, и инвестиции в инфраструктуру, такие как расширение РСНПМЦГ, необходимы для улучшения результатов.

Выводы. Аутологичная ТГСК в РСНПМЦГ остается эффективным методом лечения агрессивных лимфом, с предшествующей химиотерапией в РСНПМЦОиР (R-CHOP, ABVD, R-DHAP, R-ICE, гипер-CVAD). Интеграция иммунотерапии и международное сотрудничество позволят преодолеть барьеры и улучшить клинические исходы.

Ключевые слова: НХЛ, лимфома Ходжкина, аутоТГСК.

J78 Заболеваемость лимфомой Ходжкина детского населения Калининградской области

Жанна Л. Малахова, Людмила А. Перминова, Надежда О. Крюкова

ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Российская Федерация

Контактные данные: Малахова Жанна Леонидовна, адрес электронной почты: me-to-you1@yandex.ru

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) – высокозлокачественное онкологическое заболевание лимфоидной ткани, которое относительно редко встречается среди детей (по данным международных регистров, частота составляет 0,7-3,0 на 100 000 детского населения в год). В структуре злокачественных новообразований у детей до 14 лет на долю ЛХ приходится в среднем 5%, у подростков – 16% всех онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости ЛХ среди детского населения Калининградской области проведен на основании данных популяционного ракового ре-

гистра региона и статистической формы № 7 «Сведения о впервые выявленных злокачественных новообразований». Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты. В течение 30 лет (с 1992 по 2022 год) в Балтийском регионе средний ежегодный показатель первичной диагностики злокачественных новообразований у детей в возрасте от 0 до 17 лет составил 18,2 случая в год (максимальное число вновь диагностированных случаев было задокументировано в 1993 – 31 случай, 1996 – 27, 1998 – 29, 2002 – 27, 2018 – 39). С 1992 по 2022 год ЛХ была зарегистрирована в 658 случаях, из них 104 пациента (15,8%) были в возрасте до 19 лет. С 1992 по 2006 год диагноз ЛХ был поставлен 5 детям в возрасте до 4 лет (все мальчики), с 2006 года данная патология регистрировалась только у детей старше 5 лет. За указанный период выявлено 7 случаев в возрастной группе 5-9 лет (девочки – 2 (28,6%), мальчики – 5 (71,4%)) 10-14 лет – 28 (девочки – 15 (53,5%), мальчики – 13 (46,5%)), 15-19 лет – 65 случаев (девочек – 38 (58,5%), мальчиков – 27 (41,5%)). Средняя долгосрочная заболеваемость составила 1,5 на 100 000 детей.

Выводы. Средняя многолетняя заболеваемость ЛХ за период с 1992 года по 2023 год составила 1,5 на 100 000 детского населения. Максимальный уровень заболеваемости был зафиксирован в 2014 году (3,3 на 100 000 детей) и в 2020 году (3,5 на 100 000 детей).

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина.

J79 Аутоиммунный панкреатит после терапии ниволумабом у пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: клинический случай

Ренат Ш. Бадаев, Екатерина Ю. Гришина, Екатерина А. Каримова, Вадим И. Кондратьев, Виталий Н. Якимец, Александра А. Зинчук, Сабина А. Кардовская, Долгор Э. Чимитдоржиева, Леонид О. Хорджасов, Дмитрий С. Поляков, Екатерина Н. Зотина, Евгения И. Желнова, Елена Н. Мисюрина

ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бадаев Ренат Шамилевич, алрес электронной почты: lint27@rambler.ru

Введение. Применение ниволумаба, ингибитора контрольных точек (ИКТ) PD-1, ассоциировано с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ), встречающихся с частотой до 70% [1]. Аутоиммунный панкреатит является редким, но потенциально серьезным ИОНЯ. По данным Michot и соавторов, частота иммуноопосредованного повышения липазы достигает 2,3% и только у 14% из этих пациентов диагностируется панкреатит [2]. Нами представлен случай аутоимунного панкреатита у пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) после терапии ниволумабом.

Материалы и методы. В мае 2023 года у пациента 40 лет была диагностирована ДВКЛ-double hit с поражением лимфоузлов по обе стороны диафрагмы и массивного конгломерата в корне брыжейки, распространяющийся вдоль стенок восходящей и нисходящей частей двенадцатиперстной кишки, что проявлялось симптомами тошноты и боли в эпигастрии. Проводилась индукция по схеме LBM-04 с достижением частичного ответа. В октябре 2023 года проводилась терапия по схеме ибрутиниб+венетоклакс и далее в ноябре 2023 года в Китае была выполнена CAR-T терапия. В январе 2024 года по результатам ПЭТ-КТ была диагностирована ремиссия заболевания, при этом ранее описанный очаг сохранялся размерами до 3,5x2,0 см. Далее наблюдалось снижение активности CAR-T лимфоцитов, в связи с этим проводилась терапия интелейкином-2 и 3 курса Ниволумаба с июнь по август 2024 года.

Результаты. Через 3 месяца после последней инфузии ниволумаба у пациента появились боли в эпигастрии, тошнота. По ПЭТ-КТ было обнаружено увеличение размеров поджелудочной железы (головка 31 мм, тело 21 мм, хвост 26 мм) с активным диффузным накоплением РФП паренхимой на уровне SUVmax=7,72, с рапространением инфильтрации на стенки петли 12-перстной кишки. При этом резидуальный очаг сохранялся без динамики размером и накопления РФП 25x15мм SUVmax=8,54. Лабораторные исследования выявили значительное повышение уровня липазы в сыворотке крови до 421 Ед/л, при этом уровень амилазы был в норме.

Учитывая поражение данной области в дебюте лимфомой, у пациента был заподозрен рецидив заболевания. Биопсии 12-перстной кишки показала картину дуоденита без признаков поражения лимфомой. Другие причины панкреатита, такие как билиарная обструкция, гипертриглицеридемия, употребление алкоголя и вирусные инфекции, были исключены. Учитывая анамнез терапии ниволумабом и исключение других этиологических факторов, был установлен диагноз иммуноопосредованного панкреатита.

Лечение и исход: пациенту была немедленно начата терапия спазмолитическими препаратами, инфузионная терапия и рекомендовано соблюдение диеты. Глюкокортикостероиды не назначались. На фоне лечения наблюдалось быстрое клиническое улучшение и снижение уровня липазы до 198 Ед/л, после чего пациент был выписан из отделения.

Через четыре недели была выполнена контрольная ПЭТ-КТ, по результатам которой отмечалось нормализация размеров поджелудочной железы со снижением уровня метаболической активности в теле и хвосте до SUVmax=4,72, в головке до SUVmax=6,1. Терапия ниволумабом была окончательно прекращена.

Выводы. Данный клинический случай подчеркивает важность распознавания и адекватного лечения аутоиммунного панкреатита как редкого, но жизнеугрожающего осложнения терапии ниволумабом.

Ключевые слова: ниволумаб, панкреатит, ингибитор PD-1.

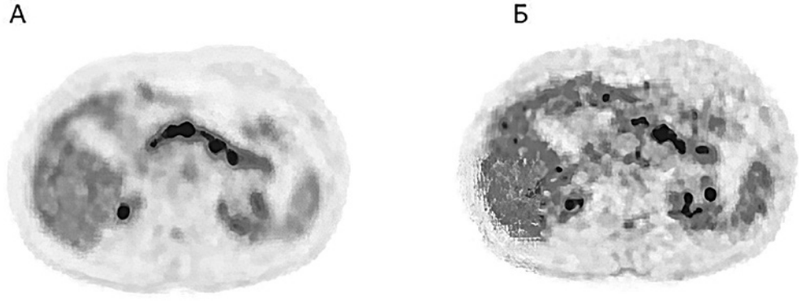


Рисунок 2. Результаты ПЭТ-КТ до (А) и после лечения (Б).

J80 Опыт применения моноклонального тела LEF-1 в диагностике неходжкинских лимфом

Наталья Н. Заманова

Азербайджанский Национальный центр гематологии и трансфузиологии

Контактные данные: Заманова Наталья Нейматовна, адрес электронной почты: natazama@rambler.ru

Введение. Моноклональное тело LEF-1, направленное против белка LEF-1 (лимфоидный, усиливающий связывание фактор), вошло в практику патогистологических лабораторий недавно, но получило широкое распространение. Белок LEF-1 относится к группе транскрипционных белков, из группы сигнальных путей WNT/beta-catenin. В результате сложного взаимодействия многих компонентов, в том числе белка LEF-1|TCR и бета-катенина, клетка получает сигналы о включении «генов-мишеней». Эти сигнальные пути играют важную роль во многих процессах эмбриогенеза, в дифференциации и созревания клеток различных тканей. LEF-1 широко используется в диагностике различных онкологических заболеваний. LEF-1 участвует в гемопоэзе, поддерживая самообновление стволовых гемопоэтических клеток, а также дифференциации и созревания гемопоэтических клеток, в том числе В и Т-лимфоцитов. Он выявляется в ранних предшественниках лимфоцитов – пре-В и пре-Т лимфоцитах. При отсутствии гена LEF-1 наблюдались снижение пролиферации, дифференциации клеток и увеличенный уровень апоптоза ранних В-лимфоцитов. Уровень LEF-1 в пре-Т и пре-В лимфоцитах высок, но в норме по мере созревания уровень LEF-1 снижается. Однако было показано, что уровень LEF-1 у больных неходжкинскими лимфомами значительно повышен по сравнению с нормальными зрелыми лимфоцитами. Также было показано, что высокий уровень LEF-1 свойственен не всем неходжкинским лимфомам, а именно ХЛЛ, причем исследование экспрессии генов демонстрирует сверхэкспрессию LEF-1. ХЛЛ – LEF-1 в лимфоцитах больных ХЛЛ был повышен в 3000 раз по сравнению с нормальными лимфоцитами.

Материалы и методы. Использовались биоптаты подвздошной кости. Фиксация, декальцинация проводились рутинными методами с Гематоксилином, Гимза и гистохимические (окрашивание ретикулиновой стромы по Гомори) исследования, а также иммунногистохимические исследования с применением моноклональных антител LEF-1, CD20, CD5, CD3, Циклин Д1, BCL-2.

Результаты. На основании предварительных исследований больные были разделены на 3 группы – ХЛЛ (14 человек), лимфома маргинальной зоны (19 человек) и волосатоклеточный лейкоз (3 человека). В группе ХЛЛ LEF-1 был положителен у всех 100% больных. В группе ВКЛ LEF-1 был негативен во всех случаях. В группе ЛМЗ только 1 больной демонстрировал резко положительный LEF-1. Иммуногистохимически этот случай полностью соответствовал ЛМЗ – CD20 и BCL2 были положительны, CD5, CD23, Циклин Д1 – негативны. Интересно отметить, что у этого больного клиническая картина была похожую на ХЛЛ – при поступлении количество лейкоцитов составляло 145 т., из них лимфоциты составляли 95%. Морфологически картина трепанобиоптата тоже больше напоминала ХЛЛ – гиперплазия костного мозга и тотальная инфильтрация лимфоцитами, хотя для ЛМЗ более характерна внутрисинусоидальная и очаговая инфильтрация.

Выводы. Таким образом, в группе неходжкинских лимфом (неХЛЛ) положительная реакция на LEF-1 наблюдалась менее чем в 5% случаев, что делает применение LEF-1 полезным для повседневной практики. LEF1 полезным маркер для дифференциальной диагностики ХЛЛ в сложных случаях.

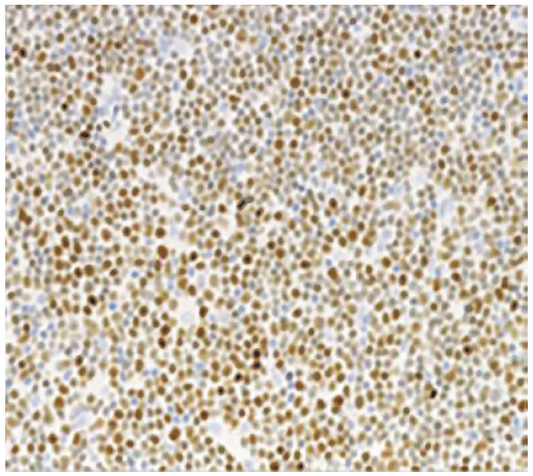


Рисунок 1. **LEF-1.**

Ключевые слова: LEF-1, ХЛЛ.

J81 Выживаемость при хроническом лимфолейкозе

Мария В. Марковцева[1], Екатерина Н. Згуральская[2]

[1.] Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Российская Федерация; [2.] Ульяновский государственный технический университет, Ульяновск, Российская Федерация

Контактные данные: Марковцева Мария Владимировна, адрес электронной почты: mmark7@yandex.ru

Введение. Наиболее высокая распространенность хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов европейской популяции наблюдается в пожилом и старческом возрасте. Вопрос выживаемости в этой категории пациентов приобретает особую актуальность. Ранее была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент постановки диагноза.

Материалы и методы. Проанализированы данные 207 пациентов (98 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет с ХЛЛ A-C по Binet и известной общей выживаемостью. Ежегодно с 1 по 5 год течения заболевания учитывали максимальное значение СКФ пациентов по формуле CKD-EPI. Данные обрабатывались методом интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации.

Результаты. При значении СКФ более 76 мл/мин/1,73 м^2 в течение первого года заболевания, более 75 мл/мин/1,73 м^2 в течение второго года заболевания, более 70 мл/мин/1,73 м^2 в течение третьего года заболевания, более 68 мл/мин/1,73 м^2 в течение четвертого и пятого годов заболевания пациент преодолеет расчетные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчетной медианы выживаемости по Binet.

Выводы. Получено, что значение СКФ у пациентов ХЛЛ планомерно снижается с течением заболевания, однако значение этого параметра в динамике заболевания можно рассматривать в качестве значимого фактора прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ. По результатам исследования получен патент на изобретение RU 2821774 C1.

Ключевые слова: ХЛЛ, выживаемость, СКФ.

J82 Роль индекса лейкоцитарного соотношения в комплексной дифференциальной диагностике лимфомы Ходжкина, реактивной лимфаденопатии и острого инфекционного мононуклеоза у детей пубертатного возраста

Вера А. Коваленко, Даниил А. Джавадов, Юлия Ю. Козель, Елена М. Франциянц, Виктория В. Дмитриева, Валерия А. Бандовкина, Лариса Ю. Шашкина, Ольга П. Поповян

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактные данные: Коваленко Вера Алексеевна, адрес электронной почты: kva_18@mail.ru

Введение. Лимфаденопатия (ЛАП) – распространенное патологическое состояние, проявляющееся увеличением одного или нескольких лимфатических узлов. Это состояние может быть следствием как специфических причин, так и неспецифических факторов. Полиэтиологический характер лимфаденопатии обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики у подростков.

Материалы и методы. В исследование были включены 160 детей пубертатного возраста (11-17 лет), которые были распределены по группам: 1-я группа включала детей (n=40) пубертатного возраста, медиана – 13,65 года (от 11 до 17 лет), обоих полов (50 % (n=20) – мальчики, 50 % (n=20) – девочки) с ЛХ. 2-я группа включала детей (n=40) пубертатного возраста, медиана возраста – 13,4 года (от 11 до 17 лет), в равном половом соотношении, с диагнозом ОИМ. 3-я группа включала детей (n=40) пубертатного возраста, медиана возраста – 13,7 года (от 11 до 17 лет), в равном половом соотношении, с реактивной ЛАП. Контрольная группа – 40 детей, сопоставимых по возрасту и полу с основными группами. У всех пациентов, а также у родителей или законных представителей несовершеннолетних предварительно было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем детям проводилась оценка общего анализа крови до лечения с последующим расчетом индекса NLR. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. До лечения значения индекса NLR у детей пубертатного возраста с ЛХ превышали норму: у мальчиков – в 3,5 раза, у девочек – в 4 раза. В сравнении со значениями NLR у детей с острым инфекционным мононуклеозом данный индекс у пациентов с ЛХ был выше в 10,3 раза у мальчиков и в 12,9 раза у девочек. По отношению к значениям NLR у подростков с реактивной ЛАП данный показатель у пациентов с ЛХ был выше в 4,5 раза у мальчиков и в 4,9 раза у девочек. Средние значения индекса NLR у детей с ОИМ оказались ниже нормы: в 2,9 раза у мальчиков и в 3,2 раза у девочек. Средние значения индекса NLR у детей с реактивной ЛАП не имели статистически значимых различий по отношению к норме.

Выводы. Таким образом, индекс NLR может использоваться в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики ЛХ, реактивной ЛАП и ОИМ у детей пубертатного возраста.

Ключевые слова: индекс лейкоцитарного соотношения, лимфома.

J83 Клинический случай постановки диагноза и терапии плазмобластной лимфомы

Вероника О. Черняк[1], Анна В. Далидовская[2], Ольга В. Герасимович[3], Игорь А. Искров[4]

[1. 2. 3.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь; [4.] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Черняк Вероника Олеговна, адрес электронной почты: verocharniak@gmail.com

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) – редкий подтип В-клеточной лимфомы, классически ассоциируемый с ВИЧ. Диагностика включает гистологическое исследование с применением метода иммунофенотипирования (ИФТ) и зачастую затруднена ввиду пересечения критериев ПБЛ и множественной миеломы (ММ), лимфом с плазмобластной морфологией и пр.

Материалы и методы. Пациентка В., 67 лет, с диагнозом «экстрамедуллярная миелома», поступившая в марте 2025 года в ГОТКМ № 1 ГУ «МНПЦ ХТИГ» для выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Результаты. Диагноз «экстрамедуллярная миелома» выставлен летом 2024 года в онкогематологическом стационаре по месту жительства: ПЭТ-КТ (опухолевое поражение лимфоузлов (л/у) по обе стороны диафрагмы, мягких тканей передней брюшной стенки (ПБС)); гистологическое исследование ткани надключичного л/у (CD43+CD3-CD5-CD20-bcl2+bcl6-CD23-CD138+MUM1+TdT-CD2-CD4-CD8-MPO-CD56-; Ki67 50%); ОАК в норме, БАК (общий белок 60г/л, креатинин 83мкмоль/л); М-градиент не обнаружен; миелограмма (плазматические клетки 0.2%, лимфоциты 12.8%); ИФТ (данные за неоплазию из зрелых В и Т-клеток не определяются); ИФА ВИЧ отрицательный. По заключению консилиума выставлен диагноз «экстрамедуллярная миелома».

07-11.24 проведено 4 курса ХТ по схеме VRD. ПЭТ-КТ от 11.24 – положительная динамика: наддиафрагмальные л/у не определяются; поддиафрагмальные л/у – без метаболизма; утолщение мягких тканей ПБС, пупочной и лобковой областей уменьшилось до 0.4см, без метаболизма. 12.24 пациентка госпитализируется для мобилизационного курса, аферез ГСК не выполнен в связи с развитием ургентной хирургической патологии: герниотомия ущемленной грыжи спигелиевой линии. С 31.01.25 проведен курс HDCP и аферез ГСК. КТ 03.25: увеличения л/у в исследуемых областях не определяется. В течение пары суток после проведенного исследования пациентка отмечает появление мягкотканных образований на бедрах d до 6 см. 07.03.25 госпитализация в центр для ауто-ТГСК. 17.03.25 выполнена МСКТ, по результатам которой установлен рецидив: вовлечение в патологический процесс л/у выше и ниже диафрагмы, вовлечение мягких тканей ПБС, ягодицы и влагалища. Лабораторные исследования: БАК (общий белок 69.8г/л, креатинин 56.4 мкмоль/л, общий кальций 2.49ммоль/л, ЛДГ 241Е/л, b2-микроглобулин 2.143мг/л); М-градиент не определяется; ОАК в норме; миелограмма (плазматические клетки 1.33%, лимфоциты 16%), ИФТ (плазматические клетки без признаков клональности). 18.03.25 решением консилиума вынесено заключение о том, что в связи с отсутствием вовлечения КМ и критериев CRAB диагноз ММ не правомочен и требует пересмотра; 19.03.25 выполнена инцизионная биопсия мягкотканного образования бедра справа. В качестве противорецидивной терапии, учитывая темпы прогрессирования, не позволявшие дождаться результатов гистологии, назначен протокол PAD, проведено 2 курса. 23.04.25 получены результаты гистологического исследования: иммуноморфологическая картина соответствует ПБЛ, ИГХ: CD20-CD3-CD138+; Ki67 – 80%. МСКТ от 04.25: одиночный подкожный очаг по ПБС. С 14.05.25 проведен режим кондиционирования BEAM с последующей ауто-ТГСК. Для получения отдаленных результатов лечения требуется дальнейшее наблюдение и инструментальный мониторинг.

Выводы. Диагностика ПБЛ зачастую затруднена ввиду пересечения критериев с другими нозологиями, отсутствия 100% – корреляции с ВИЧ-инфекцией. В то же время редкость ПБЛ обусловливает отсутствие стандартизированных подходов к терапии, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: плазмобластная лимфома, миелома, ауто-ТГСК.

J84 Клинические случаи экстранодальных поражений при неходжкинских лимфомах

Шехла З. Мустафазаде[1], Улькер В. Абдуллаева[2], Лейла А. Оруджева[3], Гюнель А. Ализаде[4], Зари Т. Балашова[5], Октай М. Абдуллаев[6]

[1. 2. 4.] Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. Азиза Алиева, Баку, Азербайджан;
[1. 2. 3. 5. 6.] Национальный центр гематологии и трансфузиологии Азербайджана, Баку, Азербайджан

Контактные данные: Мустафазаде Шехла Захид, адрес электронной почты: Shhlmstfzd@gmail.com

Введение. При неходжкинских лимфомах могут наблюдаться как первичные, так и вторичные поражения желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречающимся пораженным экстранодальным органом является желудок. Поражение желудочно-кишечного тракта при неходжкинских лимфомах преимущественно наблюдается у мужчин в возрасте 50-60 лет. Клинические формы с преобладанием диспептических симптомов и синдрома мальабсорбци изначительно ухудшают качество жизни пациента. В статье представлены 2 клинических случая, соответствующих такому течению заболевания.

Материалы и методы. В представленной статье исследуются клинические, лабораторные, гистологические и иммуно-гистохимические показатели двух пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома».

Клиническое наблюдение I. Женщина, 1967 года рождения, в сентябре 2023 года обратилась с жалобами на лихорадку, понос (до 20 раз в день), кашель, похудение и слабость, продолжающиеся в течение месяца. В 2012 году пациентке был поставлен диагноз «лимфома маргинальной зоны». До 2019 года она получала 9 курсов по схеме CHOP и 6 курсов по схеме FC, после чего была достигнута клинико-гематологическая ремиссия, однако в дальнейшем наблюдались нерегулярные обращения.

При обследовании были выявлены геморрагии на конечностях, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, температура тела 37-38 °C. Показатели периферической крови: лейкоциты – 1.77×10^9/л, гемоглобин – 8.3 г/дл, тромбоциты – 156×10^9/л, CRP – 444.02 мг/дл, IgM – 16.8 г/л, общий белок – 5.4 г/л, альбумин – 2.9 г/дл. Коагулограмма: АЧТВ – 139.9 сек., факторы свертывания: FVII – 4.5%, FVIII – 0.8%, FIX – 0.4%, FXII – 5%. При трепанобиопсии костного мозга был подтвержден диагноз «лимфома маргинальной зоны» (МЗЛ). КТ показала утолщение стенок желудка, при ФЭГДС были выявлены белые налеты на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и луковицы, а также выраженные ворсинки. По результатам биопсии диагностирована лимфангиэктазия – значительное расширение слизистой оболочки и субмукозных лимфатических сосудов.

Клиническое наблюдение II. Мужчина, 1984 года рождения, в январе 2025 года обратился с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту и похудение. С мая 2024 года появились боли в животе, с сентября – кожный зуд, а с декабря – тошнота и рвота.

При обследовании изменений в периферической крови не выявлено, на КТ обнаружено образование в желудке, проведены ФЭГДС и биопсия. По результатам гистологического исследования биоптата желудка поставлен диагноз «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома» (ДКБКЛ).

Результаты. 1. Пациентке с диагнозом МЗЛ была назначена диета (богатая белком, с пониженным содержанием жиров). После выявления дефицита факторов свертывания плазмы каждые 6 часов проводились трансфузии криопреципитата. Под наблюдением гастроэнтеролога пациентка начала принимать Pentasa (месалазин) внутрь по 8 г в сутки в разделенных дозах. Частота диареи снизилась с 10-20 до 5-6 раз в сутки. По схеме RB было проведено 6 курсов специфического лечения, достигнуто клинико-гематологическое улучшение.

2. Пациенту с диагнозом ДКБКЛ изначально проводилось парентеральное питание, после уменьшения рвоты назначена диета. Начато химиотерапевтическое лечение по схеме R-CHOP. После первого курса наблюдалось улучшение клинического состояния и уменьшение рвоты. В настоящее время проводится второй курс специфического лечения.

Выводы. Если раньше подобные пациенты лечились хирургически, то в настоящее время при правильной лечебной стратегии прогноз благоприятный – 5-летняя выживаемость составляет 90%.

Ключевые слова: лимфома маргинальной зоны, лимфангиэктазия.

Множественная миелома

P85 Роль поддерживающей терапии леналидомидом при достижении МОБ негативной ремиссии после ауто-ТГСК при ММ

Максим В. Соловьев, Лариса П. Менделеева, Майя В. Соловьева, Ирина В. Гальцева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Соловьев Максим Валерьевич, адрес электронной почты: maxsolovej@mail.ru

Введение. Достижение МОБ-негативности после ауто-ТГСК при ММ характеризуется улучшением БВР и ОВ. Большинство рекомендаций базируются на необходимости назначения поддерживающего лечения (ПЛ) после ауто-ТГСК. Актуальной задачей является определение необходимости назначения ПЛ при достижении МОБ-негативности, а также возможности отмены леналидомида после фиксированной продолжительности лечения в случае достижения устойчивой МОБ негативной ремиссии. Цель работы: определить ВБП и ОВ больных ММ после ауто-ТГСК, достигших МОБ негативной ремиссии, в зависимости от назначения ПЛ леналидомидом.

Материалы и методы. С апреля 2012 по ноябрь 2024 года в проспективное исследование включены 218 больных ММ, достигших МОБ-негативности после ауто-ТГСК. Индукция ремиссии включала: бортезомиб-содержащие схемы у 218 больных, иммуномодуляторы в 51 случае, МА к CD38 у 20 больных. Противоопухолевый ответ после индукции был следующим: сПР у 56 (26%) пациентов, ПР у 75 (34%), ОХЧР у 76 (35%), ЧР у 11 (5%). Однократная ауто-ТГСК выполнена 158 пациентам, тандемная – 60. На 100-й день после ауто-ТГСК проводилось исследование костного мозга методом 8/12-цветной проточной цитометрии. МОБ-негативный статус определялся при обнаружении менее 20 клональных плазматических клеток среди 2 000 000 лейкоцитов. После ауто-ТГСК 86 больным был назначен леналидомид (15 мг/сут, 1-21 дни) ожидаемой фиксированной продолжительностью 12 курсов, 132 пациента находились под наблюдением без ПЛ. Анализ МОБ статуса проводился 1 раз в год. Медиана наблюдения – 42 месяца.

Результаты. Десятилетняя ОВ больных, достигших МОБ-негативной ремиссии после ауто-ТГСК независимо от назначения ПЛ, составила 67%, 10-летняя БРВ – 36%. В группе больных, получавших ПЛ, рецидив заболевания констатирован в 28 (33%) случаях, а при отсутствии ПЛ в 40 (30%). 10-летняя БРВ сопоставима независимо от назначения ПЛ после ауто-ТГСК и составила 39% при назначении ПЛ и 37% при отсутствии ПЛ (p>0.05).

Аналогичные данные получены при анализе показателей 10-летней ОВ, которая составила 71% при назначении ПЛ и 69% при отсутствии ПЛ (p>0.05). Оценка устойчивости МОБ негативного ответа в течение 12 месяцев проведена у 196 больных, включенных в исследование. В группе больных, получавших леналидомид после ауто-ТГСК, устойчивый МОБ негативный ответ констатирован у 55 (72%) из 76 больных. При отсутствии ПЛ устойчивый МОБ негативный ответ документирован у 95 (79%) из 120 больных. Параметры 9-летней БРВ у больных с устойчивым МОБ негативным ответом были значимо выше и составили 46% против 10% в группе больных, у которых МОБ негативный ответ не сохранялся в течение 12 месяцев (log-rank test, p<0.05).

При анализе показателей ОВ в зависимости от назначения поддерживающей терапии и устойчивости МОБ негативного ответа после ауто-ТГСК получены данные, свидетельствующее о том, что как при назначении ПЛ леналидомидом после ауто-ТГСК, так и без него в случае устойчивой МОБ негативной ремиссии продолжительностью более 12 месяцев 7-летняя ОВ составила 90%. Напротив, в группе больных с потерей МОБ-негативного ответа в течение 12 месяцев после ауто-ТГСК независимо от назначения ПЛ 7-летняя ОВ достоверно ниже и составила 60% при назначении ПЛ и 49% при его отсутствии.

Выводы. Получены сопоставимые показатели БРВ и ОВ у больных, достигших МОБ-негативности, независимо от проведения ПЛ. Назначение ПЛ после ауто-ТГСК больным в МОБ-негативном ответе не имеет патогенетической основы и не характеризуется улучшением БРВ и ОВ. Устойчивый МОБ-негативный ответ в течение года после ауто-ТГСК – благоприятный прогностический фактор, характеризующийся улучшением БРВ и ОВ независимо от назначения ПЛ.

Ключевые слова: ММ, ауто-ТГСК, МОБ.

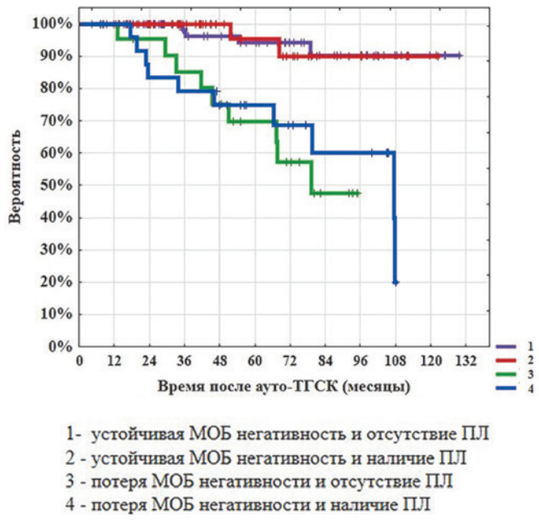


Рисунок 1. Показатели ОВ больных ММ в зависимости от назначения поддерживающей терапии после ауто-ТГСК и устойчивости МОБ-негативного ответа.

O86 Мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF в опухоли различной локализации и их влияние на результаты лечения больных множественной миеломой – кандидатов на ауто-ТГСК

Майя В. Соловьева, Максим В. Соловьев, Игорь А. Якутик, Белла В. Бидерман, Анастасия В. Попова, Наталья В. Рисинская, Елена Е. Никулина, Татьяна Н. Обухова, Андрей Б. Судариков, Лариса П. Менделеева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Соловьева Майя Валерьевна, адрес электронной почты: solomaiia@yandex.ru

Введение. Роль жидкостной биопсии, в основе которой лежит анализ опухолевой ДНК, свободно циркулирующей в плазме крови (сцДНК) при множественной миеломе, (ММ) продолжает исследоваться. Остается неизученным детально патогенез плазмоцитом. Влияние мутаций в генах MAP-киназ на течение ММ, несмотря на множество публикаций, неясно. Цель работы: оценить мутации в генах KRAS, NRAS, BRAFв сцДНК и CD138+клетках костного мозга и изучить результаты терапии больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от мутационного статуса этих генов.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование с сентября 2021 по декабрь 2024 года включено 100 пациентов (45 мужчин, 55 женщин) с впервые диагностированной ММ в возрасте от 29 до 83 лет (медиана возраста – 55), 41 пациент без плазмоцитом и 59 – с плазмоцитомами. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями IMWG-2014. У всех пациентов исследование мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF проводилось на геномной ДНК, выделенной из образцов CD138+ клеток костного мозга, у 81 пациента дополнительно были исследованы образцы опухолевой сцДНК в плазме. Мутационный статус генов KRAS и NRASмизучался методом высокопроизводительного секвенирования (MiSeq, Illumina, США), с подтверждением находок методом секвенирования по Сэнгеру (Нанофор 05, ЗАО «Синтол», Россия). Мутация BRAFV600E определялась методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени (CFX96 Touch, Bio-Rad, США). Индукционная терапия проводилась бортезомибсодержащими схемами всем больным, ауто-ТГСК выполнена 51 пациенту. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc, а также применяли критерий Фишера. Анализ выживаемости проведен методом Каплана-Мейера, с оценкой достоверности Log-Rank Test.

Результаты. Частота выявления мутаций в генах MAP-киназ у больных с плазмоцитомами и без таковых сопоставима (53% и 43%). Парные образцы опухоли (костный мозг и сцДНК) исследованы у 49 больных ММ с плазмоцитомами и 32 пациентов без плазмоцитом. Оказалось, что у больных с плазмоцитомами достоверно чаще выявлялись мутации в сцДНК в плазме по сравнению с пациентами без плазмоцитом (24,5% против 6,3%, p=0,03). Необычные мутации (не затрагивающие 12, 13 и 61 кодоны генов KRAS и NRAS), достоверно чаще встречались в опухолевой сцДНК по сравнению с субстратом костного мозга (p=0,006) и были выявлены в 6 случаях.

Из 51 пациента, которым проведена ауто-ТГСК, у 24 были обнаружены мутации в генах MAP-киназ, у 27 больных – гены были не мутированы в костном мозге и/или сцДНК. Замечена тенденция к меньшей частоте достижения полной ремиссии (ПР) после индукции в группе больных с мутированным статусом генов MAP-киназ по сравнению с группой без мутаций (17% против 41%, p=0,07). На сроке +100 дней ауто-ТГСК тенденция сохранилась: у больных с мутациями в генах MAP-киназ в два раза реже достигался глубокий ответ по сравнению с пациентами, гены которых были не мутированы (30% против 59,5%, p=0,051). Вероятность двухлетней выживаемости без прогрессии (ВБП) больных с мутированным статусом генов MAP-киназ была достоверно ниже (p < 0,05) и составила 62% против 92% для больных без мутаций в этих генах (Рисунок 1).

Выводы. Изучение сцДНК в плазме является перспективным направлением исследования патогенеза плазмоцитом. У пациентов с мутациями в генах KRAS, NRAS, BRAF в костном мозге и/или сцДНК результаты терапии хуже по сравнению с больными без мутаций (ниже частота достижения глубокого противоопухолевого ответа после индукции и ауто-ТГСК и вероятность ВБП).

Ключевые слова: сцДНК, плазмоцитома.

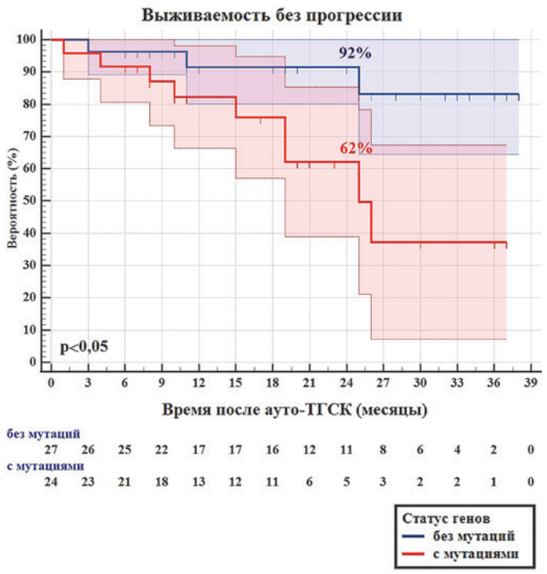


Рисунок 1. Показатели ВБП больных ММ в зависимости от наличия мутаций в генах MAP-киназ.

О87 Результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе у пациентов в старшей возрастной группе

Дарья В. Чуракина[1], Ольга В. Пирогова[2], Ольга В. Кудяшева[3], Анна Г. Смирнова[4], Юлия Ю. Власова[5], Лилия В. Стельмах[6], Юрий Р. Залялов[7], Михаил В. Черноус[8], Ирина А. Михайлова[9], Иван С. Моисеев[10], Александр Д. Кулагин[11]

[1-6. 8-11.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [7.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Чуракина Дарья Владимировна, адрес электронной почты: churakina.darya@mail.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается обязательным этапом терапии у пациентов с симптоматической множественной миеломой (ММ) при достижении как минимум частичного ответа на индукционную терапию. Согласно текущим рекомендациям по лечению ММ, проведение ауто-ТГСК ограниченно рекомендовано для пациентов старше 65 лет и не рекомендовано для пациентов старше 70 лет, при этом пик заболеваемости ММ наблюдается в возрасте 70-74 лет. В настоящее время благодаря увеличению предполагаемой продолжительности жизни, улучшению терапии сердечно-сосудистых заболеваний и соматического статуса пациентов старшего возраста стало возможным рассматривать проведение ауто-ТГСК и в старшей возрастной группе. Цель работы: анализ безопасности ауто-ТГСК и выживаемости среди пациентов с ММ старше 65 лет.

Материалы и методы. С 1993 по 2024 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой выполнено 671 ауто-ТГСК у пациентов с ММ, из них с 2015 по 2024 год выполнена 41 трансплантация у 34 пациентов в возрасте старше 65 лет (в том числе 7 тандемных трансплантаций), которые вошли в настоящее исследование. В группу сравнения включены 110 трансплантаций, выполненных с 2017 по 2023 год у пациентов младше 65 лет. Выбор пациентов в группу сравнения обусловлен схожими с пациентами старшей возрастной группы периодами выполнения

ауто-ТГСК и интенсивностью режима кондиционирования.В группе пациентов старше 65 лет медиана возраста составила 67,5 лет (65-73 года), в группе сравнения – 56,2 года (39-64 года). Стадия ISS, ответ перед ауто-ТГСК значимо не различались в обеих группах пациентов. Среди пациентов младшего возраста отмечались более тяжелые стадии хронической болезни почек: 3а стадия и хуже наблюдалась у 17,3% пациентов младшего возраста, и у 13,9% пациентов старшего возраста (p=0,027). В обеих группах интенсивность режима кондиционирования значимо не различалась: у трети пациентов мелфалан 200 мг/м² на Д-3 и Д-2, у остальных пациентов доза мелфалана была редуцирована.

Результаты. Частота развития осложнений в раннем посттрансплантационном периоде представлена в Таблице 1. В обеих группах пациентов переносимость трансплантации значимо не различалась. Медиана времени восстановления уровня лейкоцитов составила 14 дней в обеих группах (p=0,33). Медиана длительности госпитализации составила 18 и 18,5 дней в младшей и старшей возрастных группах, соответственно (p=0,77). Медиана времени наблюдения после ауто-ТГСК составила 38 месяцев. 4-летняя общая выживаемость практически не различалась и составила 79% и 79,2% в младшей и старшей возрастных группах (p=0,9), а 4-летняя бессобытийная выживаемость 52,5% и 65%, соответственно (p=0,6).

Выводы. Значимых различий в развитии осложнений после ауто-ТГСК в группах пациентов старше и младше 65 лет не выявлено. Таким образом, возраст не является определяющим критерием при рассмотрении показаний к проведению трансплантации у пациентов с ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, ауто-ТГСК.

Таблица 1. Частота развития осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Вариант осложнения	Пациенты младше 65 лет	Пациенты старше 65 лет	p-значение
Анемия			0,93
1-2 степени	68,2%	65,9%	
3-4 степени	30%	34,1%	
Тромбоцитопения	99,1%	100%	0,42
Фебрильная нейтропения	86,4%	85,4%	0,42
Локальная инфекция	15,5%	22%	0,53
Инфекция кровотока			0,53
Бактериемия	17,3%	7,3%	
Сепсис	2,7%	4,9%	
Септический шок	4,5%	4,9%	
Мукозит			0,45
Мукозит 1-2 степени	70%	70,7%	
Мукозит 3-4 степени	10,9%	4,9%	
Энтеропатия			0,45
Энтеропатия 1-2 степени	14,5%	9,8%	
Энтеропатия 3-4 степени	0,9%	2,4%	
Острое повреждение почек (ОПП)			0,25
ОПП 1-2 стадии	10%	17,1%	
ОПП 3 стадии	0,9%	2,4%	
Токсический гепатит			0,085
1-2 степени	17,3%	12,2%	
3-4 степени	0%	4,9%	
Повышение уровня амилазы			0,8
1-2 степени	10,9%	9,8%	
3-4 степени	2,7%	0%	
Тромбоз	1,8%	7,3%	0,12

О88 Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности включения даратумумаба в режим кондиционирования мелфалан 200 мг/м² у пациентов с плазмоклеточной миеломой

Анатолий А. Рукавицын, Владимир С. Богатырев, Никита С. Мочкин, Никита С. Шорохов, Анастасия А. Самойлова, Айсель А. Мамедова, Елена Г. Смирнова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Рукавицын Анатолий Анатольевич, адрес электронной почты: casper-901@mail.ru

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ) является неотъемлемым этапом лечения для большинства больных множественной миеломой. В то же время ауто-ТКМ увеличивает только безрецидивную выживаемость, не оказывая влияния на общую выживаемость. Проблемой остается группа пациентов высокого риска по R-ISS, у которых длительность ремиссии после ауто-ТКМ составляет в среднем 36 месяцев. Добавление даратумумаба к высокодозному мелфалану в состав режима кондиционирования может улучшить результаты ауто-ТКМ при ПМ.

Материалы и методы. В 2019 году индуцировано многоцентровое исследование пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, получивших ауто-ТКМ в первой линии терапии, после достижения ≥ЧР. Пациенты стратифицировались на 2 группы: высокого и промежуточного (R-ISS 2-3) и низкого риска (R-ISS-1). В качестве индукционной терапии использовалась программа CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone). Всем пациентам проводилась проточная цитометрия костного мозга для выявления инициальных маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ). В исследуемой группе кондиционирование перед ауто-ТКМ проводилось по программе Daramel200 (даратумумаб 16 мг/кг Д-7, мелфалан 100 мг/м^2 Д-3, Д-2; ауто-ТКМ Д0, даратумумаб 16 мг/кг через 2 часа после трансплантации Д 0; даратумумаб 16 мг/кг Д+7, Д+14). Все пациенты получали поддерживающую терапию леналидомидом или бортезомибом. В качестве первичных точек оценивались гематологическая, негематологичная токсичность и приживление трансплантата. В качестве вторичных точек – достижение МОБ-отрицательного статуса и строгой полной ремиссии через 3, 6, 9 и 12 месяцев после ауто-ТКМ, общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты. В исследуемую группу включено 36 пациентов: 16 мужчин, 20 женщин, медиана возраста 54 года, 14 больных в группе низкого и 22 в группе низкого риска по R-ISS. В исследуемой группе продолжительность нейтропении: 6-12 дней (медиана 8 дней). Продолжительность тромбоцитопении (<50x10^9): 8-15 дней (медиана 12 дней). Всем пациентам потребовалась трансфузия тромбоцитов – от 1 до 4 доз. Анемия II степени – 4 пациента, которым потребовалось переливание 1 дозы эритроцитарной взвеси. Приживление трансплантата: 8-13 дней (медиана 9 дней). Не было выявлено проявлений негематологической токсичности >2 степени по CTCAE v. 5.0. Инфекционные осложнения: 20% (n=7) инфекция кровотока – 4 (E. Coli, K. Pneumonia). Нозокомиальная пневмония (S. Aureus) – 1. Реактивация CMV инфекции n=2. Не было выявлено случаев смерти, связанных с проведением трансплантации. Медиана наблюдения после ауто-ТКМ составила 40 месяцев. Умерло 3 пациента, общая выживаемость 91.7%, рецидив выявлен у 6 больных, безрецидивная выживаемость 78%. Медиана выживаемости в зависимости от групп риска по R-ISS не была достигнута. Углубление противоопухолевого ответа констатировано у 89% пациентов (p<0.014), при этом 64% пациента в течение года имели прогрессирование ответа вплоть до строгой полной ремиссии. Выживаемость группы пациентов высокого риска сравнивалась с архивной сопоставимой группой из 22 больных из регистра нашего центра, получивших кондиционирование мелфалан 200 мг/м^2. ВБП в группе сравнения составила 34 месяца, в исследуемой группе (кондиционирование Daramel200) ВБП не достигнута (Рисунок 1).

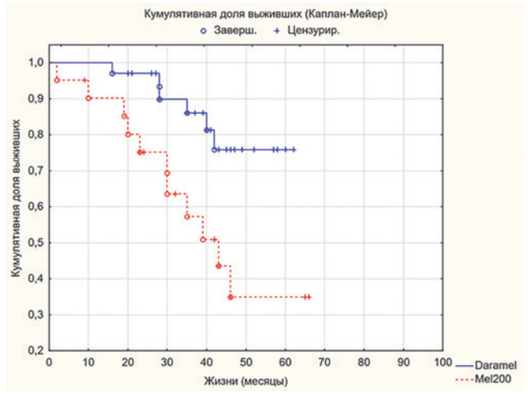


Рисунок 1. БРВ у пациентов в зависимости от режима кондиционирования.

Выводы. Результаты нашего исследования показывают, что даратумумаб может быть безопасно использован в режиме кондиционирования при ПМ. Добавление даратумумаба к режиму кондиционирования (мелфалан 200 мг/м^2) увеличивает БРВ в группе высокого риска пациентов с ПМ.

Ключевые слова: ауто-ТКМ, миелома, режим кондиционирования.

P89 Приверженность лечению больных множественной миеломой на этапе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Эльмира З. Иругова, Майя В. Соловьева, Максим В. Соловьев, Лариса П. Менделеева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Иругова Эльмира Залимхановна, адрес электронной почты: irugova.e@blood.ru

Введение. Приверженность лечению в виде адекватного сотрудничества между пациентом и врачом в процессе терапии является одним из ключевых факторов, определяющих успешность лечения онкогематологических заболеваний, включая множественную миелому (ММ). Цель работы: оценить приверженность лечению у пациентов с ММ на этапе трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) и выявить факторы, влияющие на ее степень.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных ММ (70 женщин и 30 мужчин, медиана возраста 52 года), находившихся на лечении с 2022 по 2024 год в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Оценку приверженности лечению проводили с использованием опросника КОП-25 на трех точках:

1. Перед выполнением ауто-ТГСК. Болевой синдром отмечали 83 пациента: у 80 пациентов ассоциированный с бортезомиб-индуцированной полинейропатией (БИПН), у 3 пациентов – с оссалгиями (минимальные/умеренные проявления). У 17 пациентов боли на данном этапе отсутствовали.
2. На фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении. Болевой синдром, обусловленный мукозитом ротовой полости II-IV степени, документирован у 56 пациентов: у 2 больных в сочетании с оссалгиями, у 52 – с БИПН. У 2 пациентов боли были ассоциированы только с поражением слизистой рта.
3. Через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК. На данном этапе исследования болевой синдром, ассоциированный с БИПН, сохранялся у 48 больных, минимальные проявления оссалгического синдрома отмечены у 1 пациента. У 51 пациента боли отсутствовали.

Результаты. Перед ауто-ТГСК у 50% пациентов была выявлена высокая приверженность лечению, у 18% пациентов – средняя и у 32% – низкая. У больных с III степенью тяжести БИПН наблюдали более высокие показатели приверженности лечению, чем у больных с I степенью БИПН или без болевого синдрома (p < 0,05). В посттрансплантационной нейтропении высокая приверженность лечению отмечена у 46%, средняя – у 22%, низкая – у 32%. При этом приверженность лечению у пациентов без болевого синдрома была достоверно выше, чем у пациентов с III-IV степенью мукозита ротовой полости (p < 0,05).

Оценка приверженности лечению пациентов на +100 день ауто-ТГСК определила некоторые изменения степени приверженности лечению у исследованных больных. Так, частота низкой/средней приверженности по опроснику КОП-25 снизилась с 50% до 38%, частота высокой – возросла с 50% до 62%.

Используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, мы сопоставили динамику показателей приверженности лечению у каждого больного на трех точках наблюдения. В результате удалось обнаружить статистически значимое увеличение среднего значения интегральной приверженности лечению через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с исходным результатом перед ауто-ТГСК (p < 0,05).

С целью выявления факторов, возможно влияющих на показатели приверженности лечению, был проведен многофакторный анализ, оценивающий значимость таких параметров, как пол, образование (среднее/высшее), наличие/отсутствие ожирения, семейное положение и место жительства (город/сельская местность). Обнаружено, что значимое положительное влияние на приверженность лечению оказывает наличие высшего образования (p=0,05).

Выводы. Приверженность лечению у больных ММ варьирует в зависимости от этапа терапии, выраженности болевого синдрома и ряда клинико-социальных факторов. Наиболее значимыми предикторами высокой приверженности лечению являются наличие высшего образования и выраженный болевой синдром, обусловленный БИПН.

К +100 дню ауто-ТГСК увеличению числа пациентов в группе высокой приверженности лечению, вероятно, способствует улучшение общего физического состояния и стабилизация психического статуса.

Ключевые слова: приверженность лечению, множественная миелома.

P90 Высокодозная химиотерапия с аутологичной ТГСК при множественной миеломе: 16-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Владимир С. Богатырев

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Богатырев Владимир Сергеевич, адрес эл.почты: slipnbox@mail.ru

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), несмотря на внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов новых фармакологических групп, остается стандартом лечения пациентов с множественной миеломой (ММ)

в первой полной ремиссии или очень хорошим частичным ответом. Препараты новых фармакологических групп не заменяют ауто-ТГСК, а создают условия (bridge-therapy) для ее выполнения. Использование новых препаратов требует уточнения места и времени проведения ауто-ТГСК в общей системе лечения ММ. Обмен данными между трансплантационными центрами могут усовершенствовать подходы к выполнению ауто-ТГСК у больных с ММ. Ранее были опубликованы данные за 12 лет (2006-2018 годы) выполненных ауто-ТКСК в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Цель данной работы: непрерывная рутинная каталогизация, оценка эффективности и безопасности ауто-ТГСК у пациентов с ММ выполненных в Пироговском центре за период 2006-2022 годы.

Материалы и методы. С 2006 по 2025 год в НМХЦ выполнено 462 ауто-ТГСК при ММ. На декабрь 2022 года получены релевантные данные о 339, из них 61 – тандемная и 8 Second salvage ауто-ТГСК. Возраст больных 31-72 года (медиана – 55 лет). Мужчины – 45% (n=125), женщины – 55% (n=152). Медиана линий терапии – 1 (1-4). Медиана времени наблюдения – 38 месяцев. Статус заболевания перед ауто-ТГСК: Строгий ПО 2,5%, ПО 22,7%, ОХЧО 47%, ЧО 23%, МО 1%, стабилизация 2%, прогрессирование (salvage) 2%. Режим кондиционирования: HDmel – 273, CBV – 34, DaraMel – 17, BeHDmel – 11, другое – 2. Медиана CD34+ в трансплантате – 4,2x10^6/кг (1.0-25,2). Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных 2006-2023 гг. (ТГСК (n=339 (пациентов) 277), в т. ч. 61 - тандемные, 8 - Second salvage.

Характеристика		% от общего количества больных	Абсолютное число
Тип парапротеина	A	18,4	51
	G	63,5	176
	M	1,1	3
	Bj	13,5	37
	Другой или не определено	3,6	10
Стадия Durie-Salmon	I	2,9	14
	II	18,0	46
	III	79,1	210
ISS	I	26,8	69
	II	20,0	59
	III	22,9	70
	Нет информации	30,3	80
R-ISS	I	8,3	23
	II	4,3	12
	III	6,1	17
	Нет информации	81,5	226

Таблица 2. Характеристики осложнений лечения (n=339).

Показатель	Число пациентов (%)
Анемия 2 степени CTCAE 5.0,	145 (42,7%)
Анемия 3 степени по CTCAE 5.0	54 (15,9%)
Документированная инфекция	108 (31,8%)
Инвазивный микоз	1 (0,29%)
C.Defficille	16 (4,7%)
Фебрильная нейтропения	193 (56,9%)
Мукозит 3-4 степени по CTCAE 5.0	18 (5,3%)
Энтеропатия 3-4 степени по CTCAE 5.0	36 (10,6%)
Требующая лечения негематологическая токсичность	51 (15%)
Тромботические события	9 (2,7%)
АБ применялись Длительность применения антибиотиков, дни	238 (70,2%) 7,7 (1-30)
Медиана трансфузий тромбоконцентрата, число доз (интервал)	1 (0-7)
Медиана трансфузий эритроцитной взвеси, число доз (интервал)	0 (0-20)
Медиана длительности госпитализации, дни (интервал)	23 (14-65)
Смертность в течение 100 дней после ТКСК (TRM), число пациентов (%)	1 (0,29%)

Результаты. Медиана времени до достижения уровня нейтрофилов >0,5x10^9/л 7 дней (2-17), длительность тромбоцитопении (Тр <20x10^9/л) – 6,4 дня (0-24). Г-КСФ начинали применяться с Д+2, медиана применения составила 9 (0-28) дней. У 92 пациентов был использован ПЭГ-Г-КСФ с Д+4. Характеристика осложнений представлена в Таблице 2.

Показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) представлены на Рисунке 1 и 2.

5-летняя ОВ после ауто-ТГСК составила 72%, а 5-летняя ВБП – 37%. Медиана ОВ составила 118 мес. в обеих группах. Медиана ВБП составила 36 мес. (43 мес. в группе тандемной ТГСК). Летальность от прогрессирование заболевания составила – 45 пациентов (16,2%), трансформация в плазмобластный лейкоз – 7 (2,5%) инфекционные осложнения (в т. ч. COVID-19) – 12 (4,33%). Живы 196 (70,7%). Нет данных (связь потеряна) 24 (8,7%).

Выводы. Ауто-ТГСК остается эффективным методом лечения пациентов с ММ. Проведенный анализ ОВ и БРВ, в рамках одного центра показал, что 5-летняя ОВ после трансплантации составила 72%, а 5-летняя ВБП – 37%, что соответствует данным ряда международных исследований. Учитывая высокую гетерогенность больных, поступающих на ТКСК в федеральные центры, весьма сложно оценить факторы риска и отследить судьбы пациентов. Создание единого регистра, позволяющего проводить и анализировать статистические показатели пациентов с ММ является необходим условием для определения места ауто-ТГСК в современной парадигме лечения ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, ауто-ТГСК.

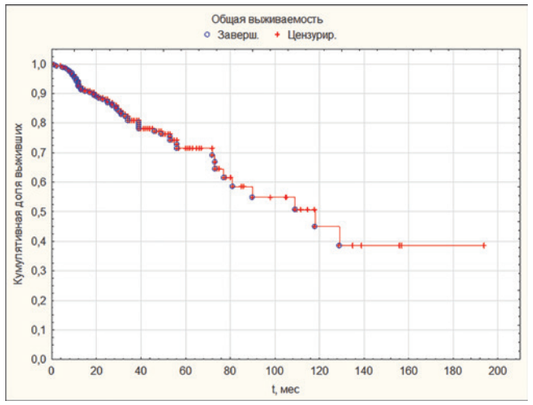
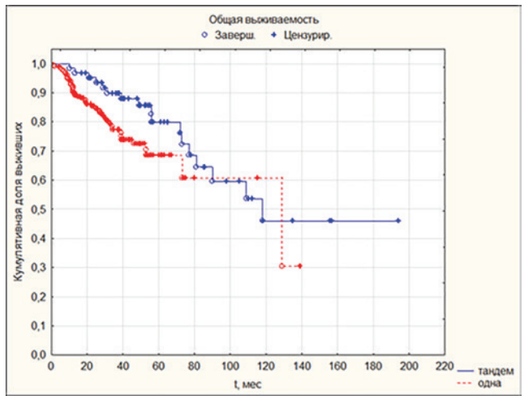


Рисунок 1. Общая выживаемость.



Общая выживаемость в зависимости от вида ауто-ТГСК (одинарная, тандемная).

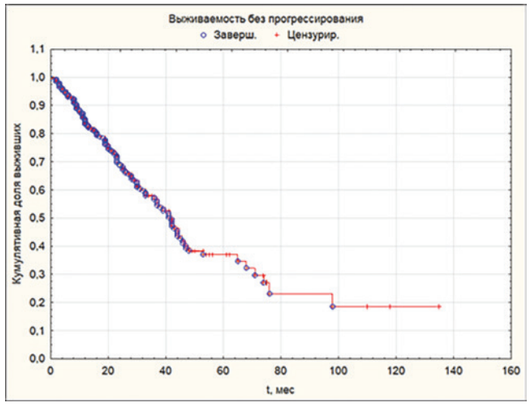
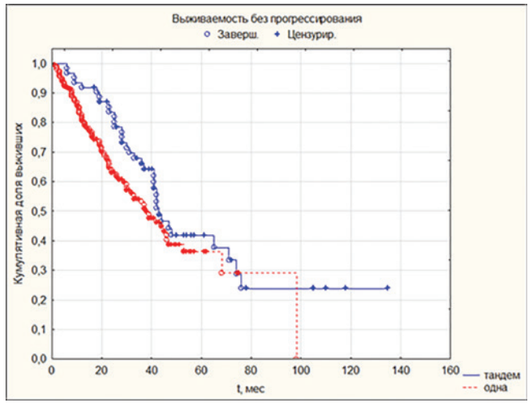


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессии.



Выживаемость без прогрессии в зависимости от вида ауто-ТГСК (одинарная, тандемная).

P91 Экспрессия молекул HLA-E, HLA-G и HLA-DR у пациентов с множественной миеломой до и после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток

Иван П. Скачков[1], Алина А. Актанова[2], Вера В. Денисова[3], Екатерина А. Пашкина[4]

[1. 2. 4.] ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Российская Федерация;
[1. 2. 4.] ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация;
[3.] Клиника иммунопатологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Скачков Иван Павлович, адрес электронной почты: pavania02@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией плазматических клеток с преимущественной инфильтрацией костного мозга, обуславливающей подавление нормального гемопоэза. Одним из методов терапии ММ является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), однако, несмотря на меры профилактики, такие как высокодозная химиотерапия, ММ отличается повышенной склонностью к рецидиву, а ее эффективность во многом зависит от состояния иммунной системы пациента. Молекулы HLA-G и HLA-E являются неклассическими и отличаются ограниченным полиморфизмом. Связываясь с ингибиторными рецепторами на эффекторных цитотоксических клетках, молекулы HLA-G и HLA-E контролируют их активность, что критически важно для иммунной толерантности в норме. Однако при онкопатологиях эти молекулы используются опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора: их экспрессия блокирует распознавание и уничтожение злокачественных клеток, способствуя прогрессированию заболевания. HLA-DR – напротив, способствует распознаванию и уничтожению иммунитетом остаточных опухолевых клеток. Таким образом, комплексная оценка уровня экспрессии HLA-DR и HLA-G/E в сочетании с анализом субпопуляций лимфоцитов позволит более надежно оценить состояние иммунитета для мониторинга динамики его изменений после ауто-ТГСК и профилактики осложнений.

Цель настоящего исследования: определение изменений в соотношении лимфоцитов и моноцитов, в том числе экспрессирующих HLA-E, HLA-G и HLA-DR, у пациентов с множественной миеломой после проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Из образцов цельной крови доноров (n=9, ср. возраст 43,0±3,61) и пациентов с множественной миеломой (n=13, ср. возраст 60,4±2,36), находившихся на лечении в клинике иммунопатологии НИИФКИ, мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) выделяли стандартным методом до ауто-ТГСК и после процедуры. Выделенные МНК ПК окрашивали моноклональными антителами против CD3, CD4, CD8, CD14, HLA-E, HLA-G, HLA-DR с последующим анализом на проточном цитофлуориметре LongCyte™. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPadPrism 10.4.1 с использованием критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-75-й перцентили), различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. Исходно CD8+ Т-лимфоциты пациентов демонстрировали повышенную экспрессию молекул HLA-G и HLA-E по сравнению с клетками доноров. После проведения ауто-ТГСК наблюдалось достоверное снижение доли CD8+ Т-клеток, несущих эти молекулы, на фоне увеличения частоты HLA-DR-положительных CD4+ лимфоцитов, что может отражать ослабление иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения под действием терапии. Кроме того, моноциты пациентов характеризовались более низкой экспрессией HLA-DR, но более высокой HLA-E, указывая на возможный дефицит антигенной презентации при множественной миеломе.

Выводы. Дисрегуляция иммунного микроокружения при множественной миеломе обусловлена динамическим взаимодействием между опухолевыми клетками и компонентами иммунной системы. Это взаимодействие находит отражение в изменении экспрессии HLA-DR и HLA-E/G на Т-лимфоцитах и моноцитах и демонстрирует как степень опухолевого влияния, так и эффективность терапии в рамках восстановления иммунитета в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: множественная миелома, проточная цитометрия.

Конфликт интересов. Выполнено при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 года.

O92 Результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

Ольга О. Колесникова, Вадим М. Кемайкин, Азат Б. Карабеков, Александр В. Колеснев, Назгуль К. Тасхынгали, Мадина А. Джусупова, Акбота Б. Турсын, Мейрамгуль М. Юсупова, Айдана М. Шалкарбекова, Мадина Н. Абдиргалиева

Национальный научный онкологический центр, Караганда, Казахстан

Контактные данные: Колесникова Ольга Олеговна, адрес электронной почты: lesechko12@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) – это клональная плазматическая дискразия клеток, на долю которой приходится 10% вновь диагностированных гематологических злокачественных заболеваний. За последние десятилетия расширение вариантов лечения, включая внедрение таргетной терапии и иммуномодулирующих препаратов, значительно улучшило результаты лечения пациентов. Однако аутологичная трансплантация стволовых клеток (ауто-ТГСК) продолжает оставаться стандартом лечения для пациентов впервые диагностированной ММ, демонстрируя улучшение показателей ответа и общей выживаемости. Цель работы: проанализировать результаты проведенных ауто-ТГСК при ММ в центре онкогематологии и трансплантации костного мозга на базе онкологического научного национального центра (ННОЦ).

Материалы и методы. За период с 2019 по 2024 год проведено 142 ауто-ТГСК, из них 72 мужчин и 70 женщин. Медиана возраста составляет 55 лет, возрастной диапазон составил от 34 до 69 лет. В качестве индукционной терапии 132 пациентов (92 %) получили бортезомиб-содержащих курсов, 7 пациентам (6%) проведена химиотерапия с использованием даратумумаба, 3 пациентам (2%) проведены курсы на основе леналидомида. Статус заболевания по критериям IMWG перед аутоТГСК: полный ответ – 31 (22%), очень хороший частичный ответ – 52 (36%), частичный ответ – 54 (38%), стабилизация – 5 (4%).

Режим мобилизации кроветворения с использованием этопозида (375 мг/м^2) и колониестимулирующего фактора (G-CSF) получили 133 пациента (93,6%), высокодозного циклофосфамида (4 г/м^2)+ G-CSF – 5 пациентов (3,5%), DCEP+G-CSF – 2 пациента (1,4%). В качестве режима кондиционирования использовались высокие дозы мелфалана: 200 мг/м^2 – 140 пациентов (99%), 140 мг/м^2 – 2 пациента (1%). Использование кондиционирования с пониженной интенсивностью было связано с сопутствующими заболеваниями и возрастом пациентов. Сроки приживления трансплантата в среднем приходились на +18+19 сутки после ТГСК и не зависели от доз мелфалана (140 мг/м^2 или 200 мг/м^2). Частота осложнений в посттрансплантационном периоде составила: инфекционные осложнения у 95 пациентов (67%), мукозит – 75 пациентов (53%), другие осложнения – 6 пациентов (4%). Летальный случай на ТКМ – 1 пациент.

Результаты. По результатам оценки эффективности ауто-ТГСК через 90 дней (n=116): полный ответ – 32,8% (n=38), очень хороший частичный ответ – 26,7% (n=31), частичный ответ – 17,2% (n=20); частота общих ответов составила 76,7%. Стабилизация – 14, прогрессия – 13, оценка не проведена – 26. Всем пациентам после ауто-ТГСК при ответе стабилизация и выше назначена поддерживающая терапия леналидомид/талидомид-содержащими курсами.

Выводы. Проведенный анализ результатов аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой показал высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности данного метода. Более чем у 75% пациентов был достигнут ответ на лечение через 90 дней после трансплантации. Частота осложнений соответствовала ожидаемому уровню, трансплантационная летальность составила менее 1%. Показатель общей 5-летней выживаемости составил 85% (Рисунок 1). Таким образом, ауто-ТГСК подтверждает свою роль как стандарта терапии у пациентов с впервые диагностированной ММ, обеспечивая улучшение качества и продолжительности жизни при условии своевременного проведения и комплексного подхода к ведению пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация.

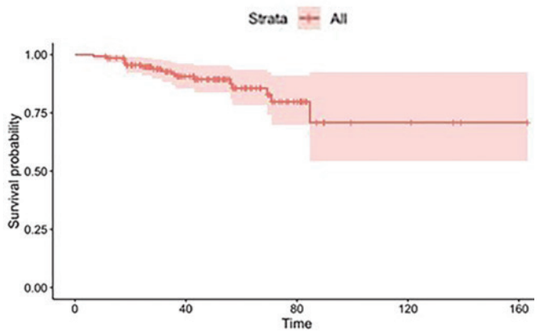


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с ауто-ТГСК при ММ (n=142).

P93 Сравнение режимов предтрансплантационного кондиционирования «Высокодозный мелфалан» и «Вызокодозный мелфалан + Бендамустин» у пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики

Екатерина А. Каримова, Евгения И. Желнова, Екатерина Ю. Гришина, Екатерина Н. Зотина, Виталий Н. Якимец, Елена Н. Мисюрина, Марьяна А. Лысенко

ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Каримова Екатерина Алексеевна, адрес электронной почты: karimova_e84@mail.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается стандартом лечения пациентов с множественной миеломой. Однако у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (цитогенетические аномалии высокого риска, наличие мягкотканных компонентов), показатели общей и безрецидивной выживаемости остаются неудовлетворительными, в связи с чем необходима оптимизация как режимов индукционной и поддерживающей терапии, так и режимов кондиционирования. Цель работы: сравнение эффективности и безопасности режимов кондиционирования с применением высоких доз мелфалана (Mel) и сочетания высоких доз мелфалана с бендамустином (Mel-Ben) у пациентов с множественное миеломой на опыте одного стационара.

Материалы и методы. За период с 2015 по март 2025 года в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» было выполнено 442 ауто-ТСКК пациентам с ММ. В анализ не включены пациенты с тандемной ауто-ТСКК. Моно-ТКМ выполнена 185 пациентам в возрасте 31-72 лет (медиана 59 лет). Мужчин 48% (88 пациентов), женщин 52% (97 пациентов).

Цитогенетическое исследование выполнено у 53% пациентов, мутации высокого цитогенетического риска выявлены у 19% (36 пациентов), 33% (62 пациента) отнесены к группе стандартного риска. Мягкотканные компоненты определялись у 30% пациентов (56 человек). 9% (17 пациентов) имели тХПН и ауто-ТСКК проводилась на фоне гемодиализа.

Большинство (51%) пациентов до ауто-ТСК получили одну линию терапии, 39% – две линии, 9% получили три и более линий терапии. В группе Mel до ауто-ТСКК 38% имели ПР, 45% – ОХЧР, 18% – ЧР, в группе Mel-Ben ПР до ауто-ТСКК достигли 30% , ОХЧР – 48%, частичный ответ – 21%.

Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом 200 мг/м^2 (77 пациентов, 42%) и мелфаланом 200 мг/м^2 с добавлением бендамустина 200 мг/м^2 (108 пациентов, 58%). У пациентов старше 65 лет или при наличии почечной недостаточности доза мелфалана была снижена до 140 мг/м^2, бендамустина – до 150 мг/м^2. Медиана количества перелитых ПСКК – 3,61*10^6 CD34+клеток/кг у пациентов в группе Mel и 4,1*10^6 CD34+клеток/кг у пациентов в группе Mel-Ben.

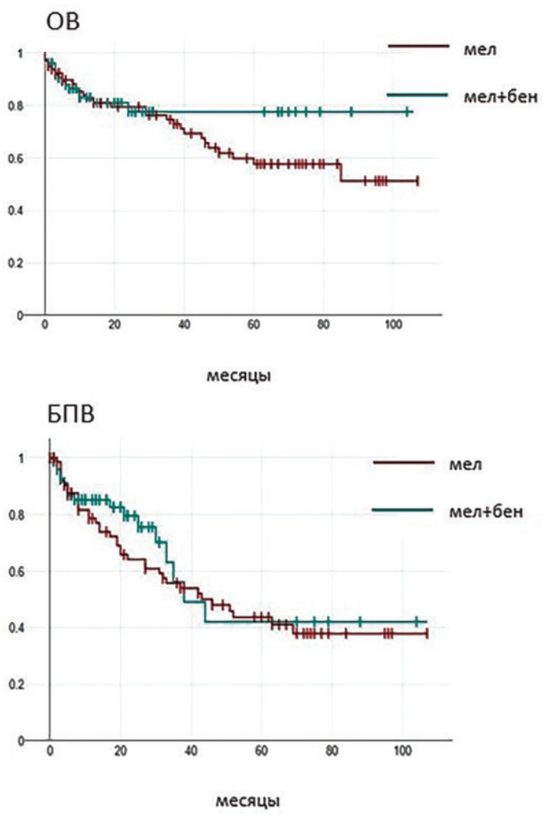


Рисунок 1.

Результаты. Медиана восстановления лейкоцитов составила 14 дней (8-35) в группе Mel и 12 дней (9-33) в группе Mel-Ben. Частота развития инфекционных осложнений сопоставима: мукозиты 3-4 ст. 86% (Mel) против 80% (Mel-Ben), бактериемии 43% (Mel) против 29% (Mel-Ben), пневмонии 24% (Mel) против 27% (Mel-Ben), клостридиальный колит 8% (Mel) против 10% (Mel-Ben), аспергиллез 11% (Mel) и 9% (Mel-Ben), частота развития герпесвирусных инфекций 4% в обеих группах. По результатам контрольного обследования на +100 день после ауто-ТСКК общая частота ответов (ОХЧР+ПР) составила 83% (64 пациента) у пациентов, получивших Mel и 69% (74 пациента) у пациентов, получивших Mel-Ben. При анализе общей и безпрогрессивной выживаемости при медиане наблюдения 16 мес. (1-107 мес.) достоверных различий в обеих группах получено не было (Рисунок 1).

Если анализировать группы пациентов высокого цитогенетического риска, то режим Mel-Ben демонстрирует лучшие показатели общей и безпрогрессивной выживаемости в сравнении с режимом Mel (Рисунок 2).

Рисунок 2.

В группе пациентов с мягкотканными образованиями (56 пациентов) достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах также получено не было, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов (Рисунок 3).

Выводы. Режим предтрансплантационного кондиционирования Mel-Ben показал схожий с режимом Mel профиль токсичности у пациентов с ММ в условиях реальной клинической практики. При этом добавление бендамустина в кондиционирование может улучшить показатели общей и безпрогрессивной выживаемости у пациентов из группы высокого риска.

Ключевые слова: множественная миелома, ауто-ТСКК, кондиционирование.

Рисунок 3.

P94 POEMS-синдром: сложность диагностики и анализ спектра клинических проявлений

Александр А. Цынченко, Ольга В. Пирогова, Ольга В. Кудяшева, Евгения И. Лопатина, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин, Владимир В. Косьмин, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Цынченко Александр Александрович, адрес электронной почты: dr.tsynchenko@gmail.com

Введение. POEMS – редкий паранеопластический синдром, связанный с моноклональной пролиферацией плазматических или В-клеток, в основе которого лежит цитокин-опосредованный механизм. Несмотря на четкие диагностические критерии, разнообразие симптомов и их схожесть с другими заболеваниями затрудняют своевременную диагностику.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с критериально верифицированным POEMS-синдромом, проходивших специфическое лечение в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 07.2021 по 05.2025. Ретроспективный анализ охватил 9 случаев, проспективный – 17. Характеристика исследуемой группы пациентов подробно отражена в Таблице 1.

Результаты. Медиана времени до постановки диагноза составила 25 месяцев (1-146). До верификации POEMS-синдрома пациенты наблюдались у следующих специалистов: невролог – 58%, терапевт – 15%, онколог – 15%, инфекционист – 12%, эндокринолог – 12%, ревматолог – 12%, нефролог – 8%, гепатолог – 4%, травматолог – 4%, нейрохирург – 4%, кардиолог – 4%, остеопат – 4%. После обследования у смежных специалистов 69% направлены к гематологу, в 54% случаев был установлен диагноз лимфопролиферативного заболевания без верификации POEMS. Медиана обращений к специалистам составила 2 (1-4).

Ошибочно установленные диагнозы: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия – 31%; хроническое миелопролиферативное заболевание – 12%; неуточненный гепатит/цирроз печени – 8%; диабетическая полинейропатия – 4%; паранеопластическая полинейропатия – 4%; боковой амиотрофический склероз – 4%; постковидная полинейропатия – 4%; злокачественное новообразование с метастатическим поражением позвоночника – 4%. У 100% пациентов присутствовали два главных критерия заболевания (полинейропатия и моноклональная гаммапатия).

Большие критерии: наличие костных изменений выявлено у 62% пациентов, повышенный уровень VEGF – 62%, болезнь Кастлемана – 12%. Малые критерии: органомегалия регистрировалась у 81% (гепатомегалия – 69%, спленомегалия – 35%, лимфаденопатия – 27%, реномегалия – 4%); эндокринная патология встречалась у 69% пациентов (гипотиреоз – 35%, гиперпролактинемия – 27%, сахарный диабет – 15%, нарушения надпочечниковых гормонов – 15%, дисбаланс половых гормонов – 12%, гиперпаратиреоз – 8%; кожные изменения наблюдались у 54% (множественные кожные гемангиомы – 19%, симптом белых ногтей – 15%, гиперпигментация – 13%, утолщение кожи – 8%, плетора – 4%, гипертрихоз – 4%); наличие отечного синдрома отмечалось у 46%; у 42% пациентов регистрировался персистирующий тромбоцитоз/полицитемия; отек диска зрительного нерва выявлен у 4%.

Таблица 1. Характеристика группы пациентов.

Характеристика	
Пол, n (%) Мужчины Женщины	 17 (65) 9 (35)
Возраст, медиана (диапазон)	58 (28-76)
Время до постановки диагноза (мес.), медиана (диапазон)	25 (1-146)
М-градиент г/л, медиана (диапазон)	3,5 (0-16)
Тип парапротеина, n (%) IgG IgA IgM kappa lambda	 16 (62) 4 (15) 2 (8) 12 (46) 15 (58)
% плазматических клеток в костном мозге, медиана	8
Подтвержденный клон, n (%) Есть Нет	 19 (73) 7 (27)
VEGF МЕ/мл, медиана (диапазон)	1345 (236-2176)
NIS балл, медиана (диапазон)	50,2 (6-184)
Биопсия икроножного нерва с гистологическим подтверждением диагноза, n (%)	6 (23)

Наиболее часто встречаемыми «дополнительными» критериями были: легочная гипертензия/рестриктивные нарушения функции легких – 50%, немотивированное снижение массы тела – 23%, дефицит витамина B12 – 15%, тромботические события – 15%. 42% пациентов при первичном обращении в федеральный центр находились в состоянии глубокой инвалидизации (ECOG 3-4).

Выводы. Редкость патологии и разнообразие клинических проявлений приводят к поздней диагностике и инвалидизации пациентов. С учетом доминирующих неврологических проявлений необходимо формирование алгоритмов диагностики для неврологов и гематологов.

Ключевые слова: POEMS, полинейропатия, моноклональная гаммапатия.

P95 Динамика субпопуляций т-клеток периферической крови у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна В. Глазанова, Ирина Е. Павлова, Елена В. Кузьмич, Анастасия А. Жернякова, Олег Б. Крысюк, Людмила Н. Бубнова

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Глазанова Татьяна Валентиновна, адрес электронной почты: tatyana-glazanova@yandex.ru

Введение. В настоящее время диагноз множественной миеломы (ММ) является наиболее частым показанием среди всех заболеваний системы крови для проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). При этом успешность и эффективность ауто-ТГСК может зависеть не только от количества заготовленных и перелитых ГСК, но и от состояния иммунной системы пациента, в частности от факторов, обеспечивающих иммунную регуляцию. Цель работы: оценка состояния клеточного звена иммунитета у больных ММ, которым выполнялась ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Проанализированы данные 18 пациентов с ММ, которым была проведена мобилизация ГСК с последующей ауто-ТГСК в клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. У 11 пациентов мобилизация Г-КСФ проводилась в монорежиме, у 7 применяли схему Г-КСФ+химиопрепарат. У всех 18 пациентов объем полученных CD34+ $\times 10^6$/кг был оптимальным после одной процедуры афереза, кроме 1 пациента, которому процедура афереза ГСК была проведена дополнительно на следующий день после первой. Оценку состояния клеточного иммунитета проводили в момент госпитализации (1) и в День +30 (2). Методом проточной цитометрии (Navios, Beckman Coulter) определяли относительное содержание Т-клеток и их регуляторных субпопуляций, В-лимфоцитов и НК-клеток; методом ИФА – уровень некоторых цитокинов.

Результаты. Значимых различий по количеству собранных CD34+-клеток в завимости от режима мобилизации не наблюдалось: 4,86+0,80 $\times 10^6$/кг и 4,51+1,10 $\times 10^6$/кг в группе Г-КСФ моно и Г-КСФ+химиопрепарат, соответственно. Статистически значимые изменения показателей клеточного иммунитета приведены в Таблице 1.

Отмечен ряд достоверных изменений относительного содержания Т-клеток и их субпопуляций в Д+30 после аутоТГСК: снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+ total), Т-хелперов (CD3+/CD4+), «наивных» Т-клеток (CD3+/CD45RA+), Т-хелперов с костимулирующими молекулами CD27 и CD28 и повышение Т-клеток с фенотипом «истощенных Т-лимфоцитов» – CD3+/CD279+. Следует отметить, что часть этих показателей (CD3+/CD4+, CD3+/CD45RA+, CD4+/CD27+, CD4+/CD28+) в День +30 была значимо ниже нормальных ре-

Таблица 1. Относительное содержание Т-клеток и их регуляторных субпопуляций у пациентов с ММ при госпитализации (1) и в день после +30 ауто-ГСК (2).

Группа /показатель	CD3+ total (%)	CD3+/CD45RA+ (%)	CD3+/CD4+ (%)	CD4+/CD27+ (%)	CD4+/CD28+ (%)	CD3+/ CD279+ (%)
1	83,0±6,2	32,2±10,4	47,3±12,0	38,5±11,0	43,6±11,4	15,1±6,4
2	71,5±10,5	14,8±7,0	29,2±9,1	25,4±9,9	27,9±9,0	40,9±16,7
P 1-2	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,0001

ферентных значений, а CD3+/CD279+ – выше нормы. Наблюдалось повышение (в 2,1 раза) уровня ИЛ-10 – 3,9 и 8,0 пг/мл, соответственно, в группе 1 и 2.

Выводы. Установлены нарушения регуляторного звена Т-клеточного иммунитета у больных ММ, наблюдающиеся через 30 дней после ауто-ТГСК. Т-лимфоциты, как с экспрессией костимулирующих молекул, так и с «истощенным» фенотипом, активно участвуют в осуществлении реакций противоопухолевого иммунитета, а ИЛ-10 обладает иммуносупрессивным действием. Поэтому полученные результаты следует учитывать при последующем наблюдении пациентов, хотя не отмечено негативного влияния выявленных изменений на результаты лечения в этой группе.

Ключевые слова: Т-клетки, ауто-ТГСК, множественная миелома.

P96 Результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница с 2016 по 2025 год

Александра А. Шнайдер, Татьяна С. Капорская, Андрей Н. Ребриков, Любовь М. Петрова, Елена С. Малюшкина, Елена В. Романова, Мария И. Грекина, Екатерина С. Кузема, Наталья Н. Лужнова, Мария А. Кустанович, Игорь В. Киселев, Дарья И. Непомнящих, Надежда Н. Новопашина, Александр М. Лавшук, Лев Я. Пилявин, Наталья П. Мишарина, Оксана В. Хороших, Надежда В. Киселева

ГАУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация

Контактные данные: Шнайдер Александра Алексеевна, адрес электронной почты: aleksandra_vokina95@mail.ru

Введение. В Иркутской области ежегодно фиксируется рост числа пациентов с диагнозом множественная миелома (ММ). В 2024 году заболевание было выявлено у 78 человек. Части пациентов была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), являющаяся важным компонентом современных терапевтических стратегий при ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 142 пациента, которым в период с 2016 по 2025 год была проведена ауто-ТГСК (62 мужчины и 80 женщин). Медиана возраста составила 58,7 лет. У 59% пациентов не было нарушений функции почек, 41% имели почечную недостаточность, из них 10% – на заместительной почечной терапии. В качестве индукционной терапии (ИТ) 119 пациентов (86%) получали от 3 до 9 курсов бортезомиб-содержащих схем (VCD), у 23 пациентов (14%) применялась химиотерапия с использованием леналидомида и даратумумаба. Эффективность ИТ перед ауто-ТГСК была следующей: стабилизация заболевания (СЗ) – у 16 пациентов (11%), частичный ответ (ЧО) – у 56 (39%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 32 (23%), полный ответ (ПО) – у 38 (27%). Для мобилизации стволовых клеток 135 пациентов (95%) получали высокодозный циклофосфамид (4 г/м²) в сочетании с колониестимулирующим фактором (G-CSF). У 7 пациентов (5%) с почечной недостаточностью и на фоне заместительной почечной терапии забор периферических стволовых клеток крови (ПСКК) выполнялся при стабильном кроветворении. В 85% случаев необходимое количество ПСКК было собрано за одну процедуру афереза. Кондиционирующий режим включал высокие дозы мелфалана (140-200 мг/м²). Медианное количество введенных CD34+ клеток составило 7×10^6/кг массы тела (диапазон – 2-24$\times10^6$/кг). Ранняя посттрансплантационная летальность составила 2% (2 пациента). Через два месяца после ауто-ТГСК достигнуты следующие результаты: СЗ – у 4 пациентов (3%), ЧО – у 41 (29%), ОХЧО – у 22 (15%), ПО – у 65 (45%), прогрессия заболевания (ПЗ) – у 4 (3%). Из-под наблюдения выбыло 3 пациента (2%), у 4 пациентов (3%) с момента трансплантации прошло менее двух месяцев. Всем пациентам была назначена поддерживающая терапия леналидомид-содержащими курсами.

Результаты. Наибольшая доля пациентов относилась к возрастной группе 61-70 лет (64 человека, 45%). Самому молодому пациенту на момент постановки диагноза было 30 лет. На июнь 2025 года были достигнуты следующие клинические результаты: ПО – у 66 пациентов (48%), ОХЧО – у 16 (9%), СЗ – у 5 (2%), ЧО – у 11 (6%), ПЗ – у 9 (7%). Из-под наблюдения выбыло 14 пациентов (11%). Летальные исходы зарегистрированы у 16 пациентов (13%): по причине прогрессии заболевания – у 6, вследствие новой коронавирусной инфекции – у 7, по иным причинам – у 3. Средний интервал до прогрессирования составил 20,5 месяца (от 4 до 59 месяцев). Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 23 месяца (от 6 до 64 месяцев). Общая выживаемость на момент анализа достигла 89%.

Выводы. Внедрение современных методов терапии множественной миеломы, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, способствует увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов в регионе, улучшая тем самым качество оказания гематологической помощи.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация.

P97 Эффективность мобилизации и сбора гемопоэтичеких стволовых клеток после применения даратумумаба при лечении множественной миеломы

Светлана А. Зюзина, Анастасия А. Самойлова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко, Никита Е. Мочкин, Никита С. Шорохов, Анатолий А. Рукавицын, Владимир С. Богатырев, Анна Е. Банникова, Айсель А. Мамедова, Елена Г. Смирнова

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Зюзина Светлана Алексеевна, адрес электронной почты: Sveta.Z2109@gmail.com

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве консолидации первой ремиссии является «золотым стандартом» лечения множественной миеломы (ММ). Однако не всегда удается ее выполнить в 1-ю линию в силу различных причин. В таких случаях ауто-ТГСК может быть проведена при достижении ремиссии в последующих линиях, в том числе и с включением анти-CD38 моноклонального антитела (МКА) – даратумумаба. Экспрессия CD38 определяется как на клетках ММ, так и CD34+ стволовых клетках, что при терапии с включением анти-CD38 МКА может увеличить риск цитотоксичности и повлиять на эффективность мобилизации периферических стволовых кроветворных клеток (ПСКК). Существует также вероятность влияния особенностей фармакокинетики, дозы анти-CD38 МКА и времени, прошедшего после последнего введения МКА.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 55 пациентов с множественной миеломой, которым проводилась терапия с включением даратумумаба (Таблица 1). Медиана возраста составила 56 лет (диапазон 41-70).

Результаты. Аферез был успешным (≥ 2 × 10^6 CD34+/кг) при первой попытке мобилизации и сбора ПСКК у 60% больных (n=33), при второй попытке – у 23,6% (n=13). У 11 пациентов использовался плериксафор. На период проведения анализа данных (июнь 2025 года) 16,4% пациентам (n=9) не удалось собрать необходимое количество стволовых клеток. Наиболее частой причиной неудачного забора было недостижение целевого уровня CD34+ клеток (n=5). Эффективность мобилизации (первая и повторная) среди пациентов, получивших одну линию с включением анти-CD38, составила 100% (n=11), среди них у 5 пациентов использовалась схема Dara-Rd, у 3 пациентов – Dara-VCd, у остальных – другие схемы с даратумумабом. У пациентов, получивших 2 линии терапии, эффективность мобилизации (первая и повторная) составила 78% (n=25), распределение по схемам при этом было следующим: 2 пациента получили схему Dara-mono перед мобилизационным этапом, 16 пациентов – Dara-Rd, 7 пациентов – другие схемы (2 – DVd, 2 – Dara-Kd, 1 – Dara-VRd, 1 – Dara-KRd, 1 – DaraPomDex). У пациентов, имевших в анамнезе 3 и более линий терапии, эффективность мобилизации (первая и повторная) составила – 83,3% (n=10), среди них 5 пациентов получили Dara-mono, 2 – Dara-Rd, 2 – Dara-Kd, 1 – Dara-VCd. У пациентов с неудавшейся мобилизацией (n=9) наиболее частая схема терапии была Dara-Rd (n=7). Медиана числа дней между последним введением даратумумаба и началом сбора ПСКК в группе пациентов с успешным аферезом при первой попытке составила 45 дней (12-287 дней). При анализе группы пациентов с необходимостью повторной госпитализации медиана времени после введения даратумумаба и началом сбора ПСКК в 1-ю госпитализацию составила – 23,5 дня (5-65 дней), при 2-й госпитализации – 56 дней (6-100 дней).

Выводы. Использование анти-CD38 МКА позволяет получить ремиссию как у пациентов с впервые выявленной ММ, так и в последующих линиях терапии с консолидацией ауто-ТГСК. Анти-CD38 МКА могут оказывать влияние на мобилизацию и сбор ПСКК, но в абсолютном большинстве случаев не изменяют план по выполнению трансплантации. С целью полного нивелирования влияния анти-CD38 МКА на мобилизацию и сбор ПСКК могут рассматриваться такие варианты, как: более ранний (после 3 циклов терапии) сбор ПСКК, увеличение временного интервала от последнего введения анти-CD38 МКА до мобилизации (до 3-5 недель) и использование плериксафора.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, даратумумаб, множественная миелома.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	Количество пациентов %, (n)
Распределение по полу:	
• Мужчины	54,5%, (n=30)
• Женщины	45,5%, (n=25)
Количество линий терапии:	
• 1 линия	20%, (n=11)
• 2 линии	58%, (n=32)
• 3 линии и более	22%, (n=12)
Режим мобилизации (при 1-ой госпитализации):	Группа n=55.
• Циклофосфамид 1-1,5 г/м^2	58%, (n=32)
• Г-КСФ[1] 10 мкг/кг	11%, (n=6)
• Г-КСФ 10 мкг/кг + плериксафор	2%, (n=1)
• Этопозид (600-750 мг/м^2)	20%, (n=11)
• VD-PACE[2]	2%, (n=1)
• Цитарабин (1200 мг/м^2)	7%, (n=4)
Режим мобилизации (при 2-ой госпитализации):	Группа n=17.
• Циклофосфамид	11,77%, (n=2)
• Циклофосфамид + плериксафор	11,77%, (n=2)
• Г-КСФ 10 мкг/кг + плериксафор	29,4%, (n=5)
• Г-КСФ 10 мкг/кг	11,77%, (n=2)
• Винорельбин	5,9%, (n=1)
• Этопозид (600-750 мг/м^2)	5,9%,(n=1)
• Этопозид (600-750 мг/м^2) + плериксафор	5,9%,(n=1)
• Цитарабин (1200 мг/м^2)	11,77%,(n=2)
• Цитарабин (1200 мг/м^2) + плериксафор	5,9%,(n=1)

1 - Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. 2 - Бортезомиб, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид

P98 Тотальное облучение костного мозга в режиме кондиционирования при ауто-ТГСК: альтернатива мелфалану у пациентки с почечным трансплантатом

Ксения Н. Раловец

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Раловец Ксения Николаевна, адрес электронной почты: cocoksinel@gmail.com

Введение. Высокодозный мелфалан (200мг/м^2) остается стандартом кондиционирования при ауто-ТГСК у пациентов с множественной миеломой. Однако его выраженная нефротоксичность существенно ограничивает его применение у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно у реципиентов донорской почки. Для этой категории пациентов выбор режима кондиционирования представляет собой клинический вызов, требующий баланса между противоопухолевой активностью и органосохраняющей тактикой. Тотальное облучение костного мозга (TMI) демонстрирует сопоставимую эффективность в отношении множественной миеломы, при этом обеспечивая значительное снижение лучевой нагрузки на почечную ткань. В условиях ограниченных терапевтических опций у пациентов с ХБП такие персонализированные подходы, как TMI, требуют дальнейшего клинического изучения и обсуждения.

Материалы и методы. Пациентка З., с диагнозом множественная миелома, множественно-очаговая форма, стадия III по ISS, несекретирующий вариант. Почечный трансплантат от 29.05.2017 года ХБП С3б (СКФ – 39 мл/мин/1,73м^2). До проведения ауто-ТГСК иммунофенотипически определялось 0.1% клональных плазматических клеток. В целях консолидации терапии проведена ауто-ТГСК. Режим кондиционирования по схеме TMI (РОД 2Гр, СОД 12 Гр). Трансплантат: количество CD 34+/кг – 3.21x10x6. Проведен мониторинг гематологических показателей, почечной функции, оценка глубины гематологического ответа.

Результаты. Проведена ауто-ТГСК с использованием тотального облучения костного мозга (TMI, СОД 12 Гр) в качестве режима кондиционирования у пациентки с множественной миеломой и почечным трансплантатом. Ранний посттрансплатационный период осложнился фебрильной нейтропенией на фоне агранулоцитоза (агранулоцитоз развился на +4-е сутки), антибактериальная терапия ограничилась в объеме пиперациллина/тазобактама. Восстановление абсолютного числа нейтрофилов отмечено на +15 сутки, тромбоцитов – на +16 сутки. Почечная функция оставалась стабильной: при выписке СКФ – 43 мл/мин/1,73м^2. Острых нарушений функции трансплантата не отмечено. При оценке ответа на +91 день – достигнута глубокая ремиссия (иммунофенотипически 0.32% плазматических клеток без признаков клональности). Почечная функция стабильна: СКФ – 31 мл/мин/1,73м^2.

Выводы. Тотальное облучение костного мозга может рассматриваться как эффективная и потенциально безопасная альтернатива мелфалану в качестве режима кондиционирования при ауто-ТГСК у пациентов с множественной миеломой и почечным трансплантатом. В представленном случае удалось достичь гематологической ремиссии без признаков острого нарушения почечной функции. Полученные результаты подтверждают возможность использования TMI в особых клинических случаях, однако требуется дальнейшее изучение отдаленной токсичности и эффективности в контроле заболевания.

Ключевые слова: множественная миелома, TMI, ауто-ТГСК.

P99 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) во второй и последующих линиях лечения множественной миеломы (ММ) в эпоху даратумумаба

Никита Е. Мочкин, Владислав О. Саржевский, Кристина С. Горохова, Владимир Я. Мельниченко, Елена Г. Смирнова, Анна Е. Банникова, Анастасия А. Самойлова, Владимир С. Богатырев, Айсель А. Мамедова, Анатолий А. Рукавицын, Никита С. Шорохов, Юлия В. Протопопова, Анастасия Г. Петухова, Алана О. Туаева

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Мочкин Никита Евгеньевич, адрес электронной почты: nickmed@yandex.ru

Введение. Ауто-ТГСК остается обязательным компонентом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) на протяжении последних 40 лет (Barlogie, 1986). Российские клинические рекомендации предусматривают достижение как минимум частичного ответа (ЧО, IMWG) на терапию 1 линии, после чего пациенту может быть выполнена ауто-ТГСК (Менделеева Л.П., 2024). Широкое внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов, в частности даратумумаба, позволяет преодолеть первичную химиорефрактерность или достичь второй и последующей ремиссии заболевания (Dimopoulos, 2020). Консенсус по выполнению ауто-ТГСК во 2 и последующих линиях лечения ММ отсутствует. Термин «ауто-ТГСК спасения» применяется для описания лечения как первично-рефрактерных пациентов, так и рецидивов заболевания. Нет единого понимания, что является «отсутствием эффекта» на терапию 1 линии и в какой ситуации необходимо начинать 2 линию лечения. Ряд зарубежных экспертов под «отсутствием эффекта» подразумевают стабилизацию или прогрессирование (Charalampous, 2023). В российских клинических рекомендациях «отсутствием эффекта» считается недостижение ЧО. Потребность в новой терминологии в отношении ауто-ТГСК во 2 и последующих линиях в эпоху даратумумаба является крайне актуальной. Проанализированы результаты ауто-ТГСК у па-

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Медиана возраста, лет	58 (40-78)
Пол, n (%)	Муж – 38 (38%), жен – 62 (62%)
Медиана линий предшествующий даратумумабу терапии, n	2 (1-4)
Суммарное количество введений даратумумаба, n	1932
Выполнена АутоТГСК, n (%)	56 (56%)
АутоТГСК в 1 линии, n (%)	38 (38%)
АутоТГСК во ≥2 линии, n (%)	18 (18%)

циентов с ММ, получавших лечение даратумумабом на различных этапах и предложена унифицированная терминология, отражающая современные российские и мировые реалии.

Материалы и методы. В период с 01.01.2018 по 30.09.2024 в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 100 пациентов с ММ получили лечение даратумумабом в различных линиях (Таблица 1). Было проанализировано влияние выполнения ауто-ТГСК и линия, в которую ауто-ТГСК была выполнена, на параметры общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Результаты. При медиане наблюдения 62 месяца 5-летняя ВБП в группе ауто-ТГСК составила 80%, в группе без ауто-ТГСК – 64% (p=0,02, Рисунок 1). 5-летняя ОВ в группе ауто-ТГСК составила 91%, в группе без ауто-ТГСК – 87% (p=0,02, Рисунок 2). 5-летняя ВБП при выполнении ауто-ТГСК в 1 линии составила 89%, во 2 и последующих линиях – 70% (p=0,02, Рисунок 3). В отношении ауто-ТГСК «спасения» были предложены следующие термины (Рисунок 4): 1) первая ауто-ТГСК «спасения» (first salvage): выполнение ауто-ТГСК при отсутствии ЧО на терапию 1 линии и достижении как минимум ЧО на терапию 2 линии (сценарий лечения первично-рефрактерной ММ); 2) вторая ауто-ТГСК «спасения» (second salvage): выполнение второй ауто-ТГСК в случае эффективного лечения рецидива (достижение как минимум ЧО на терапию 2 линии), развившегося у пациентов после первой ауто-ТГСК (сценарий лечения рецидива ММ); 3) ауто-ТГСК в качестве этапа терапии 2 линии («russian salvage»): впервые выполненная ауто-ТГСК у пациента при достижения ЧО на 1 линию лечения и углублении ответа на ≥2 линию (сценарий «углубления» ответа перед ауто-ТГСК для пациента с ММ без первичной рефрактерности).

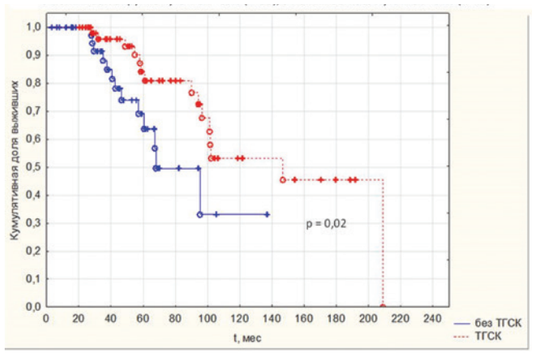


Рисунок 1. 5-летняя ВБП в группе ауто-ТГСК – 80% (n=56), 5-летняя ВБП без ауто-ТГСК – 64% (n=44).

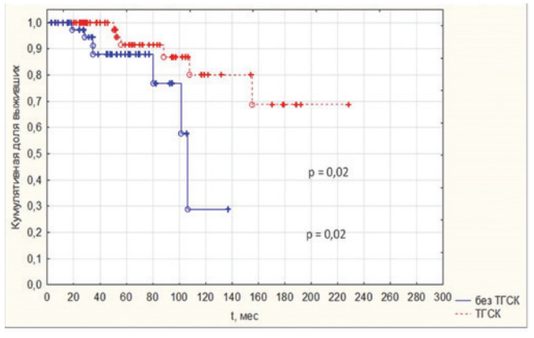


Рисунок 2. 5-летняя ОВ в группе ауто-ТГСК – 91% (n=56), 5-летняя ОВ без ауто-ТГСК – 87% (n=44).

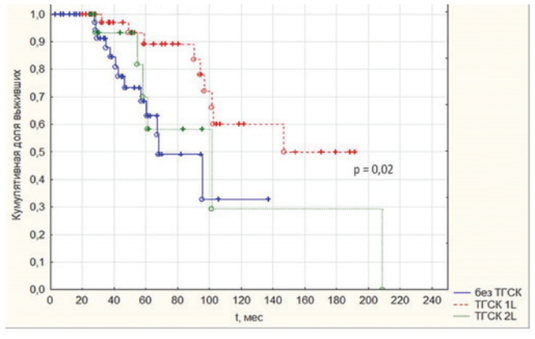


Рисунок 3. 5-летняя ВБП в группе ауто-ТГСК в 1 линии – 89% (n=38), 5-летняя ВБП в группе ауто-ТГСК ≥ 2 линии – 70% (n=18), 5-летняя ВБП в группе без ауто-ТГСК – 64% (n=44).

Выводы. Ауто-ТГСК во второй и последующих линиях лечения ММ в эпоху даратумумаба может быть эффективной опцией контроля над заболеванием. Предложенная унифицированная терминология, отражающая современные российские и мировые реалии, позволяет преодолеть методологические трудности в подходах к проведению ауто-ТГСК во второй и последующих линиях лечения ММ и может служить платформой для дальнейшей кооперации российских исследовательских центров.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, трансплантация.



Рисунок 4. Ауто-ТГСК «спасения».

P100 Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой: опыт одного центра

Назгуль К. Тасхынгали, Азат Б. Карабеков, Вадим М. Кемайкин, Ольга О. Колесникова

Национальный научный онкологический центр, Караганда, Казахстан

Контактные данные: Тасхынгали Назгуль Кайратовна, адрес электронной почты: tasqyngali@gmail.com

Введение. Мобилизация ПГСК играет важную роль в лечении пациентов с множественной миеломой, позволяя получить достаточное количество стволовых клеток для аутологичной трансплантации. В клинической практике ТОО «ННОЦ» стандартной схемой мобилизации является применение этопозида в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности данной схемы, а также анализ факторов, которые могут влиять на ее успешность.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включающее данные 174 процедур мобилизации у 171 пациента с множественной миеломой, выполненных в период с 2018 по 2024 год. Оценивались следующие параметры: количество собранных CD34+ клеток, продолжительность афереза (количество дней), частота неудачных сборов, потенциальные факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

Результаты. Из 174 пациентов 88 (51%) – мужчины, 86 (49%) – женщины. Среднее количество собранных CD34+ клеток составило 13,8 × 10^6/кг (диапазон: 3,7–51,1 × 10^6/кг). Медиана дня начала сбора – 11-е сутки, медианное количество дней афереза – 1. Неудачные сборы зарегистрированы у 5 пациентов (3%). Факторы,

влияющие на эффективность мобилизации: пациенты, достигшие полной или очень хорошей частичной ремиссии к моменту мобилизации, демонстрировали более высокую эффективность (96,7% успешных сборов). Наличие плазмацитом ассоциировалось со сниженной эффективностью мобилизации. Осложнения: сепсис – 8,5%, фебрильная нейтропения – 6,7%, пневмония – 3%.

Выводы. Схема мобилизации с этопозидом и G-CSF продемонстрировала высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Глубина ответа на индукционную терапию и наличие плазмацитом являются значимыми прогностическими факторами успешности мобилизации. Индивидуализация подхода к мобилизации может повысить эффективность аутологичной трансплантации у пациентов с множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, мобилизация, этопозид.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Показатель	Значение	Количество
Среднее количество CD34⁺ клеток, ×10⁶/кг	13,8 мес (диапазон: 3,7–51,1мес)	
Медиана дня начала сбора, сутки	11 день	
Медианное количество аферезов на пациента	1 день	
Частота успешных мобилизаций	97%	159
Частота неудачных сборов	3%	5
Успешный сбор при полной/очень хорошей частичной ремиссии	96,7%	159
Наличие плазмацитом (ассоциировано с неудачей), %	22%	36
Основные осложнения мобилизации		
• Сепсис	8,5%	14
• Фебрильная нейтропения	6,7%	11
• Пневмония	3%	5

P101 Сравнительный анализ аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в 2022–2024 годах: возраст, пол и нозологический профиль

Шохрух Шавкатжон Угли Комилжонов, Сардор Б. Мухаммадиев, Камолиддин Алишер Угли Олимжонов, Саидбурхон Саидмурод Угли Асилов, Досхан Оразхан Угли Оразханов, Гулчехра З. Махамадалиева, Абдурахмон А. Каюмов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Адашбоев Рахматжон Акбар угли, адрес электронной почты: doctorrakhmatjon97@mail.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается важным компонентом терапии пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями. Систематический анализ характеристик пациентов позволяет оценить клинические тенденции и оптимизировать отбор кандидатов на трансплантацию, проанализировать динамику возрастных, гендерных и нозологических характеристик пациентов, получивших ауто-ТГСК в 2022, 2023 и 2024 годах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 77 пациентов, получивших ауто-ТГСК в 2022 (n=21), 2023 (n=28) и 2024 (n=28) годах. Оценивались пол, медиана возраста на момент трансплантации и первичный диагноз.

Результаты. Основным диагнозом, при котором выполнялось ауто-ТГСК за анализируемые периоды, являлась множественная миелома, составившая: 2022 – 21 случай (100%) 2023 – 25 случаев (83%) 2024 – 27 случаев (96%). Среди прочих диагнозов отмечались: В-клеточная лимфома (2023 – 1 случай), Т-лимфобластная лимфома (2024 – 1 случай), фолликулярная лимфома (2023 – 1 случай), лимфома Ходжкина (2023 – 1 случай). В 2022 году трансплантации проводились исключительно пациентам с миеломой.

Гендерное распределение демонстрировало умеренное преобладание мужчин: в период с 2022 по 2024 мужчин 41 (53%), женщин 36 (47%). Возрастное распределение: в 2022 медиана возраста составила 51 год (35;72). В 2023 медиана возраста составила 52 год (20;65). В 2024 медиана возраста составила 55 лет (32;65).

Выводы. Множественная миелома остается основным диагнозом к ауто-ТГСК. В 2022-2024 годах отмечается тенденция к расширению показаний за счет лимфом и увеличению доли молодых пациентов, особенно в 2024 году. Эти изменения могут свидетельствовать как о расширении доступа к трансплантации, так и об изменении клинических подходов к стратификации риска и выбору тактики лечения.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, множественная миелома.

P102 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения после трансплантации аллогенного костного мозга

Алина А. Крайзман, Майя В. Соловьева, Максим В. Соловьев, Лариса П. Менделеева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Крайзман Алина Алексеевна, адрес электронной почты: kraizman.a@blood.ru

Введение. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) относится к группе заболеваний, связанных с пролиферацией плазматических клеток. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до плазматических клеток, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Ввиду низкого уровня секреции парапротеина (менее 30 г/л), небольшого количества плазматических клеток в костном мозге (менее 10%), а также отсутствия признаков CRAB-синдрома МГНЗ является доброкачественным вариантом течения заболевания.

Материалы и методы. Клинический случай. В 2008 году в возрасте 39 лет женщине установлен диагноз «хронический миелолейкоз», проводилась терапия иматинибом с достижением клинико-гематологической ремиссии. В декабре 2008 года больной выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от полностью совместимого родственного донора (сестра, 1967 г. р.).

При обследовании после донации у донора выявлена секреция парапротеина Gк 5,9 г/л, при дообследовании установлен диагноз «моноклональная гаммапатия неопределенного значения». В течение 14 лет проводилось динамическое наблюдение, в марте 2023 года констатирована трансформация в симптоматическую множественную миелому. Иммунофенотип плазматических клеток: CD38+CD138+CD319+CD19-CD45-CD56highCD27-/+CD81-CD20-CD269-/+, при цитогенетическом исследовании CD138+ селектированных клеток костного мозга методом FISH обнаружено: в 72% ядер t(4;14)(q16;q32), в 30% ядер amp1q21 (в 23% ядер +1 дополнительный сигнал, в 7% ядер – +2 дополнительных сигнала). Донору проведена специфическая терапия в объеме 6 курсов VCD, трансплантации аутологичных СКК, поддерживающей терапии леналидомидом в течение года с достижением полной ремиссии.

У больной после трансплантации аллогенного костного мозга сохранялась клинико-гематологическая ремиссия, достигнута цитогенетическая ремиссия ХМЛ на фоне 100% донорского химеризма. В декабре 2013 года (через 5 лет после трансплантации) у больной впервые выявлена моноклональная секреция Gк (около 4,4 г/л), при дообследовании установлен диагноз МГНЗ. По данным регулярных обследований сохраняется ремиссия ХМЛ, 100% донорское кроветворение, наблюдается постепенное повышение М-градиента до 18,5 г/л к январю 2025 года, признаков трансформации в симптоматическую миелому не зафиксировано. В феврале 2024 года были выполнены дополнительные исследования:

- иммунофенотипирование клеток костного мозга: CD38+CD138dimCD319dimCD19-CD45-CD56+CD27-/+ CD117-/+CD200+/-CD20-;

- цитогенетическое исследование CD138+ клеток костного мозга: в 72% ядер транслокация t(4;14)(p16;q32) и амплификация 1q21 (один дополнительный сигнал от локуса 1q21);
- примесь ДНК реципиента в селектированной популяции CD138+ клеток не обнаружена, 100% донор.

Результаты. Таким образом, биологические параметры плазматических клеток у больной и донора идентичны, молекулярным исследованием доказано донорское происхождение аберрантной популяции плазматических клеток.

Выводы. Выполнение трансплантации аллогенных стволовых клеток крови требует тщательного обследования не только пациента, но и донора. Отсутствие признаков гематологического заболевания у донора на момент трансплантации не гарантирует его отсутствия и в дальнейшем. Как показывает наш клинический пример, можно «пересадить» опухолевый клон клеток, который в дальнейшем может привести к развитию второго гематологического заболевания.

Ключевые слова: трансплантация, моноклональная гаммапатия, миелома.

J103 Множественная миелома: трансформация в очень высокую группу риска после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Жамолдин Аллонбой Угли Гулмирзаев, Сардор Б. Мухаммадиев, Аъложон Зокир Угли Турабов, Аброржон Бахтиёр Угли Тоиров, Шохрух Бахтиёр Угли Мамадиев, Босит Азим Угли Гайратов, Кодиржон Т. Бобоев

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, адрес электронной почты: mkhmmdv@mail.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге и секрецией патологических иммуноглобулинов. Это приводит к нарушению гемопоэза, поражению костей, почек и иммунной системы. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается стандартом консолидации достигнутого ответа после индукционной терапии. Однако у пациентов высокого риска по критериям IMWG исходы остаются неблагоприятными.

Материалы и методы. Пациент – мужчина 64 лет, у которого в ноябре 2024 года диагностирована ММ на основании клинико-лабораторных данных: секреция IgA-лямбда (54 г/л), почечная недостаточность (креатинин 143 мкмоль/л), 53% плазматических клеток в миелограмме, β2-микроглобулин 10 мг/л. По системе R-ISS пациент отнесен к группе высокого риска (β2-МГ >5,5 мг/л + анемия/почечная недостаточность).

Проведено 4 курса химиотерапии по схеме VCD с достижением очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), после чего выполнена высокодозная терапия мелфаланом (250 мг) с последующей ауто-ТГСК (5×10^6 CD34+/кг). Пациент выписан в апреле 2025 года. В июне 2025 года на фоне жалоб на слабость и головокружение выявлены анемия II ст., тромбоцитопения III ст., нейтропения III ст., нарастание почечной недостаточности (креатинин 174 мкмоль/л). В миелограмме – 8,4% плазматических клеток, уровень IgA-лямбда повысился до 93 г/л. Иммунофенотипирование подтвердило 10,5% аберрантных плазматических клеток.

Цитогенетическое исследование выявило комплексный кариотип в 75% метафаз: 44,XY,–10,–17,t(1;8)(q23;q24), t(16;16)(p13;q22), t(1;17)(q32;q25), del(13q), der(14)[15]/46,XY[5]. Ключевые аномалии: –17 (моносомия 17) – потеря гена TP53, крайне неблагоприятный прогноз. del(13q) – ассоциирована с агрессивным течением. t(1;8), t(1;17) – вовлечение 1q указывает на высокую агрессивность. Комплексный кариотип (>3 аномалий) – признак геномной нестабильности. Отсутствие этих изменений при первичной диагностике свидетельствует о клональной эволюции.

Результаты. Появление высокорисковых цитогенетических аномалий после ауто-ТГСК, особенно моносомии 17 и del(13q), отражает селективное преимущество агрессивных клонов на фоне иммуносупрессии. Комплексный кариотип с потерей TP53 и вовлечением 1q формирует крайне неблагоприятный профиль, ассоциированный с резистентностью и короткой выживаемостью.

Выводы. Данный случай демонстрирует трансформацию ММ в форму крайне высокого риска после ауто-ТГСК. Появление комплекса агрессивных аномалий (TP53, del(13q), транслокации 1q) указывает на рефрактерное течение. Медиана выживаемости таких пациентов – 12-24 месяца, что подчеркивает необходимость регулярного молекулярного мониторинга, а также применения таргетной терапии даже после успешной трансплантации. Таким образом, клональная эволюция после ауто-ТГСК требует пересмотра подходов к лечению пациентов высокого риска.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, множественная миелома.

O104 FISH-диагностика редких случаев множественной миеломы: опыт выявления c-MYC::IGL транслокаций

Наталья Ю. Цыбакова, Юрий Н. Кобзев, Алла П. Лобань, Юлия С. Мальцева, Юлия М. Шаповалова

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Цыбакова Наталья Юрьевна, адрес электронной почты: nc23397@mail.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – это генетически и клинически гетерогенное В-клеточное новообразование, характеризующееся специфическими хромосомными изменениями. По системе стадирования R2-ISS (2022), к числу ключевых цитогенетических маркеров высокого риска отнесены три аномалии: del(17p), t(4;14), 1q+. Согласно критериям mSMART 4.0, перечень расширен за счет включения del(1p), t(14;16), t(14;20). В рекомендациях NCCN (2025) и ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ дополнительно указано на прогностическую значимость транслокаций с вовлечением гена c-MYC, но без уточнения конкретных партнеров по транслокации. В связи с этим сохраняется пробел в оценке редких, но потенциально значимых цитогенетических перестроек, как, например, транслокации t(8;22)(q24;q11), приводящей к дерегуляции онкогена c-MYC за счет слияния с IGL. Цель настоящей работы: представление клинических наблюдений пациентов с транслокацией t(8;22) и анализ особенностей ее верификации с использованием метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Материалы и методы. Пациентам (2 мужчины, 1 женщина, 52-58 лет) выполнено комплексное обследование, в т. ч. FISH с расширенной панелью зондов, включающей локусы 14q32 (IGH), 8q24 (MYC), 1q21/1p32, 17p13 (TP53), 13q14 (RB1, LAMP1) и центромерные участки нечетных хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21. Дополнительно использованы зонды для выявления транслокаций с участием генов легких цепей IG – t(2;8), t(8;22).

Результаты. Во всех случаях заболевание характеризовалось высокой стадией по R-ISS (II-III) и наличием выраженного остеодеструктивного процесса. У одного пациента были выявлены внекостные опухолевые образования (плазмоцитомы). Парапротеинемия была у всех пациентов: IgG-каппа типа (n=2), IgG-лямбда (n=1). Протеинурия Бенс-Джонса – у двух пациентов.

FISH-анализ во всех случаях подтвердил транслокацию t(8;22)(q24;q11) в сочетании с трисомиями нечетных хромосом. Сопутствующие аномалии включали амплификацию (≥4 копий) локуса 1q21 (n=2), gain (3 копии) 1q21 (n=1), del(17p) (n=1), моноаллельную делецию вариабельного района локуса IGH (14q32) (n=2), моносомию хромосомы 13 (n=3).

У двух пациентов FISH-анализ был проведен на этапе первичной диагностики, у одного – в фазе прогрессии после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Один пациент достиг ремиссии после ауто-ТГСК. Второй пациент продемонстрировал рефрактерное течение заболевания с быстрым прогрессированием на фоне различных курсов химиотерапии и летальным исходом через 25 месяцев от момента постановки диагноза. Третий пациент, наблюдавшийся в течение семи лет, включая ремиссию после ауто-ТГСК, перенес позднюю прогрессию с полиорганной недостаточностью и летальным исходом. У него t(8;22) была верифицирована в фазе прогрессии, первично цитогенетическая характеристика не проводилась.

Выводы.

1. Транслокация t(8;22)(q24;q11) (MYC::IGL) – редкая, но значимая аномалия при ММ, выявляемая только при расширенном FISH-анализе. Его отсутствие может приводить к неверному прогнозу заболевания и неадекватной терапии, поскольку ММ пациенты с IgL-транслокациями (включая t(8;22)) часто характеризуются гипердиплоидным кариотипом и неверно классифицируются в группу стандартного риска, при этом плохо отвечают на иммуномодулирующую терапию.

2. Накопление подобных клинических наблюдений позволит уточнить генетические особенности заболевания и персонализировать лечение.

Ключевые слова: множественная миелома, t(8;22), FISH-диагностика.

J105 Значение гена T-330 G гена в IL2 в развитии осложнений миеломной болезни

Насибахон Х. Каххарова

Республиканский специализированный гематологический научно-практический медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Kayumov Abdurakhman Abdumavlyanovich, адрес электронной почты: dr.abdurahmon@gmail.com

Введение. Иммунобиологическая роль интерлейкина-2 (IL-2) заключается в регуляции типа и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток, на которые он воздействует. Рецептор IL-2 локализован на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах и В-лимфоцитах. Взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами, как правило, приводит к их перераспределению на поверхности клетки и поглощению комплекса клеткой. Цель исследования: изучение полиморфизма гена T-330G в гене IL2 при миеломной нейропатии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе клинических отделений РСНПМЦ гематологии. В работе приняли участие 94 пациента с подтвержденным диагнозом множественной миеломы в возрасте от 24 до 79 лет, среди которых 47 женщин (50%) и 47 мужчин (50%). Полиморфизм генов определяли по стандартной методике. Амплификацию проводили на программируемом термоциклере фирмы Applied Biosystems в следующих условиях: предварительная денатурация – 94 °C (4 мин), 33 цикла амплификации: 94 °C (45 сек) – денатурация, 58 °C (45 сек) – отжиг праймеров, 72 °C (45 сек) – элонгация, заключительный синтез – 72 °C (3 мин). Статистическую обработку данных по генотипированию полиморфных участков цитокинов проводили с использованием пакета прикладных программ OpenEpi 2009, Version 2.3 и компьютерной программы для анализа генетических данных GenePop.

Результаты. Аллель G демонстрирует умеренную степень ассоциации с развитием нейропатии, при этом генотип G/G имеет прямую связь с возникновением нейропатических осложнений (χ^2=3,3; p>0,10; OR=2,3; 95%CI=0,94–5,45). Частота выявления генотипа T-330G в гене IL2 у пациентов составила 82 случая при ожидаемом значении 84,25, а генотип GA наблюдался у 32 пациентов при ожидаемом значении 27,51. При анализе аллелей и генотипов у пациентов со второй степенью нейропатии установлено, что аллель G встречался у 36,4% пациентов по сравнению с 26,1% в контрольной группе. Генотип G/G в основной группе выявлен у 18,2% пациентов, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 8,9%.

Выводы. Таким образом, пациенты с неврологическими расстройствами (без переломов костей скелета) должны быть направлены на консультацию к невропатологу для исключения нейропатии, обусловленной изученными генетическими мутациями. Наличие или отсутствие генетических нарушений в процессе или после химиотерапии может спровоцировать лекарственную нейропатию, а также усугубить легкую степень нейропатии до более тяжелых форм. Предложенный в данном исследовании алгоритм ведения таких пациентов позволяет значительно улучшить степень нейропатии и стабилизировать течение периферической нейропатии.

Ключевые слова: нейропатия, генетическая мутация, химиотерапевтический.

J106 Случай множественной миеломы с делецией IGH (14q32.33)

Мубинабону Баходиржон кизи Мухторжонова, Зилола Жасур кизи Абдуллажонова

Республиканский специализированный гематологический научно-практический медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Мухторжонова Мубинабону Баходиржон кизи, адрес электронной почты: mukhtorjonovamb@gmail.com

Введение. Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток, продуцирующих патологический иммуноглобулин. Одним из важных компонентов диагностики и прогноза ММ является выявление генетических аномалий. С развитием ММ ассоциированы потеря функции генаTP53, происходящая в результате делеции локуса 17p13.1 или молекулярных мутаций гена, делеция длинного плеча хромосомы 13 или его фрагмента, включающего локус 13q14, перестройки гена cMYC(8q24), а также перестройки гена IGH(14q32), которые могут происходить в результате транслокаций или других генетических событий. Целью работы является представление клинического случая пациентки с рецидивирующей формой ММ и перестройкой гена IGH, обусловленной делецией дистального участка q-плеча хромосомы 14.

Материалы и методы. Пациентка Д. Н., 1974 г. р., проходила обследование и лечение в РСНПМЦ в период с 2021 по 04.02.2025. Диагноз «множественная миелома» был установлен на основании клинико-лабораторных данных, включая морфологическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование. Молекулярно-цитогенетическое исследование проводилось методом FISH с использованием коммерческих зондов (DiAGEN, Турция): IGH(14q32) Breakapart, ATM/TP53 Delesyon, cMYC(8q24) Breakapart, IGH-CCND1t(11;14), IGH-FGFR3t(4;14), IGH/MAFt(14;16), IGH/MAFBt(14;20). В качестве биоматериала использовался костный мозг больной, культивируемый 24 часа на питательной среде.

Результаты. Морфологическое исследование костного мозга выявило 76% плазматических клеток. Иммунофенотипирование определило популяцию клональных плазматических клеток (32,3%) с фенотипом: CD138+/CD38+lambda+, CD56-/CD117-/CD19-/CD27-/CD28-/CD20 /CD81+/CD200-. Цитогенетический анализ дифференциально окрашенных метафазных хромосом показал нормальный кариотип: 46,XX [20].

При анализе флюоресцентных сигналов с использованием фильтра DUAL были выявлены один фузионный (слитный) сигнал IGH и один зеленый свободный сигнал, nuc ish (IGH x2) (5'IGH x2, 3'IGH x1) [50/100]. Полученный результат говорит о том, что в 50% интерфазных ядер была перестройка гена IGH (14q32.33) с делецией (потерей) дистального фрагмента хромосомы 14: del(14)(q32.33)→(14)(qter).

Заболевание характеризуется рецидивирующим и рефрактерным течением, в том числе резистентных к стандартным режимам терапии (включая леналидомид, даратумумаб и комбинации на их основе).

В ходе последнего курса терапии (декабрь 2024 – февраль 2025) на фоне применения биспецифического моноклонального антитела теклистамаб изначально наблюдалась прогрессия заболевания: по данным миелограммы и иммунофенотипирования от 23.01.2025, отмечено увеличение доли плазматических клеток CD138+/CD38+ до 47%.

Увеличение дозы теклистамаба до 90 мг/сутки и добавление в схему помалидомида привело к выраженному положительному эффекту: с 23.01.2025 по 05.02.2025 количество плазматических клеток снизилось с 47% до 1%. В настоящее время пациентка в удовлетворительном общем состоянии, с положительной динамикой в рамках терапии и снижением опухолевой нагрузки.

Выводы. Рассматриваемый случай может свидетельствовать о том, что перестройка гена IGH с потерей фрагмента 14q32.33→14qter может быть ассоциирована с рецидивирующим течением ММ и устойчивостью к стандартным режимам терапии. Изменение схемы лечения с добавлением помалидомида помогает снизить опухолевую нагрузку и улучшить состояние пациента.

Ключевые слова: цитогенетика, мутация IGH.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке компании DiAGEN (Турция), предоставившей диагностические наборы. Авторы не имеют иных потенциальных конфликтов интересов.

J107 Первый опыт применения Теклистамаба у пациентов с пента-рефрактерной множественной миеломой в Узбекистане

Гулчехра З. Махамадалиева, Фотима И. Хамидова, Абдурахмон А. Каюмов, Азода У. Ачилова, Камолиддин А. Олимжонов, Насиба Х. Каххарова, Саидбурхон С. Асилов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Махамадалиева Гулчехра Зухридиновна, адрес электронной почты: Kuzieva79@mail.ru

Введение. Пента-рефрактерная множественная миелома (устойчивость к ≥2 ингибиторам протеасомы, ≥2 иммуно-модулирующим препаратам и анти-CD38 моноклональному антителу) остается крайне тяжелой формой заболевания с ограниченными терапевтическими возможностями и неблагоприятным прогнозом. Теклистамаб — первый одобренный BCMA × CD3 биспецифический антитело для пациентов с истощенными вариантами терапии. Препарат получил одобрение FDA и EMA на основании ключевого исследования MajesTEC-1. В Узбекистане клинический опыт его применения ранее отсутствовал.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены три пациента с пента-рефрактерной множественной миеломой, получавшие теклистамаб в 2024-2025 годах. Медианный возраст составил 64 года (51-71); двое пациентов – мужчины. Все пациенты ранее перенесли аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с применением высоких доз мелфалана (200 мг/м^2). Предыдущая терапия включала ИМП (леналидомид, помалидомид), ИП (бортезомиб, карфилзомиб) и анти-CD38 антитело (даратумумаб). У двух пациентов отмечались множественные экстрамедуллярные плазмацитомы.

Результаты. На момент анализа двое пациентов находятся в полной ремиссии. Один пациент скончался от инфекционных осложнений (пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii, и сепсис, вызванный Klebsiella pneumoniae) после достижения стабилизации заболевания на фоне терапии Теклистамабом. Медиана наблюдения составила 6 месяцев (диапазон: 3-8 месяцев).

Выводы. Данный опыт демонстрирует, что Теклистамаб является выполнимым и эффективным вариантом лечения пента-рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике Узбекистана. Полученные результаты подтверждают возможность достижения полной ремиссии у тяжелых пациентов. В то же время высокий риск инфекционных осложнений требует строгого мониторинга, активной профилактики и адекватной поддерживающей терапии. Дальнейшее накопление данных необходимо для оптимизации тактики лечения и профилактики осложнений в этой популяции пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, теклистамаб, аутотрансплантация.

J108 Сочетанная лекарственная терапия двух злокачественных процессов: рака молочной железы и множественной миеломы

Семен П. Мелехов, Мария А. Колесникова, Софья С. Федорова, Нурбек Ж. Турушев, Глеб В. Юрченко

ГБУЗ НСО ГКБ 2, Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Колесникова Мария Александровна, адрес электронной почты: marija.com.ka@mail.ru

Введение. Множественная миелома и рак молочной железы представляют собой злокачественные заболевания с различными патогенетическими механизмами и подходами к лечению. Особый клинический интерес представляет редкий случай синхронного развития этих двух онкологических процессов у одной пациентки. В данной работе мы описываем успешный опыт комбинированного лечения 65-летней пациентки с одновременным диагнозом множественной миеломы и трижды негативного рака молочной железы.

Материалы и методы. Пациентке был выполнен весь стандарт лабораторных и инструментальных исследований. Для анализа данных использовалась медицинская система МИС БАРС, в которой планомерно вносились данные о каждом этапе наблюдения и лечения пациентки.

Результаты. Изначально пациентка жаловалась на боли в грудном и поясничном отделе позвоночника. При проведении обследования пациентки на маммограмме было выявлено узловое образование левой МЖ 3*2 см. Гистологически была выявлена инвазивная карцинома, трижды негативный вариант (T3N0M0). Далее были проведены дополнительные методы обследования, при которых были выявлены компрессионные переломы двух позвонков в острой фазе, компрессионные переломы четырех позвонков в стадии консолидации, низкий уровень гемоглобина (74 г/л), высокий уровень креатинина (151 г/л), выявлен М-градиент 21 г/л. Согласно результатам цитологического исследования пунктата костного мозга был верифицирован диагноз множественной миеломы. После проведения консилиума специалистов пациентка была направлена на проведение лекарственной терапии относительно 2 опухолей. Назначены 4 курса ХТ по схеме АС (доксорубицин + циклофосфамид 1 день, 1 раз в 21 день), далее – 4 курса по схеме доцетаксел (1 раз в 21 день) и последующим решением вопроса об оперативном лечении ЗНО МЖ. Параллельно был назначен курс VD (бортезомиб 1, 4, 8, 11 день, дексаметазон 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 день, 1 раз в 21 день) по поводу множественной миеломы. После проведения 2 курсов сочетанной терапии было проведено обследование. ПЭТ-КТ с 18-ФДГ всего тела с визуализацией: отмечалась положительная динамика в виде понижения метаболической активности костного мозга и уменьшения размера очага в левой МЖ; снижение уровня М-градиента (8,5 г/л), пациентки полностью купирован болевой синдром, а также вырос уровень мобильности, что свидетельствует о эффективной тактике лечения. Планировалось после завершения индукционной терапии рассмотреть пациентку как потенциального кандидата на ауто-ТККМ.

Выводы. Несмотря на наличие двух серьезных злокачественных процессов у пожилой пациентки, была выбрана тактика лекарственной терапии одновременно двух опухолей, позволившая добиться хороших клинических результатов и улучшать качество жизни пациента, а также рассмотреть возможность консолидации терапии ауто-ТККМ.

Ключевые слова: миелома, рак, терапия.

J109 Клинический случай: множественная миелома, осложненная экстрамедулярной плазмоцитомой

Зари Тельман гызы Балашова[1], Октай М. Абдуллаев[2], Ирада Фаиг гызы Самад-заде[3], Ляман Вели гызы Гамидова[4], Фарид М. Мамедов[5], Улькер Видади гызы Абдуллаева[6], Гульнар Раджаб гызы Керимова[7], Шахла Захид гызы Мустафазаде[8]

[1-5.7.] Национальный центр гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан; [6. 8.] Государственный институт повышения квалификации врачей им. Азиза Алиева, Баку, Азербайджан

Контактные данные: Балашова Зари Тельман гызы, адрес электронной почты: balashovazari@gmail.com

Введение. Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 года, термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Экстрамедуллярная плазмоцитома позвоночника – это редкая злокачественная опухоль, состоящая из плазматических клеток, которая развивается вне костного мозга, в частности в тканях, окружающих позвоночник. ЭП – неблагоприятный вариант заболевания, характеризуется агрессивным течением заболевания.

Материалы и методы. Представляем клинический случай: пациентка К. С., 55 лет. Заболевание началось с болей в спине и постепенно нарастающего ограничения подвижности. При обследовании в Азербайджанском национальном центре онкологии у пациентки была выявлена анемия (Hb-8.3 г/дл), тромбоцитопения (PLT-159 х 10^3/μL), на МРТ поясничного отдела позвоночника (02/12/24) в области L1 позвонка было обнаружено гиперинтенсивное Т2- и гипоинтенсивное Т1-контрастное поражение – опухоль размером примерно 47х37 мм; также были обнаружены множественные образования в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, тазовых костях, обоих бедренных костях размером приблизительно 59х38 мм. Была проведена биопсия образования, и полученный материал отправлен на гистологическое исследование. По результатам иммуногистохимического исследования окраска CD 38 Kappa положительная, PANCK, Lambda не регистрировались. Индекс пролиферации Ki67 составляет 8-10%. Заключение: плазмоклеточная миелома.

У пациентки также был взят пунктат костного мозга, в котором было обнаружено 30-40% плазматических клеток. Пациенту также был проведен иммунофиксационный анализ крови и суточной мочи. Общий белок 4616 мг/сут (норма=140), свободная каппа-легкая цепь – 8650 мг/л (норма 6.7-22.4), свободная каппа-цепь (моча) – 20000 мг/л (норма 0-25.8), свободная лямбда-легкая цепь 33,4 (норма 0-11.3), индекс свободной каппа/свободной лямбда-легкой цепи (в сыворотке) – 709,02 (норма 0.31-1.56), индекс свободной каппа/свободной лямбда-легкой цепи (суточная) – 598,8 (норма 1.4-6.2).

Также был проведен иммуноэлектрофорез белков сыворотки: результаты – IgA-0.26г/л, IgG-8.87 г/л, IgM-0.34 г/л, каппа легкая цепь-4.31 г/л, лямбда легкая цепь 0.9 г/л, индекс каппа/лямбда-4.71.

Результаты. Пациентке была проведена 1 линия химиотерапии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с 19.12.2024 по 08.01.2025 в Национальном центре гематологии и трансфузиологии города Баку. Далее пациентке на основании данных МРТ поясничного отдела позвоночника была проведена дистанционная гамма-терапия метастатических поражений тел позвонков L1 и L3 (10.01.25). После лучевой терапии было проведено еще два курса химиотерапии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). При повторном обследовании МРТ поясничного отдела позвоночника опухоли на уровне L1 обнаружено не было, также образования в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, тазовых костях, обоих бедренных костях уменьшились в объеме до 55 мм. При повторном иммунофиксационном анализе крови и суточной мочи: общий белок 112 мг/сут (норма <140), свободная каппа-легкая цепь – 13.5 мг/л (норма 6.7-22.4), свободная каппа-цепь (моча) – 18.9 мг/л (норма 0-25.8), свободная лямбда-легкая цепь – 5.6 (норма 0-11.3), индекс свободной каппа/свободной лямбда-легкой цепи (в сыворотке) – 1.68 (норма 0.31-1.56), индекс свободной каппа/свободной лямбда-легкой цепи (суточная) – 3.7 (норма 1.4-6.2). На данном этапе лечение пациентки продолжается, жалобы были сведены на нет. Боли в пояснице практически исчезли.

Выводы. В заключение можно прийти к выводу что, несмотря на более тяжелое течение множественной миеломы, осложненной экстрамедулярной плазмоцитомой, комбинированная лучевая и химиотерапия дают положительные результаты.

Ключевые слова: множественная миелома, экстрамедулярная плазмоцитома.

Хронические миелопролиферативные заболевания

P110 Результаты аллогенной трансплантации у пациентов с миелодиспластическим синдромом

Мария В. Кривицкая, Елена В. Морозова, Татьяна А. Рудакова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кривицкая Мария Валерьевна, адрес электронной почты: i66564842@gmail.com

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний гемопоэтической стволовой клетки. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным потенциально излечивающим методом терапии. Факторы, влияющие на исходы алло-ТГСК у пациентов с МДС, изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние цитогенетического профиля и количества бластов при постановке диагноза и перед алло-ТГСК на результаты после трансплантации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента (пц) с МДС, консультировавшихся и проходивших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (2008-2024). Когорта включала подтипы МДС по классификации ВОЗ 2022. Риск стратифицирован по шкале IPSS-R. Цитогенетический профиль (ЦГ) и количество бластов анализировались при постановке диагноза и перед алло-ТГСК (n=114). Терапия включала гипометилирующие препараты (ГМП), полихимиотерапию (ПХТ), малые дозы цитозинарабинозида (МДЦ) и иммуномодулирующие агенты (ИА). Ответ оценивался по критериям IWG 2006. Статистический анализ проводился методом Каплана-Мейера и Файна-Грея в свободной среде R, v. 4.3.0.

Результаты. В исследование включены 151 пц (81 мужчин, 70 женщин): МДС с избытком бластов 1 (38%) и 2 (45%), МДС низкого риска (17%). Медиана возраста – 48 лет (16-81). Риск по IPSS-R оценен у 135 пц: низкий – 12%, промежуточный – 24%, высокий – 36%, очень высокий – 27%. ЦГ-профиль: хороший – 50%, промежуточный – 15%, плохой – 25%, очень плохой – 10%. Количество бластов в костном мозге на момент диагноза менее 10% у 84 пц (56%).

Терапию получили 124 пц: ГМП (68%), МДЦ (15%), ПХТ (14%), ИА(4%). Специфическая терапия не проводилась у 17%. Ответ по IWG 2006: полный (30%), частичный (20%), отсутствие ответа (49%), нет данных (1%). У 61 пц наблюдалось прогрессирование заболевания с трансформацией в острый миелоидный лейкоз. Алло-ТГСК была проведена 128 пц; причины невыполнения (n=23, 15%): прогрессирование заболевания (n=14) и коморбидность (n=9). Медиана времени от постановки диагноза до алло-ТГСК составила 11 месяцев (0–112), медиана наблюдения после алло-ТГСК – 10 месяцев (1-65). По данным миелограммы, количество бластов менее 10% перед алло-ТГСК было у 94 пц (73%) Эволюционные изменения кариотипа были зафиксированы у 29 пц (23%). Статус по шкале ECOG: 0-1 у 108 пц (84%), более 1 у 20 пц (16%). В 30% случаев донор был родственный, в 47% – неродственный полностью совместимый, в 16% – неродственный частично совместимый и в 7% – гаплоидентичный. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с посттрансплантационным циклофосфамидом использовалась у 78% пц. В 70% случаев источником трансплантата были стволовые клетки периферической крови.

ОВ за 2 года (ОВ2) составила 49,5%, кумулятивная частота рецидивов – 33%, безрецидивная летальность – 24%. ОВ2 при количестве бластов перед трансплантацией менее 10% была 57% против 29% при количестве бластов более 10% (p=0,004). ОВ2 у пц с эволюционными изменениями кариотипа составила 23% против 61% без них (p=0,0004). В многофакторном анализе выявлено, что наличие эволюционных изменений кариотипа перед алло-ТГСК ассоциировалось со снижением выживаемости (HR=3.47, 95% CI: 1.7-6.9, p<0.001).

Выводы. Наличие эволюционных изменений кариотипа перед алло-ТГСК является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным со снижением выживаемости. Для повышения эффективности лечения необходимы точные прогностические инструменты и оптимизация сроков проведения трансплантации.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, цитогенетический профиль.

J111 Сравнение эффективности ингибиторов тирозинкиназ нового поколения и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой хронической фазе хронического миелоидного лейкоза

Елза Г. Ломаиа[1], Ольга В. Кулемина[2], Юлия Ю. Власова[3], Юлия Д. Матвиенко[4], Юлия С. Яковлева[5], Екатерина Г. Овсянникова[6], Надежда А. Шналиева[7], Евгения И. Сбитякова[8], Елена В. Морозова[9]

[1. 2. 4. 6. 7. 8.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

[3. 5. 9.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кулемина Ольга Владимировна, адрес электронной почты: olkulem@gmail.com

Введение. Понатиниб и асциминиб являются высокоэффективными ингибиторами ABL тирозинкиназы (ИТК) нового поколения (НП) у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза (ХФ-ХМЛ), резистентных к предшествующим ИТК первого и второго поколения. Между тем аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рекомендуется пациентам с неудачей двух и более ИТК. Проведение рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих ИТК и ТГСК в этой группе пациентов, является сложной задачей, и нет данных о прямом сравнении этих двух методов лечения. Целью текущего исследования является проведение сравнительного анализа отдаленных результатов терапии ИТК и ТГСК в ретроспективной группе пациентов ХМЛ в ХФ, с резистентностью к предшествующим ИТК.

Материалы и методы. В двух российских центрах на момент сбора данных (октябрь 2024 года) 119 пациентов ≥18 лет в первой ХФ ХМЛ получили ИТК-НП (n=76) или алло-ТГСК (n=43) после неудачи ИТК первого и второго поколения. Для балансировки клинически значимых исходных характеристик между группами применили псевдорандомизационный анализ. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера от даты начала вмешательства до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента.

Результаты. После исключения из группы ИТК-НП (Гр-1) пациентов с предшествующей ТГСК, а из группы ТГСК (Гр-2) – пациентов, ранее получавших ИТК-НП, был выполнен отбор пациентов, сопоставимых по возрасту и длительности ХМЛ на момент начала целевого лечения. В исследование окончательно были включены 64 пациента: по 32 пациента в каждую группу. Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами. В Гр-1 медиана продолжительности лечения и медиана времени наблюдения от начала лечения ИТК-НП составили 49,3 (0,5-85,8) месяца и 73,4 (4-87,4) месяца, соответственно. В Гр-2 медиана времени наблюдения от выполнения ТГСК составила 43,2 (1,1-322,2) месяца.

Двухлетняя ОВ была достоверно выше в Гр-1 по сравнению с Гр-2: 90,0% (95% ДИ: 79,9-100,0) против 62,5% (95% ДИ: 47,2-82,9), соответственно (P=0,010). Все 3/32 (9,4%) случая смерти в Гр-1 произошли у пациентов с исходным уровнем транскрипта BCR::ABL1>10%. В этой подгруппе 2-летняя ОВ составила 85,7% (95% ДИ: 72,0-100) без статистических различий по сравнению с Гр-2 (P=0,058). Такие же тенденции по ОВ сохранялись и к 5 годам наблюдения. В Гр-1 уровень транскрипта гена BCR::ABL≤1% был достигнут у 12/24 (50%) и 8/8 (100%) пациентов с исходным уровнем транскрипта гена BCR::ABL1>10% по сравнению с BCR::ABL1>1–10%, соответственно (P=0,012). Лечение ИТК-НП было прекращено у 18/32 (56%) пациентов – у всех, кроме одного, был исходный уровень BCR::ABL1>10%.

В Гр-2 за время наблюдения умерли 12/32 (37,5%) пациентов. Все случаи смерти, кроме одного, были связаны с посттрансплантационными осложнениями. При этом на последнем визите у 18/20 (90%) живых пациентов наблюдался полный молекулярный ответ. Все пациенты оставались в первой хронической фазе.

Выводы. По нашим наблюдениям, ОВ оказалась значимо выше при использовании ИТК-НП по сравнению с ТГСК у пациентов в первой ХФ-ХМЛ, с неудачей терапии 2 и более предшествующих ИТК. Между тем у пациентов с высоким исходным уровнем транскрипта гена BCR::ABL1 был более высокий риск неэффективности лечения ИТК-НП, а ОВ на ИТК-НП и ТГСК была сравнима. Вероятно, для подгруппы пациентов с высоким уровнем транскрипта BCR::ABL1 и с низким риском посттрансплантационных осложнений выбор метода лечения следует делать в пользу ТГСК.

Ключевые слова: ХМЛ, ИТК, ТГСК, BCR::ABL1.

P112 Генетический ландшафт в группе пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска

Ксения С. Цвирко, Николай Ю. Цветков, Ильдар М. Бархатов, Дмитрий С. Буг, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Цвирко Ксения Сергеевна, адрес электронной почты: Ksenia_Kud_@mail.ru

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа миелоидных новообразований, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и высоким риском прогрессии в острый лейкоз. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, часть пациентов с МДС низкого риска прогрессируют в первые три года после постановки диагноза.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах костного мозга пациентов с МДС группы низкого риска, полученных при установлении диагноза, а также при прогрессировании заболевания. Секвенирование ДНК проводили с использованием системы Illumina NextSeq 2000 system.

Результаты. В исследование включены 34 пациента. Медиана возраста – 50 (22-68) лет, соотношение мужчин и женщин – 14:20, медиана наблюдения – 1209 (210-3570) дней. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в исследуемой когорте пациентов составила 68% (95% ДИ: 48-83), 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 55% (95% ДИ: 35-71). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования и летальность без прогрессирования составили 35% (95% ДИ: 19-51) и 11% (95% ДИ: 3-26), соответственно.

Хромосомные аномалии были обнаружены у 14 (41%) пациентов. Делеция длинного плеча 5-й хромосомы была выявлена у 5 (36%), трисомия 8-й хромосомы – у 4 (28%), делеция длинного плеча 20-й хромосомы – у 3 (21%) и другие аберрации – у 2 (15%) больных. У всех 20 пациентов с нормальным кариотипом выявлены генные мутации.

Как указывалось выше, в половине случаев МДС хромосомные аномалии отсутствовали, и это позволяет предположить, что за патогенез МДС ответственны генные мутации. В образцах, полученных при постановке диагноза, мы обнаружили мутации в 92 (53,5%) генах. Мутации в 50 генах обнаружены в единичных случаях, а 42 гена мутированы более чем у одного пациента. Медиана наблюдаемых мутаций – 5 (2-9). Мутации затрагивали следующие гены: ответственные за сигналинг (n=32, 17,8%), модификацию гистонов (n=31, 17,3%), регуляцию транскрипции (n=29, 16,2%), сплайсинг РНК (n=16,9%), метилирование ДНК (n=8, 4,5%), репарацию ДНК (n=5, 2,8%), с другими функциями (n=58, 32,4%). Наиболее часто мутированные гены: KMT2C (n=10, 6%), ASXL1 (n=6, 3,4%), DNMT3A (n=5, 2,8%), SETBP1 (n=5, 2,8%), SF3B1 (n=5, 2,8%). Дополнительно было проведено сравнение мутационных профилей парных образцов от 7 пациентов, повторно обследованных в течение 5 лет до и во время прогрессирования заболевания. Медианы обнаруженных мутаций до и во время прогрессирования составили 6 (4-8) и 7 (4-10), соответственно. Исследования, выполненные на образцах костного мозга, полученных после прогрессирования МДС, обнаружили 11 новых мутаций. Также выполнено повторное кариотипирование клеток костного мозга при прогрессировании МДС. В дебюте заболевания у 2 из 7 пациентов обнаруживались аномалии кариотипа, при повторном исследовании только у одного из семи пациентов появилась цитогенетическая аберрация, не выявленная на момент постановки диагноза.

В зависимости от функциональной группы мутированных генов пациенты были разделены на две подгруппы. В первую вошли пациенты, которые имели мутации в генах, вовлеченных в процессы модификации гистонов, сплайсинг, метилирование ДНК (n=12). Вторая подгруппа включала пациентов, которые имели мутации аналогичные первой группе и дополнительно мутации в генах, ответственных за сигналинг, репарацию ДНК, факторы транскрипции (n=22). Пятилетняя ОВ составила 68% (95% ДИ: 48-83) и 56% (ДИ: (95% ДИ: 33-75) для первой и второй подгруппы, соответственно (p=0.08).

Выводы. Результаты исследования генетического профиля пациентов с МДС низкого риска показали высокую генетическую гетерогенность заболевания. Необходимо продолжение исследования факторов, связанных с прогрессированием МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром.

O113 Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у детей и молодых взрослых с хроническим миелоидным лейкозом

Полина В. Шевелева, Елена В. Морозова, Анна А. Осипова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Любовь А. Цветкова, Юлия Ю. Власова, Ольга А. Слесарчук, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Шевелева Полина Викторовна, адрес электронной почты: sheveleva_p@list.ru

Введение. До настоящего времени аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным излечивающим методом терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) резистентного к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК). Цель исследования – сравнить эффективность алло-ТГСК с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз (РКСИД) у детей и молодых взрослых с ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 27 пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) на момент постановки диагноза резистентных к терапии ИТК, которым выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2022 год. Пациенты были сгруппированы по возрасту от 2 до 18 лет (группа 1, n=10), от 18 до 35 лет без сопутствующей патологии (группа 2, n=17). В группе 1 на момент проведения алло-ТГСК медиана возраста составила 17 лет (от 8 до 32 лет), 9 пациентов находились в ХФ (ХФ1 – 5, ХФ2 – 4), 1 – фаза акселерации (ФА). В группе 2 на момент проведения алло-ТГСК медиана возраста составила 35 (от 22 до 52 лет), 8 находились в ХФ (ХФ1 – 3, ХФ2 – 5), 6 – ФА, 3 – бластный криз (БК). Показаниями к алло-ТГСК стали: отсутствие или утрата молекулярного (МО) и/или цитогенетического ответа (ЦО) – 9 (33 %), у 15 (56%) прогрессия до продвинутых фаз, 3 (11%) – с мутацией T315I. РКСИД в большинстве случаев (n=25, 92%) включал бусульфан в дозе 8-10 мг/кг + флударабин 150-180 мг/м^2. Источником трансплантата были полностью совместимый родственный (n=8, 30%) и неродственный (n=9, 33%) доноры, частично совместимый неродственный донор (n=9; 33%) и гаплоидентичный донор (n=1, 4%). Источником ГСК были костный мозг у 12 пациентов (45%), периферические стволовые клетки крови – у 15 (55%). Профилактику РТПХ с применением посттрансплантационного циклофосфамида проводили у 20 пациентов (74%), других схем – 7 (26%).

Результаты. В группе 1 приживление трансплантата достигнуто у 9 пациентов (90%) с медианой 20 дней (12-27), из них у 9-ти к дню +100 достигнут полный гематологический ответ (ПГО) и ПЦО, у 6-ти – ПМО. В группе 2 приживление трансплантата достигнуто у 15 пациентов (88%) с медианой 23 дня (14-58), из них у 15-ти к дню +100 достигнут ПГО и ПЦО, у 13-ти – ПМО. Острая РТПХ III-IV степени развилась в 25% (n=6) случаях: в группе 1 – 33% (n=3), в группе 2 – 20% (n=3). Хроническая РТПХ тяжелой степени развилась в 21% (n=5) случаев: в группе 1 – 33% (n=3), в группе 2 – 13% (n=2). Рецидив после алло-ТГСК наблюдали: в 1 группе у 4 пациентов (40%), в 2 группе – у 7 (41%). Общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК в группах 1 и 2 составила 70 % (95% ДИ 33-89%) и 58% (95% ДИ 32-78%), медиана ОВ не достигнута при медиане наблюдения 59 и 32 мес., бессобытийная выживаемость (БСВ) – 50% (95% ДИ 18-75%) и 38% (95% ДИ 16-60%) с медианой БСВ 20 и 10 мес., статистически значимых различий ОВ (p=0.509) и БСВ (p=0.585) не выявлено.

Выводы. Эффективность алло-ТГСК с применением РКСИД сопоставима у детей и молодых взрослых с ХМЛ, резистентных к ИТК разных поколений.

Ключевые слова: ХМЛ, дети, молодые взрослые.

P114 Генетическая стратификация – или как убедить себя, что мы что-то понимаем в прогнозе Ph-негативных новообразований

Анна Н. Кириенко, Екатерина В. Мотыко, Дарья В. Кустова, Ирина В. Леппянен, Татьяна Н. Герт, Кира А. Иванова, Елизавета В. Ефремова, Ирина С. Мартынкевич

ФГБУ Российский Научно-Исследовательский Институт Гематологии и Трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кириенко Анна Николаевна, адрес электронной почты: kirienkoann@yandex.ru

Введение. Истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) – классические Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (Ph-МПН), которые обладают рядом общих характеристик, но различаются по клиническому течению, доминирующей линии пролиферации и прогнозу. Предполагается, что эти различия связаны с особенностями молекулярно-генетического профиля, включая наличие дополнительных соматических мутаций. Цель исследования: охарактеризовать мутационный профиль Ph-МПН с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) и определить прогностическую значимость мутаций, сгруппированных по функциональным категориям генов.

Материалы и методы. Обследованы 176 пациентов с ранее установленным диагнозом Ph-МПН: 52 – с ЭТ, 49 – с ИП и 75 – с ПМФ (68 мужчин, 108 женщин; возраст 19-88 лет, Me = 54). Проведено NGS с использованием миелоидной панели из 118 генов (VAF ≥3%). Мутации интерпретировались по базам COSMIC и Franklin. Общая (ОВ) и беспрогрессивная (БПВ) выживаемости оценивалась методами Каплана-Мейера и регрессии Кокса.

Результаты. Дополнительные патогенные мутации выявлены у 54,7% пациентов с ПМФ, 40,8% – с ИП и 32,7% – с ЭТ. Наиболее частыми были мутации в ASXL1, TET2 и DNMT3A. ПМФ характеризовался значительно более высокой медианной мутационной нагрузкой по сравнению с ИП (p=0,002) и ЭТ (p=0,046); различия между ИП и ЭТ не достигли значимости (p=0,314).

Функциональная классификация 32-х генов, в которых были выявлены патогенные мутации, по базам KEGG и GO выделила 6 групп: метилирование (DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2), регуляция хроматина (ASXL1, EZH2, PHF6, EP300, SUZ12, ATRX, CREBBP), сплайсинг (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2,DDX3X), сигнальные пути (RAS, NF1, CBL, MAP2K1, PLCG, ALK, SH2B3), репарация ДНК (TP53, ATM, APC), транскрипционные факторы (RUNX1, GATA2, IKZF1, BCOR, BCORL1, SETBP1).

У пациентов с ПМФ мутации в генах сплайсинга (p=0,0305) и транскрипционных факторов (p=0,0001) ассоциировались со снижением ОВ. В модели Кокса независимыми факторами снижения ОВ являлись: мутации транскрипционных факторов (p=0,0029), мужской пол (p=0,05), возраст >65 лет (p=0,006) и ≥2 патогенные мутации (p=0,011).

У пациентов с ИП мутации в генах хроматина ассоциировались со снижением БПВ (p<0,0001) и были единственным независимым прогностическим фактором в многофакторной модели (p=0,019).

Для пациентов с ЭТ из-за малого числа событий многомерный анализ провести не удалось. Однако одномерная регрессия Кокса и анализ Каплана-Мейера показали, что возраст >65 лет, наличие ≥1 патогенной мутации, а также мутации в генах метилирования (p=0,0001) и сплайсинга (p=0,0075) достоверно снижали БПВ.

Выводы. NGS позволяет выявить дополнительные патогенные мутации у значительной доли пациентов с Ph-МПН. ПМФ характеризуется наибольшей мутационной нагрузкой и мутациями в генах транскрипционных факторов и сплайсинга, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом. При ИП ключевую роль играют мутации в регуляторах хроматина, при ЭТ – в генах метилирования и сплайсинга. Функциональная классификация мутаций представляет ценную основу для молекулярной стратификации и индивидуализации прогноза.

Ключевые слова: Ph-МПН, секвенирование, мутационный профиль.

J115 In vitro исследование нового низкомолекулярного ингибитора контрольных иммунных точек PU-001 для терапии миелодиспластического синдрома

Евгения Ю. Платонова, Иван Н. Гапоненко, Ольга С. Коптева, Николай Ю. Цветков, Елена В. Морозова, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Платонова Евгения Юрьевна, адрес электронной почты: evgen.platonovaa@gmail.com

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой гетерогенную группу клональных нарушений кроветворения с высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Перспективной мишенью терапии МДС являются белки контрольных иммунных точек (КИТ), гиперэкспрессируемые на опухолевых клетках. Предыдущие in vitro исследования показали, что некоторые низкомолекулярные ингибиторы Akt-киназ способны одновременно снижать экспрессию лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и иммуноглобулина Т-клеток и домена муцина 3 (TIM-3) в клеточных линиях ОМЛ. В рамках поиска соединений с указанной активностью было получено вещество PU-001. Цель данной работы: изучение активности нового низкомолекулярного ингибитора сигнальных путей контрольных точек иммунного ответа PU-001 в клеточных линиях ОМЛ человека с повышенной экспрессией PD-L1 и TIM-3, а также в первичных культурах пациентов с МДС.

Материалы и методы. Исследование проводили на клеточных линиях THP-1, Mono-Mac-1, KG-1 и в образцах костного мозга пациентов с МДС (n=8). Линии THP-1 и Mono-Mac-1 стимулировали интерфероном-γ в концентрации 50 нг/мл и инкубировали при $0,5\times10^6$ клеток/мл с PU-001 (50, 100, 200 μM) в течение 24 часов при 37 °C и 5% CO_2. Жизнеспособность клеток, а также экспрессию TIM-3 и PD-L1 оценивали методом проточной цитофлуориметрии с окрашиванием DRAQ-7 и антителами к TIM-3 и PD-L1. Ядросодержащие клетки из аспирата костного мозга получали стандартным лизисом эритроцитов, высевали при плотности $0,5\times10^6$ клеток/мл и инкубировали с PU-001 (100 и 200 μM) 24 часа в аналогичных условиях. Жизнеспособность анализировали в общей популяции, экспрессию TIM-3 и PD-L1 – в $CD45^+HLA\text{-}DR^+$ клетках.

Результаты. Соединение PU-001 показало ограниченную цитотоксичность в диапазоне концентраций 50-100 μM, сохраняя жизнеспособность клеток на уровне выше 92% во всех изученных клеточных линиях. Существенное снижение жизнеспособности до 66±7% для THP-1, 76±5% для Monomac-1 и 46±12% для KG-1 наблюдалось только при максимальной концентрации 200 μM. При этом соединение демонстрировало выраженный дозозависимый эффект в отношении подавления иммунных контрольных точек TIM-3 и PD-L1. В случае TIM-3 умеренное ингибирование при 50-100 μM сменялось резким снижением экспрессии при 200 μM: с 67±13% до 8±4% (p=0,18) в THP-1, с 88±4% до 6±2% (p=0,05) в Monomac-1 и с 93±4% до 32±5% (p=0,04) в KG-1. Аналогичная динамика выявлена для PD-L1, где максимальная концентрация вызывала снижение с 99±0,2% до 21±16% (p=0,01) в THP-1, с 92±5% до 9±4% (p=0,03) в Monomac-1 и с 84±2% до 13±8% (p=0,03) в KG-1.

Анализ экспрессии TIM-3 и PD-L1 в CD45 и HLA-DR-позитивной популяции клеток костного мозга пациентов с МДС выявил значительную межиндивидуальную вариабельность: в контрольных образцах уровень TIM-3 варьировал от 1.57% до 96.24%, PD-L1 – от 2.39% до 22.03%, жизнеспособность – от 73.27% до 90.31%. Исследование выявило дозозависимый цитотоксический эффект PU-001: при 200 μM наблюдалось значительное снижение жизнеспособности клеток (p=0.0136), тогда как 100 μM вещество оказывало минимальный эффект. Также отмечалась тенденция к уменьшению экспрессии PD-L1 (при 100 μM, p=0,1036) и TIM-3 (при 200 μM, p=0,2271). При этом препарат сравнения МК-2206 не влиял на жизнеспособность (p>0.37) и экспрессию TIM-3 и PD-L1 (p>0.5).

Выводы. Низкомолекулярный ингибитор PU-001 проявляет выраженный дозозависимый эффект, вызывая значительное снижение КИТ на опухолевых линиях ОМЛ и нативных клетках пациентов с МДС, без значимого прямого цитотоксического эффекта в терапевтических диапазонах концентраций, что делает его перспективным препаратом для комбинированной терапии с другими цитотоксическими агентами.

Ключевые слова: МДС, ОМЛ, TIM-3, PD-L1.

J116 Клинико-лабораторные характеристики и прогноз пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом

Светлана Е. Зиганшина, Никита П. Волков, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Зиганшина Светлана Евгеньевна, адрес электронной почты: sv.durova@mail.ru

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся дисплазией клеток периферической крови и костного мозга, избыточной продукцией и циркуляцией в периферической крови моноцитов и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Целью данной работы является анализ группы пациентов с диагнозом ХММЛ, оценка факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ), и оценка результатов терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 112 пациентов с верифицированным диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2011 по 2023 год. Анализ ОВ произведен с помощью метода Каплана-Мейера, оценка факторов, влияющих на ОВ, выполнена методом регрессии Кокса. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (17-88), мужчины – 66% (n=74), женщины – 34% (n=38). На момент постановки диагноза 34% пациентов (n=38) входили в группу ХММЛ-0, 28% (n=31) – ХММЛ-1 и 38% (n=43) – ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. За время наблюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 29% пациентов (n=33). Медиана наблюдения составила 16,5 месяцев.

Результаты. Двухлетняя ОВ для всей популяции составила 57% (ДИ95% 47,0-68,5%), медиана ОВ – 44 месяца. Медиана времени до трансформации в ОМЛ с момента постановки диагноза составила 7 месяцев. Фактором, значимо ухудшающим ОВ, было наличие конституциональных симптомов (HR=2,38, p=0,009). Тенденцию к статистической значимости имели следующие факторы: зафиксированная трансформация в ОМЛ (HR=1,84, p=0,052), количество бластов костного мозга в дебюте заболевания (HR=1,02, p=0,079) и абсолютное число моноцитов в периферической крови (HR=1,03, p=0,088). Алло-ТГСК была выполнена 21% (n=24) пациентов, из них 63% (n=15) на этапе трансформации в ОМЛ. Двухлетняя ОВ 38% (n=9) пациентов, которым была проведена алло-ТГСК, в ПР составила 100%, без достижения ПР (n=15) – 34% (ДИ95% 17,0-67,5%, p=0,014). Причинами летальных исходов после алло-ТГСК являлись: рецидив заболевания – 46% (n=6), первичное неприживление – 8% (n=1) и инфекционные осложнения – 46% (n=6).

Выводы. ХММЛ – это клональное заболевание системы крови, характеризующееся сочетанием признаков МДС и МПН и неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты подтверждают важность своевременной диагностики и определения прогностического варианта заболевания с целью выбора оптимальной терапевтической тактики. Требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей, предикторов прогрессирования заболевания и определение оптимального времени проведения алло-ТГСК.

Ключевые слова: хронический миеломоноцитарный лейкоз.

O117 Обновленные результаты программы управляемого доступа MAP (Managed Accessed Program) по применению асциминиба у пациентов с хроническим миелолейкозом в 3 клинических центрах Российской Федерации

Екатерина Ю. Челышева[1], Олег А. Шухов[2], Елза Г. Ломаиа[3], Елена В. Морозова[4], Юлия Ю. Власова[5], Елена А. Кузьмина[6], Анна Н. Петрова[7], Тамара В. Читанава[8], Евгения И. Сбитякова[9], Наталия С. Лазорко[10], Ирина С. Немченко[11], Анастасия В. Быкова[12], Алина В. Кохно[13], Анна Г. Туркина[14]

[1. 2. 6. 7. 11-14.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[3. 9. 10.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[4. 5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[8.] ГБУЗ КОД №1 Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Контактные данные: Челышева Екатерина Юрьевна, адрес электронной почты: denve@bk.ru

Введение. Аллостерический ингибитор тирозинкиназ (ИТК) BCR::ABL1 асциминиб (АСЦ) применялся вне клинических исследований у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в программе управляемого доступа MAP в трех клинических центрах Российской Федерации.

Материалы и методы. В обновленный анализ включено 69 пациентов с хронической фазой (ХФ), неудачей ≥2 ИТК и/или мутацией T315I и терапией АСЦ более 3 мес. Доза АСЦ составила 200 мг х 2 р у T315I+ пациентов (n=26) и 40 мг х 2 р при отсутствии T315I (n=43). Также оценена особая категория пациентов «2ХФ/ДХА+» (n=18), имеющих в анамнезе либо продвинутые фазы ХМЛ либо дополнительные хромосомные аберрации (ДХА). Медиана (Me) возраста составила 51 год (27-85), мужчины – 41%. Me длительности ХМЛ до АСЦ – 7 лет (1-27); 37 (54%) пациентов получали ≥4 ИТК до АСЦ, 26 (38%) были предлечены понатинибом (ПОН); у 42 (62%) на момент начала АСЦ отмечен уровень BCR::ABL1≥10%, у 34 (50%) на терапии до АСЦ никогда не был получен MO2 (BCR::ABL1>1%). Me наблюдения на АСЦ составила 37 мес. (3-57). Мы проанализировали выживаемость и вероятность достижения MO2, большого молекулярного ответа (БМО, BCR::ABL1<0,1%), глубокого молекулярного ответа (MO4, BCR::ABL1<0,01%); провели анализ факторов достижения БМО; обновили данные по нежелательным явлениям (НЯ), коррекции доз и терапии после завершения АСЦ.

Результаты. Общая 3-летняя выживаемость, выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения лечения составили 93%, 93% и 59%, соответственно; 3-летняя вероятность достижения MO2, БМО и MO4 составила 48%/59%, 39%/46% и 24%/29% в группах 40x2p/200x2p, соответственно, без различий между подгруппами ХФ и 2ХФ/ДХА+. Предлеченность ПОН, BCR::ABL1≥10% на момент начала терапии АСЦ и отсутствие MO2 до терапии АСЦ были неблагоприятными факторами достижения БМО: 3-летняя вероятность БМО у пациентов с 3/2/1/0 из этих факторов составила 0%/26%/59%/92%, соответственно. Наиболее частыми НЯ, связанными с АСЦ, были тромбоцитопения (33%), нейтропения (19%), высокий уровень холестерина (13%); НЯ 3-4 степени наблюдались у 18 (27%) пациентов, преимущественно цитопении (25%). Сосудистых НЯ не наблюдалось.

НЯ-зависимое снижение дозы выполнено у 3 и 5 пациентов из групп 200x2p и 40x2p, соответственно. Снижение дозы наполовину проводилось у 6 пациентов со стабильным MO4.5 (BCR::ABL1<0.0032%) длительностью>1 года: с 200x2p до 200x1p (n=5) и с 40x2p до 40x1p (n=1); потери MO4 и MO4,5 не отмечено после Me 27 (12-37) мес. Повышение дозы АСЦ с 40x1p до 80-100x2p выполнено у 9 пациентов без MO2; 3/9 достигли MO2 (1 достиг БМО).

Завершили терапию АСЦ и перешли на другие варианты (алло-ТГСК, другие ИТК, АСЦ в комбинации) 33 (48%) пациента, включая 18 с ХФ2/ДХА+; из них 26 (78%)/33 пациентов с отсутствием эффективности (как минимум без MO2), 7/33 с MO2 или БМО по решению врача; 1 пациент с MO4.5 >3 лет перешел на «стоп»; никто не прекратил АСЦ из-за токсичности.

Выводы. АСЦ имеет хороший профиль безопасности и эффективности у тяжело предлеченных пациентов с ХМЛ, участников программы MAP. Однако пациенты без MO2 в анамнезе, с исходным BCR::ABL1>10% и предлеченностью ПОН имеют меньше шансов на достижение БМО. Снижение дозы АСЦ возможно у при стабильном MO4.5>1 года; повышение дозы АСЦ имеет ограниченный эффект. Пациенты ХФ2/ДХА+ представляет особый интерес, поскольку являются потенциальными кандидатами для дальнейших вариантов лечения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, асциминиб, резистентность.

J118 Опыт выполнения алло-ТГСК у пациентов с мутацией GATA2

Любовь С. Овсянникова, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Алина В. Кохно, Татьяна Н. Обухова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Овсянникова Любовь Сергеевна, адрес электронной почты: ows.lyubov@mail.ru

Введение. Ген GATA-2 расположен на длинном плече третьей хромосомы, тип наследования – аутосомно-доминантный. Клинические проявления разнообразны и включают в себя иммунодефицитные состояния, цитопении, предрасположенность к инфекциям, развитие онкогематологических заболеваний. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является основным подходом для данной группы, однако пациенты с мутацией GATA-2 представляют особую терапевтическую проблему из-за частых сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. Под наблюдением находились четыре пациента, у которых была подтверждена мутация в гене GATA-2. Клинические проявления были разнообразны: длительная трехростковая цитопения, нетуберкулезная микобактериальная инфекция Micobacterium avium, интерстициальное поражение легких, первичная лимфедема, снижение слуха, клинодактилия, тромбозы. У всех пациентов был установлен диагноз «миелодиспластический синдром» (МДС), в двух случаях был подтвержден второй диагноз – «хронический миелоидный лейкоз» (ХМЛ), гепатолиенальная форма Т-клеточной лимфомы, в одном случае – трансформация МДС в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). У двух пациентов отмечались цитогенетические признаки неблагоприятного прогноза: моносомия 7. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

	Пациент № 1 Ц, 27 лет	Пациентка № 2 С, 45 лет	Пациентка № 3 И, 27 лет	Пациентка № 4 Л, 41 год
Анамнез	С 2015 года	С 1998 года	С 2022 года	С 2006 года
Клинические проявления	Трехростковая цитопения	Трехростковая цитопения, микобактериальная инфекция, интерстициальное поражение легких	Рецидивирующие инфекции	Лимфедема, снижение слуха, клинодактилия, цитопения, тромбозы
Семейный анамнез	Отец, брат- GATA-2	-	-	У бабушки – лимфедема, клинодактилия
Диагноз	ОМЛ (трансформация из МДС)	МДС	ХМЛМДС	МДС, гепатолиенальная форма Т-клеточной лимфомы
GATA-2	Гетерозигота, c.1187G>A, миссенс-мутация	-	Гетерозигота, c.1168A>G, миссенс-мутация	-
Цитогенетика	моносомия 7, трисомия 8	тетрасомия 1, делеция 3	моносомия 7	трисомия 8

Результаты. Всем пациентам была выполнена алло-ТГСК. В трех случаях кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности, был выбран родственный гаплоидентичный донор. Всем родственным донорам выполнялось генетическое исследование, у отца и брата одного из пациентов была выявлена мутация в гене GATA-2. Одной пациентке проводилось кондиционирование в режиме пониженной токсичности, был выбран неродственный полностью совместимый донор. Острая РТПХ развилась у одной пациентки, хроническая РТПХ у двоих пациентов. Один пациент погиб в результате развития септического шока. Трое пациентов живы, сроки наблюдения – от 5 до 11 месяцев. Результаты алло-ТГСК представлены в Таблице 2.

Выводы. Наличие мутации GATA-2 приводит к высокому риску развития онкогематологических заболеваний. Пациенты с мутацией в гене GATA-2 имеют риск развития иммунодефицитных состояний и подвержены развитию тяжелых инфекционных осложнений на всех этапах диагностики и лечения. При наличии характерной клинической картины необходимо проведение генетического обследования для выявления наследственных мутаций. Перед выполнением алло-ТГСК необходимо тщательное обследование родственных доноров, в том числе определение мутационного статуса.

Ключевые слова: GATA-2, алло-ТГСК, МДС.

Таблица 2. Результаты алло-ТГСК.

	Пациент № 1 Ц, 27 лет	Пациентка № 2 С, 45 лет	Пациентка № 3 И, 27 лет	Пациентка № 4 Л, 41 год
ТКМ	Flu180+Bu8 Гаплоидентичный донор (мать)	Flu180+Bu8 Гаплоидентичный донор (сын)	Flu180+Bu8 Гаплоидентичный донор (брат)	Flu150+Treo36 Неродственный полностью совместимый донор
РТПХ	Хроническая РТПХ	Острая РТПХ		Хроническая РТПХ
Длительность наблюдения после ТКМ, исход	11 мес Смерть (сепсис)	9 мес Ремиссия	5 мес Ремиссия	41 мес Ремиссия

J119 Молекулярно-генетический анализ пациентов с ХМЛ и мутациями в JAK2 и CALR

Дарья В. Кустова, Екатерина В. Мотыко, Анна Н. Кириенко, Ирина В. Леппянен, Татьяна Н. Герт, Елизавета В. Ефремова, Ирина С. Мартынкевич

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кустова Дарья Владимировна, адрес электронной почты: dasha_94-07@mail.ru

Введение. Филадельфийская хромосома (Ph) и драйверные мутации Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий (МПН) традиционно считаются взаимоисключающими. Однако в литературе накапливаются данные, указывающие на возможность их одновременного наличия, что ставит под сомнение классическое представление о патогенезе этих заболеваний. Цель исследования: изучить молекулярно-генетический профиль пациентов с ХМЛ и Ph-негативным МПН с помощью таргетного секвенирования нового поколения (NGS) и оценить особенности течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены образцы ДНК из периферической крови 336 пациентов с ХМЛ (152 женщины, 184 мужчины, возраст 19-90 лет, Me=57). Всем пациентам проведены: цитогенетический анализ, исследование мутаций в JAK2, CALR, MPL, а также NGS-исследование пациентам с драйверными мутациями.

Результаты. Ph-хромосома обнаружена у всех пациентов. У 1,8% (6/336) выявлены драйверные мутации, характерные для Ph-негативных МПН: JAK2V617F – у 1,2%, мутации в CALR (инсерция 5 нуклеотидов и делеция 52 нуклеотидов) – у 0,6%. Мутации в гене MPL не выявлены.

NGS-исследование пациента с мутацией в гене CALR позволило выявить дополнительные мутации в BCOR(W1051*) и ABL (M244V). Мутации BCOR считаются редким событием при ХМЛ, чаще встречаются при бластном кризе и могут сохраняться при снижении относительной экспрессии BCR::ABL под действием ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). У данного пациента мутации в генах BCOR и CALR имели аллельную нагрузку 8,16% и 3,58%, а ABL – 35%, что может свидетельствовать о наличии Ph-негативного клона. Несмотря на 4 линии терапии, включая асциминиб, заболевание прогрессировало сначала до фазы акселерации, затем до бластного криза.

У всех шести пациентов обнаружены мутации неясной клинической значимости в генах, участвующих в регуляции пролиферации, дифференцировки и сигнальных путей: CUX1 (33,3%), KDR, FAT1, BRCA1, PTCH1, APC, KLF2, BCORL1, KMT2C, SH2B3 (по 16,7%). Мутации в данных генах могут давать клетке с драйверной мутацией преимущество в дифференцировке и пролиферации.

У двух пациентов выявлена одна и та же мутация в CUX1 (T1384M), ранее не описанная при ХМЛ, но встречающаяся при Ph-негативных МПН. Пациенты с признаками двух заболеваний достигали большого молекулярного ответа (БМО) быстрее (Me=23 мес.), чем пациенты с BCR::ABL-независимой резистентностью (Me=43 мес.; p=0,0072). Все пациенты были резистентны к иматинибу и достигали БМО только на ИТК последующих поколений. У двух пациентов на фоне снижения экспрессии BCR::ABL увеличивалась аллельная нагрузка JAK2V617F, что может свидетельствовать о наличии двух различных клонов или субклонов.

Выводы. NGS-исследование позволяет выявлять потенциальные новые маркеры клональной эволюции. Выявленные мутации в генах, вовлеченных в сигнальные пути и регуляцию клеточного цикла, указывают на сложность клональной эволюции. Дальнейшие исследования необходимы для оценки прогностической значимости обнаруженных молекулярных событий и понимания их роли в патогенезе сочетания ХМЛ с драйверными мутациями Ph-негативных МПН.

Ключевые слова: ХМЛ, драйверные мутации.

J120 Опыт выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациенту с синхронным течением хронического миелоидного лейкоза и Т-лимфобластной лимфомы

Анастасия Д. Передельская, Антон В. Лучкин, Залина Т. Фидарова, Анастасия В. Абрамова, Алина Е. Блудова, Анна Г. Туркина, Екатерина Ю. Челышева, Лариса А. Кузьмина, Алескей А. Ершов, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова, Любовь А. Шишигина

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Передельская Анастасия Дмитриевна, адрес электронной почты: peredelskaya1999@yandex.ru

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) может дебютировать с фазы бластного криза миелоидной или В-лимфоидной направленности. В литературе описаны единичные случаи течения ХМЛ с экстрамедуллярным субстратом, представленным Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой (Т-ОЛЛ/лимфома) [D.Zeng et all. 2015]. Редчайшим примером является синхронное течение ХМЛ и Т-ОЛЛ/лимфомы. Тактика ведения данных пациентов не разработана.

Материалы и методы. Пациенту Б., 42 лет, был установлен диагноз «ХМЛ,BCR::ABL1-положительный, хроническая фаза, группа низкого риска» на основании цитологического (бластные клетки 1%, незрелые гранулоциты 33,2%), стандартного цитогенетического (t(9;22)(q34;q11) выявлена в 100% метафаз) исследований костного мозга. Уровень экспрессии BCR::ABL1p210в крови – 58%. Также обращала на себя внимание генерализованная лимфаденопатия периферических и внутригрудных лимфоузлов (ЛУ). Инициирована терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки с достижением полного гематологического ответа в течение месяца. При этом отмечалось нарастание лимфаденопатии (до 4 см) с повышенной метаболической активностью по данным ПЭТ-КТ. Была выполнена биопсия шейного ЛУ: при гистологическом и ИГХ-исследованиях морфологическая картина характеризовала субстрат Т-ОЛЛ/лимфомы, признаков бластной трансформации миелоидной направленности не выявлено. При выполнении FISH-исследования биоптата (отпечатки+срез парафинового блока) t(9;22) выявлено не было. Также при ИФТ клеток костного мозга выявлена Т-лимфобластная популяция лимфоцитов с иммунофенотипом CD7highCD3cy+CD3sur-/+CD5+CD34-CD45+CD99highCD4dimCD8dimCD56-CD48+CD123- в 0,153%. После выполнения сортинга клеток костного мозга методом FACS характерная хромосомная транслокация была обнаружена только среди популяции стволовых клеток (CD34+), но в Т-лимфобластной популяции (CD3+) t(9:22) не выявлена (Рисунок 1). Таким образом, подтверждено сочетанное течение ХМЛ в хронической фазе и Т-ОЛЛ/лимфомы.

Результаты. Пациенту начата химиотерапия (ХТ) по протоколу «ОЛЛ-2016m» в сочетании с иматинибом, который ввиду развития кожной токсичности был заменен на дазатиниб (100 мг/сут). Курсы ХТ осложнились развитием длительных периодов агранулоцитоза, тяжелых инфекций, в т. ч. затяжной пневмонии, грамотрицательного сепсиса. Учитывая клиническое значимое улучшение в течении Т-ОЛЛ/лимфомы (уменьшение размеров всех групп ЛУ на 70%, отсутствие накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ), достижение большого молекулярного ответа по ХМЛ (BCR::ABL1 p2100,02%), плохую переносимость ИТК, принято решение о выполнении алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Кондиционирование проводилось по протоколу «Flu180+Bu8», профилактика РТПХ по схеме «PtCy+CSA+MMF30», клеточность трансплантата 4,3 млн/кг CD34+ клеток. Восстановление показателей гемограммы на +16 день. По данным обследования на контрольных точках (+1, +2, +3, +6 месяц после алло-ТГСК), сохранялся полный донорский химеризм, признаков рецидива как ХМЛ (BCR::ABL1-негативный статус), так и Т-ОЛЛ/лимфомы не выявлено. Специфическая терапия не проводится.

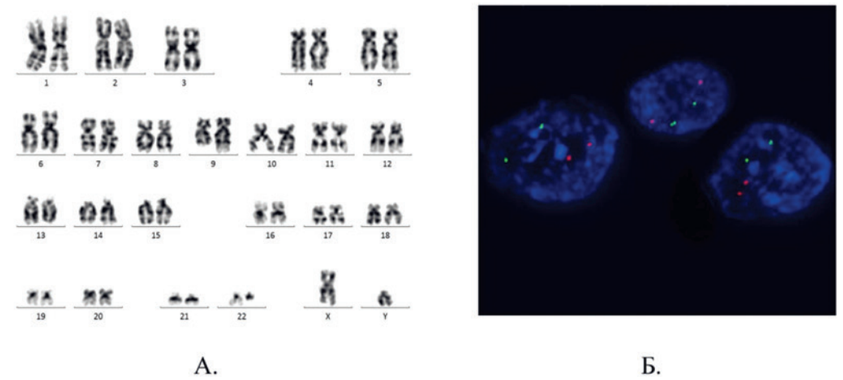


Рисунок 1. Результаты цитогенетической диагностики, проведенной больному Б. 42 лет. А: выявление t(9;22) при стандартном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга; Б: отрицательный результат на выявление t(9;22) методом FISH, выполненным на отпечатках биоптата лимфоузла.

Выводы. Синхронное течение ХМЛ и Т-ОЛЛ/лимфомы вызывает трудности не только на этапе диагностики, но и на этапе выбора терапии. Своевременное выполнение алло-ТГСК позволило достичь полной ремиссии у пациента с сочетанием миело- и лимфопролитивного заболеваний.

Ключевые слова: ХМЛ, лимфобластная лимфома, алло-ТГСК.

J121 Предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы сравнения вамотиниба мезилата с иматинибом у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой

Анна Г. Туркина[1], Екатерина Ю. Челышева[2], Игорь Л. Давыдкин[3], Булат А. Бакиров[4], Татьяна В. Шелехова[5], Татьяна И. Поспелова[6], Ольга Ю. Виноградова[7], Нурия М. Калимулина[8], Тарас А. Гриценко[9], Алина А. Набиева[10], Лилит А. Мхитарян[11], Анна С. Лямкина[12], Jitendra K. Pehalajani[13], Наталия Е. Кондратьева[14], Гермес Г. Чилов[15]

[1. 2.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [3.9.] ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Российская Федерация; [4.10.11.] ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация;
[5.] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация;
[6.12.] ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация;
[7.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [8.] Клиника УЗИ 4Д, Пятигорск, Российская Федерация;
[13.] Marudhar Hospital, Jaipur, India; [14.] АО «Фармасинтез», Москва, Российская Федерация;
[15.] ООО «Фьюжн Фарма», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Туркина Анна Григорьевна, адрес электронной почты: turkianna@yandex.ru

Введение. Несмотря на разнообразие ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), разработка новых ИТК актуальна для индивидуализации терапии и расширения возможностей лечения. Новый первый российский высокоселективный АТФ-конкурентный ИТК 3-го поколения вамотиниб активен против дикого типа и мутантных форм BCR::ABL1, включая T315I. В исследовании

фазы I (NCT02885766) вамотиниб показал многообещающие результаты у пациентов с ХМЛ, прошедших интенсивное предварительное лечение. Проводится многоцентровое открытое рандомизированное исследование фазы III, оценивающее эффективность и безопасность вамотиниба 300 мг по сравнению с иматинибом 800 мг у взрослых пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ, резистентных к иматинибу в стандартных дозах 400 и 600 мг. Целью является представление первых предварительных результатов клинического исследования III фазы с вамотинибом.

Материалы и методы. Ключевые критерии включения в исследование: ХМЛ ХФ, резистентность к иматинибу (по критериям ELN) в дозе 400 или 600 мг. Основные критерии исключения: поздние фазы ХМЛ, мутации BCR::ABL1, резистентные к иматинибу, атипичный транскрипт. Пациенты рандомизированы для приема вамотиниба 300 мг или иматиниба 800 мг с возможностью кроссовера. Первичная конечная точка: частота достижения БМО через 12 месяцев, ключевые вторичные конечные точки: частота МО2 через 6 месяцев и МО4 и МО4.5 через 12 месяцев. Планируемая продолжительность исследования – 2 года.

Результаты: В исследование включено 180 пациентов из 33 центров двух стран (Россия – 14 центров, Индия – 19 центров). Медиана возраста – 44 года (диапазон 18-75 лет). Рандомизированные группы пациентов (вамотиниб, n=89 и иматиниб, n=91) сопоставимы по клиническим и демографическим характеристикам. Частота достижения БМО на терапии вамотинибом 300 мг в 12 месяцев была статистически значимо выше, чем на терапии иматинибом 800 мг: 47% против 12% (p<0,001). Частота МО2 на терапии вамотинибом 300 мг в 6 месяцев была статистически значимо выше по сравнению с терапией иматинибом 800 мг: 59% против 36% (p<0,014). Частота МО4 и МО4.5 на терапии вамотинибом 300 мг в 12 месяцев статистически значимо превосходили иматиниб 800 мг: МО4 – 27% против 9% (p<0,003) и МО4.5 – 23% против 7% (p<0,05). Прогрессирование ХМЛ до ФА/БК зарегистрировано у 8% пациентов, принимавших иматиниб, при приеме вамотиниба прогрессирования не наблюдалось. Один пациент умер на терапии иматинибом, причиной стала кардиомиопатия (после COVID-19). Вамотиниб хорошо переносился пациентами. Кожная токсичность была наиболее распространенным нежелательным явлением (НЯ) при приеме вамотиниба (57/89 пациентов, 4 случая прекращения терапии). НЯ 3-4 степени составили 26% и 25% в группе вамотиниба и иматиниба, соответственно; частота НЯ, приведших к прекращению лечения, составила 5,6% и 3,3% в группе вамотиниба и иматиниба, соответственно. На момент проведения анализа терапия в соответствии с протоколом была продолжена у 72% пациентов на вамотинибе против 15% на иматинибе.

Выводы. Вамотиниб 300 мг продемонстрировал себя значительно более эффективным, чем иматиниб 800 мг в рандомизированном клиническом исследовании фазы III. Показана хорошая переносимость вамотиниба. Наиболее частым НЯ была кожная токсичность. Данные, полученные в исследовании фазы III, требуют финального анализа.

Ключевые слова: ХМЛ, ингибиторы тирозинкиназы, вамотиниб.

Конфликт интересов. Анна Г. Туркина: Novartis, Pfizer, R-Pharm, консалтинг: Novartis; Ольга Ю. Виноградова нет конфликта интересов; Екатерина Ю. Челышева: Novartis, Pfizer, R-Pharm; консалтинг: Ascentage Pharma; Елза Г. Ломаиа: лекции и экспертные заключения от Novartis, Pfizer, Sotex, Pharmstandard, Fusion Pharma; Наталия Е. Кондратьева: медицинский директор компании АО «Фармасинтез»; Гермес Г. Чилов: сотрудник ООО «Фьюжн Фарма».

J122 Особенности пациентов с экстрамедуллярным бластным кризом хронического миелолейкоза

Юлия С. Яковлева, Ксения С. Цвирко, Юлия Ю. Власова, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Яковлева Юлия Сергеевна, адрес электронной почты: Yyyulchik@yandex.ru

Введение. Экстрамедуллярные поражения (ЭМ) встречаются до 20% пациентов с бластным кризом (БК) хронического миелолейкоза (ХМЛ). Наиболее часто вовлекаются лимфатические узлы, центральная нервная система (ЦНС) и кости. Согласно литературным данным, прогностическое влияние ЭМ на исходы пациентов с ХМЛ неоднозначно. Пациенты, дебютирующие с изолированного экстрамедуллярного БК, имеют наилучший прогноз, в то время как наличие ЭМ при костномозговом БК не влияет на исходы терапии пациентов с ХМЛ. Не существует консенсуса по терапии пациентов с экстрамедуллярным БК. Цель работы: оценить клинико-лабораторные характеристики пациентов с экстрамедуллярным БК ХМЛ и влияние ЭМ на прогноз.

Материалы и методы. В ретроспективную когорту включены 170 пациентов (69%мужчин и 31% женщин) с БК ХМЛ, находившихся под наблюдением в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2006 по 2025 год. ЭМ были у 14 пациентов (8,2%).

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 32 года (19-51). 64% составили мужчины. У 8 пациентов (4,7%) отмечалось сочетание ЭМ с костномозговым БК (лимфоидный БК у 4 пациентов (28,6%), миелоидный у 3 пациентов (21,4%), смешанный иммунофентотип у 1 пациента (7,1%)); у 6 пациентов (3,5%) – изолированное ЭМ. Наиболее часто встречался нейролейкоз (n=7, 50%), поражение лимфатических узлов (n=6, 42,8%), мягких тканей (n=4, 28,6%), костей (n=2, 14,3%), легких (n=1, 7,1%). Сочетание двух локусов было у 6 пациентов (42,8%).

Дополнительные хромосомные аномалии были у 5 пациентов (38%), комплексный кариотип – у 3 пациентов (23%). Мутации BCR::ABL1 выявлены у 4 пациентов (50%), сочетание двух мутаций – у 1 пациента (13%).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток реализована у 4 пациентов (28,6%). По результатам однофакторного анализа наличие ЭМ не влияло на прогноз пациентов с БК ХМЛ. Медиана ОВ пациентов с ЭМ – 13,2 месяца (95% ДИ: 6,37 – не достигнута), по сравнению с медианой ОВ пациентов без ЭМ – 17,5 месяцев (95% ДИ: 13,9-22,1) (ОР 1,9, 95% ДИ: 0,7-5,7, p=0.2).

Выводы. Экстрамедуллярный БК является редким событием, наличие ЭМ значимо не ухудшает прогноз пациентов. Необходимы крупные проспективные рандомизированные исследования для оценки влияния ЭМ на прогноз пациентов и определения оптимальной терапии.

Ключевые слова: экстрамедуллярный бластный криз.

P123 Результаты циторедуктивной терапии истинной полицитемии у детей

Алексей В. Богданов, Алексей В. Пшонкин, Павел В. Краличкин, Наталия С. Сметанина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Богданов Алексей Владимирович, адрес электронной почты: alexeivld@mail.ru

Введение. Истинная полицитемия (ИП) в детской популяции дебютирует лишь в 1-5% от всех случаев заболевания. У взрослых пациентов с ИП определена тактика терапии в зависимости от возраста и наличия тромботических осложнений, что неприменимо для детей, так как тромбозы в этой возрастной группе встречаются крайне редко. В настоящее время у детей не определены общие критерии для начала специфической терапии, кроме того, данных о результатах циторедуктивной терапии недостаточно.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ результатов терапии у пациентов с ИП, которые находились на госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с января 2012 по декабрь 2024 года. Диагноз ИП устанавливался на основании критериев ВОЗ 2022 года, модифицированных с учетом клинико-лабораторных особенностей у детей. Оценка клинико-гематологического (КГО) и молекулярного ответа (МО) производилась согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований от 2024 года у взрослых через 1 год от начала циторедуктивной терапии.

Результаты. В исследование вошло 44 пациента с ИП, мужской/женский пол: 33/11, возраст дебюта заболевания 13 [7,5-15] лет, возраст постановки диагноза 15,2 [9,65-16,9] лет. 22 (50%) и 3 (6%) пациентов имели мутации JAK2V617F и JAK2 ex.12, соответственно, остальные 19 (44%) пациентов были JAK2-негативными. КГО оценивался через 1 год от начала терапии.

В нашем центре была разработана тактика ведения пациентов детского возраста с ИП. Рекомендуется симптоматическая терапия (дезагрегантная терапия и гемоэксфузии) при отсутствии мутации гена JAK2 и приобретенного дефицита фактора Виллебранда, при наличии клинических проявлений в виде микроциркуляторных нарушений. Циторедуктивная терапия назначается при наличии мутации JAK2, снижении качества жизни в случае отсутствия эффекта от дезагрегантной терапии у пациентов с микроциркуляторными нарушениями либо геморрагическим синдромом на фоне тромбоцитоза с дефицитом фактора Виллебранда (ФВ).

Всего циторедуктивную терапию получили 24 (54%) пациента. Чаще всего применялся пегилированный интерферон (ПЭГ ИФ) – 10 (41,6%) случаев, гидроксикарбамид – 6 (25%), интерферон (ИФ) – 5 (20,8%), руксолитиниб – 3 (12,5%). В группе ПЭГ ИФ и ИФ частичный КГО достигнут у 8 (53%) пациентов, полный ответ – у 3 (20%) пациентов, не было ответа у двух (13%) пациентов.

В группе гидроксикарбамида частичный клинико-гематологический ответ у 3 (60%), полный ответ – у 1 (20%), не было ответа у одного (20%) пациента. В группе руксолитиниба у всех трех (100%) пациентов достигнут частичный клинико-гематологический ответ. Ответ на лечение не зависел от типа циторедуктивного препарата, x2=1,147, p<0,05.

У 24 пациентов с мутацией гена JAK2 в контрольных точках определялась аллельная нагрузка для оценки МО. В настоящее время проводится анализ динамики изменения аллельной нагрузки на фоне специфической терапии. По данным промежуточного анализа, у 5 пациентов получены следующие результаты: в группе интерферонов частичный МО у 3 (75%) пациентов (1 пациент – снижение аллельной нагрузки с 30% до 13,42%, 2 пациента – с 29,9% до 22%, 3 пациента – с 36% до 11%) и у 1 пациента отсутствовал молекулярный ответ; в группе гидроксикарбамида у 1/1 пациента отсутствовал молекулярный ответ.

Выводы. Наш опыт с пациентами детского возраста с ИП демонстрирует эффективность циторедуктивной терапии как для достижения КГО, так и для МО. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимального выбора циторедуктивной терапии, оценки динамики МО, КГО, а также для принятия решения о начале и окончании циторедукции, модификации проводимой специфической терапии.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия.

J124 Первичный миелофиброз: спленэктомия как этап лечения и предтрансплантационной подготовки

Ольга А. Соболева[1], Ольга С. Покровская[2], Екатерина С. Клименко[3], Лариса А. Кузьмина[4], Евгений А. Киценко[5], Павел А. Батров[6], Кирилл Р. Сабиров[7], Карен И. Данишян[8]

[1-4. 6-8.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[5.] ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Соболева Ольг Алексеевна, адрес электронной почты: soboleva31@gmail.com

Введение. Алло-ТГСК остается единственным методом полного излечения пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ). При определении показаний необходимо учитывать группу риска, алло-ТГСК показана при промежуточном-2 или высоком риске по шкале DIPSS, а также при выявлении неблагоприятных молекулярных маркеров (мутации в генах ASXL1, EZH2). При планировании алло-ТГСК необходимо учитывать размеры селезенки, поскольку спленомегалия (длина селезенки более 22 см) является фактором риска неприживления трансплантата. В этих случаях в качестве подготовки к трансплантации выполняется спленэктомия. Другими показаниями для данного оперативного вмешательства являются цитопенический синдром при спленомегалии, а также внепеченочная портальная гипертензия в результате тромбоза портальной системы, осложнившаяся кровотечениями из варикозных вен пищевода и желудка.

Материалы и методы. С 2019 по 2024 год в условиях хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России выполнено 37 спленэктомий у пациентов с ПМФ. В 6 случаях при массе селезенки менее 2400 г вмешательство выполнено лапароскопическим доступом, конверсия доступа предпринята в 1 случае в связи с кровотечением. В 31 случаях спленэктомия выполнена лапаротомным доступом. Масса удаленной селезенки составляла от 750 до 7000 г.

12-ти пациентам вмешательство выполнено в качестве предтрансплантационной подготовки. Алло-ТГСК проведена в сроки от 1 месяца до 6 месяцев после выполнения спленэктомии, в 8 случаях – в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России, в 4 случаях – в других трансплантационных центрах. У 12 пациентов показанием к спленэктомии было наличие внепеченочной портальной гипертензии и рецидивирующие кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, двум из них впоследствии удалось выполнить алло-ТГСК. Оперативное вмешательство у 7 из 12 пациентов с внепеченочной портальной гипертензией было дополнено гастротомией и прошиванием варикозных вен желудка. У 13 пациентов показаниями к спленэктомии были гигантские размеры селезенки и цитопенический синдром.

Трансфузии компонентов крови проводили интраоперационно после пережатия селезеночной артерии для минимизации депонирования компонентов крови в селезенке больших размеров. Объем трансфузионной терапии зависел от кровопотери. Специфическая терапия ПМФ была продолжена на следующие сутки после спленэктомии. С целью профилактики тромботических осложнений с 1-2 суток проводили антикоагулянтную терапию под контролем коагулограммы.

Результаты. Геморрагические осложнения (внутрибрюшное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематома) отмечены у 9 пациентов (24,3%).

Частота тромботических осложнений составила 37,8%. Тромбоз воротной вены отмечен у 13 пациентов, в 11 случаях в результате антикоагулянтной терапии удалось добиться полной, в 2 случаях – частичной реканализации. В 5 случаях тромбоз воротной вены зафиксирован в первые сутки после спленэктомии на фоне тромбоцитопении менее $100x10^9$/л. У 1 пациента в послеоперационном периоде отмечен тромбоз поверхностных вен нижних конечностей.

Частота панкреатических свищей составила 5 случаев (13,5%), в 1 случае отмечено формирование псевдокисты поджелудочной железы, в остальных случаях единственным клиническим проявлением было отделяемое по дренажу с высокой активностью амилазы.

Послеоперационная пневмония возникла у 18 пациентов (48,6%). В группе пациентов, которым удалось выполнить алло-ТГСК, в 11 случаях сохраняется 100% донорское кроветворение. В 1 случае отмечено неприживление трансплантата.

В группе пациентов, которым спленэктомия выполнена без последующей алло-ТГСК, развитие бластного криза отмечено в 6 случаях, в 1 случае выявлена миелоидная саркома.

Выводы. Спленэктомия для пациентов с ПМФ является важным терапевтическим подходом, сопряженным с большим количеством осложнений в периоперационном периоде. При определении показаний к спленэктомии необходимо разрабатывать дальнейшую тактику лечения. Наилучшие результаты наблюдаются у пациентов, которым после спленэктомии имеется возможность выполнить алло-ТГСК в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, спленэктомия, алло-ТГСК.

O125 Band-/arm-масштабная хромосомная экспансия в комплексных кариотипах на примере пациентов с МДС и in vitro клеточных моделях ОМЛ

Сергей С. Рюмин, Татьяна Л. Гиндина

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Рюмин Сергей Сергеевич, адрес электронной почты: sergriumin@yandex.ru

Введение. При развитии МДС и дальнейшей его трансформации в ОМЛ в результате повышения геномной нестабильности в ГСК инициируется процесс структурной эволюции кариотипа. Эта эволюция может происходить постепенно, путем накопления отдельных хромосомных аномалий, или катастрофически быстро, приводя к крупномасштабным перестройкам на уровне всего генома и способствуя выживанию и размножению патологического клона. Проявлением такой кариотипической изменчивости является анеуплоидизация генома, часто в виде потери хромосомного материала, а делеция 5q и моносомия 7/делеция 7q – общепризнанные и наиболее популярные цитогенетические маркеры МДС. Тем не менее формирование комплексного кариотипа может сопровождаться и появлением дополнительных копий хромосом на уровне отдельных крупных сегментов или целых хромосомных плеч, однако специфичность такого повышения копийности и его вклад в патогенез МДС и ОМЛ остаются малоизученными.

Материалы и методы. В исследование было включено 46 пациентов клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с установленным диагнозом МДС или ОМЛ-МДС и выявленным комплексным кариотипом: 29 женщин (медиана возраста – 56,5 лет) и 17 мужчин (медиана возраста – 41 год). В качестве модели длительной эволюции кариотипа использовали опухолевую клеточную линию THP-1 – in vitro клеточную модель ОМЛ M5 (ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных», Институт цитологии РАН).

Для всех случаев проводили кариотипирование с дифференциальным окрашиванием хромосом по GTG-методике. С целью выявления сегментарного состава сложных маркеров проводили многоцветное FISH-исследование на метафазных хромосомах с использованием 24-полнохромосомных зондов (mFISH) и сегмент-специфичное многоцветное бэндирование (MCB). Для подсчета числа копий целевых генов проводили FISH на интерфазных ядрах с локус-специфичными зондами.

Результаты. При анализе комплексных кариотипов повышенная копийность хромосом была выявлена у 84,8% (39/46) пациентов. Тенденцию к экспансии в кариотипе продемонстрировали: 8q – 33% (13/39), 21q – 28% (11/39), 1q (преим. 1q22->1qter) – 18% (7/39), 11q (преим. 11q22->11qter) – 18% (7/39), 5p – 15% (6/39), 3q22->3qter – 10% (4/39), 9p – 10% (4/39), 19q13.3->19qter – 10% (4/39), 19p13 – 7,7% (3/39) 1p32~36 – 5% (2/39).

Рисунок 1. **Кариотип мажорного клона клеточной культуры THP-1.**

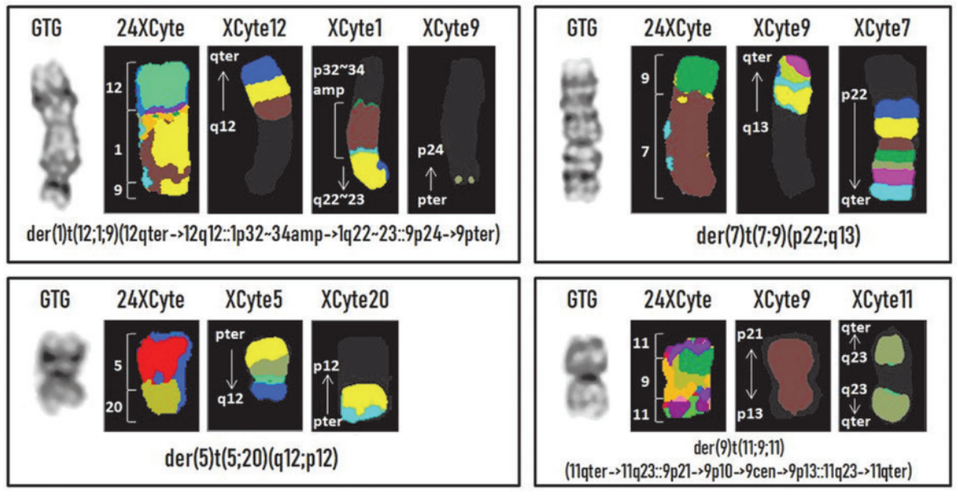


Рисунок 2. **Реконструкция сегментарного состава маркерных хромосом в кариотипе клеточной культуры THP-1 (GTG – дифференциальное окрашивание хромосом, G-бэндинг; 24XCyte – многоцветный полнохромосомный FISH; XCyte N – многоцветный FISH-бэндинг).**

Повышение копийности связано с несбалансированными транслокациями (54%) и формированием изохромосом (20%). Истинные три- и тетрасомии были обнаружены реже – 15% (+21 – 6/39; +8 – 4/39). У 8 пациентов были выявлены специфические внутрихромосомные амплификации сегментов – 11q23 (3/39), 19p13 (3/39), 1p32~36 (2/39).

При анализе клеточной линии THP-1 были описаны три основных патологических клона. С помощью методов mFISH и MCB определили сегментарный состав ключевых маркерных хромосом, характерных для данной клеточной культуры. При анализе дисбаланса хромосомных копий выявлена сходная тенденция к экспансии в кариотипе: амплификация 1p32~34; дополнительные копии за счет несбалансированных транслокаций 1q, 5p, 9p и 11q; формирование изохромосом 5p и 8q; трисомия 8-ой хромосомы.

Выводы. Формирование комплексных кариотипов при МДС и ОМЛ сопряжено с анеуплоидизацией генома ГСК. При этом дисбаланс копийности хромосом специфичен и может проявляться не только в потере хромосомного материала, но и в экспансии хромосомных сегментов в кариотипе. Появление дополнительных копий не уникально для МДС и ОМЛ, но является неоплазия-ассоциированными хромосомными аномалиями – проявлением адаптации патологических клеток к опухолевому росту на уровне всего генома. Роль такой формы кариотипической изменчивости в патогенезе МДС и ОМЛ, ее вклад в оценку рисков для пациентов, а также возможность стратификации комплексных кариотипов на отдельные субкатегории требует дальнейших исследований как на клиническом материале пациентов, так и с привлечением клеточных моделей in vitro.

Ключевые слова: цитогенетика, кариотип, FISH, МДС.

J126 Расширение возможностей терапии хронического миелоидного лейкоза с появлением первого российского ингибитора тирозинкиназы 3-го поколения

Ольга Ю. Виноградова[1], Анна Г. Туркина[2], Елза Г. Ломаиа[3], Джарият И. Шихбабаева[4], Екатерина Ю. Челышева[5], Надия Т. Сиордия[6], Мария М. Панкрашкина[7], Олег А. Шухов[8], Гермес Г. Чилов[9]

[1. 4. 7.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [2. 5. 8.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [3. 6.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [9.] ООО «Фьюжн Фарма», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Виноградова Ольга Юрьевна, адрес электронной почты: olgavinz@mail.ru

Введение. Вамотиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 3-го поколения, активный в отношении дикого и мутантных форм *BCR::ABL1*, включая *BCR::ABL1*^{T315I}. Исследование I фазы проводилось для определения максимально переносимой дозы (МПД) и дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) вамотиниба в когортах с повышающейся суточной дозой.

Материалы и методы. В исследование включен 51 пациент с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с неэффективностью терапии как минимум одним ИТК 2-го поколения или наличием мутации *BCR::ABL1*^{T315I}: 46 – в хронической фазе (ХФ), 4 – в фазе акселерации (ФА), 1 в бластном кризе (БК).

Медиана длительности ХМЛ до включения в исследование – 10 лет (<1 года до 23 лет). 27 больных ранее получали три и более ИТК, 5 пациентов – ИТК 1-го и 2-го поколений, ингибитор 3-го поколения понатиниб. У 16 была выявлена мутация *BCR::ABL1*^{T315I}.

На момент включения в исследование 30 пациентов не имели полного гематологического ответа (ПГО), у 44 – большого цитогенетического ответа (БЦО) и у 50 – полного цитогенетического ответа (ПЦО), у всех больных отсутствовал большой молекулярный ответ (БМО).

Исследование проводилось с повышением дозы по схеме 3+3 с начальной дозой 50 мг/сутки ежедневно с 28-дневным циклом терапии, повышение дозы для последующей когорты больных зависело от результатов оценки безопасности предыдущей когорты.

Результаты. Пациенты ежедневно получали вамотиниб от 50 до 750 мг/сутки. Медиана продолжительности терапии – 6 месяцев (<1-52 месяца). МПД – 600 мг/сутки. ДЛТ проявлялась в виде псориазоподобной кожной токсичности 3 степени. Сосудистых окклюзионных явлений и отклонений лодыжечно-плечевого индекса не наблюдалось.

Среди пациентов с ХФ при терапии вамотинибом ПГО был достигнут у 14 из 30 (47%) не имевших его пациентов, БЦО – у 14 из 44 (32%), ПЦО – у 10 из 50 (20%). Медиана времени достижения ПГО – 3,8 месяцев (1-4 месяца), БЦО – 4,5 месяцев (1,9-19,4 месяца), ПЦО – 5,6 мес. (2,8-15 месяцев). У 7 пациентов (13,7 %) был достигнут

БМО. У одного пациента получен глубокий молекулярный ответ (МО 4.5) при применении дозы препарата 300 мг.

Наиболее оптимальной по соотношению эффективности и безопасности оказалась доза вамотиниба 300 мг/сутки. В когорте пациентов, получавших препарат в данной дозировке, БЦО был достигнут у 6 из 7 пациентов, ПЦО – у 5 из 9, БМО – у 4 из 9 больных, не имевших соответствующих ответов на момент включения.

Двое из пяти пациентов с продвинутыми фазами (1 – в ФА и 1 – в БК) после неэффективности терапии ИТК, включая понатиниб, достигли ПГО.

Ответ на терапию наблюдался у 5 из 16 пациентов с мутацией *BCR::ABL1*^{T315I}, включая 3 случая достижения ПГО, 3 – БЦО и 1 – ПЦО.

Заключение. Вамотиниб является безопасным и достаточно эффективным препаратом для лечения пациентов с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью терапии ИТК первого, второго поколений и понатинибом, включая пациентов с мутацией *BCR::ABL1*^{T315I}. Оптимальным режимом приема препарата является однократное применение в дозе 300 мг. В настоящее время вамотиниб проходит оценку в рамках клинического исследования фазы III в сравнении с высокими дозами иматиниба у пациентов с резистентностью к стандартной дозе иматиниба.

Ключевые слова: ХМЛ, вамотиниб.

Конфликт интересов. О. Виноградова: нет конфликта интересов; А. Туркина: Novartis, Pfizer, R-Pharm, консалтинг: Novartis; Е. Ломаиа: лекции/экспертные заключения: Novartis, Pfizer, Sotex, Pharmstandard, Fusion Pharma; Е. Челышева: лектор: Novartis, Pfizer, R-Pharm, консалдинг: Ascentage Pharma; Г. Чилов: сотрудник ООО «Фьюжн Фарма».

P127 Выявление клинически значимых мутаций резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе в химерном гене BCR::ABL1 методом аллель-специфичной ПЦР

Анастасия С. Скрипкина, Ирина С. Февралёва, Елена А. Кузьмина, Белла В. Бидерман, Елена А. Степанова, Екатерина Ю. Челышева, Анна Г. Туркина, Андрей Б. Сударикова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Скрипкина Анастасия Сергеевна, адрес электронной почты: stasia_a0@mail.ru

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) занимает по встречаемости третье место среди злокачественных заболеваний крови и составляет 15-20% от всех лейкозов. Стандарт начала лечения ХМЛ – назначение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). Однако у 35-45% пациентов возникает резистентность к ИТК, причиной которой чаще всего выступают мутации в химерном гене BCR::ABL1. В настоящее время для выявления мутаций в химерном гене BCR::ABL1 используют метод высокопроизводительного секвенирования (ВПС). Однако данный метод может быть недостаточно эффективен и экономичен для скрининговых исследований. Целью данного исследования было создание диагностической системы на основе аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ) для высокочувствительного и эффективного выявления клинически значимых мутаций: T315I, M244V, Y253H, V299L и F359V.

Материалы и методы. В работе использовали геномную ДНК и кДНК, синтезируемую из РНК, выделенные из периферической крови или клеток костного мозга. В исследовании участвовали 57 пациентов с диагнозом ХМЛ, установленным в хронической фазе и неудачей терапии иматинибом в анамнезе. Все образцы были протестированы на предмет наличия мутаций разработанным нами диагностикумом. Параллельно были проанализированы те же образцы с помощью ВПС, охватывающего районы возможных мутаций. Количественные результаты, полученные обоими методами, были сопоставлены. Чувствительность диагностической системы на основе АС-ПЦР-РВ была оценена методом серийных разведений.

Результаты. Нами была разработана диагностическая система на основе АС-ПЦР-РВ, способная выявлять пять клинически значимых мутаций гена BCR::ABL1 (Таблица 1). Чувствительность системы в эксперименте с серийными разведениями составила 0.1%. Результаты по выявлению мутаций методами АС-ПЦР-РВ и ВПС, проведенными на геномной ДНК, были практически сопоставимы, если аллельная нагрузка (АН) была более 5%. В нашем случае предел чувствительности ВПС был установлен на уровне 5%. Однако при сравнении АС-ПЦР-РВ ДНК и ВПС кДНК результаты существенно отличались. Это объясняется тем, что при проведении АС-ПЦР-РВ АН выражает отношение мутантных аллелей ко всем нормальным аллелям гена ABL1, содержащимся в пробе, а случае ВПС кДНК – отношение мутантных аллелей к нормальным только в химерных транскриптах гена BCR::ABL1.

Выводы. Установлено, что АС-ПЦР-РВ дает достоверные результаты по выявлению мутаций при аллельной нагрузке до 0.1%, тогда как при ВПС чувствительность составила только 5%. Еще одним преимуществом нашего метода является быстрота получения результатов, составляющая несколько часов. Разработанный подход позволяет проводить анализ геномной ДНК, которая, в отличие от РНК, используемой для получения кДНК, стабильна при хранении и может быть получена из архивных материалов. Таким образом, АС-ПЦР-РВ может служить альтернативой ВПС при скрининговых исследованиях, мониторинге проводимого лечения, а также для анализа архивных материалов. Исходя из полученных результатов, мы предлагаем следующий алгоритм поиска мутаций в химерном гене BCR::ABL1: сначала следует провести АС-ПЦР-РВ ДНК и установить аллельную нагрузку выявленных мутаций, а в случае отрицательного результата – выполнить ВПС кДНК для выявления других возможных мутаций.

Ключевые слова: ХМЛ, BCR::ABL1, неудача терапии.

Таблица 1. Сравнение результатов по выявлению клинически значимых мутаций двумя методами: АС-ПЦР (ДНК) и ВПС (ДНК и кДНК). При аллельной нагрузке менее 5% ВПС не выявляет мутацию (обозначено бордовым цветом).

Пациент	Аллельная нагрузка при проведении АС-ПЦР ДНК	Аллельная нагрузка при проведении ВПС после одноэтапной ПЦР ДНК	Аллельная нагрузка при проведении ВПС после гнездовой ПЦР кДНК
Пациент 1	23.8% — мутация T315I	36.5% — мутация T315I	96% — мутация T315I
Пациент 2	6.5% — мутация T315I 26.7%—мутация V299L	Менее 5% — мутация T315I не выявлена Менее 5% — мутация V299L не выявлена	Менее 5% — мутация T315I не выявлена 17.5%— мутация V299L
Пациент 3	31.2% — мутация T315I	20% — мутация T315I	98% — мутация T315I
Пациент 4	0.03% — мутация M244V	Менее 5% — мутация M244V не выявлена	Менее 5% — мутация M244V не выявлена
Пациент 5	0.32% — мутация F359V	Менее 5% — мутация F359V не выявлена	Менее 5% — мутация F359V не выявлена

Таблица 2. Последовательности праймеров и зондов для АС-П ЦР.

Номенклатура HGVS	Праймер/зонд и его ориентация	Последовательность (5’ → 3’)
NM_005157.6 (ABL1):c.730A>G (p.Met244Val) rs121913456	Обратный w Обратный mt Прямой Зонд	5’-CGCCCAGCTTGTGCTTCTT-3’ 5’-CGCCCAGCTTGTGCTTCTC-3’ 5’-CTATGGTGTGTCCCCCAACT-3 5’-Cy5-GTCCGTGCG(T-BHQ2)TCCATCTCCCACTTG-(P)-3’
NM_005157.6 (ABL1):c.757T>C (p.Tyr253His) rs121913461	Обратный w Обратный mt Прямой Зонд	5’-CTCGTACACCTCCCCGAA-3’ 5’-CTCGTACACCTCCCCGAG-3’ 5’-CTATGGTGTGTCCCCCAACT-3 5’-Cy5-GTCCGTGCG(T-BHQ2)TCCATCTCCCACTTG-(P)-3
NM_005157.6 (ABL1): c.895G>C (p.Val299Leu) rs1057519771	Обратный w Обратный mt Прямой Зонд	5'-TACTCACCAAGGAGCTGCTC-3’ 5'- TACTCACCAAGGAGCTGCTG-3’ 5'-TCCTTCTGCAGGAGGACACCATGGA-3’ 5’-Cy5-GGTTAGGGTG(T-BHQ2)TTGATCTCTTTCATGACTGC(P) -3’
NM_005157.6 (ABL1):c.944C>T (p.Thr315Ile) rs121913459	Обратный w Обратный mt Прямой Зонд	5’-TCCCGTAGGTCATGAACTCTG-3’ 5’-TCCCGTAGGTCATGAACTCTA -3’ 5’-GACAGTTGTTTGTTCAGTTGGGA-3’ 5’-Cy5-CAACAAGACAACGAGGACTTCAACACGTG-RTQ2-3’
NM_005157.6 (ABL1):c.1075T>G (p.Phe359Val) rs121913452	Обратный w Обратный mt Прямой Зонд	5’-GGAGTACCTGGAGAAGAAAAAGT-3’ 5’-GGAGTACCTGGAGAAGAAAACGV -3’ 5’-CCTGAGACCTCCTAGGCTG-3’ 5’-Cy5-CAGCCTGCGCCATGGAGTCACAG-BHQ2-3’

J128 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови и особенности раннего посттрансплантационного периода у пациентов с бластным кризом хронического миелоидного лейкоза: клинические наблюдения

Александра С. Худовекова, Валерия К. Лучкина, Ольга А. Алешина, Лилия Г. Горенкова, Олег А. Шухов, Лариса А. Кузьмина, Вера В. Троицкая

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Худовекова Александра Станиславовна, адрес электронной почты: thioglycol@mail.ru

Введение. Несмотря на успехи в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), развитие бластного криза (БК) свидетельствует о переходе заболевания в терминальную стадию. Медиана продолжительности жизни в БК в среднем не превышает 6-12 месяцев. Пациентам с БК после достижения ремиссии заболевания показано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако у части больных отмечаются рецидивы после алло-ТГСК. Дискутабельным остается вопрос о сроках начала поддерживающей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. Представляется описание двух клинических наблюдений на молодых пациентах с БК ХМЛ, которым после индукционной терапии выполнена алло-ТГСК. В ранние сроки развились рецидивы, что потребовало возврата терапии.

Результаты. Пациенту № 1 в дебюте заболевания верифицирован диагноз БК ХМЛ смешанного фенотипа (В-/миело): гемограмма – лейкоциты 154 тыс/мкл; миелограмма – 57% бластных клеток; выявлена транслокация t(9;22)(q34;q11) методом FISH в аспирате костного мозга, а также в мононуклеарах костного мозга после сортинга бластных клеток; уровень экспрессии химерного транскрипта BCR::ABLp210 – 66.816%. Проводилась терапия по протоколу «ОЛЛ-2012m», на 70-й день молекулярная ремиссия не достигнута, иматиниб заменен на дазатиниб. Мутации гена BCR::ABL, обуславливающие рефрактерность к ИТК, не обнаружены. Достигнут большой молекулярный ответ (БМО): BCR::ABLp210 – 0,03%. Выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора, кондиционирование Cy120+Bu12. На +1 мес после алло-ТГСК констатировано приживление трансплантата, смешанный химеризм (ДНК реципиента 12%), отмечена потеря БМО (BCR::ABLp210 – 1,7%), в связи с чем возобновлена терапия ИТК – бозутиниб 500 мг/сут. Была достигнута молекулярная ремиссия, и выполнена вторая алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Далее продолжена поддерживающая терапия бозутинибом в сниженной дозе (250 мг/сут), на этом фоне сохраняется ГМО. Срок от начала терапии до алло-ТГСК – 6 месяцев, срок наблюдения за пациентом после алло-ТГСК – два года.

Пациентке № 2 верифицирован диагноз ХМЛ, хроническая фаза (количество лейкоцитов – 391 тыс/мкл, миелограмма – 1,2% бластных клеток, выявлена транслокация t(9;22)(q34;q11),BCR::ABLp210 – 66.94%). Инициально проводилась терапия гидроксикарбамидом, иматинибом, который позднее в связи с токсичностью заменен на нилотиниб. Достигнут полный гематологический ответ, БМО не достигнут (BCR::ABLp210 – 0,18%). Через 14 месяцев терапии ИТК констатирован БК (лимфоидный BII-вариант). Проводилась терапия по протоколу «ОЛЛ-2012m» с заменой нилотиниба на дазатиниб. Выявлены мутации гена BCR::ABL – M244V, F359V. Дазатиниб заменен на бозутиниб. Достигнут ГМО (BCR::ABLp210 – 0.065%). Выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора, кондиционирование Flu180+Bu12. На +1 месяц после алло-ТГСК констатировано приживление трансплантата, ГМО (BCR::ABLp210 – 0%), 100%-донорское кроветворение. На +2 мес после алло-ТГСК верифицирован развернутый рецидив (миелограмма – 22,8% бластных клеток, BCR::ABLp210 – 49.058%). Была начата терапия асциминибом 80 мг и понатинибом 15 мг, через два месяца достигнут ГМО (BCR::ABLp210 – 0%). Однако через 5 мес. ответ был потерян, пациентка погибла в срок +2 года после алло-ТГСК.

Выводы. В продемонстрированных клинических случаях назначение терапии ИТК сразу после верификации рецидива заболевания в ранние сроки после алло-ТГСК позволило у пациента № 1 достичь вновь оптимального ответа, а у пациентки № 2, несмотря на крайне агрессивное течение заболевания, достичь третьей ремиссии заболевания. Вероятно, необходимо консенсусное решение проблемы о возврате терапии ИТК в ранний посттрансплантационный период для этой категории больных.

Также в обоих случаях использовались сниженные дозы ИТК, что может представлять и фармакоэкономический интерес ведения посттрансплантационных пациентов.

Ключевые слова: ХМЛ, бластный криз, алло-ТГСК.

P129 Эпидемиология эссенциальной тромбоцитемии у детей и подростков: опыт НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Павел В. Краличкин, Алексей В. Богданов, Алексей В. Пшонкин, Наталия С. Сметанина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Краличкин Павел Викторович, адрес электронной почты: pavel.kralichkin@dgoi.ru

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – это клональное Ph-негативное миелопролиферативное новообразование (МПН) с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом, а также риском развития тромбозов и/или кровотечений.

Материалы и методы. Ретроспективно была рассмотрена когорта пациентов, обращавшихся с подозрением на Ph-негативное МПН в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в период 2012-2024 годы.

Результаты. Всего в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с подозрением на Ph-негативное МПН с изменениями в общем анализе крови в виде тромбоцитоза (количество тромбоцитов более 400 тыс/мкл) в период 2012-2024 годы обратилось 2335 пациентов (1364 девочек и 971 мальчиков в возрасте от 3 мес. до 18 лет). У 93 пациентов (3,9%) была верифицирована ЭТ, соотношение по полу м:ж составляет 36:57. Важно отметить, что у 2242 пациентов (1307 девочки и 935 мальчика) при проведении комплексной диагностики, которая включала в себя анализ маркеров воспаления (число лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка), признаков железодефицитной анемии (ЖДА; число сывороточного железа, ферритина), а также анализ принимаемых препаратов (например глюкокортикостероидов), наличия солидных опухолей и др., был установлен диагноз «вторичный тромбоцитоз».

Чаще всего причиной стойкого тромбоцитоза было наличие вторичных очагов инфекций (ангины, тонзиллит, бронхит и т. д.), на фоне которых у детей сохранялось повышенное число тромбоцитов в течение 2-6 мес. (78%). ЖДА стала причиной 20% случаев вторичного тромбоцитоза, о чем свидетельствовала концентрация сывороточного железа и ферритина ниже референтных значений. В оставшихся 1,7% случаев у детей причинами вторичного тромбоцитоза были прием глюкокортикостероидов (n=32), спленэктомия (n=3), а также другая хроническая патология (солидные опухоли (n=5)).

В ходе анализа была оценена заболеваемость ЭТ в период с 2012 по 2016 год, которая составила 0,019 на 100 000 детского населения, а в период 2022-2024 – 0,04, т. е. увеличилась на 0,029 на 100 000 детского населения. Из 12 пациентов, которым был установлен данный диагноз в период с 2012 по 2016 год, 25% были мальчики и 75% – девочки, а из 36 человек, которым был поставлен диагноз в период 2022-2024, – 41,7% и 58,3%, соответственно, т.е. доля мальчиков с ЭТ увеличилась на 16,7%, что может быть связано как с улучшением информированности врачей-гематологов и педиатров в регионах РФ, так и с увеличением доступности необходимых для диагностики данных заболеваний методов.

Выводы. Таким образом, нами впервые в РФ был проведен статистический анализ заболеваемости ЭТ у детей и подростков, а также количественная оценка основных причин развития вторичного тромбоцитоза.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, эпидемиология, дети.

J130 Предикторы ответа на терапию руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом

Ирина О. Туртанова[1], Мария В. Барабанщикова[2], Елена В. Морозова[3], Татьяна Л. Гиндина[4], Татьяна В. Шнейдер[5], Наталья В. Дорофеева[6], Роман В. Ващенков[7], Надежда В. Медведева[8], Александр Д. Кулагин[9]

[1. 5-8.] СПБ ГБУЗ ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 3. 4. 9.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Туртанова Ирина Олеговна, адрес электронной почты: irina_ivn@mail.ru

Введение. С внедрением таргетной терапии миелофиброза и, в частности, ингибитора JAK1/2 – руксолитиниба – в клиническую практику наблюдается улучшение показателей общей выживаемости пациентов. Однако, несмотря на выраженную начальную эффективность, у значительной части больных

со временем развивается утрата ответа. После прекращения терапии прогноз существенно ухудшается. В настоящее время остается открытым вопрос о надежных ранних прогностических критериях ответа или неэффективности терапии у пациентов, получающих руксолитиниб. Целью нашего исследования было провести ретроспективный анализ эффективности терапии руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом и определить ранние предикторы ответа на лечение, включая оценку применимости прогностической модели RR6.

Материалы и методы. В исследование были включены 267 пациентов с миелофиброзом (89 мужчин и 178 женщин). Медиана возраста на момент назначения терапии составила 56 лет (от 27 до 84 лет). У 160 (60%) пациентов был установлен диагноз «первичный миелофиброз», у 66 (25%) – «постполицитемический миелофиброз», у 41 (15%) – «посттромбоцитемический миелофиброз». Все пациенты находились в хронической фазе заболевания. Предшествующее лечение включало гидроксикарбамид (65%), интерферон-альфа (28%) и эритропоэтин (7%). Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии руксолитинибом составила 116 месяцев, при этом у 200 пациентов (75%) она превышала два года. В анамнезе тромботические осложнения выявлены у 24 пациентов (9%), трансфузионная зависимость – у 48 (18%), выраженная спленомегалия – у 108 (40%). При этом подавляющее большинство больных – 218 человек (82%) – получали терапевтическую дозу руксолитиниба в объеме более 30 мг в сутки. По шкале DIPSS: 45 пациентов (17%) отнесены к промежуточному-1 риску, 156 (58%) – к промежуточному-2, 66 (25%) – к высокому. Молекулярный анализ показал мутацию JAK2V617F у 82% пациентов, CALR – у 13%, MPL – у 2%, тройную негативность – у 3%. Кариотип был нормальным у 229 пациентов (86%), неблагоприятным – у 38 (14%).

Результаты. Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 22 месяца (от 7 до 123 месяцев). На фоне лечения у 85 пациентов (38%) отмечена стабилизация заболевания, у 102 (38%) – клиническое улучшение, тогда как у 80 пациентов (30%) зафиксировано прогрессирование. Уменьшение размеров селезенки по сравнению с исходным уровнем удалось достичь в 75% случаев, у 130 пациентов (49%) наблюдалось снижение выраженности симптомов заболевания. Отмечено увеличение доли пациентов с низким и промежуточным-1 риском до 47% по сравнению с исходными 24%. К моменту анализа 226 пациентов (85%) были живы, 41 (15%) умер. Основными причинами смерти стали прогрессирование миелофиброза (n=32), трансформация в острый лейкоз (n=4), кровотечения или тромбозы (n=3), тяжелые инфекции (n=2). Общая выживаемость по шкале DIPSS составила 96% в группе промежуточного-1 риска, 58% – промежуточного-2 и 41% – высокого риска (p<0,0001).

Прогностическая модель RR6, примененная через 6 месяцев терапии, показала следующие результаты: в группе низкого риска – 39 пациентов (ОВ 86%), промежуточного – 52 (ОВ 78%), высокого – 39 (ОВ 55%) (p<0,0045), что подтверждает ее прогностическую значимость.

Выводы. Руксолитиниб продолжает оставаться стандартом терапии у пациентов с миелофиброзом. Однако необходимость в индивидуализированном подходе к лечению, особенно при признаках утраты ответа, остается актуальной. Прогностическая модель RR6 демонстрирует прогностическую значимость и может быть использована для рутинной клинической практики с целью ранней стратификации риска через 6 месяцев после начала терапии. Это позволяет своевременно адаптировать терапевтическую стратегию и потенциально улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: миелофиброз, руксолитиниб, RR6.

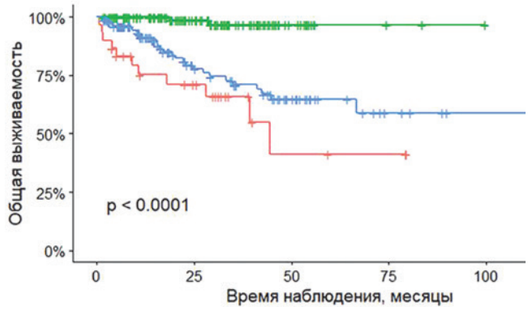


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов в различных группах риска DIPSS (n=267).

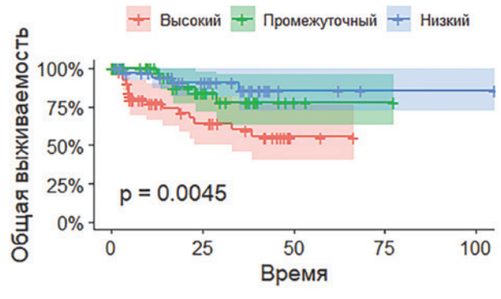


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с МФ в зависимости от групп риска по прогностической модели RR6 (n=130).

O131 Особенности диагностики и лечения системного мастоцитоза в клинической практике

Анаит Л. Меликян, Елена А. Гилязитдинова, Ирина Н. Суборцева, Елена А. Лукина, Валентина Н. Двирнык, Андрей Б. Судариков, Алла М. Ковригина

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Меликян Анаит Левоновна, адрес электронной почты: anoblood@mail.ru

Введение. Системный мастоцитоз (СМ) – гетерогенная группа миелоидных новообразований, характеризующихся увеличением и накоплением клональных тучных клеток (ТК) в различных органах и системах, включая кожу. Ключевым фактором развития заболевания является онкогенный механизм, запускаемый мутантными формами KIT. Согласно классификации ВОЗ 2024 года, СМ подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный (ИСМ) тлеющий(ТСМ), агрессивный системный мастоцитоз (АСМ), тучноклеточный лейкоз(ТКЛ) и системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием(СМ-АГН). Трудности диагностики СМ связаны с разнообразием клинических проявлений. Пациенты длительно наблюдаются разными специалистами с симптомами анафилаксии, поражениями кожи, костной системы, желудочно-кишечного тракта. Диагностика и лечение СМ требует междисциплинарного подхода, а также настороженности гематолога, патоморфолога, поскольку 20% случаев СМ изначально могут быть пропущены при хронических миелоидных новообразованиях, что приводит к задержке диагностики и лечения пациентов.

Материалы и методы. С целью охарактеризовать диагностические и лечебные подходы при различных вариантах системного мастоцитоза проведен ретроспективный анализ данных пациентов с СМ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2013 по 2024 год. В соответствии с критериями ВОЗ диагноз СМ был установлен 122 пациентам. Соотношение мужчины/женщины – 1:1,3, медиана возраста на момент установления диагноза – 55 лет (диапазон – 21-80 лет). Исследование уровня триптазы крови и анализ периферической крови на мутацию D816V KIT были использованы в качестве скрининга заболевания и в динамике. При гистологическом исследовании трепанобиопсии у всех пациентов выявлено поражение костного мозга в виде атипичной тучноклеточной инфильтрации, что является главным критерием диагностики СМ.

Результаты. Среди 122 обследованных пациентов СМ индолентный вариант диагностирован у 64 (52,4%) пациентов, изолированное поражение костного мозга в 4 (3,2%) случаях, тлеющий вариант – 15 (12%), агрессивный СМ – 18 (14,7%), СМ-АГН – 18 (15,0%) тучноклеточный лейкоз – 3 (2,4%) пациента. Частота поражения кожи уменьшалась по мере нарастания агрессивности варианта СМ: индолентный СМ в 95% случаев, тлеющий СМ – 58,3%, СМ-АГЗ – 32 %, агрессивный СМ – 25%. Случаи анафилаксии выявлены у 75% больных костно-мозговой формой СМ, при ИСМ – 28%, ТСМ – 30%, в 1 случае тучноклеточного лейкоза. Нормальный уровень триптазы отмечен у 8,3% больных, выше 200 мкг/л – в 12% наблюдений. Среди обследованных мутация D816V в гене C-KIT не выявлена в 32%, положительный результат – у 68% больных СМ. Наиболее частые диагностические трудности были отмечены в группе пациентов СМ-АГН: в 35% случаев изначально не установлен правильный диагноз. СМ был ассоциирован с ХММЛ у 6 пациентов, истинной полицитемией – 3, ПМФ – 1, ХМПЗ, неклассифицируемое – 2, МДС – 4, острым миелоидным лейкозом – у 2. Терапию СМ проводили в соответствии с алгоритмом лечения мастоцитозов. Циторедуктивнаю терапию гидроксимочевиной и интерфероном альфа получали 15 и 16 пациентов, соответственно. Иматиниб был назначен 10 пациентам, маситиниб в рамках клинического исследования – 4 , мидостаурин – 20, кладрибин – 2 и алло-ТГСК – 1. В большинстве случаев достигнуто клиническое улучшение и стабилизация заболевания, без достижения полной ремиссии.

Выводы. Системный мастоцитоз – гетерогенная группа ТК новообразований с разнообразной клинической картиной. Отсутствие кожной сыпи не исключает диагноз системного мастоцитоза. Анафилаксия может быть первым либо единственным клиническим симптомом заболевания. Лечение больных с распространеными вариантами системного мастоцитоза недостаточно эффективно. Требуется дальнейшее накопление опыта по применению таргетной терапии и алло-ТГСК.

Ключевые слова: мастоцитоз, триптаза, D816VC-KIT, мидостаурин.

J132 Саркопения у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями: клинические и функциональные аспекты

Аделина Г. Гарифуллина, Булат А. Бакиров

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

Контактные данные: Гарифуллина Аделина Гарифовна, адрес электронной почты: nakieva-1@yandex.ru

Введение. Саркопения – прогрессирующее заболевание, характеризующееся потерей мышечной массы и функции. Хотя она наиболее характерна для людей пожилого возраста, саркопения не является исключительно возраст-зависимым состоянием и может развиваться даже при отсутствии признаков старения. Особую клиническую значимость саркопения приобретает у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ). Патогенетическая связь между этими состояниями остается предметом активного изучения. Ключевыми факторами являются само заболевание, терапия, повышенный расход энергии, воспаление и метаболические нарушения. Лечение онкогематологических заболеваний также способствует снижению физической активности и изменению нутритивного статуса. Несмотря на клиническую значимость, распространенность и влияние саркопении на функциональный статус пациентов с ХМПЗ изучены недостаточно. Настоящее исследование направлено на комплексную оценку ее клинико-функциональных и биохимических параметров.

Материалы и методы. Исследование проводится на базе клиники Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа. С октября 2024 по март 2025 года было обследовано 26 пациентов с ХМПЗ. Из них 53,8% (n=14) составили пациенты с диагнозом истинная полицитемия, 30,7% (n=8) – эссенциальная тромбоцитемия и 15,5% (n=4) – с миелофиброзом. Средний возраст составил 59,7±12,3 года, соотношение мужчин и женщин – 12:14. Критерии исключения: тяжелые неврологические заболевания, онкологическая патология в активной фазе, длительный прием глюкокортикоидов, наличие анамнестических сведений об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами.

Диагностика саркопении проводилась согласно рекомендациям EWGSOP2 и включала: 1. Скрининг с использованием валидированного опросника SARC-F (пороговое значение ≥4 баллов); 2. Оценку мышечной силы методом динамометрии; 3. Определение физической работоспособности с помощью SPPB-теста (Short Physical Performance Battery); 4. Лабораторные исследования: общий белок, альбумин, креатинин, гемоглобин, гематокрит. Для сравнения групп применяли U-критерий Манна-Уитни, качественные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера. Уровень значимости установлен при p <0,05.

Результаты. Саркопения диагностирована у 3 пациентов (11,5% от выборки). Группы были сопоставимы по возрасту (68,3±7,5 лет в группе с саркопенией и 58,1±13,7 лет в группе без саркопении, p=0,120) и полу. Однако наблюдалась тенденция к более низким значениям индекса массы тела у пациентов с саркопенией (20,4 [19,15-25,6] кг/м² против 27,6 [25,05-32,7] кг/м², p=0,288). Среди пациентов с саркопенией преобладала эссенциальная тромбоцитемия (66,7% против 21,7%, p=0,078).

Ключевые различия: 1. Физическая работоспособность (SPPB-тест): 5,3±0,6 против 9,1±1,9 баллов (p<0,001); 2. Мышечная сила: правая кисть: 13,0 [12,4-13,6] против 30,4 [20,4-45,1] кг (p<0,001), левая кисть: 13,45 [13,275-13,625] против 29,2 [18,0-39,0] кг (p<0,001). Биохимические показатели: парадоксальным результатом стало выявление высоких показателей общего белка у пациентов с саркопенией (p=0,0004). Этот феномен может быть объяснен несколькими механизмами: 1. Компенсаторным увеличением синтеза белков острой фазы на фоне хронического воспаления, характерного для ХМПЗ; 2. Особенностями белкового метаболизма; 3. Возможным влиянием сопутствующей терапии.

Выводы. Проведенное исследование выявило саркопению у 11,5% пациентов с ХМПЗ. Установлено значительное снижение физической работоспособности по данным SPPB-теста и уменьшение мышечной силы при динамометрии. Парадоксальным открытием стало повышение уровня общего белка до 82,8 г/л у пациентов с саркопенией, что может быть связано с хроническим воспалительным процессом. Полученные результаты подчеркивают важность своевременной диагностики саркопении и разработки индивидуальных реабилитационных программ для данной категории пациентов, что позволит улучшить их функциональный статус и качество жизни. Полученные данные обосновывают необходимость разработки специализированных программ физической реабилитации для пациентов с ХМПЗ и саркопенией, а также проведения дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов развития мышечной дисфункции при этих заболеваниях.

Ключевые слова: саркопения, ХМПЗ, мышечная сила.

P133 Предрасположенность к развитию тромбозов у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными неоплазиями

Инна В. Бергер, Азиза Д. Махмудова, Миралишер С. Исламов, Абдурахмон А. Каюмов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Бергер Инна Викторовна, адрес электронной почты: innaberger@mail.ru

Введение. Тромботические осложнения нередко осложняют течение основного заболевания у больных хронической миелопролиферативной неоплазией. Однако тромбоэмболическое состояние отмечается не у всех больных. Целью исследования стала оценка частоты носительства полиморфных генов свертывающей системы крови и генов метаболизма фолатов, а также вклада генетических вариантов в развитие тромбозов у пациентов с хронической Ph-негативной миелопролиферативной неоплазией (ХМПН).

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие генетических вариантов с оценкой частоты их встречаемости и аллельной нагрузки было проведено у 142 пациентов с ХМПН. Исследовались полиморфизмы генов фолатного цикла – гена MTR, MTRR, а также мутаций генов факторов свертывания крови – G(-455)A гена FGB, G20210A гена F2, G10976A гена F7, G1691A гена F5. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; биологическим материалом для теста служила цельная кровь.

Результаты. Результаты исследования показали, что мутантные генотипы генов, кодирующих факторы свертывания крови, считающиеся маркерами тромбофилии, в целом встречались у больных ХМПН с тромбозами реже (от 0 до 20%), чем полиморфные варианты генов фолатного цикла (52-54%), – за исключением гена MTR (8%). Из генов, кодирующих факторы свертывания крови, наиболее высокой среди больных данной категории была частота мутаций генов FGB (18%) и F7 (20%). Необходимо отметить, что Лейденская мутация не была выявлена

Таблица 1. Частота вариантных генотипов генов факторов свертываемости крови у больных ХМПЗ с тромбозом и без тромботических осложнений

Вариантный ген	Генотипы	Больные ХМПН				χ2	P	RR	OR	95% CI
		С тромбозом (n=50)		Без тромбоза (n=92)						
		Abs	%	Abs	%					
FGB G(455)A	G/G	41	82,0	59	64,1	4,966	0,026 p<0,05	1,279	2,548	1,102-5,890
	G /A	7	14,0	32	34,7	7,023	0,009 p<0,001	0,403	0,305	0,123-0,756
	A/A	2	4,0	1	1,1	1,329	0,249 p>0,05	3,680	3,792	0,335-42,890
F2 G(20210)A	G/G	48	96,0	83	90,2	1,516	0,219 p>0,05	1,064	2,602	0,540- 12,545
	G/A	1	2,0	9	9,8	2,997	0,084 p>0,05	0,204	0,188	0,023- 1,531
	A/A	1	2,0	–	–	–	–	–	–	–
F5 G(1691)A	G/G	50	100,0	90	97,8	1,102	0,294 p>0,05	1,022	Infinity	-
	G /A	-	-	2	2,2	-	-	-	-	-
	A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F7 G(10976)A	G/G	40	80,0	73	79,4	0,008	0,927 p>0,05	1,008	1,041	0,442- 2,454
	G /A	10	20,0	18	19,5	0,004	0,951 p>0,05	1,022	1,028	0,433- 2,437
	A/A	-	-	1	1,1	-	-	-	-	-

нами ни у одного больного. Среди нарушений конечного этапа свертывания крови клинически значимыми являются многочисленные структурные и функциональные аномалии фибриногена. Мутации гена FGB изменяют структуру фибриногена и, соответственно, его функциональность, что может влиять на тромбообразование. При сравнительной оценке частоты мутаций генов факторов свертываемости крови в группе больных ХМПН, включавшей пациентов с клиническими проявлениями тромбозов и в группе пациентов без тромбозов, была показана достоверная разница в отношении гена FGB (p<0,001). Однако гетерозиготный генотип данного полиморфизма в 2,5 раза чаще встречался у больных, не имеющих клинические проявления тромботических осложнений, тогда как у больных с тромботическими осложнениями чаще встречался мутантный гомозиготный генотип. В контрольной группе вариантные гены F2 и F5 не были обнаружены, однако в общей группе пациентов с ХМПН были выявлены случаи мутаций данных генов. При этом гетерозиготный генотип гена F2 недостоверно чаще встречался среди больных без клинических признаков тромботических осложнений – в сравнении с группой больных с тромбозами. Гомозиготная мутация (2%) была выявлена только в группе больных с тромбозами.

Анализ частоты генотипов полиморфного гена *MTRR* показал, что мутантный генотип был обнаружен у 36,0% больных с тромбозами и у 16,3% больных без тромбозов; генотип G/G выявлен, соответственно, у 18,% и 2,1% больных. Таким образом, гетерозиготное носительство мутантного аллеля повышает риск развития тромбоза почти в 3 раза (OR=2,8), а наличие гомозиготной мутации полиморфного гена *MTRR* увеличивает риск тромботических осложнений почти в 10 раз (OR=9,8).

Выводы. Всестороннее исследование роли, взаимодействия и условий функционирования генов, контролирующих процессы свертывания крови у больных Ph-отрицательными ХМПН, позволит понять причины нарушений системы гемостаза и разработать эффективные меры по профилактике тромботических осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: тромбоз, генетические мутации, ХМПН.

Таблица 2. Частота полиморфных генотипов генов фолатного цикла у больных ХМПЗ с тромбозом и без тромботических осложнений.

Полиморфный ген	Генотипы	Больные ХМПН				χ2	P	RR	OR	95% CI
		С тромбозом (n=50)		Без тромбоза (n=92)						
		Abs	%	Abs	%					
C677T MTHFR	C/C	24	48,0	49	53,2	0,359	0,550	0,872	0,810	0,406-1,614
	C/T	23	46,0	40	43,4	0,083	0,773	1,068	1,107	0,554-2,213
	T/T	3	6,0	3	3,2	0,601	-	-	1,894	0,368-9,751
A2756G MTR	A/A	46	92,0	61	66,3	11,516	<0,001	1,388	5,844	1,927-17,723
	A/G	1	2,0	28	30,4	16,116	<0,001	0,066	0,047	0,006-0,355
	G/G	3	6,0	3	3,26	0,601	>0,05	1,840	1,894	0,368-9,751
A66G MTRR	A/A	23	46,0	75	81,5	19,114	<0,001	0,564	0,193	0,090-0,415
	A/G	18	36,0	15	16,3	7,044	<0,05	2,208	2,887	1,298-6,424
	G/G	9	18,0	2	2,1	11,353	<0,001	8,280	9,878	2,043-47,770

J134 Исход и осложнения беременности у пациенток с первичным миелофиброзом

Кристине Т. Погосян[1], Анаит Л. Меликян[2], Елена А. Гилязитдинова[3], Ирина Н. Суборцева[4], Манана А. Соколова[5], Евгения С. Полушкина[6], София Э. Старченко[7], Анастасия О. Толмачева[8]

[1-5. 7. 8.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[6.] НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Погосян Кристине Теймуразовна, адрес электронной почты: poghosyan.kristina@yahoo.com

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН), и в частности первичный миелофиброз (ПМФ), чаще встречаются в возрасте старше 60 лет, однако до 5% случаев ПМФ диагностируются в возрасте до 40 лет. У молодых пациентов заболевание преимущественно обнаруживается в префиброзной стадии с IPSS/DIPSS низкого риска. В контексте беременностей с Ph-негативными МПН в основном описаны исходы беременности при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и реже при истинной полицитемии (ИП), а при ПМФ описаны редкие клинические случаи.

Цель работы. Целью данной работы является описание течения и исхода беременности у женщин с ПМФ и выявление основных осложнений во время беременности и родов.

Материалы и методы. В исследование включены 110 женщин с установленным диагнозом Ph-негативного МПН с 150 беременностью на фоне заболевания, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по 2024 год. Собраны сведения о 15 пациентах с диагнозом ПМФ с 24 беременностями.

Результаты. Первичный миелофиброз (ПМФ) выявлен у 15 из 110 пациенток (13,6%). В этой подгруппе зафиксировано 24 беременности, что составило 15,9% от всех учтенных беременностей (n=150). Среди пациенток с ПМФ у 14 (93,3%) был DIPSS низкого риска, у 1 (6,7%) – DIPSS промежуточного-1 риска. JAK2 V617F-позитивными были 6 (40,0%) пациенток, CALR-позитивными – 6 (40,0%), MPL-позитивной – 1 (6,7%), тройной негативный вариант – у 2 (13,3%) пациенток. Отягощенный акушерский анамнез был у 5 (33,3%) пациенток, а наследственная тромбофилия была обнаружена у 1 пациентки с мутацией Лейдена в гетерозиготном состоянии без тромбозов в анамнезе. Антифосфолипидный синдром до беременности был диагностирован у одной пациентки. Медиана возраста на момент наступления беременности при ПМФ составила 33 года (диапазон 25-43). Беременность высокого риска осложнений наблюдалась у 50% беременностей (12/24). Лечение интерфероном-α (ИНФ-α) совместно с низкомолекулярным гепарином (НМГ) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) получили 45,8% (11/24), ИНФ и АСК получили 29,1% (7/24), НМГ и АСК 12,5% (3/24) пациентки, 2 пациентки во время беременности получали только ИНФ-α. Не получила лечение одна пациентка. Исходом беременности были живорождение и акушерские потери (невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода). Акушерские потери были при 37,5% (9/24) беременностей. Живорождение составило 54,1% (13/24), самостоятельными родами завершились 9 беременностей, кесаревым сечением – 4. Антенатальная гибель плода наблюдалась у одной пациентки. Самыми частыми осложнениями являлась угроза выкидыша в I триместре и преждевременные роды 12,5% (3/24), кровотечением осложнились 8,3% (2/24) беременностей, тромбозов не было. Без осложнений протекали 4 беременности (17%). При сравнении с ИП и ЭТ, при ПМФ акушерские потери наблюдались чаще, чем при ЭТ (ЭТ – 15,6%, ПМФ – 37,5%, ИП – 36,7%,). При ПМФ, ИП и ЭТ живорождение, соответственно, составило 54,1%, 51%, 80,2%.

Выводы. При ПМФ беременность не противопоказана и при интенсивном мониторинге, адекватном лечении беременность завершается успешно. По нашим предварительным данным, живорождение у пациенток с ПМФ составило 54.1% с большей долей самостоятельных родов. Самыми частыми осложнениями были угроза выкидыша в I триместре и преждевременные роды. Без осложнений протекали 17% беременностей.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, беременность.

J135 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом в Республике Беларусь

Татьяна М. Талако, Оксана М. Морозова, Оксана В. Нечай, Елена В. Дзюба, Юрий С. Стронгин, Вктория В. Смольникова, Наталья Ф. Миланович, Анатолий Л. Усс

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

Контактные данные: Талако Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: tanya_talako@mail.ru

Введение. Пациенты с миелодиспластическим синдромом (МДС) высокого риска имеют низкие показатели общей выживаемости (ОВ) и относительно высокий риск трансформации в острый лейкоз. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным куративным методом лечения МДС. Цель работы: проанализировать исходы алло-ТГСК у пациентов с МДС.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 12 пациентов с МДС, которым проведена алло-ТГСК с июня 2013 по декабрь 2024 года на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Результаты. Исследование включало 4 мужчин и 8 женщин, медиана возраста – 41 год (от 20 до 57), медиана времени от постановки диагноза МДС до алло-ТГСК – 12 месяцев (от 6 до 39). Миелоаблативный режим кондиционирования проведен 6 пациентам: бусульфан с циклофосфаном (2 пациентам выполнено дополнительно таргетное тотальное облучение костного мозга и лимфатической системы), режим со сниженной интенсивностью доз – 6 пациентов: флударабин с треосульфаном. Источники гемопоэтических стволовых клеток: периферические стволовые клетки (n=11), костный мозг (КМ) (n=1). Выполнено алло-ТГСК от родственного (n=3) и неродственного (n=3) доноров. После алло-ТГСК медиана ОВ у пациентов с МДС не достигнута, 1-летняя ОВ составила 72,7% и сохраняла уровень плато до 5-ти лет.

Особого внимания требуют пациенты с наличием клональных бластных клеток (КБК) в КМ перед алло-ТГСК. В нашем исследовании у 8 пациентов на момент проведения алло-ТГСК в КМ определялись КБК: медиана 2,15% (от 0,69% до 8,12%). Представляем описание отдельных случаев. У пациентки с 1,8% КБК в КМ и проведенной алло-ТГСК от частично совместимого неродственного донора (HLA 9/10) отмечено восстановление гранулоцитов на +25 день, тромбоцитов – на +28 день. Донорский химеризм отсутствовал на +30 день, +60 день, + 90 день. Через 7 месяцев после алло-ТГСК донорский химеризм и КБК в КМ не выявлены, через 9 месяцев – 0,64% КБК определено в КМ, начата терапия АзаВен (8 курсов). Пациентка жива в течение 43 месяцев с восстановлением собственного гемопоэза и отсутствием КБК в КМ.

У пациентки с 0,69% КБК в КМ и алло-ТГСК от HLA-идентичного (10/10) сиблинга восстановление гранулоцитов достигнуто на +15 день, тромбоцитов – на +12 день. На +120 день в КМ выявлено 0,12% КБК, через 12 месяцев после алло-ТГСК – 15%. Алло-ТГСК осложнилась развитием острой, а затем хронической реакции «трансплантат против хозяина» с тяжелым поражением кожи, по поводу чего пациентка получала терапию глюкокортикостероидами и мезенхимальными стволовыми клетками. Лечение гипометилирующими агентами (ГМА) пациентка не получала. К 30 месяцу после алло-ТГСК признаков хронической РТПХ не было, в КМ сохранялось 0,008% КБК, а к 36 месяцу КБК в КМ отсутствовали. Пациентка жива в течение 66 месяцев (из них с 36-го месяца без КБК в КМ).

У пациентки с 1,8% КБК в КМ и проведенной алло-ТГСК от HLA-идентичного (10/10) сиблинга отмечено восстановление гранулоцитов на +13 день, тромбоцитов – на +26 день. На + 40 день КБК в КМ не выявлены, на +60 день констатирован полный донорский химеризм. КБК появились в КМ через 12 месяцев после алло-ТГСК, от терапии ГМА пациентка отказалась и умерла через 6 месяцев от прогрессии заболевания.

Выводы. Выполнение алло-ТГСК при МДС остается единственным радикальным подходом к терапии, обеспечивающим повышение выживаемости. Пациенты с наличием клональных бластных клеток в КМ на момент алло-ТГСК требуют длительного динамического наблюдения.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, миелодиспластический синдром.

J136 Терапевтические подходы к лечению миелофиброза в реальной клинической практике

Анаит Л. Меликян[1], Ирина Н. Суборцева[2], Сергей М. Куликов[3], Юлия А. Чабаева[4], Елена А. Гилязитдинова[5], Константин П. Новоселов[6], Елена А. Князева[7], Александра С. Егорова[8], Илья С. Степочкин[9], Елена В. Королева[10], Татьяна М. Сычева[11], Валерия П. Бельгесова[12], Анастасия Ю. Путинцева[13], Ольга М. Сендерова[14], Ирина В. Васильева[15], Елена Ю. Комарцева[16], Анна А. Каплина[17], Варвара И. Бахтина[18], Михаил А. Михалев[19], Юлия Б. Черных[20], Елена Н. Паровичникова[21]

[1-5. 21.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[6-9.] ГОБУЗ «НОКБ», Великий Новгород, Российская Федерация; [10.] ГБУЗ ОКБ, Тверь, Российская Федерация;
[11. 12.] ГБУЗ АО АМОКБ, Астрахань, Российская Федерация; [13.] ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова, Омск, Российская Федерация;
[14.] ГБУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация; [15.] Городской гематологический центр, Екатеринбург, Российская Федерация;
[16. 17.] ГБУ РО РОКБ, Ростов-на-Дону, Российская Федерация;
[18. 19.] ФГБОУ ВО Красгму им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация;
[20.] ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Меликян Анаит Левоновна, адрес электронной почты: anoblood@mail.ru

Введение. В Российской Федерации недостаточно эпидемиологических данных относительно подходов к терапии миелофиброза (МФ), а также нет информации по оценке эффективности лечения в рамках рутинной клинической практики. Цель данного исследования: изучение подходов к лечению пациентов с МФ (первичный миелофиброз (ПМФ), постполицитемический миелофиброз (ППМФ) и посттромбоцитемический миелофиброз (ПТМФ) в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. Проводился углубленный анализ данных о лечении пациентов с МФ, включенных в многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование с целью описания подходов к лечению пациентов с миелофиброзом и ИП с конституциальными симптомами в условиях рутинной клинической практики в РФ. В исследование включены 986 пациентов с миелофиброзом (МФ). Среди них ранняя стадия ПМФ определена у 381 (38,64%) пациентов, фиброзная стадия ПМФ – у 471 (47,77%), ППМФ – у 109 (11,05%) и ПТМФ – у 25 (2,54%). На момент установления диагноза медиана возраста для больных МФ – 55 лет (от 18 до 91 года). Соотношение мужчины/женщины – 1:2. Спленомегалия на момент установления диагноза определялась 756 (76,67%) МФ. Тромботические события в анамнезе или на момент установления диагноза были зафиксированы в 121 (12,27%) – у пациентов с МФ. Кровотечения зарегистрированы в 87 (8,82%) – с МФ. Мутация V617F в гене JAK2 выявлена у 669 (67%), мутации в гене CALR – у 242 с МФ (24,6%), мутация в гене MPL была выявлена в 16 (1,6%) случаях пациентов с МФ, тройной негативный – 59 (6%). Группа риска по шкале IPSS (у пациентов с МФ): низкий – 270 пациентов (27,4%); промежуточный-1 – 323 (32,8%); промежуточный-2 – 240 (24,3%); высокий – 153 (15,5%). Группа риска по шкале DIPSS (у пациентов с МФ): низкий – 267 пациентов (27,1%); промежуточный-1 – 453 (45,9%); промежуточный-2 – 223 (22,6%); высокий – 43 (4,4%). Использованы методы описательной статистики, частотного анализа.

Результаты. Лечение гидроксикарбамидом в качестве первой линии получало 710 (72%) пациентов с МФ. Препараты интерферона альфа-2b на различных этапах терапии получали 273 (27,69%) – МФ, в качестве терапии первой линии – 179 (18,15%) пациентов с МФ. Таргетную терапию ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) получало 296 (30,02%) пациентов с МФ, однако в качестве терапии первой линии только 30 (3,04%) пациентов с МФ, в качестве терапии второй линии – 183 (18,6%) пациента с МФ. Таргетная терапия ингибиторами JAK2 (руксолитиниб) обладает патогенетическим действием и оказывает модифицирующее действие на течение заболевания. В нашем исследовании у 76,9% пациентов с МФ был получен ответ на руксолитинибе на сроке 60 месяцев. Однако в качестве терапии первой линии его получали только 30 пациентов с МФ, тогда как в группу промежуточного-2 и высокого риска отнесены 393 (39,8%) пациента с МФ по индексу IPSS и 266 (27%) – по индексу DIPSS. А именно для пациентов данных групп риска руксолитиниб в большинстве случаев имеет показание к назначению. В качестве терапии второй линии руксолитиниб получили 183 (18,6%) пациента с МФ, что также не соответствует выявленной потребности в его назначении.

Выводы. В настоящее время детально разработаны подходы к дифференциальной диагностике и лечению пациентов с Ph-негативными МПН. Несмотря на внедрение в клиническую практику Российских клинических рекомендаций, врачи до сих пор сталкиваются с трудностями на этапах определения тактики лечения.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, руксолитиниб, гидроксикарбамид, IPSS, DIPSS.

J137 Значение гена IIe462Val гена CYP 1A1 в развитии резистентности при лечении больных с хроническим миелолейкозом

Сайёрахон С. Сайдаманова

РСНПМЦ гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Kayumov Abdurakhman Abdumavlyanovich, адрес электронной почты: dr.abdurahmon@gmail.com

Введение. Ген CYP1A1 кодирует один из ферментов, задействованных в 1 фазе процесса биотрансформации. Продукт экспрессии гена CYP1A1 принимает участие в метаболизме полициклических ароматических углеводородов, большинство метаболитов которых являются признанными канцерогенами. Неоднократно показана связь некоторых мутаций CYP1A1 с различными формами онкопатологии, включая рак молочной железы, рак щитовидной железы. Ряд авторов показали связь курения во время беременности и снижения массы тела новорожденных с полиморфизмом генов CYP1A1 и GSTT1, отметив, что наибольшая разница с контролем наблюдается при наличии мутантных аллелей по обоим генам.

Материалы и методы. Работа выполнена в клинических отделениях РСНПМЦ гематологии. В исследование включены пациенты с установленным диагнозом «хронический миелобластный лейкоз» в возрасте от 24 до 79 лет, из них 47 женщин (50%) и 47 мужчин (50%). Полиморфизм генов определяли по стандартной методике. Амплификацию проводили на программируемом термоциклере фирмы Applied Biosystems при следующих условиях: предварительная денатурация – 940 °C (4 мин), 33 циклов амплификации: 940 °C (45 сек) – денатурация, 580 °C (45 сек) – отжиг праймеров, 720 °C (45 сек) – элонгация и заключительный синтез 720 °C (3 мин). Статистическую обработку полученных данных по генотипированию полиморфных участков генов проводили с помощью программ OpenEpi 2009, Version 2.3 и компьютерной программы для анализа генетических данных GenePop.

Результаты. В анализ включены пациенты с хроническим миелобластным лейкозом (ХМЛ), которым выполнялось исследование на наличие полиморфных вариантов гена IIe462Val гена CYP1A1. Следует отметить, что у 63 (53,4%) пациентов отмечалась резистентность к ИТК1, у 49 (77,8%) больных отмечалось наличие IIe/IIe генотипа, у 19% больных была выявлена гетерозиготная форма полиморфзма IIe/Val гена CYP 1A1, и у 3,2% больных определена гомозиготная форма мутации Val/Val гена CYP1A1. Основную группу составили больные с ХМЛ в количестве 118 человек. Гомозиготный IIe/IIe генотип составил 95 (80,5%) пациентов, гетерозиготный IIe/Val генотип встречался в 21 случае и гомозиготный Val/Val наблюдался в 2 случаях и составил 1,7%. В контрольной группе у условно здоровых доноров частота встречаемости была следующей: гомозиготный IIe/IIe генотип составил 75 (88,4%), гетерозиготный IIe/Val генотип встречался в 11 (11,6%) и гомозиготный Val/Val генотип не наблюдался.

Выводы. Таким образом, необходимо отметить, что требуются долгосрочные исследования на большой выборке больных с использованием сверхчувствительных методик определения мутации IIe/Val гена CYP1A1. В исследование были включены пациенты с ХМЛ, резистентные к ИТК 1 линии. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли мутаций CYP1A1 у больных с ХМЛ, резистентных к ИТК.

Ключевые слова: миелолейкоз, полиморфизм, ген, резистентность.

J138 Миелопролиферативные заболевания у молодых пациентов

Фидан Т. Халилова, Азер А. Керимов, Зохра Х. Алимирзаева, Наталья Н. Заманова

Национальный центр гематологии и трансфузиологии

Контактные данные: Халилова Фидан Тофиг, адрес электронной почты: sft84@mail.ru

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) у молодых пациентов встречаются довольно редко и привлекают особый интерес ученых. Верификация диагноза истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза (ПМФ) сложна из-за схожести клиники и лабораторных показателей. Проведение трепанобиопсии костного мозга с гистологическим исследованием и молекулярно-генетических анализов помогает в постановке правильного диагноза. Определение групп риска занимает важное место в прогнозе заболевания и выборе тактики лечения.

Материалы и методы. Нами описан клинический случай с миелопролиферативным заболеванием у молодого пациента. Пациент Т. Р., 2001 года рождения, поступил в центр в августе 2024 года с лейкоцитозом (12x10^9/л) и тромбоцитозом (1072x10^9/л). На УЗИ отмечалось увеличение селезенки (148x69 мм). Был проведен молекулярно-генетический анализ крови, по результатам которого BCR-ABL-транслокация методом FISH негативна, JAK2 (V617F) мутация методом Real-Time PZR негативна, MPL ekzon 10 методом секвенирования негативен, CALR ekzon 9 методом секвенирования позитивен. Пациент категорически отказался от трепанобиопсии костного мозга. Учитывая наличие мутации CALR и выраженного тромбоцитоза, больному был поставлен диагноз ЭТ и выбрана тактика «наблюдай и жди». С апреля 2025 года у пациента стал понижаться уровень гемоглобина (118г/л) и количество эритроцитов (4.17x10^9/л). Наряду с этим отмечались частые носовые кровотечения, что связывалось с дефицитом фактора Виллебранда на фоне тромбоцитоза более 1000x10^9/л. Доказательством тому были следующие изменения в коагулограмме: антиген фактора Виллебранда – 44.1%, протромбиновый индекс – 71.7%, протромбиновое время – 12.9 сек, МНО – 1.13, АЧТВ – 30.9 сек, ТВ – 22.1 сек, фактор IX – 64%, фактор V – 61.4%, фактор VII – 67.1%, фактор VIII – 45.9%, фактор X – 82.7%, фактор XI – 83.4%, фактор XII – 123.2%, фактор XIII >162%, D-dimer – 0.08 mg/L. В то же время не исключалось развитие анемии на фоне возможного фиброза костного мозга. К этому времени больной согласился на проведение трепанобиопсии костного мозга, и по результатам гистологического анализа был выявлен фиброз (MF 2-3) гиперклеточного костного мозга на фоне резкого повышения количества атипичных мегакариоцитов и миелоидной гиперплазии (~85%). В результате стратификации групп риска по шкале DIPSS была установлена низкая группа риска.

Результаты. Таким образом, если изначально пациенту был поставлен диагноз ЭТ на основании общего анализа, молекулярно-генетического анализа крови и УЗИ брюшной полости, то с проведением трепанобиопсии костного мозга с гистологическим исследованием появилась необходимость в пересмотре диагноза и тактики ведения больного.

Выводы. Данный клинический случай подтверждает возможность МПЗ у молодых пациентов и необходимость проведения трепанобиопсии костного мозга для верификации диагноза. Остается открытым вопрос об окончательном диагнозе больного на данный момент. Это ПМФ или трансформация ЭТ в миелофиброз? Возможно, в будущем проведение исследования на выявление дополнительных генетических мутаций поможет в решении данного вопроса. Какова должна быть тактика ведения больного в будущем и необходимо ли планирование аллогенной трансплантации костного мозга в данном случае?

Ключевые слова: CALR, миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия.

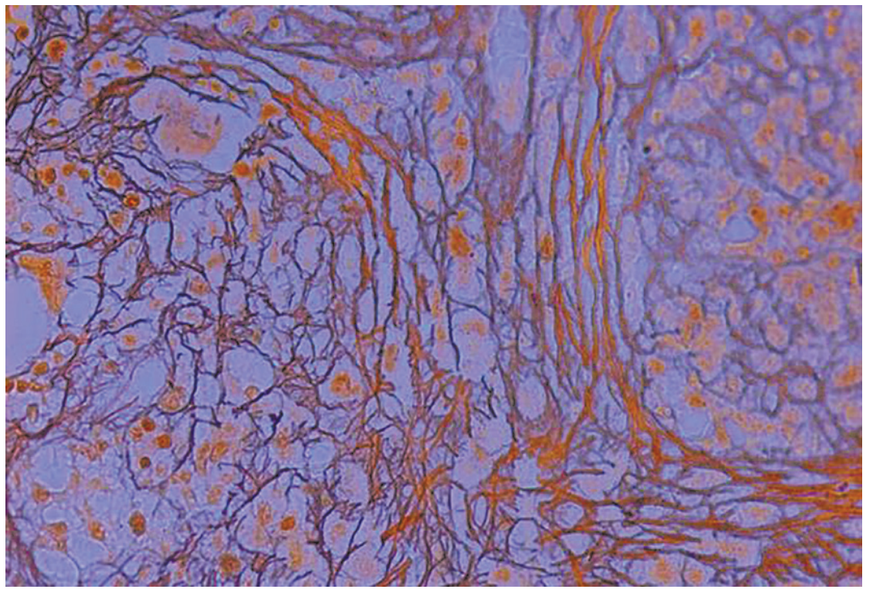


Рисунок 1. Гистологический препарат биоптата подвздошной кости. Выраженный ретикулиновый фиброз II-III степени. Окраска на ретикулин, увеличение в 40 раз.

Детская онкогематология и ТГСК

Острые лейкозы у детей

P139 Анализ влияния трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на выживаемость детей с острым миелобластным лейкозом (Челябинская область, 2005-2024)

Мария В. Реймер, Диана И. Топоркова, Сергей Г. Коваленко, Елена В. Теплых, Ирина И. Спичак

ГАУЗ ЧОДКБ, центр детской онкологии и гематологии для детей и подростков им. профессора В.И. Герайна, Челябинск, Российская Федерация

Контактные данные: Реймер Мария Васильевна, адрес электронной почты: Danilova-m96@mail.ru

Введение. Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛ) составляют до 20% от всех острых лейкозов у детей и 6% от всех детских опухолей. Среди ОНЛ на острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) приходится только 3-4% случаев, остальные – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Совершенствование стратификаций по группам риска, интенсификация протоколов лечения и проведение трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) способствуют постепенному улучшению клинических исходов у детей и подростков с ОНЛ. 5-летняя общая выживаемость в когорте пациентов детского возраста с диагнозом ОМЛ достигает 70%. Цели исследования: анализ частоты встречаемости ОНЛ у детей в Челябинской области за 2005-2024 годы, оценка эффективности проведения ТГСК по показателю общей выживаемости.

Материалы и методы. Объектом исследования были все случаи ОНЛ, зарегистрированные на территории Челябинской области с 01.01.2005 по 31.12.2024 год. В ходе исследования в ретроспективном режиме использовался историко-архивный метод. По данным диспансерных журналов и карт диспансерного наблюдения, а также с учетом выборки регионального детского канцер-регистра ретроспективно изучена эпидемиология ОНЛ у детей Челябинской области за 20 лет. Выживаемость пациентов анализировалась по методу Каплана-Майера (Statistica 12.0 for Windows).

Результаты. С 01.01.2005 по 31.12.2024 года в детской популяции Челябинской области было зарегистрировано 98 случаев ОНЛ, из них ОМЛ – 81 (83%), ОПЛ – 17 (17%). При этом младенческих ОМЛ было 10 (10,2%) пациентов. У детей с синдромом Дауна за 20 лет ОМЛ был выявлен в 5 (6,2%) случаях. В группе детей с ОМЛ мальчиков было 42 (52%), девочек – 39 (48%), соотношение М:Ж – 1,1:1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,9 лет (от 2 месяцев до 17 лет). В среднем на год приходилось от 1 до 6 (среднее – 2,95) случаев ОНЛ, расчетный показатель заболеваемости за изученный период составил 0,42 на 100 тыс. детского населения области. Максимальное число ОНЛ у детей в указанный период пришлось на 2018 год (6 случаев). За изученный период применялись разные программы терапии: «7+3», BFM-98, BFM-2004, ОМЛ-MRD-2018 и ОПЛ-2003. Анализ общей выживаемости (ОВ) детей с ОМЛ за период 2005-2014 годы составил 46,8%, 2015-2024 годы – 73,5%. При ОПЛ из 17 детей живы 14, ОВ в этой группе составила 82,4%. В группе пациентов с синдромом Дауна все 5 человек были с диагнозом ОМЛ, погиб только 1, и ОВ составила 80%. Улучшение показателей ОВ за последнее десятилетие связано с повышением в три раза доступности ТГСК для детей с ОМЛ из Челябинской области. Пациентам с ОМЛ за первое десятилетие было проведено 6 ТГСК, за второе – 18. В последнее десятилетие всем нуждающимся детям с ОМЛ из Челябинской области были своевременно проведены разные виды ТГСК. В результате ОВ выросла на 26,7% (с 46,8% до 73,5%).

Выводы. Увеличение ОВ у детей с ОМЛ в Челябинской области с 46,8% до 73,5% за последние 10 лет связано с повышением доступности и своевременностью проведения ТГСК.

Ключевые слова: дети, нелимфобластный лейкоз, ТГСК.

O140 Аллогенная ТГСК у 16 пациентов с острым лейкозом первого года жизни: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2021-2024 годах

Ирина О. Костарева, Елена Б. Мачнева, Теймур Зейнал оглы Алиев, Дарья С. Смирнова, Ирина Ю. Трушкова, Карина А. Сергеенко, Юрий В. Лозован, Вероника С. Ермакова, Наталья А. Бурлака, Нара Г. Степанян, Мария Д. Малова, Рамиль Р. Фатхуллин, Татьяна И. Потемкина, Наталья А. Батманова, Тимур Т. Валиев, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Костарева Ирина Олеговна, адрес электронной почты: kostareva_92@mail.ru

Введение. Острые лейкозы (ОЛ) у детей первого года жизни являются редким состоянием (не более 5% от всех случаев ОЛ у детей). Результаты лечения остаются неудовлетворительными в связи с преобладанием неблагоприятных рефрактерных форм заболевания, что требует интенсификации терапии с включением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Кроме того, для детей первого года жизни требуется применение интенсивной сопроводительной терапии.

Материалы и методы. В 2021-2024 годах 16-ти детям первого года жизни с ОЛ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была проведена алло-ТГСК. Медиана возраста на момент ТГСК– 6,5 мес. (0-11 мес). М/Ж=9/7. Диагноз: ОЛЛ – 7 больных, ОМЛ – 7 больных, ОЛ смешанного иммунофенотипа – 2 больных. Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 5 мес. (от 3 до 11 мес.). Наиболее частой цитогенетической аберраций была перестройка гена KMT2A. Все пациенты находились в первой клинико-гематологической ремиссии. Доноры: гаплоидентичные – 7, совместимые родственные доноры – 3, совместимые неродственные доноры – 6. Источник трансплантата: КМ – 4, ПСКК– 12. При гаплоидентичной ТГСК у двух пациентов вводился посттрансплантационный циклофосфамид, остальным 5 пациентам выполнена TCRαβ/CD19-деплеция. Режимы кондиционирования: миелоаблативный на базе треосульфана, тиотепы и флударабина. Все пациенты с TCRαβ/CD19 деплецией трансплантата не получали базовую иммуносупрессивную терапию (ИСТ) для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) вводился абатацепт/тоцилизумаб/ритуксимаб. Остальные пациенты получали принятую в нашем Центре ИСТ на базе блокаторов кальциневрина и/или руксолотиниба, абатацепта, ритуксимаба и ведолизумаба.

Результаты. У всех пациентов было достигнуто восстановление функции трансплантата с медианой 13 (9-21) дней. Острая РТПХ 1-2 ст. зафиксирована в 4 случаях (25%), 3-4 ст. – у трех пациентов (18,75%). У двух пациентов с посттрансплантационным циклофосфамидом развилась РТПХ 3-4 ст. При этом у детей с TCRαβ/CD19-деплецией клинически значимой РТПХ зафиксировано не было. Два пациента с целью профилактики рецидива получили трансфузии аллогенных NK-клеток. Медиана наблюдения составила 20 (2-38) мес. Общая выживаемость (ОВ) составила 72,3%, а бессобытийная (БСВ) – 69,5%. Причины неудач: 3 – трансплантат-ассоциированная токсичность, 1 – рецидив. Наилучшие показатели были достигнуты в группе с родственным совместимым, неродственным и гаплоидентичным донором с TCRαβ/CD19-деплецией (ОВ – 82,7%, БСВ – 78,2%).

Выводы. Алло-ТГСК у детей первого года с ОЛ является эффективной и достаточно безопасным методов терапии. При проведении трансплантации в первую ремиссию от родственного совместимого, неродственного совместимого и гаплоидентичного донора с TCRαβ/CD19-деплецией достигаются высокие результаты алло-ТГСК.

Ключевые слова: дети, младенческий лейкоз, ТГСК.

J141 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лейкозе: анализ 247 трансплантаций в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2021-2024 годах

Ирина О. Костарева, Елена Б. Мачнева, Теймур Зейнал оглы Алиев, Юрий В. Лозован, Дарья С. Смирнова, Ирина Ю. Трушкова, Татьяна И. Потемкина, Нара Г. Степанян, Вероника С. Ермакова, Мария Д. Малова, Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Рамиль Р. Фатхуллин, Наталья А. Батманова, Мери А. Ширвашидзе, Тимур Т. Валиев, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Костарева Ирина Олеговна, адрес электронной почты: kostareva_92@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным и безопасным методом лечения острого лейкоза у детей. Ключевыми факторами успешного проведения алло-ТГСК у детей являются сочетание технологий трансплантации и сопроводительной терапии.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ 247 алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за 2021-2024 годы. Цель работы: определить характер и число осложнений после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами, а также оценить общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ).

Результаты. В анализ были включены 237 пациента (медиана возраста – 6,7 лет, диапазон – 0,2-17), которым было проведено 247 алло-ТГСК. Продолжительность наблюдения составила 25,3 (6-53) мес. Были включены: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, 50,6%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, 42,2%) и острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ, 7,2%). Режимы кондиционирования: ОЛЛ – ТОТ 12 Гр+этопозид+флударабин, ОМЛ/ОЛСФ: треосульфан+тиотепа+флударабин. Распределение по донорам: гаплоидентичные – 47,1%, совместимые родственные доноры – 29,8%, совместимые неродственные доноры – 23,1%. TCR a/b/CD19 деплеция у 56,5% гапло-ТГСК, у остальных – PtCy. Источник стволовых клеток: ПСКК – 70,5%, КМ – 28,8%, КМ + ПСКК – 0,7%. Иммуносупрессивная терапия: при гапло-ТГСК с TCR a/b/CD19 деплецией: тоцилизумаб+абатацепт, гапло-ТГСК с ПтЦф – циклоспоринА/руксолотиниб, абатацепт+ведолизумаб, совместимая родственная ТГСК – циклоспоринА/руксолотиниб, абатацепт, совместимая неродственная ТГСК – такролимус/руксолотиниб, АТГ, абатацепт. Медиана восстановления гранулоцитов составила 13,6 (10,3-22,6). Через 3 месяца кумулятивная частота токсичности, связанная с трансплантацией (инфекции, органная токсичность) 1-2 степени, составила 78% (95% доверительный интервал (ДИ): 59,2-96,4), 3-4 степени составила всего 8,2% (95% ДИ: 5,1-12,8). Кумулятивный риск острой РТПХ (оРТПХ) 1-2 степени составил 47,3% (95% ДИ: 39,6-53,2), 3-4 степени – 3,5% (95% ДИ: 2,2-6,9). Хроническая РТПХ (хРТПХ) выявлена у 46 пациентов, у 13 – распространенная форма. 3-летняя ОВ составила 84,2% (95% ДИ: 79,2-87,8) для всех и 77,2% для ОМЛ/ОЛСФ (95% ДИ: 72,4-79,9). БСВ составила 78,9% (95% ДИ: 75,9-81,2) для всех и 70,8% для ОМЛ/ОЛСФ (95% ДИ: 65,5-73,1). В 2024 году 5 пациентов получили трансфузии аллогенных NK-клеток после ТГСК.

Выводы. Наше исследование демонстрирует, что алло-ТГСК при острых лейкозах у детей – это безопасная и эффективная опция терапии. В нашем исследовании стратегия использования миелоаблативного кондиционирования с применением ТОТ при ОЛЛ и фармакологического кондиционирования при ОМЛ/ОЛСФ показала свою эффективность.

Ключевые слова: острые лейкозы, дети, алло-ТГСК.

J142 Анализ результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами

Феруза А. Ризаева[1], Дилфуза С. Маткаримова[2], Индира О. Еримбетова[3], Нигора С. Рустамова[4]

[1. 3. 4.] Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан; [2.] Ташкентский Государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Ризаева Феруза Абдулхамитовна, адрес электронной почты: feruza7575@mail.ru

Введение. Внедрение новых препаратов в лечении острых лейкозов (ОЛ) у большего числа больных детей помогает достичь первичной полной ремиссии. В ряде случаев после достигнутой ремиссии наблюдается рецидив заболевания, после которого до недавнего времени лишь немногие пациенты выздоравливали. Между тем активное применение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) способствовало улучшению результатов лечения после рецидива заболевания и стало одним из основных существующих эффективных методов лечения рецидивирующего ОЛ. Цель работы: оценить результаты трансплантации гемопоэтических клеток у детей с острыми лейкозами.

Материалы и методы. У 24 детей с ОЛ (возраст от 2 до 18 лет), состоящих на диспансерном учете в клинике НПМЦДОГиИ (Ташкент, Узбекистан), проанализированы результаты ТГСК, проведенных в период с 2022 по 2024 год в клиниках Acibadem и Emsey (Турция). Среди всех пациентов с ОЛ детей с ОЛЛ было 18 (мальчиков – 9; девочек – 7), а с ОМЛ – 6 (мальчиков – 4; девочек – 2).

Результаты. После достижения ремиссии все пациенты были направлены для проведения ТГСК. Гапло-ТГСК от отца была проведена четверым пациентам с ОЛЛ и одному с ОМЛ, а от матери – двум с ОЛЛ, алло-ТГСК от близкого родственника – пятерым с ОЛЛ и троим с ОМЛ, из турецкого банка – пятерым с ОЛЛ и двум с ОМЛ, из пуповинной крови – одному с ОЛЛ. Среди 24 больных у 8 с ОЛЛ и у 4 с ОМЛ после ТГСК наблюдается ремиссия, у 1 с ОЛЛ и 1 с ОМЛ развилась кожная форма РТПХ, у 3 с ОЛЛ развилась кожно-кишечная форма РТПХ с летальным исходом через 2 мес. после алло-ТГСК, у 5 – рецидив через 2 мес. после алло-ТГСК с летальным исходом, у 1 после алло-ТГСК и 1 гапло-ТГСК от близких родственников развился рецидив, по поводу которого лечение продолжается.

Выводы. 1.Проведение ТГСК у пациентов с ОЛ в группе высокого риска способствовало достижению ремиссии ОЛ у 50% (12) больных.

2. Развитие рецидива ОЛ после ТГСК наблюдалось в 29,2% (7) случаев.

3. Летальный исход у больных с ОЛ после ТГСК в 12,5% (3) случаях был связан с развитием смешанной формы РТПХ и в 20,8% (5) в связи с рецидивом заболевания.

Ключевые слова: гапло-ТГСК; кожная форма РТПХ.

J143 Хронический миелоидный лейкоз у младенца: клинический случай

Меринса А. Ирсалиева[1], Жанна А. Камбарова[2]

[1.] Международная Высшая школа медицины, Бишкек, Республика Кыргызстан; [2.] Национальный центр охраны материнства и детства, отделение детской онкогематологии, Бишкек, Республика Кыргызстан

Контактные данные: Ирсалиева Меринса Абдыманаповна, адрес электронной почты: Merinsa.irsalieva@mail.ru

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в неонатальном возрасте – крайне редкое злокачественное заболевание системы крови, диагностируемое преимущественно в раннем младенческом возрасте. В связи с редкостью каждый случай представляет научный интерес и имеет значение для клинической практики. Подобные случаи практически не описаны в Центральной Азии.

Материалы и методы. Младенец 40 дней мужского пола был госпитализирован с жалобами на желтуху и лейкоцитоз до 41.8,2×10^9/л неясного генеза. С диагностической целью проведены две пункции костного мозга, при которых бластные клетки не выявлены. В связи с сохраняющейся клинико-гематологической картиной было проведено цитогенетическое исследование, по результатам которого обнаружена транслокация t(9;22), что характерно для ХМЛ.

Результаты. При поступлении отмечается лейкоцитоз до 41.8,2×10^9/л, бластные клетки – 0,8%. Цитогенетическое исследование подтвердило наличие транслокации t(9;22). Миелограмма показала сохранность гранулоцитарного ростка, угнетение эритроидного, отсутствие мегакариоцитов. Путем иммунофенотипирования подтверждено наличие зрелых форм всех линий кроветворения и популяции В-лимфоидных предшественников. Пациент получил антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика. Родители отказались от продолжения лечения в учреждении и приняли решение о транспортировке ребенка в зарубежную клинику.

Выводы. ХМЛ у младенцев является крайне редким диагностическим и клиническим случаем, требующим максимальной бдительности со стороны педиатров и неонатологов, особенно при лейкоцитозе неясного генеза. Данный случай подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике лейкозов у младенцев, включая цитогенетический метод, даже при отсутствии типичных морфологических признаков.

Ключевые слова: ХМЛ, транслокация, цитогенетика, младенец.

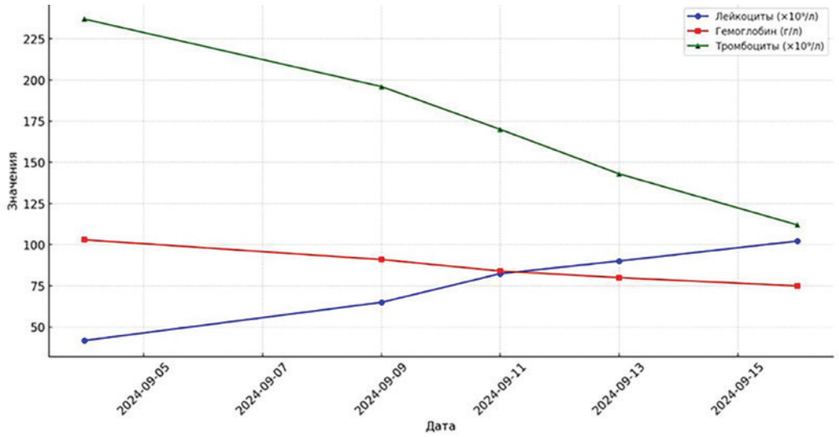


Рисунок 1. Динамика лабораторных показателей.

Алло-ТГСК у детей

P144 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного полностью совместимого донора с деплецией αβ-Т-лимфоцитов и без у детей с идиопатической апластической анемией

Дарья А. Шашелева, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов, Мария А. Илюшина, Светлана Н. Козловская, Яков О. Музалевский, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Шашелева Дарья Алексеевна, адрес электронной почты: shasheleva@mail.ru

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимых братьев и сестер остается на протяжении нескольких десятилетий терапией первой линии для пациентов с приобретенной апластической анемией (ПАА). ТГСК от родственных доноров демонстрирует прекрасную общую выживаемость (ОВ), превышающую 90%. При этом сохраняющиеся осложнения, такие как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), отторжение трансплантата и тяжелые инфекции, продолжают вносить вклад в посттрансплантационную заболеваемость и смертность. Мы проанализировали влияние деплеции αβ-Т-лимфоцитов на снижение частоты осложнений и улучшения результатов родственных ТГСК. В данной работе представлены результаты сравнительного анализа групп пациентов, получивших манипулированный (αβ-Т-деплетированный) и неманипулированный трансплантат.

Материалы и методы. Пятидесяти семи пациентам с ПАА была проведена родственная ТГСК в период с ноября 2012 по май 2023 года. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 11,2 (2-17) лет, 31 мальчик/26 девочек. Пятьдесят пять пациентов получили ТГСК в первую линию терапии, двум пациентам предварительно был проведен один курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Режим кондиционирования включал: циклофосфамид 100 мг/кг, флударабин 100 мг/м^2, АТГАМ 100 мг/кг (n=50) или тимоглобулин 5 мг/кг (n=7). Профилактика РТПХ – ингибиторы кальциневрина. Для двадцати четырех пациентов источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК), подвергнутые деплеции αβ-Т-лимфоцитов и CD19-клеток на приборе CliniMACS, для тридцати трех пациентов источником трансплантата был неманипулированный костный мозг (КМ). Медиана клеток в трансплантате: КМ – CD34-клеток 7 (0,8-13)x10^6/кг, CD3-клеток 31 (3-86) x 10^6/кг; ПСКК с деплецией – CD34-клеток 7,15 (2,76-13,2) x10^6/кг, CD3-клеток 19,61 (7,27-66,5) x 10^6/кг, αβ-Т-лимфоцитов 23 (1,1-184) x 10^3/кг. Пациенты, получившие деплетированный трансплантат, дополнительно получали инфузию CD45RA-деплетированных донорских лимфоцитов в дозе 1млн/кг в день ТГСК.

Результаты. Приживление трансплантата было достигнуто у всех пациентов (100%). Медиана приживления нейтрофилов при ТГСК без деплеции (БД) составила 14 (9-29) суток, с деплецией (СД) – 11 (6-18) суток; тромбоцитов БД – 18 (9-41) суток, СД – 13 (9-19) суток. Отторжение трансплантата было зафиксировано у 4 пациентов из группы ТГСК БД, кумулятивная вероятность (КВ) составила 0,12 (95% ДИ 0,05-0,31), медиана времени отторжения составила 8,8 (8-26,4) месяцев, трое пациентов были успешно ретрансплантированы. В группе ТГСК СД отторжений не было. КВ развития оРТПХ II-III степе-

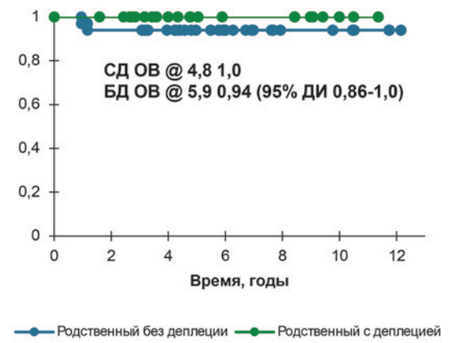


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов после родственных, полностью совместимых ТГСК с деплецией αβ-Т-лимфоцитов и без деплеции.

ни в группе ТГСК БД составила 0,18 (95% ДИ 0,09-0,38), в группе ТГСК СД 0, p=0,03. КВ развития хр.РТПХ в группе ТГСК СД составила 0,06 (95% ДИ 0,02-0,23), в группе ТГСК БД – 0. Медиана наблюдения составила 5,4 (2,6-12,3) года. Два пациента группе ТГСК БД умерли. Причинами смерти явились ЦМВ-болезнь + АДВ-болезнь на фоне РТПХ (n=1), осложнения повторной ТГСК (n=1). В группе ТГСК СД все пациенты живы. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе ТГСК БД 0,84 (95% ДИ 0,71-0,97), в группе ТГСК СД 1,0. Общая выживаемость (ОВ) при ТГСК БД 0,94 (95% ДИ 0,86-1,0), при ТГСК СД 1,0 (Рисунок 1).

Выводы. Деплеция αβ-Т-лимфоцитов при родственных ТГСК у пациентов с ПАА привела к значительному снижению рисков посттрансплантационных осложнений и позволила достичь бессобытийной и общей выживаемости на уровне 100%.

Ключевые слова: апластическая анемия, деплеция αβ-Т-лимфоцитов.

О145 Иммунная реконституция после ТГСК у детей: сравнительный анализ стратегий деплеции лимфоцитов

Анна А. Власова[1], Лариса В. Вахонина[2], Дмитрий Э. Клевакин[3], Дарья Е. Костенко[4], Сергей В. Боровских[5], Андрей А. Игуменщев[6], Татьяна Ю. Вержбицкая[7], Жан В. Пермикин[8], Григорий А. Цаур[9], Лариса Г. Фечина[10]

[1-10.] ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация; [7. 9. 10.] ГАУЗ СО «Институт Медицинских Клеточных Технологий», Екатеринбург, Российская Федерация; [9.] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Власова Анна Алексеевна, адрес электронной почты: avlasova2507@gmail.com

Введение. Ранняя иммунная реконструкция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) критически важна для снижения риска инфекционных осложнений и улучшения выживаемости у детей. Наиболее распространенные стратегии профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – экс-виво деплеция TCRαβ$^+$/CD19$^+$ лимфоцитов (TCR) и посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦФ) – различаются по влиянию на восстановление иммунной системы. Международные исследования (Arnold et al., 2021; Frantika et al., 2022) указывают на преимущество TCR-деплеции в восстановлении В-клеток, тогда как ПТЦФ ассоциируется с замедленным восстановлением Т- и NK-клеток и повышенной частотой вирусных реактиваций. Также описан феномен вирус-ассоциированной CD8$^+$-экспрессии при ЦМВ-реактивации, особенно характерный для пациентов после ПТЦФ. Целью исследования стало сравнение паттернов иммунной реконституции и их взаимосвязи с РТПХ, ЦМВ при использовании TCR и ПТЦФ у детей.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включен 151 пациент с острым лимфобластным и миелобластным лейкозом, перенесший ТГСК в 2017-2023 годах. Включено 78 пациентов с TCR-деплецией и 73 с ПТЦФ. Источником трансплантата служила периферическая кровь или костный мозг от гаплоидентичных, родственных и неродственных доноров. Изучались доли пациентов, достигших на день +100 уровней CD3$^+$ >500, CD4$^+$ >200, CD8$^+$ >200, CD19$^+$ >50, NK>100 кл/мкл. Анализировалось влияние острой РТПХ и реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) на иммунную реконституцию.

Результаты. На 60-й день иммунная реконституция оставалась недостаточной, различия между группами не достигали значимости. К 100-му дню пациенты, получившие TCR-деплецию, чаще достигали восстановления В-клеток: CD19$^+$ >50 кл/мкл у 73,8% против 60,0% при ПТЦФ (p=0,33). NK-клетки >100 кл/мкл наблюдались у 100% в группе PTCY и 88,1% в группе TCR (p=0,14).

Восстановление Т-клеток оказалось более выраженным при ПТЦФ: CD3$^+$ >500 кл/мкл – у 85,7% против 65,9% при TCR (p=0,12), CD8$^+$ >200 кл/мкл – у 80,0% против 51,2% (p=0,04), CD4$^+$ >200 кл/мкл – у 46,7% против 30,2% (p=0,23).

Острая РТПХ возникла у 46,4% пациентов и сопровождалась повышением уровня CD3$^+$ на D+100 (медиана 1007 против 645 кл/мкл, p=0.047). Частота острой РТПХ была выше в группе ПТЦФ (69,2%) по сравнению с TCR (30,6%, p=0.0013). При стратификации различия в уровне CD3$^+$ сохранялись только в группе TCR (771 против 545.5 кл/мкл, p=0.076), но отсутствовали при ПТЦФ (1207 против 1500 кл/мкл, p=0.80).

Реактивация ЦМВ зафиксирована у 61,2% пациентов и ассоциировалась с повышением уровня CD8$^+$ (медиана 440 против 148 кл/мкл, p=0.0406). Частота реактивации была выше при ПТЦФ (84,6%) по сравнению с TCR (52,8%, p=0.0088). При этом достоверное повышение CD8$^+$ при ЦМВ$^+$ наблюдалось только при ПТЦФ (1075 против 124 кл/мкл, p=0.049), в то время как в группе TCR подобной ассоциации не отмечено (p=0.55).

Общая выживаемость была достоверно выше в группе ПТЦФ по сравнению с TCR (89,7% против 62,8%; p=0,0002), что подчеркивает значимые различия в долгосрочных исходах между платформами.

Выводы. Оба подхода к профилактике РТПХ продемонстрировали сопоставимую эффективность у детей, перенесших ТГСК, демонстрируя различия в профиле иммунной реконструкции. При этом TCR-деплеция ассоциировалась с более ранним и активным восстановлением В-клеточного звена, тогда как ПТЦФ обеспечивала более выраженную Т-клеточную реконституцию, особенно CD8$^+$, что могло усиливаться при реактивации ЦМВ. Полученные данные согласуются с опубликованными исследованиями, подчеркивающими различия в паттернах восстановления иммунитета между платформами. Эти различия могут быть учтены при выборе платформы у пациентов с высоким риском вирусных осложнений или РТПХ. Учет особенностей иммунореконституции может способствовать персонализированному выбору стратегии профилактики РТПХ.

Ключевые слова: ТГСК, иммунная реконституция, дети.

О146 Оценка эффективности режимов профилактики РТПХ без использования ингибиторов кальциневрина у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного родственного донора с применением моноклональных антител качестве bridge-терапии

Никита В. Левковский, Любовь А. Цветкова, Полина В. Кожокарь, Жемал З. Рахманова, Олеся В. Паина, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Левковский Никита Вячеславович, адрес электронной почты: levkovsky.nv@gmail.com

Введение. Аллогенная ТГСК является одной из ключевых составляющих терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей. Последние исследования демонстрируют увеличение частоты эндотелий-ассоциированных осложнений в ранние сроки после ТГСК при использовании блинатумомаба (БЛМ) или иногумаба озогамицина (ИО) в качестве bridge-терапии. Традиционная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с применением ингибиторов кальциневрина (ИКН) также обладает токсическим воздействием на эндотелий. Поэтому актуальным представляется пересмотр подходов профилактики РТПХ у данной категории больных и поиск альтернативных схем без использования ИКН.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включавшее 57 пациентов детского возраста с ОЛЛ, с bridge-терапией МАТ перед первой алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. Были выделены группы с применением и без ИКН в составе профилактики РТПХ (Таблица 1). В группе ИКТ профилактика РТПХ включала комбинацию посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦ) на Д+3 и Д+4, такролимуса и сиролимуса (СИР). В группе без ИКН профилактика РТПХ помимо ПТЦ включала СИР в моно-режиме у 34 пациентов (92%), комбинацию СИР и микофенолата мофетила – у 1 (3%), СИР и руксолитиниба – у 2 (5%).

Результаты. Медиана времени наблюдения равнялась 339 дням (42-1757). Частота приживления значимо не различалась в группах ИКН и без ИКН и была 85% и 78% (p=0.47) с медианой времени приживления в 21(16-26) и 20 (17-31) дней, соответственно. Частота оРТПХ в двух группах была схожей: 65% и 66% (p=1). Доля пациентов с оРТПХ 1-4 степени в группе ИТК распределилась как 27%, 36%, 18%, 18%, в группе без ИТК – 26%, 37%, 16%, 21% (p=1). Риски развития оРТПХ 2-4 степени в группе ИКН составили 41%, без ИКН – 48% (p=0.67). В многофакторном анализе ни режим профилактики РТПХ (p=0.48), ни количество препаратов в составе режима профилактики РТПХ (p=0.59) не оказывали значимого влияния на данный параметр. Риски развития оРТПХ 3-4 степени значимо не различались в группах ИКН и без ИКН и были 24% и 24% соответственно (p=0.97). Однолетняя общая выживаемость в группе ИКН составила 43%, без ИКН – 54% (p=0.8). В многофакторном анализе режим профилактики РТПХ (p=0.89), статус на момент ТГСК (p=0.52), режим кондиционирования (p=0.43),

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	ИКН N=20	Без ИКН N=37	p value
Возраст, лет, медиана	8	9	0.144
Пол			0.778
Женский	5 (25%)	12 (32%)	
Мужской	15 (75%)	25 (68%)	
Источник ГСК			0.432
КМ	16 (80%)	33 (89%)	
ПСКК	4 (20%)	4 (11%)	
Режим кондиционирования			0.001
МАС	13 (65%)	7 (19%)	
RIC	7 (35%)	30 (81%)	
МАТ			0.110
БЛМ	13 (65%)	13 (35%)	
БЛМ+ИО	2 (10%)	6 (16%)	
ИО	5 (25%)	18 (49%)	
Статус заболевания на момент ТГСК			0.778
Ремиссия	15 (75%)	25 (68%)	
Вне ремиссии	5 (25%)	12 (32%)	

ГСК, гемопоэтические стволовые клетки; КМ, костный мозг; ПСКК, периферические стволовые клетки крови;

O147 Особенности осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей до года

Егор Е. Захаров, Полина В. Шевелева, Екатерина Н. Долгушина, Мария О. Голощапова, Анастасия С. Боровкова, Анна А. Осипова, Александра Л. Лаберко, Ольга А. Слесарчук, Олег В. Голощапов, Татьяна А. Быкова, Олеся В. Паина, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Захаров Егор Евгеньевич, адрес электронной почты: zakharovfeed@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является радикальным излечивающим методом у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями системы крови. Особую категорию пациентов представляют дети в возрасте до года, поскольку они имеют особенности метаболизма и незрелость органов и систем. Исследования, посвященные особенностям осложнений алло-ТГСК у данной категории пациентов, ограничены.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ данных 47 пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в возрасте до года, которым алло-ТГСК была выполнена с 2012 по 2025 год. Злокачественные заболевания диагностированы у 17 пациентов (острый лимфобластный лейкоз – 10, острый миелоидный лейкоз – 6, лейкоз со смешанным фенотипом – 1), незлокачественные заболевания – у 30 пациентов (первичные иммунодефициты – 20, болезни накопления – 5, инфантильный остеопетроз – 5). Медиана возраста на момент алло-ТГСК – 6,6 (1,2-11,9) месяцев. Медиана веса – 7,3 (3,6-12,8) кг. Миелоаблативный режим кондиционирования был у 27 пациентов, немиелоаблативный – у 20. У 38 пациентов профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде, из них у 19 – в комбинации с антитимоцитарным иммуноглобулином (АТГ), 5 пациентов получили АТГ, из них 1 – в сочетании с CD34+ клеточной селекцией. В качестве базисной профилактики использовались ингибиторы кальциневрина, mTOR, Jak-2. HLA-совместимый родственный донор использован у 6 пациентов, совместимый неродственный – у 9, гаплоидентичный – у 32 пациентов. Источником трансплантата у 42 пациентов был костный мозг, у 5 пациентов – периферические стволовые клетки крови. Медиана CD34+ клеток – 6,3 (1,1-45,3) $\times 10^6$/кг массы реципиента.

Результаты. Приживление трансплантата достигнуто у 40 реципиентов алло-ТГСК, медиана приживления: 20 (10-33) дней. До приживления умерло 4 пациента. У 3 пациентов констатировано неприживление трансплантата, им были выполнены повторные алло-ТГСК. Синдром выброса цитокинов наблюдался у 10 (21%) пациентов. Частота острой РТПХ составила 37,5% (n=15), острой РТПХ III-IV степени – 5% (n=2). С высокой частотой встречались эндотелиопатии – 34% (n=16, из них веноокклюзионная болезнь печени – 12, тромботическая микроангиопатия – 4). Отмечалась высокая частота тяжелых геморрагических осложнений – 42,5% (n=20, из них геморрагический инсульт – 7, легочное кровотечение – 4, желудочно-кишечное кровотечение – 9). Среди тяжелых инфекционных осложнений имели место пневмонии (n=16,34%), цитомегаловирусная инфекция (n=10,21%), бактериемии (n=11,23%). Медиана наблюдения: 3,7 (0,4-84) месяцев, общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года – 57,4%. Статистически значимой разницы в показателях ОВ у пациентов со злокачественными (58,8%) и незлокачественными (56,7%) заболеваниями не было (p=0,621). Умерло 22 пациента. Причиной смерти послужили инфекционные осложнения (n=8), эндотелиопатия (n=6), прогрессия основного заболевания (n=4), острая РТПХ (n=2), геморрагический инсульт (n=1), лимфопролиферативное заболевание (n=1). На момент анализа живы 25 (53%) пациентов.

Выводы. Дети до 1 года вне зависимости от диагноза являются прогностически неблагоприятной группой реципиентов алло-ТГСК в связи с развитием множественных тяжелых осложнений. Учитывая особенности данной категории пациентов, необходимо проведение углубленного анализа факторов, влияющих на развитие осложнений после алло-ТГСК, а также разработки особого подхода в выборе режима кондиционирования и сопроводительной терапии.

Ключевые слова: дети, алло-ТГСК, осложнения.

источник ГСК (p=0.13), число препаратов режима профилактики РТПХ (p=0.23) не оказали значимого влияния на общую выживаемость. Выживаемость без прогрессирования и РТПХ была схожей в двух группах и составила 9% и 8% (p=0.8). Кумулятивные риски рецидива в группе ИКН были 37%, без ИКН – 59%. В многофакторном анализе статус на момент ТГСК (p=0.49), режим профилактики РТПХ (p=0.79) и число препаратов в режиме профилактики РТПХ (p=0.47) не оказали значимого влияния на риски рецидива. Тенденция к статистически значимым различиям в показателях однолетней безрецидивной летальности (БРЛ) была обнаружена в группах ИКН и без ИКН: 32% и 11%, соответственно (p=0.06), что требует дополнительного изучения. ТГСК с использованием ПСКК была сопряжена с 0% БРЛ в сравнении 21% в группе КМ (p=0.19).

Выводы. Профилактика РТПХ без ИКН при проведении гапло-ТГСК у детей с ОЛЛ и применением МАТ в качестве bridge-терапии продемонстрировала схожую эффективность и тенденцию к меньшей безрецидивной летальности и может рассматриваться в качестве альтернативы ИКН-содержащим режимам.

Ключевые слова: ингибиторы кальциневрина, РТПХ, дети.

P148 Эффективность и безопасность добавления барицитиниба к схемам профилактики РТПХ на основе сниженной дозы циклофосфамида, абатацепта и ведолизумаба у детей с острым лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты проспективного исследования

Маргарита Е. Перминова, Лариса Н. Шелихова, Мария А. Климентова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Перминова Маргарита Евгеньевна, адрес электронной почты: margaritaperm92@gmal.com

Введение. Одной из нерешенных проблем ТГСК является значимый риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Ранее мы сообщали о результатах добавления таргетных препаратов – абатацепта и ведолизумаба – в схемы профилактики; у пациентов наблюдался достаточных уровень контроля РТПХ, однако привлек внимание относительно высокий уровень токсичности циклоспорина А. В настоящем исследовании была предпринята попытка заменить циклоспорин А на барицитиниб, селективный и обратимый ингибитор JAK1 и JAK2; мы оценили безопасность и эффективность барицитиниба, абатацепта и ведолизумаба, добавленных к сниженной дозе ПТЦф после неманипулируемой гаплоидентичной или неродственной трансплантации у детей с острым лейкозом.

Материалы и методы. Двадцати семи пациентам с острым лейкозом (ОМЛ – 5, ОЛЛ – 22, 8 девочек,

P149 Тотальное облучение тела vs высокодозная химиотерапия при алло-ТГСК у детей с острым лимфобластным лейкозом

Кристина Э. Борисенко, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Жемал З. Рахманова, Любовь А. Цветкова, Олеся С. Юдинцева, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Борисенко Кристина Эдуардовна, адрес электронной почты: kristina.borisenko.1999@mail.ru

Введение. Алло-ТГСК – единственный излечивающий метод лечения рефрактерных и рецидивирующих форм острого лейкоза. Режимы кондиционирования основаны на использовании тотального облучения тела с химиопрепаратами либо на основе высокодозной химиотерапии. Сейчас обсуждается возможность использования как ТОТ, так и ВДХТ у данной категории пациентов. Цель работы: сравнить эффективность и токсичность РК в составе ТОТ и ВДХТ, тяжесть осложнений, РТПХ, развитие рецидива у пациентов с поражением ЦНС.

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов: от 6 месяцев до 17 лет, медиана – 3 года. РК – ТОТ – 21 пациент, в группу сравнения (РК – ВДХТ) – 19 пациентов. Распределение по диагнозам в 1-й группе – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз – 15 , Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз – 6 , во 2-й – В-ОЛЛ 15, Т-ОЛЛ 4. Пациенты с поражением ЦНС в 1-й группе – 6 , в группе сравнения – 3. Миелоаблативный режим кондиционирования ТОТ (12 Гр) с циклофосфамидом. ВДХТ – флударабин+бусульфан n=13, флударабин+треосульфан n=2, флударабин+треосульфан+цитозар 1, флударабин+треосульфан+тиотепа 1, цитазар+бусульфан+циклофосфан 1. Доноры 1-й группы – гаплоидентичные 19, родственные 1, неродственные 1, в сравнительной – гаплоидентичные 19. Источник трансплантата в 1-й группе – костный мозг 21, в группе сравнения – костный мозг 15, периферические стволовые клетки крови 4. Профилактика РТПХ на основе циклофосфамида с – такролимус+ сиролимус 17, сиролимус+ руксолитиниб 1, эверолимус 1, сиролимус 1, моно-циколофосфан 1. В сравнительной группе на основе циклофосфамида с такролимус+сиролимус 15, такролимус+эверолимус 2, тоцилизумаб+абатацепт+ритуксимаб 1, сиролимус 1.

Результаты. Приживление было достигнуто у 27 (100%) пациентов; медиана приживления нейтрофилов и тромбоцитов составила 20 и 19 дней, соответственно. У всех пациентов была подтверждена морфологическая ремиссия и полный донорский химеризм к +30 дню. Из ранних осложнений наблюдалось течение мукозита 3-4 степени (n=13); геморрагического цистита 2-3 степени (n=3); ВОБ (n=1); сепсис (n=4). Смертность, связанная с трансплантацией, составила 11,4% (95% ДИ:2,8-46): погибло два пациента (один из-за последствий тяжелой ВОБ и инфекции на +96 день, один из-за инфекции и РТПХ на +419 день). У 19 пациентов отмечалось развитие оРТПХ, риск развития оРТПХ II-IV стадии составил 63% (95% CI: 47,1-84,1), а III-IV стадии составил 25,9% (95% CI: 13,7-49). Тринадцать пациентов с оРТПХ ответили на иммуносупрессивную терапию первой линии, в то время как 6 получили дополнительную терапию. Риск развития хРТПХ составил 25,8% (95% CI: 10-64,9). У двух пациентов была изолированная кожная РТПХ, у одного – с поражением кожи и суставов, у одного – кожи и легких. Риск развития рецидива составил 11% (95% CI: 3,8-32,2). Однолетняя бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость составили 76,2% (95% CI: 56-96,2) и 85,5% (95% CI: 69,3-100), соответственно. На основании промежуточного анализа исследование было остановлено, поскольку уровень оРТПХ II-IV (63%) превысил уровень, наблюдавшийся в предыдущем исследовании (38%).

Выводы. Замена циклоспорина А на барицитиниб в качестве компонента режима профилактики РТПХ на основе ПТЦф, с применением абатацепта и ведолизумаба не дала ожидаемых результатов, и наблюдалась более высокая, чем прогнозировалось, частота РТПХ. Основные результаты ТГСК были приемлемыми, избыточной токсичности не наблюдалось. Этот подход может быть дополнительно улучшен с помощью использования альтернативных ингибиторов JAK.

Ключевые слова: ТГСК.

P150 Синдром активации макрофагов у пациентов с тяжелой несостоятельностью трансплантата как показание для повторной аллогенной ТГСК у детей с острыми лейкозами

Полина В. Кожокарь, Олеся С. Юдинцева, Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Любовь А. Цветкова, Анна А. Осипова, Марина А. Городнова, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кожокарь Полина Валерьевна, адрес электронной почты: kozhokar.polina@gmail.com

Введение. Синдром активации макрофагов (САМ) – тяжелое гиперинтенсивное воспалительное состояние, осложнение после алло-ТГСК, которое может привести к первичной и вторичной несостоятельности трансплантата (ПНТ и ВНТ), ассоциированное с высоким уровнем смертности. Наиболее частыми причинами развития САМ или вторичного ГЛГ в раннем периоде после алло-ТГСК являются вирус-ассоциированные, бактериальные и инвазивные грибковые инфекции, а также РТПХ. Оптимальных вариантов лечения этого состояния не существует, но в случае отторжения единственной опцией является алло-ТГСК2.Представляем опыт выполнения алло-ТГСК2 у пациентов с острым лейкозом, развивших САМ после алло-ТГСК1.

Материалы и методы. Мы проанализировали исход 36 детей с НТ с САМ после алло-ТГСК1 при гематологических злокачественных заболеваниях: ОЛЛ – 22, ОМЛ – 9, МПЗ – 5 (МДС – 2, ЮММЛ – 2, ХМЛ – 1). Медиана возраста на момент алло-ТГСК1 – 11 лет (0,6-18). I и II ПКГР перед алло-ТГСК1 n=24, III ПКГР и более – n=5, прогрессирование заболевания – n=7. Алло-ТГСК1 была выполнена от полностью совместимого неродственного донора n=4, совместимого родственного n=2, родственного гаплоидентичного n=30. Источником ГСК был КМ ложнения: мукозит 2 ст. – 9, PRES-синдром – 3, ТМА – 1, кардиомиопатия – 1, ОПП – 1. В сравнительной группе инфекционные осложнения: бактериемия – 2, острая анальная трещина – 1, синусит – 2, пневмония – 3, ИМВП – 2, вирусное поражение кожи – 2 , абсцесс правой подключичной зоны – 1, аппендицит – 1, субдуральная гематома ГМ – 1, токсические осложнения: мукозит 2 ст. – 9, токсический гепатит – 1, ОПП – 2, стероидный диабет – 1. В 1-й группе острая РТПХ (II ст.) у 7 пациентов, терапия системными глюкокортикостероидами (РТПХ III ст.) у трех и 8 пациентов с острой (РТПХ II ст.) в сравнительной группе, терапия ГКС – у 1 (РТПХ III степени).

Выводы. В анализе РК с включением ТОТ не нашли значимых различий при сравнении с РК на основе ВДХТ в показателях ОВ и БРВ, в риске развития рецидива при поражении ЦНС. Приживление трансплантата при ТОТ было быстрее, инфекционные осложнения с одинаковой частотой в обоих группах. Профиль и тяжесть токсических осложнений не отличались, хотя эпизоды развития PRES-синдрома преимущественно в 1-й группе. Частота развития острой РТПХ была одинаковой, однако тяжесть проявления осложнений в 1-й группе выше.

Ключевые слова: алло-ТГСК, ТОТ.

n=22, ПСКК n=4, манипулированные ПСКК (TCRα,β) n=4. РК перед алло-ТГСК1 был МАК n=22 и РИК n=8. Показания к алло-ТГСК2: ПНТ n=23,тяжелая гипофункция трансплантата n=3, отторжение трансплантата n=4. Инфекции, вероятно инициирующие САМ, были: HHV6 n=11, CMV n=6, полиомавирусы (BK и JC) n=4, бактериальные инфекции n=16, сочетание других инфекций с инвазивным микозом n=10. САМ наблюдали n=34, в соответствии с критериями MAS (2016), HLH-2004 и HScore. Медиана количества макрофагов в КМ составила 7% (0,9-53%). Медиана концентрации сывороточного ферритина как биомаркера гиперинтенсивного воспаления – 3800 нг/мл (1249,0-54 000,0). У большинства пациентов отмечались: стойкая лихорадка, снижение уровня фибриногена, высокие уровни триглицеридов и ЛДГ. Медиана возраста на момент алло-ТГСК2 – 10,8 лет (1,1-18). Медиана развития ПНТ – 28 дней (21-45дней). Медиана времени ВНТ с предшествующей гипофункцией составила 45 дней (18-138). Медиана между 1-й и 2-й алло-ТГСК – 52 дня (34-179 дней). РК перед алло-ГСК2 был РИК: на основе мелфалана n=16, на основе Бу n=2; РК со сниженной токсичностью: на основе треосульфана n=9 пациентов; без цитостатиков (АТГ±ГКС) n=9; в качестве ИСТ САМ, АТГ был включен в РК n=10; антицитокиновую терапию (АцТ) (ингибиторы IL1,IL6,ГКС) n=7. Профилактика РТПХ включала ПТЦф в +3,+4, n=19; Tx/Csa+Sir/+MMF±Cy, n=31; руксолитиниб использовали n=5. Алло-ТГСК2 была выполнена от того же донора n=17,у n=19 смена на родственного гаплоидентичного донора.

Результаты. 27 из 36 пациентов достигли приживления трансплантата, медиана восстановления нейтрофилов – 15 дней (12-21). У 1 пациента произошло восстановление аутогемопоэза. ОВ методом Каплана-Мейера составляет 74%. Статистически значимого влияния режимов кондиционирования на ОВ не выявлено, РК с цитостатиками vs РК без цитостатиков (только АТГ) vs РК цитостатики с АцТ 71,4% vs 57,1% vs 100%, p=0.2. При анализе ОВ в группе РИК и РК сниженной токсичностью с АТГ vs без АТГ, 80% vs 58,8%, p=0.2. ОВ в зависимости от донора: без смены донора – 81,8%, со сменой донора – 68,8%, p=0.4. Основной причиной смерти была трансплантационная летальность у 7 пациентов, без восстановления.

Выводы. САМ – серьезное осложнение после алло-ТГСК и может быть причиной угрожающих жизни состояний. Алло-ТГСК2 является эффективным вариантом для пациентов с НТ. АТГ в РК и АцТ перед алло-ТГСК2 показали тенденцию к обнадеживающим результатам.

Ключевые слова: синдром активации макрофагов.

Ауто-ТГСК при солидных опухолях у детей

O151 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных новообразованиях у детей: опыт трансплантаций у 560 пациентов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Теймур Зейнал оглы Алиев[1], Елена Б. Мачнева[2], Ирина О. Костарева[3], Карина А. Сергеенко[4], Дарья С. Смирнова[5], Наталья А. Бурлака[6], Юрий В. Лозован[7], Ирина Ю. Трушкова[8], Татьяна И. Потемкина[9], Мария Д. Малова[10], Нара Г. Степанян[11], Рамиль Р. Фатхуллин[12], Марина В. Рубанская[13], Гарик Б. Сагоян[14], Амина М. Сулейманова[15], Ольга М. Романцова[16], Нуне В. Матинян[17], Анатолий П. Казанцев[18], Гузель М. Муфтахова[19], Татьяна Л. Ушакова[20], Анастасия Д. Родина[21], Полад А. Керимов[22], Татьяна В. Горбунова[23], Илья В. Казанцев[24], Алексей С. Слинин[25], Юлия В. Скворцова[26], Владимир Г. Поляков[27], Кирилл И. Киргизов[28], Светлана Р. Варфоломеева[29]

[1-23. 27. 28. 29.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация; [24.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [25.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [26.] РДКБ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Алиев Теймур Зейнал оглы, адрес электронной почты: timaliev118@gmail.com

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным подходом консолидации терапии у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Требуется оценка отдаленных результатов ауто-ТГСК и токсичности терапии.

Материалы и методы. В данной работе представлен ретроспективный анализ ауто-ТГСК, выполненных 560 пациентам детского возраста в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2017-2024 годах. Мы проанализировали тип и частоту осложнений после ауто-ТГСК, а также общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ).

Результаты. Проанализированы ауто-ТГСК 560 детей (медиана возраста – 8,7 года, диапазон – 0,9-17,7) после ауто-ТГСК. Медиана наблюдения составила 37,5 месяца (5.1-78,3). Данный этап терапии выполнялась при ЗНО: нейробластома (НБ) – 364 пациента, саркома Юинга (СЮ) – 83 пациента, лимфома Ходжкина и Неходжкинская лимфома (ЛХ/НХЛ) – 35 пациентов, нефробластома (НФ) – 33 пациента, герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) – 24 пациента, ретинобластома (РБ) – 9 пациентов, опухоли ЦНС – 9 пациентов, плевропульмональная бластома (ППБ) – 1 пациент, сиалобластома (СБ) – 1 пациент, гепатобластома (ГБ) – 1 пациент. М:Ф = 324:236. Источник стволовых клеток: ПСКК – 90,6%, КМ – 7,4%, КМ + ПСКК – 2%. Режимы кондиционирования: НБ – треосульфан/бусульфан+мелфалан, СЮ – треосульфан/бусульфан+мелфалан, ЛХ/НХЛ – CEAM/BEAM, ГКО – тандемный режим (этопозид/карбоплатин и тиотепа), НФ – мелфалан, ППБ – треосульфан +мелфалан, ГБ – тандемный режим этопозид+карбоплатин, СБ/РБ/ЦНС – режимы на основе тиотепы. Медиана дозы клеток CD34 + составляла 7,15 × 10^6/кг (2,5-17,8). У всех пациентов приживление трансплантата. Медиана восстановления лейкоцитарного ростка составила 13 (10,3-16,7) дней. Через 3 месяца кумулятивная заболеваемость токсичностью, связанной с трансплантацией (инфекции, печеночная и нефротоксичность), 1-2 гр. составила 78,3% (95% доверительный интервал (ДИ): 68,2-86,7), 3-4 гр. составил только 9,2% (95% ДИ: 5,8-14,5). В целом при 3-летней ОВ составила 83,4% (95% ДИ: 76,5-88,7), а БСВ составила 74,3% (95% ДИ: 62,3-80,1). Летальность не по причине рецидива 0,9% (95% ДИ: 0,6-3,1).

Выводы. Наше исследование подтверждает, что ауто-ТГСК для детей со ЗНО является безопасным и эффективным методом консолидации. Токсичность, связанная с ауто-ТГСК (как инфекционная, так и неинфекционная), была приемлемой. Наше исследование подчеркивает важность долгосрочного наблюдения для больших групп пациентов со ЗНО.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, дети, злокачественные новообразования.

P152 Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток при нефробластоме: опыт двух центров

Теймур Зейнал оглы Алиев[1], Илья В. Казанцев[2], Кирилл И. Киргизов[3], Марина В. Рубанская[4], Елена Б. Мачнева[5], Ирина О. Костарева[6], Нара Г. Степанян[7], Карина А. Сергеенко[8], Татьяна И. Потемкина[9], Мария Д. Малова[10], Наталья А. Бурлака[11], Амина М. Сулейманова[12], Гарик Б. Сагоян[13], Ирина Ю. Трушкова[14], Дарья С. Смирнова[15], Анатолий П. Казанцев[16], Алексей С. Слинин[17], Татьяна В. Грищенко[18], Полина С. Толкунова[19], Ольга И. Богданова[20], Людмила С. Зубаровская[21], Светлана Р. Варфоломеева[22]

[1. 3-16. 22.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация;
[2. 18-21.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[17.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Алиев Теймур Зейнал оглы, адрес электронной почты: timaliev118@gmail.com

Введение. Несмотря на успешное применение схем комплексной терапии у пациентов с нефробластомой, до 20% из них развивает рецидив заболевания, и прогноз в этой группе остается неблагоприятным. В рамках текущей концепции лечения пациентов с рецидивом (SIOP RTSG 2016) на одном из этапов используется высокодозная монохимиотерапия (ВДХТ) мелфаланом с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Тем не менее в силу значительной предлеченности пациентов, в первую очередь снижения функции единственной почки, данный метод может нести значительные риски летальности.

Материалы и методы. В рамках данного ретроспективного исследования проанализированы результаты лечения 27 детей с нефробластомой (соотношение М/Ж 15/12), относящихся к группе крайне высокого риска рецидива (группа D, n = 3, 11,1%) либо к группе прогрессирования/рецидива заболевания, из которых 19 (70,4%) достигли этапа консолидации после заверения второй линии терапии, а 5 (18,5%) –третьей или более линии терапии. На момент проведения ВДХТ с ауто-ТГСК медиана возраста пациентов составила 6 лет 5 мес. (20 мес. – 16 лет). Противоопухолевая терапия пациентам проводилась на основании международных рекомендаций SIOP RTSG 2016 UMBRELLA. У всех пациентов был выполнен аферез периферических стволовых клеток крови (ПСКК) и у 24/27 детей заготовлено (в 89% случаев с первой и в 11% со второй попытки) более 3,0 CD 34+/кг. Критериями соответствия для проведения ауто-ТГСК выступали возраст ≤18 лет, гистологически верифицированное ЗНО группы высокого риска, наличие показаний к ВДХТ согласно протоколу лечения, удовлетворительный соматический статус (более 80 по шкале Лански).

В качестве ВДПХТ согласно рекомендациям SIOP RTSG 2016 UMBRELLA использовался мелфалан (однократное введение в дозе 200 мг/м^2). В зависимости от объема предшествующего лечения, почечной функции, числа заготовленных ПСКК и соматического статуса пациентов в 17 (63,0%) случаях ВДПХТ проводилась в полной дозе, а в 10 (37,0%) случаях применялась редукция доз на 25-30% (120-150 мг/м^2). Медиана числа перелитых CD34+ клеток составила 4,9 (0,7-42,3) × 10^6/кг).

Результаты. В общей группе медиана сроков приживления и медиана сроков восстановления тромбоцитов составили 12 (3-26) и 14 (0-19) дней, соответственно. При сравнении сроков приживления в группе пациентов, получивших полные и редуцированные дозы, данные значения составили 17 (9-21) и 7 (5-9) для восстановления, а также 17 (9-20) и 16 (12-19) дней для приживления тромбоцитарного ростка, хотя различия не были статистически достоверными. При одинаковой частоте токсичности 3-4 ст. в группах (29% в группе полных доз и 30% в группе редукции доз) в группе с редукцией доз не отмечалось мукозитов 3-4 степени.

При медиане сроков наблюдения в 1,2 года живы 19/27 пациентов. В 2 случаях смерть была связана с токсичностью лечения, в остальных случаях смерть наступала вследствие прогрессирования заболевания через 1-2 месяца после развития рецидива. Общая выживаемость во всей когорте пациентов, а также в группах, получивших полные и редуцированные дозы мелфалана, составила 48,2%, 43,0% и 85,7%, соответственно. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий в ОВ и БСВ между подгруппами (p=0,67), следует отметить отсутствие тенденции к повышению частоты рецидивов заболевания в подгруппе, получившей в рамках консолидации более низкие дозы мелфалана.

Выводы. Применение ВДХТ с ауто-ТГСК – эффективный этап лечения пациентов с нефробластомой группы наиболее неблагоприятного прогноза. Снижение доз в рамках режима кондиционирования потенциально способно сократить число пациентов с противопоказаниями к применению метода. В рамках исследованной когорты редукция доз не привела к увеличению числа рецидивов заболевания.

Ключевые слова: ТГСК, нефробластома, ЗНО, дети.

P153 Безопасность и эффективность тандемной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: результаты мультицентрового ретроспективного исследования

Дарья С. Смирнова[1], Кирилл И. Киргизов[2], Илья В. Казанцев[3], Светлана А. Кулева[4], Полина С. Толкунова[5], Юлия В. Диникина[6], Анна Ю. Смирнова[7], Светлана И. Лапаева[8], Теймур Зейнал оглы Алиев[9], Ирина О. Костарева[10], Карина А. Сергеенко[11], Нара Г. Степанян[12], Глеб О. Бронин[13], Мария В. Натрусова[14], Елена Б. Мачнева[15], Елена В. Скоробогатова[16], Денис В. Шевцов[17], Полина А. Наймушина[18], Денис Ю. Качанов[19], Лариса В. Вахонина[20], Лариса Г. Фечина[21], Ирина И. Спичак[22], Николай С. Грачев[23], Светлана Р. Варфоломеева[24], Людмила С. Зубаровская[25]

[1. 2. 9-12. 24.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[3. 5. 25.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[4.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[6. 7. 8.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[13. 14.] ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; [15. 16.] РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация; [17. 18. 19. 23.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[20. 21.] ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация; [22.] ГАУЗ ЧОДКБ, Челябинск, Российская Федерация

Контактные данные: Смирнова Дарья Сергеевна, адрес электронной почты: stratostat55@gmail.com

Введение. Тандемная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) включена в современные протоколы терапии детей с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) группы высокого риска. Безопасность и эффективность данного метода лечения требуют дальнейшего изучения в рамках многоцентровых исследований.

Материалы и методы. В данном ретроспективном многоцентровом исследовании проведен анализ данных 9-ти российских детских трансплантационных центров, собранных с помощью специально разработанной анкеты. Целью исследования было определение частоты развития осложнений в раннем периоде после тандемной ауто-ТГСК, а также оценка общих результатов общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости.

Результаты. Проанализированы данные 108 пациентов детского возраста (медиана возраста – 2 года, диапазон 0-17 лет) с солидными ЗНО, которым была проведена тандемная ауто-ТГСК в период с 2004 по 2024 год в 9-ти трансплантационных центрах РФ. Медиана наблюдения составила 34,1 месяца (IQR 7,5-178,2). Показаниями к трансплантации стали опухоли ЦНС (65,3%), герминогенные опухоли (17,7%), нейробластома (12,5%), гепатобластома (3,6%) и саркобластома (0,9%). Во всех случаях применялся миелоаблативный режим кондиционирования. Соотношение мальчиков и девочек – 1,35:1. Ответ на индукционную терапию: частичный ответ (47,6%), полная ремиссия (45,8%), стабильное заболевание (4,8%), прогрессирование (0,9%) и смешанный ответ (0,9%). Медиана CD34+ клеток составила 5,45×10^6/кг (3,5-9,6) для первой и 5,73×10^6/кг (4,1-10,2) для второй ауто-ТГСК. Значимой корреляции между количеством CD34+ клеток и временем восстановления нейтрофилов не выявлено. Источник стволовых клеток: периферические стволовые клетки крови (ПСКК) 93,4%, костный мозг (КМ) 4,8%, ПСКК+КМ 1,8%. Медиана времени восстановления гранулоцитов – 11,2 (9,5-13,5) и 12,7 (10,8-16,1) дней после первой и второй ауто-ТГСК, соответственно. Через 3 месяца кумулятивная частота токсических осложнений (инфекции, гепато- и нефротоксичность) 1-2 степени составила 81% (95% ДИ: 61,2-98,3), 3-4 степени – 10,2% (95% ДИ: 6,5-13,2). Общая 3-летняя выживаемость – 72,2% (95% ДИ: 69,3-76,9), безрецидивная выживаемость – 62,7% (95% ДИ: 59,7-64,1). Летальность, не связанная с рецидивом, – 4,0% (95% ДИ: 2,8-6,4).

Выводы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности тандемной ауто-ТГСК как метода лечения детей с солидными ЗНО группы высокого риска. Был отмечен приемлемый уровень токсичности, летальность, не связанная с рецидивом, оставалась низкой. Результаты исследования подчеркивают важность мультицентрового взаимодействия в области ауто-ТГСК, особенно при проведении тандемной трансплантации.

Ключевые слова: солидные опухоли, тандемная ауто-ТГСК.

P154 Исследование популяции NK-клеток у пациентов с нейробластомой, получающих поддерживающую терапию антителами к GD2

Ольга И. Богданова, Илья В. Казанцев, Ольга С. Епифановская, Екатерина В. Никифорова, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Богданова Ольга Игоревна, адрес электронной почты: olbogdanova03@gmail.com

Введение. Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная опухоль у детей. Несмотря на использование интенсивной комплексной терапии, прогноз пациентов в группе высокого риска, а также пациентов, развивших рецидив, остается крайне неблагоприятным. Применение иммунотерапии анти-GD2-антителами в этих когортах позволило улучшить показатели выживаемости в этих когортах, тем не менее в 40-60% случаев в дальнейшем фиксируется прогрессирование заболевания. Учитывая роль NK-клеточных механизмов цитотоксичности в реализации эффектов иммунотерапии, исследование соотношения субпопуляций NK-клеток может помочь выявить прогностически неблагоприятные подгруппы, требующие дополнительного лечения.

Материалы и методы. В данное проспективное исследование включено 11 пациентов с нейробластомой группы высокого риска (n=8) с показаниями для проведения иммунотерапии на этапах после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или рецидивом заболевания (n=3), получающие иммунотерапию после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора. Три пациента были исключены из исследования в связи с прогрессированием заболевания (n=1) или развитием тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (n=2) до момента начала иммунотерапии. Исследовались образцы костного мозга в трех точках: перед началом иммунотерапии, после 2 курсов и после окончания иммунотерапии. Методом проточной цитометрии на цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, USA) определялись популяции NK-клеток со следующим фенотипом: CD57+, CD57+CD8-CD4-, CD16+CD56-, CD16+CD56+, CD16-CD56+, CD16-CD56-, CD57+CD159a+, CD57+CD279+, CD57+CD8-CD4-CD159a+, CD57+CD8-CD4-CD279+, CD159a+, CD160+, Tim3+, CD314+. Статистический анализ проводился в RStudio 2024.09.1+394.

Исследование выполняется при поддержке Российского научного фонда, номер гранта 23-15-00327.

Результаты. Выявлена умеренная связь между исходом заболевания и уровнем NK-клеток с фенотипом CD16+CD56+ (p=0.005), CD57+CD8-CD4-CD159a+ (p=0.022), CD57+CD159a+ (p=0.02), CD159a+ (p=0.008), CD160+ (p=0.019), CD314+ (p=0.008) и взаимосвязь с уровнем NK-клеток с фенотипом CD16-CD56+ (p<0.001).

Выводы. Предварительные данные могут свидетельствовать о наличии взаимосвязи между динамикой субпопуляций NK-клеток и эффективностью иммунотерапии у пациентов с НБ. Продолжение включения пациентов в исследование может помочь получить прогностические маркеры, позволяющие эффективно принимать решение об использовании дополнительных методов лечения и в перспективе улучшить результаты лечения пациентов с НБ.

Ключевые слова: нейробластома, иммунотерапия, анти-GD2-антитела, NK-клетки.

Конфликт интересов. Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 23-15-00327.

P155 Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с остеосаркомой: опыт одного центра

Илья В. Казанцев, Татьяна В. Грищенко, Полина С. Толкунова, Ольга И. Богданова, Андрей В. Козлов, Александр Н. Галимов, Ольга Е. Порошенко, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Казанцев Илья Викторович, адрес электронной почты: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Несмотря на попытки оптимизации режимов лечения пациентов с остеосаркомой (ОС), результаты лечения остаются неизменными. При долгосрочной общей выживаемости около 70% у пациентов с локализованной формой заболевания в группе неблагоприятного прогноза она не превышает 20-40%, при этом основным фактором риска остается наличие метастазов. Выживаемость пациентов с рецидивом ОС также не превышает 40% и сильно зависит от варианта рецидива (локальный или метастатический). Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может рассматриваться как способ улучшения результатов лечения в отдельных подгруппах пациентов с ОС, хотя данные об эффективности этого метода немногочисленны и противоречивы.

Материалы и методы. В период с 1991 по 2021 год ВДПХТ с ауто-ТГСК проводились пяти пациентам с ОС с медианой возраста на момент ТГСК в 15 (11-21) лет. Показаниями к ауто-ТГСК были первично-диссеминированная форма заболевания с олигометастатическим поражением костей (n=2) при наличии частичного ответа на предшествующую терапию и развитие первого (n=2) или последующего (n=1) системного рецидива с полным ответом на противорецидивную терапию. В качестве режима кондиционирования использовались схемы Carbo-Eto (n=2) и Bu-Mel (n=3). Медиана числа перелитых ГСК составила 2,7 (2,0-12,2) x 10^6/кг.

Результаты. Использованные режимы ВДПХТ характеризовались приемлемой токсичностью: токсичность 3-4 ст. в виде орофарингеального мукозита и инфекционных осложнений зафиксирована в 3/5 случаев. Медиана сроков приживления трансплантата составила 15 (11-24) дней. У двух пациентов с наличием остаточных очагов на момент выполнения ауто-ТГСК не было зафиксировано улучшения после этапа интенсификации. У одного из пациентов с системным рецидивом заболевания сохранялся полный ответ при сроке наблюдения в 38 месяцев. В четырех случаев была зафиксирована смерть в результате прогрессирования заболевания на сроках от 8 до 50 месяцев с момента проведения ауто-ТГСК.

Выводы. В настоящий момент отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие об эффективности ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ОС. Следует соблюдать осторожность при выборе тактики дозоинтенсивной консолидации в данной группе пациентов.

Ключевые слова: остеосаркома, рецидив, ауто-ТГСК.

P156 Осложнения иммунной терапии, проведенной после ТГСК у детей, больных нейробластомой группы высокого риска

Елизавета И. Потапова[1], Анна В. Петриченко[2], Ольга А. Тиганова[3], Евгения А. Иванова[4], Магомед А. Рохоев[5], Надежда М. Иванова[6]

[1. 4. 5. 6.] НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Российская Федерация;
[2. 3. 6.] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2.] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[5.] ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва, Российская Федерация;
[2.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Потапова Елизавета Игоревна, адрес электронной почты: drsilchenko@yandex.ru

Введение. Нейробластома – злокачественная экстракраниальная солидная опухоль, наиболее часто встречающаяся у детей, с пиковой заболеваемостью в 18 месяцев. 90% случаев диагностируются до 10 лет. Несмотря на достижения в терапии, прогноз для пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным. Консолидация ремиссии включает

ВДПХТ с аутологической ТГСК и постконсолидацию с иммунотерапией динутуксимабом-бета. ВДПХТ с ауто-ТГСК показал эффективность, но сопряжен с высокими рисками инфекционных и токсических осложнений. Иммунотерапия моноклональными антителами в постконсолидационном периоде улучшает прогноз для пациентов с хорошим ответом на терапию первой линии. Применение динутуксимаба-бета связано с нежелательными явлениями, требующими тщательного мониторинга и симптоматической терапии.

Цель работы: улучшение переносимости иммунотерапии у детей, больных нейробластомой группы высокого риска, перенесших ауто-ТГСК.

Задачи: 1. Проанализировать осложнения иммунотерапии, развивающиеся у детей, больных нейробластомой группы высокого риска, перенесших ауто-ТГСК. 2. Выявить риски развития осложнений иммунотерапии и методы их профилактики.

Материалы и методы. В исследование вошло 8 детей, больных нейробластомой группы высокого риска, получавших иммунотерапию препаратом Динутуксимаб-бета в условиях онкологического отделения № 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям ДЗМ». Возраст детей: 1,9 -10 лет, M=3,5±0,621; Me=3,00; Мальчики – 2 (25%), девочки – 6 (75%). Локализация: нейробластома надпочечника: 4 (50%), нейробластома заднего средостения – 1 (12,5%), нейробластома забрюшинного пространства – 2 (25%), нейробластома таза – 1 (12,5%), первично-множественная нейробластома – 1 (12,5%). Мишени метастазирования: костный мозг – 4 (50%), лимфатически узлы – 3 (37,5%), мягкие ткани – 1 (12,5%), кости осевого скелета – 2 (25%). Амплификация MYC-N 1 – 1 (12,5%), не выявлено мутаций – 7 (87,5%). Ответ после индукции: полный ответ – 4 (50%), очень хороший частичный ответ – 2 (25%), частичный ответ – 2 (25%). Иммунотерапия на 1 линии – 6 (75%), при рецидиве – 2 (25%). Исход заболевания: живы – 100%, из них в ремиссии – 5 (62,5%), стабилизация заболевания – 1 (12,5%), продолжают лечение – 2 (25%).

Результаты. Осложнения после ТГСК – нейтропения 2 ст., длительная – 1 (12,5%), геморрагический синдром, длительная тромбоцитопения – 2 (25%), дерматологическая токсичность – 3 (37,5%), гепатотоксичность – 2 (25%). Осложнения иммунотерапии: болевой синдром – 1 (12,5)%, инфекционные осложнения в период введения динутуксимаба-бета – 2 (25%), требующие модификации дозы, инфекционные осложнения, возникшие в промежутках между курсами, – 2 (25%) (развилась пневмония на фоне вторичной нейтропении между курсами), дерматологическая токсичность – 7 (87,5%), из них у 4 (50%) 4 степени тяжести, что требовало редукции дозы и прекращения введения препарата, тромбоцитопения 3 ст. на фоне иммунотерапии – 1 (12,5%), гепатотоксичность 1-2 степени – 1 (12,5%), нейротоксичность – 3 (37,5%), нефротоксичность у 1 пациента (12,5%) , получавшего иммунотерапию при рецидиве.

Выводы. 1. У пациентов, реализовавших дерматологическую токсичность после трансплантации, на фоне иммунотерапии отмечались проявления дерматологической токсичности более тяжелой степени, что требовало назначения дополнительной антигистаминной терапии (цетиризин) на весь этап лечения, в том числе и в промежутках между курсами. 2. Пациенты, страдающие хронической нейтропенией, находятся в группе риска по реализации инфекционных осложнений, в связи с чем показана длительная противогрибковая и антибактериальная терапия на весь период иммунотерапии и по ее завершении. 3. Пациенты, получающие иммунотерапию при рецидиве заболевания, подвержены развитию печеночной и нефрологической токсичности после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК, назначение гепатопротекторной и нефропротекторной терапии улучшает переносимость иммунотерапии.

Ключевые слова: нейробластома, иммунотерапия, осложнения, токсичность.

P157 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с рецидивами светлоклеточной саркомы почки: опыт двух центров

Ольга И. Богданова[1], Теймур З. Алиев[2], Илья В. Казанцев[3], Амина М. Сулейманова[4], Полина С. Толкунова[5], Марина В. Рубанская[6], Гарик Б. Сагоян[7], Татьяна В. Грищенко[8], Кирилл И. Киргизов[9], Людмила С. Зубаровская[10]

[1. 3. 5. 8. 10.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 4. 6. 7. 9.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Богданова Ольга Игоревна, адрес электронной почты: olbogdanova03@gmail.com

Введение. Светлоклеточная саркома почки (ССП) – вторая по частоте встречаемости злокачественная опухоль почек у детей. Несмотря на современные интенсивные методы терапии, у 20% пациентов развивается рецидив заболевания. Прогноз пациентов с рецидивами ССП крайне неблагоприятный. Применение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может помочь достичь длительной ремиссии у пациентов с рецидивами ССП.

Материалы и методы С 2015 по 2025 год ВДХТ с ауто-ТГСК была проведена двум пациентам в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и одному пациенту в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Всем пациентам инициально была проведена неоадъювантная полихимиотерапия (ПХТ), оперативное лечение в объеме туморнефроуретерэктомии, адъювантная ПХТ и лучевая терапия (ЛТ) на ложе удаленной опухоли и область метастатических очагов у пациентов с диссеминированной формой заболевания. В двух случаях рецидив был ранним, в одном случае поздним. У всех пациентов поражение при рецидиве носило метастатический характер. Все пациенты достигли полной (n=2) или частичной (n=1) ремиссии после проведения противорецидивной ПХТ. В качестве режимов кондиционирования применялся мелфалан в монорежиме (n=1) и в комбинации с бусульфаном (n=1) или тиотепой (n=1).

Результаты. Осложнения посттрансплантационного периода были представлены постцитостатической панцитопенией (n=3), фебрильной нейтропенией (n=3), мукозитом ротовой полости и желудочно-кишечного тракта 2-3 степени (n=3), дерматотоксичностью 2 степени (n=1). У одного пациента сохраняется полная ремиссия заболевания в течение 10 лет после ауто-ТГСК. Второму пациенту в посттрансплантационном периоде была проведена ЛТ на область остаточной опухолевой ткани, длительность ремиссии составляет 1 год 10 месяцев. Третий пациент находится в раннем посттрансплантационном периоде, планируется проведение ЛТ на головной мозг с бустом на область метастатических очагов.

Выводы. ВДХТ с ауто-ТГСК может потенциально улучшить прогноз у пациентов с рецидивами светлоклеточной саркомой почки и характеризуется приемлемой токсичностью.

Ключевые слова: светлоклеточная саркома почки, ауто-ТГСК.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Девочка	Девочка	Мальчик
Возраст	4 года	5 лет	13 лет
Стадия	III	IV	IV
Локализация отдаленных метастазов	-	Печень, кости таза	Легкие
Инициальная терапия	SIOP-2001 intermediate risk	SIOP-2016 CSSK Stage IV	SIOP-2016 CSSK Stage IV
Время до рецидива	0 мес	16 мес	1 мес
Поражение при рецидиве	Лёгкие	Правая орбита, печень	Головной мозг
Противорецидивная ХТ	CyDoxo/CE (9 курсов)	ICE (4 курса)	ICE/CyCE (4 курса)
Статус перед ауто-ТГСК	ПР	ЧР	ПР
РК	BuMel	Mel	ThioMel
Источник трансплантата	КМ	ПСКК	ПСКК
CD34+/кг, x10^6	3.6	9.7	5.35
День приживления	+35	+11	+10

Сокращения: ХТ – химиотерапия; CyDoxo – циклофосфамид, доксорубицин; CE – карбоплатин, этопозид; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; CyCE – циклофосфамид, карбоплатин, этопозид; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; РК – режим кондиционирования; BuMel – бусульфан, мелфалан; Mel – мелфалан; ThioMel – тиотепа, мелфалан; КМ – костный мозг; ПСКК – периферические стволовые клетки крови.

P158 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с редкими солидными злокачественными новообразованиями: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Теймур Зейнал оглы Алиев, Елена Б. Мачнева, Нара Г. Степанян, Дарья С. Смирнова, Наталья А. Бурлака, Ирина О. Костарева, Ирина Ю. Трушкова, Карина А. Сергеенко, Татьяна И. Потемкина, Мария Д. Малова, Рамиль Р. Фатхуллин, Юрий В. Лозован, Гарик Б. Сагоян, Амина М. Сулейманова, Анастасия Д. Родина, Марина В. Рубанская, Татьяна Л. Ушакова, Анатолий П. Казанцев, Татьяна В. Горбунова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Алиев Теймур Зейнал оглы, адрес электронной почты: timaliev118@gmail.com

Введение. Одним из ключевых этапов терапии детей с «редкими» солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО), улучшающими прогноз основного заболевания, является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В мировой практике данная терапия проводится детям с распространенными ЗНО, однако имеется небольшая когорта пациентов с «редкими» заболеваниями, с которыми не все центры имеют опыт проведения ауто-ТГСК у детей.

Материалы и методы. В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена ауто-ТГСК 13 пациентам с редкими солидными ЗНО: ретинобластома (РБ) n=10, плевро-пульмональная бластома (ППБ) n=1, сиалобластома (СБ) n=1, гепатобластома (ГБ) n=1. М:Ж=7:6. Медиана возраста – 5 лет (диапазон 1,3-17,2). Источник стволовых клеток: ПСКК – 100%. Медиана клеточности CD34+ составляла $5,27 \times 10^6$/кг (2,4-15,1). Схемы кондиционирования: пациентам с РБ и СБ – режимы на основе тиотепы; пациенту с ППБ – треосульфан и мелфалан; пациенту с ГБ – тандемный режим в составе этопозида и карбоплатина.

Результаты. Пациенты успешно перенесли этап ТГСК. На ранних сроках после ТГСК отмечались осложнения: токсикодермия 2-3 степени, орофарингеальный мукозит 1-2 степени, нейтропенический энтероколит 1-2 степени, гепато- и нефротоксичность. Данные осложнения были купированы на фоне проведения стандартной терапии. У всех пациентов было отмечено приживление. Восстановление лейкопоэза при ауто-ТГСК в среднем фиксировалось на 12 день. Значимой токсичности зафиксировано не было. Было зафиксировано 3 летальных исхода у пациентов с РБ, связанных с рецидивом основного заболевания. Период наблюдения – более 4-х лет.

Выводы. Из-за низкой частоты возникновения этих заболеваний в медицинской практике, а также позднего лечения/направления в специализированные медицинские центры, нет стандартной терапии и опыта работы с этими пациентами на ранних и поздних стадиях ТГСК. Каждый пациент с «редким» заболеванием требует индивидуального подхода к ведению на стадии ТГСК.

Ключевые слова: ТГСК, ЗНО, редкие заболевания.

P159 Математические модели в оптимизации мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями

Нара Г. Степанян, Мария Д. Малова, Ирина О. Костарева, Рамиль Р. Фатхуллин, Теймур Зейнал оглы Алиев, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Степанян Нара Гарегиновна, адрес электронной почты: nara19922@yandex.ru

Введение. Заготовка клеточного трансплантата имеет ключевую роль в процессе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В настоящее время отсутствует стандартный протокол стимуляции и афереза ГСК, с установленными оптимальными режимами и дозировками препаратов во временных рамках и с указанием контрольных точек лабораторного скрининга прироста ГСК. Необходимо определение критериев эффективности стимуляции для предлеченных пациентов и разработка прогностической математической шкалы для оценки эффективности сбора стволовых клеток, что делает эту тему актуальной.

Материалы и методы. В исследование были включены 230 пациентов шести возрастных групп. Это дети до 1 года; от 1 года до 3 лет; от 3 до 6 лет; от 6 до 10 лет; от 10 до 15 лет; от 15 до 18 лет с ЗНО. Всего выполнено 257 мобилизаций и аферезов ГСК. Для указанных пациентов были собраны данные по антропометрическим характеристикам, предшествующим курсам и линиям ХТ и особенностям диагноза. В рамках исследования у 230 детей проведен один режим мобилизации и один аферез ГСК; 25 пациентов прошли вторую мобилизацию и вторую процедуру сбора ГСК; 2 пациента получили три режима мобилизации и провели три афереза ГСК. Всем детям была проведена мобилизация ГСК с определением категории пациентов, которым показано введение антагонистов CXCR4 (плериксафора) под контролем иммунофенотипирования (ИФТ) с последующим аферезом ГСК в день с пиковым значением CD34+ в периферической крови и итоговым ИФТ трансплантата. Изучены разные режимы сбора ГСК на аппарате «Спектра Оптиа» (автоматический и полуавтоматический с мануальной коррекцией технических критериев).

Результаты. Выделен новый критерии сбора ГСК для детей с весом менее 15 кг, и сформулированы основные положения для обеспечения безопасности процедуры и необходимого количества ГСК за одну процедуру афереза. Разработаны индивидуальные схемы стимуляции стволовых клеток у детей с ЗНО, и разработан математический алгоритм расчета успеха как мобилизации ГСК, так и процедуры афереза.

Выводы. Прогностическая математическая шкала позволяет осуществить подбор оптимального режима мобилизации с повышением эффективности сбора клеточного трансплантата.

Ключевые слова: аферез, мобилизация, ГСК, дети.

O160 Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт центра детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО ОДКБ г. Екатеринбурга

Лариса В. Вахонина

ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Вахонина Лариса Валентиновна, адрес электронной почты: vakhonina_larisa@mail.ru

Введение. Нейробластома – наиболее распространенное экстракраниальное злокачественное новообразование у детей. Неудовлетворительные результаты терапии пациентов группы высокого риска требуют ее оптимизации. Цель работы: оценка эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК у детей с нейробластомой высокой группы риска.

Материалы и методы. С 2007 по 2024 год ВДХТ с ауто-ТГСК проведена 57 пациентам с нейробластомой группы высокого риска. Медиана возраста – 36 мес. (2 мес. – 12 лет), преобладали мальчики (59%). Терапия проводилась по протоколу GPOH NB 2004. В большинстве случаев (47 пациентов) первичная опухоль локализовалась в надпочечнике и забрюшинном пространстве. У 49 пациентов 4 стадия с метастазами преимущественно в костный мозг, кости скелета, л/у и реже в ЦНС, печень и легкие. Наиболее частый гистологический вариант – низкодифференцированная нейробластома. У 28 пациентов (48%) выявлена амплификация гена MYCN, del1p – у 11 пациентов, del 11q – у 3. Большинство пациентов получили 6 индукционных курсов ХТ, у 20% продлена индукция по причине резистентности. Менее половины пациентов подлежали радикальной резекции первичной опухоли. Перед ауто-ТГСК семи пациентам проведена МИБГ терапия. Полный ответ достигнут у 35% пациентов, у 63% частичный или очень хороший частичный. У 10 пациентов сохранялось поражение костей, у 3 детектировалось поражение костного мозга (TH PHOX2B). В качестве источника ГСК использовались мобилизованные стволовые клетки периферической крови. Достаточное количество ПСК заготовлено за 1-2 афереза, лишь 4 пациентам проведены стимулирующие блоки ХТ, в 1 случае применялся плериксафор. Большинству пациентов проводилась ВДХТ с использованием треосульфана и мелфалана. Приживление трансплантата достигнуто у всех пациентов с медианой 11 дней. Частые осложнения: токсический дерматит, фебрильная нейтропения, мукозит 2-3 ст., нейтропенический энктероколит. Посттрансплантационная терапия: изотретиноин (2-9 курсов) – 50 пациентов, лучевая терапия – 10, операция второго просмотра – 2. С декабря 2021 в качестве посттрансплантационной терапии

15 пациентам проведена иммунотерапия анти –GD2 – мАТ препаратом динатуксимаб-бета. Все этапы терапии (кроме МИБГ терапии) проводились в одном центре.

Результаты. Живы 32 пациента, в т. ч.: в ремиссии 28 пациентов, 4 с прогрессией заболевания. Медиана развития рецидива/прогрессии – 11 мес. (2,5-30 мес.). Кумулятивный риск развития рецидива – 26%. Общая выживаемость – 51%, бессобытийная выживаемость – 45%. Медиана наблюдения – 79 мес. (4 мес. – 17 лет). Единственный летальный исход связан с токсичностью процедуры. У 7 пациентов в группе с иммунотерапией констатирован рецидив, 5 из которых живы после противорецидивной ХТ и повторных курсов иммунотерапии.

Выводы. Важным прогностическим фактором, влияющим на результаты терапии, является статус ремиссии перед ауто-ТГСК. Приемлемая токсичность позволяет своевременно проводить постконсолидационную терапию. Возможное применение иммунотерапии анти-GD2-мАТ на более ранних этапах может привести к улучшению результатов терапии.

Ключевые слова: нейробластома, дети.

Р161 Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток при гепатобластоме: опыт двух центров.

Теймур Зейнал оглы Алиев[1], Илья В. Казанцев[2], Мария В. Рубанская[3], Кирилл И. Киргизов[4], Елена Б. Мачнева[5], Ирина О. Костарева[6], Нара Г. Степанян[7], Дарья С. Смирнова[8], Карина А. Сергеенко[9], Мария Д. Малова[10], Алена Г. Галанскова[11], Амина М. Сулейманова[12], Елена В. Шарапова[13], Полад А.Керимов[14], Людмила С. Зубаровская[15], Светлана Р. Варфоломеева[16]

[1, 3-14, 16.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация; [2, 15.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Алиев Теймур Зейнал оглы, адрес электронной почты: timaliev118@gmail.com

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) продолжает оставаться актуальным методом лечения для ряда злокачественных и незлокачественных заболеваний. Тем не менее в ряде случаев существуют сложности в формулировке показаний, позволяющих использовать преимущества данного метода. Опухоли печени составляют 1-2% от всех злокачественных заболеваний у детей. Несмотря на то, что современных схемы лечения позволяют вылечить более 80% пациентов, остаются отдельные прогностически неблагоприятные подгруппы пациентов, в первую очередь пациенты с метастатическим поражением, неоперабельной химиорезистентной опухолью и рецидивом заболевания.

Материалы и методы.

Клинический случай № 1.
Пациент 2-х лет с диагнозом: гепатобластома левой доли печени, PRETEXT II, общая стадия IV (метастатическое поражение левого легкого), группа высокого риска. На этапе перед ТГСК проводилась неоадъювантная полихимиотерапия (ПХТ) согласно протоколу GPOH HB99 для группы высокого риска (3 курса карбоплатин-этопозид, 3 курса ифосфамид-цисплатин-доксорубицин), оперативное вмешательство, адъювантная полихимиотерапия (карбоплатин-этопозид). Достигнут полный ответ. С учетом исходного объема поражения проведена ВДПХТ с ауто-ТГСК. Режимы кондиционирования: карбоплатин 450 мг/м^2 (4 дня), этопозид 200 мг/м^2 (4 дня), мелфалан 140 мг/м^2 (1 день) на фоне стандартной сопроводительной терапии. Трансфузированно 2,08 х 10^6 CD34+/кг.

Клинический случай № 2.
Пациент 14 лет с диагнозом: гепатобластома правой доли печени, PRETEXT III. Группа высокого риска. Второй ранний локальный рецидив заболевания. Исходная терапия проводилась по протоколу SIOPEL 3 для группы высокого риска: 7 курсов неоадъювантной ПХТ, правосторонняя гемигепатэктомия, 3 курса адъювантной ПХТ. Достигнут полный ответ. Через 3 месяца выявлен локальный рецидив заболевания, инициировано противорецидивное лечение согласно протоколу SIOPEL: 2 курса ПХТ (винкристин, иринотекан), атипичная резекция печени, 9 курсов адъювантной ПХТ (винкристин, иринотекан). На момент завершения терапии сохранялось повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП: 33,2 МЕ/мл) при отсутствии поражения по данным визуализации. После 7 месяцев наблюдения зафиксирован второй локальный рецидив заболевания. Выполнено оперативное лечение в объеме атипичной резекции печени. Учитывая отсутствия нормализации уровня АФП, принято решение о проведении тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК. Режимы кондиционирования: этопозид 2000 мг/м^2 за 3 дня, карбоплатин 2000 мг/м^2 за 3 дня с промежутком в 28 дней. После первой и второй ВДПХТ реинфузировано 5,5х10^6/кг и 2,1х10^6 CD34+/кг.

Результаты. Пациенты успешно перенесли этап ТГСК.

Клинический случай № 1.
В раннем посттрансплантационном периоде были отмечены осложнения: орофорингиальный мукозит 2 ст., мукозит слизистых ЖКТ 3 ст. с парезом кишечника, гепатотоксичность 2 ст., инфекционные осложнения 3 ст. На фоне стимуляции гемопоэза гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) приживление лейкоцитарного ростка отмечено на +13 сутки, тромбоцитарного ростка – на +15 сутки от ауто-ТГСК. Пациент выписан из стационара на +34 сутки. За семилетний период наблюдения сохраняется ответ на терапию.

Клинический случай № 2.
Осложнения в раннем посттрансплантационном периоде: орофаринегальный мукозит 2 ст., нейтропенический энтероколит 2-3 ст., нутритивная недостаточность. Приживление гранулоцитарного ростка зафиксировано на +11 сутки, тромбоцитарного на +14 сутки. На момент окончания этапа терапии отмечено снижение уровня АФП до 10,1 МЕ/мл. За период наблюдения в 12 месяцев сохраняется полный ответ.

Выводы. Консолидация в объеме ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК может быть показана отдельным пациентам с гепатобластомой при условии наличия дополнительных неблагоприятных прогностических факторов. Учитывая сравнительную редкость опухолей печени у детей и крайнюю немногочисленность отдельных подгрупп пациентов, получить достоверные данные об эффективности данного подхода возможно только в рамках кооперированных исследовательских групп.

Ключевые слова: гепатобластома, опухоль, ВДПХТ, дети.

Р162 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) пациентов с синдромом Ли-Фраумени: опыт одного центра

Мария А. Илюшина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Илюшина Мария Александровна, адрес электронной почты: maria.ilushina@gmail.com

Введение. Синдром Ли-Фраумени (СЛФ) является одним из значимых синдромов предрасположенности к опухолям. В структуре опухолей при СЛФ на долю гемопоэтических приходится около 4%, большая часть представлена острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) с гиподиплоидными ка-

Таблица 1. Характеристика пациентов и клинико-лабораторные данные, этапы терапии.

Возраст	Диагноз	Миссенс-вариант в гене TP53	Статус заболевания перед ТГСК	Кондиционирование	ТГСК	Профилактика РТПХ
Пациент С. 17 лет	В-ОЛЛ	c.841 G>A.	Экстрамедуллярный очаг	Апр.24 г. TBI 12ГР + boost 18ГР + Flu 150 мг/м^2 Vp 60 мг/кг.	Неродственный донор, источник КМ CD34 4.290 (10^6/кг)	Циклофосфан +3, +4 сутки, ведолизумаб 10 мг/кг в день 0, +14, +28, +60, абатацепт 10 мг/кг +5, +14, +28, +60, +90 сутки, олумиант 4 мг/сут р.о. с -3
Пациент К. 14 лет	В-ОЛЛ	c.395A>T.	Активное заболевание	Фев.25г. Flu 150мг/м^2 Treo 42 г/м^2 Thio 10 мг/кг	Гаплоидентичный донор (мать) Источник – ПСКК в сочетании с CAR-T (CD19/22) CD34 9.5 (10^6/кг)	Оренсия 10 мг/кг на -1, +7, +14, +28 сутки; Актемра 8 мг/кг -1 сутки
Пациент П.,17 лет	МДС	c.725 G>A	Активное заболевание	Расщепленное Апр.25г. Фаза 1 Flu 150 мг/м^2 Ara 10000 мг/м^2 Фаза 2 Thio 300 г/м^2 Treo 42 мг/м^2	Гаплоидентичный донор (мать) Источник – ПСКК CD34 8.5 (10^6/кг)	Джакави 10 мг/м2 с -3 суток, циклофосфамид 80 мг/кг, +3+4 с. оренсия 10 мг/кг +5, +14, +28, +60, +90 ведолизумаб 300 мг в день 0, +14, +28, +60 сутки.

Flu – флударабин, Treo – треосульфан, Thio – тиотепа, Ara – циторабин, Cy – циклофосфан.

риотипами, вторичными миелодиспластическими синдромами (МДС). Отсутствие рекомендаций как по диагностике, так и по терапии данных состояний, а также генетическая основа заболевания (потенциальный риск развития вторичных опухолей) вызывает ряд сложностей при выборе оптимального режима терапии и кондиционирования перед ТГСК. Представлены три случая синдрома Ли-Фраумени, получивших терапию в рамках одного центра.

Материалы и методы. Материалы и методы: ТГСК проведена в период с 2024 по 2025 год. Характеристики пациентов, клинико-лабораторные данные, этапы терапии представлены в Таблице 1.

Результаты. Все пациенты получили миелоаблативное кондиционирование. Зафиксировано приживление, подтвержден донорский химеризм и ИФТ – ремиссия на 30 сутки. Пациенты пережили ТГСК без серьезных осложнений. Период наблюдения составил от 0,08 до 1,2 г.

Пациент С. Рецидив через 6 мес. после ТГСК. Пациент получил повторную ТГСК от гаплоидентичного донора с CAR-T лимфоцитами срок наблюдение 3 мес.

Пациент К. Гипофункция трансплантата на фоне терапии ЦМВ виремии. Зафиксирован МОБ-позитивность на +98 сутки после ТГСК. Принимается решение о дальнейшей терапии.

Пациент П. Ремиссия подтверждена на 30 сутки.

Выводы. Представлены режимы кондиционирования у трех пациентов с СЛФ. Получили ТГСК в статусе рецидива. Значимых осложнений в ранний период у пациентов не зафиксировано. Сложность достижения ремиссии, нежелательное использование лучевой терапии, отсутствие рекомендаций по оптимальным режимам терапии определяют необходимость индивидуального подхода в группе пациентов с СЛФ и гемопоэтическими опухолями. Необходимы когортные исследования, отдельные случаи не позволяют достоверно судить о прогнозе и рисках миелоаблативных режимов кондиционирования.

Ключевые слова: СЛФ, ОЛЛ, МДМ, ТГСК.

P163 Тандемная высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного центра

Дарья С. Смирнова[1], Карина А. Сергеенко[2], Ирина О. Костарева[3], Теймур Зейнал оглы Алиев[4], Елена Б. Мачнева[5], Наталья А. Бурлака[6], Татьяна И. Потемкина[7], Юрий В. Лозован[8], Ирина Ю. Трушкова[9], Вероника С. Ермакова[10], Нара Г. Степанян[11], Рамиль Р. Фатхуллин[12], Мария Д. Малова[13], Марина В. Рубанская[14], Анатолий П. Казанцев[15], Гарик Б. Сагоян[16,] Амина М. Сулейманова[17], Кирилл И. Киргизов[18], Светлана Р. Варфоломеева[19]

[1-19.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[5.] РДКБ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Смирнова Дарья Сергеевна, адрес электронной почты: stratostat55@gmail.com

Введение. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДПХТ с ауто-ТГСК) является многообещающим методом лечения детей с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) группы высокого риска. Возможность достаточного сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), переносимость и безопасность данного метода терапии остается дискутабельным вопросом современной науки и практики.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование с включением 16 пациентов с солидными ЗНО группы высокого риска, которым была проведена тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Результаты. Медиана возраста составила 2 года (0-17 лет). Преобладающей группой были пациенты с ГКО – 11 (68,8%), 3 (18,8%) пациента с НБ, 1 (6,3%) ребенок с гепатобластомой (ГБ) и 1 (6,3%) пациент с сиалобластомой (СБ). 12 (75%) были с первичным заболеванием, 4 (25%) с рецидивами ЗНО. У 7 (43,8%) пациентов был установлен полный ответ (ПО) на индукционную терапию, у 7 (43,8%) – частичный ответ (ЧО). У 1 (6,3%) пациента отмечен смешанный ответ (СО). У всех пациентов клеточность трансплантата была удовлетворительной, медиана CD34+ составила $3,9\times10^6$/кг (2,1-$32,14\times10^6$/кг) как для первой, так и для второй ауто-ТГСК. Во всех случаях были использованы периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Медиана восстановления гранулоцитарного ростка после первой ауто-ТГСК составила 10 (9-12) дней, после второй ауто-ТГСК – 13 (8-18) дней. Медиана восстановления мегакариоцитарного ростка после первой ауто-ТГСК составила 13 (9-17) дней, после второй ауто-ТГСК – 16 (11-20) дней. У 100% пациентов в раннем посттрансплантационном периоде было отмечено развитие мукозита ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Развития органной токсичности, печеночной и почечной, не отмечено. Дерматологическая токсичность установлена у 81,2% (n=13) детей и была связана с применением тиотепы или треосульфана в рамках ВДПХТ. У большинства пациентов степень токсико-инфекционных осложнений не превышала 2-ю.

Выводы. Данные нашего исследования демонстрируют переносимость ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей с солидными ЗНО в тандемном режиме. Возможность удовлетворительного сбора гемопоэтический стволовых клеток (ГСК) у пациентов вне зависимости от возраста, массы тела и объема предшествующей терапии свидетельствует об осуществимости тандемной ауто-ТГСК. Несмотря на высокую частоту развития токсико-инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, у большинства пациентов степень тяжести не превышала 2-ю, смертность, связанная с трансплантацией, отсутствовала, что демонстрирует управляемую токсичность метода при условии адекватной сопроводительной терапии и индивидуализированном подходе. Таким образом, тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК является безопасным и реализуемым методом лечения.

Ключевые слова: солидные опухоли, тандемная ауто-ТГСК.

O164 Опыт мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у пациентов детского возраста с лимфомой Бёркитта

Анатолий А. Ваганов, Татьяна Г. Кадричева, Александр А. Маковский, Екатерина В. Сафонова, Эльмира И. Ахмедова

КГБУЗ ККККЦОМД, Красноярск, Российская Федерация

Контактные данные: Ваганов Анатолий Анатольевич, адрес электронной почты: ionospher13@gmail.com

Введение. Лимфома Бёркитта – высокозлокачественное клональное заболевание, субстратом которого являются зрелые В-лимфоциты. При выявлении инициальных факторов риска, таких как неблагоприятные цитогенетические находки (TP53, 11qLOH), возможной опцией терапии рассматривается проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК, CD34+).

Материалы и методы. Представлены клинико-анамнестическая характеристика и результаты афереза периферических ГСК двух пациентов с лимфомой Бёркитта. Программная терапия проводилась в рамках протокола B-НХЛ-М-2021. Для мобилизации использовали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) филграстим в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Критерием начала стимуляции был первый день тенденции прироста уровня лейкоцитов после проведенного блока терапии. Аферезы выполняли на сепараторе Spectra Optia в автоматическом режиме.

Результаты. Диагноз пациентам установлен по результатам комплексного обследования в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Референс гистологических препаратов выполнен в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Генетическое исследование одному пациенту выполнено в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, второму – в лаборатории Центра детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО ОДКБ, г. Екатеринбург, у обоих выявлены мутации в гене TP53, что

Таблица 1. Основные клинические характеристики и результаты афереза.

Пациент, №	№1	№2
Возраст, лет	4	9
Вес пациента, кг	18,0	52,8
Стадия заболевания	IV	III
Количество блоков терапии, предшествующих аферезу, n*	4	3
Количество CD34+ за сутки до проведения афереза в периферической крови, клеток/мкл	447	40,8
Клеточный состав продукта афереза лейкоциты, $*10^6$/мл	110,1	134,5
Клеточный состав продукта афереза CD34+, %	4,02	0,98
Количество CD34+/кг пациента	34,425	9,486

послужило основанием для перевода в группу высокого риска. На момент диагностики заболевания возраст пациентов составил 4 и 9 лет, оба – мальчики, данные представлены в Таблице 1. Аферез проводился после четвертого и третьего курсов химиотерапии. У обоих пациентов подтвержден удовлетворительный ответ на терапию после двух блоков. Начало мобилизации планировалось при появлении признаков восстановления кроветворения. Для стимуляции филграстим в дозе 10 мкг/кг вводился подкожно в утренние часы 1 раз в сутки на протяжении 5 дней, последнее введение – в день афереза. Для определения даты афереза, кроме ежедневного мониторинга клинического анализа крови, с 3-го дня определяли число CD34+ клеток в периферической крови, при достижении уровня $20*10^6$/л и выше на следующий день планировался аферез. Для выполнения афереза устанавливали двухпросветный ЦВК в бедренную вену. Пациенту в возрасте 4 лет контур заполнялся эритроцитарной взвесью. Осложнений, связанных с манипуляцией, не зафиксировано. По результатам контроля CD34+ клеток в продуктах афереза у обоих пациентов собрано достаточное для аутологичной трансплантации количество ГСК за один сеанс. Модификации режимов мобилизации CD34+ клеток не требовалось.

Выводы. Мобилизация и аферез у пациентов с диагнозом «лимфома Бёркитта» выполнены согласно стандартным рекомендациям проведения процедуры, коррекции доз, режимов и продолжительности не требовалось, что можно расценивать как успешный результат.

Ключевые слова: лимфома Бёркитта, мобилизация, аферез.

P165 Влияние клеточности аутотрансплантата и использования плериксафора на скорость восстановления гемопоэза у пациентов детского возраста

Сергей Г. Коваленко, Ирина И. Спичак, Светлана Е. Цветкова

ГАУЗ ЧОДКБ, Центр детской онкологии и гематологии; Южноуральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Контактные данные: Коваленко Сергей Геннадьевич, адрес электронной почты: maurer1974@yandex.ru

Введение. Использование современных методов мобилизации периферических стволовых клеток с применением плериксафора является дорогостоящим, но эффективным методом повышения клеточности аутотрансплантата. С учетом полученного первого опыта использования разных режимов мобилизации в нашем центре мы заинтересовались клиническим эффектом увеличения клеточности трансплантата и применения плериксафора.

Материалы и методы. В исследование были включены 11 пациентов детского возраста, которым было проведено 12 курсов миелоаблативных режимов высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией. По клеточности трансплантата пациенты были разделены на две группы по уровню CD34+клеток менее и более $6*10^{12}$/кг (нормоклеточный и гиперклеточный, соответственно). Восстановлением нейтрофильного ростка считалось увеличение абсолютного количества нейтрофилов более $0,5*10^9$/л в течение трех дней или повышение более $1,0*10^9$/л. Восстановлением уровня тромбоцитов считалось количество тромбоцитов более $20*10^9$/л через 7 и более суток после последней трансфузии. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Крускалл-Уоллиса (R 4.4.3).

Результаты. В группу с нормоклеточным трансплантатом вошло 5 пациентов с медианой клеточности $4,8*10^{12}$/кг, в группу с гиперклеточным – 6 пациентов и 7 трансплантаций с медианой клеточности $12,3*10^{12}$/кг. Медиана восстановления нейтрофильного ростка в первой группе составила 16 дней, во второй – 11 дней. Разница оказалась достоверной, p=0,027. Медиана восстановления тромбоцитарного ростка в первой группе составила 34 дня, во второй – 22 дня, разница недостоверна (p=0,22).

Мы также сравнили пациентов, которым использовался плериксафор (5 пациентов), и пациентов, получавших стимуляцию только Г-КСФ (6 пациентов). Медиана восстановления нейтрофильного ростка в группе с плериксафором составила 13 дней, без плериксафора – 15 дней, разница недостоверна (p=0,32). Для тромбоцитарного ростка медиана в группе с плериксафором составила 14 дней, без плериксафора – 32 дня, разница недостоверна (p=0,32).

Выводы. Полученные результаты подтверждают прямую связь между клеточностью трансплантата и скоростью восстановления гемопоэза, причем для нейтрофильного ростка этот эффект оказался достоверным даже при столь малой выборке. Вместе с тем использование плериксафора само по себе оказалось не столь значимым для сроков восстановления нейтрофильного ростка, что требует дальнейшего наблюдения и анализа дополнительных параметров, включая предлеченность пациентов, возраст и режимы кондиционирования.

Ключевые слова: аутотрансплантация, клеточность, плериксафор, дети.

P166 Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентки с рецидивом гранулезоклеточной опухоли взрослого типа: клинический случай

Илья В. Казанцев, Татьяна В. Грищенко, Софья А. Кочетова, Нина Н. Гургенидзе, Александр Н. Швецов, Полина С. Толкунова, Ольга И. Богданова, Андрей В. Козлов, Александр Н. Галимов, Ольга Е. Порошенко, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Казанцев Илья Викторович, адрес электронной почты: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Стромальные опухоли полового тяжа, к которым относится гранулезоклеточная опухоль взрослого типа (ГКВТ), – это гетерогенная группа заболеваний, составляющая до 10% от опухолей гонадной локализации у пациентов детского возраста. В силу гетерогенности и редкости данной группы до недавнего время отсутствовал консенсус в отношении оптимальных методов лечения. Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа крайне редко встречается у пациентов детского возраста. При условии хорошего ответа на системную терапию прогноз таких пациентов благоприятен даже при развитии диссеминированных форм заболевания. Тем не менее в случае формирования первичной резистентности или рецидива заболевания необходимо использование дополнительных методов лечения, в том числе высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Описаны единичные случаи применения данного метода у пациентов с ГКВТ, подавляющее большинство из которых были взрослыми. Мы описываем опыт успешного применения ВДПХТ с ауто-ТГСК у ребенка.

Материалы и методы. С 14 лет у пациентки появились первые признаки заболевания в виде гирсутизма, аменореи, болей в животе. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии было выявлено объемное образование малого таза размерами 192*102*148 мм, дополнительно определялось повышение уровня тестостерона. Была выполнена лапароскопическая овариоэктомия справа. В результате морфологического исследования установлен диагноз гранулезоклеточной опухоли взрослого типа. После проведения 4 курсов адъювантной ПХТ по схеме PEI и удаления остаточной опухоли достигнут полный ответ на лечение. Через год после завершения лечебной программы диагностирован поздний рецидив с поражением большого сальника и вовлечением сигмовидной кишки. Проведено повторное оперативное вмешательство в объеме иссечения образования передней брюшной стенки, сальника и сигмовидной кишки в пределах здоровых тканей с наложением анастомоза сигмовидной кишки. В дальнейшем проведено 4 курса терапии второй линии по схеме TIC. Учитывая сохранение участков накопления контраста в области послеоперационного рубца, выполнено повторное оперативное вмешательство с иссечением рубцовой ткани. По данным гистологического исследования, в послеоперационном материале выявлены опухолевые клетки. С целью консолидации достигнутого ответа, пациентке была проведена ВДПХТ (ифосфамид 2000 мг/м^2 № 5, цисплатин 20 мг/м^2 № 5, этопозид 300 мг/м^2 № 5) с последующей ауто-ТГСК. Перелито $6,6x10^6$/кг CD34+. В раннем посттрансплантационном периоде зафиксированы мукозит слизистой ЖКТ 3 степени, фебрильная нейтропения. Восстановление гемопоэза отмечено на +14 день.

Результаты. По данным контрольного обследования, через 3 года после завершения лечебной программы сохраняется полный ответ.

Выводы. Применение ВДПХТ с ауто-ТГСК в рамках этапа высокодозной консолидации у пациентов с ГКВТ детского возраста возможно в случае недостаточного ответа на терапию первой линии или развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: гранулезоклеточная опухоль, ауто-ТГСК.

O167 Первый опыт проведения аферезов и ауто-ТГСК в региональном центре Республики Башкортостан

Элеонора Б. Яхина, Дина А. Абдуллина, Владимир Б. Махонин, Виолетта Ф. Волкова, Евгений А. Смирнов, Ольга В. Такиуллина, Рустам Р. Байрамгулов

ГБУЗ РДКБ Республиканский центр детской онкологии и гематологии, Уфа, Российская Федерация

Контактные данные: Яхина Элеонора Булатовна, адрес электронной почты: ansuperominmasyat@yahoo.com

Введение. Ауто-ТГСК на сегодняшний день является неотъемлемой частью терапии большого количества злокачественных заболеваний детского возраста, что обусловливает необходимость внедрения технологий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в крупных региональных центрах.

Материалы и методы. Проведен анализ осуществленных в Республиканском центре детской онкологии и гематологии ГБУЗ РДКБ г. Уфы аферезов ГСК за период с февраля 2024 по июнь 2025 года.

Результаты. Для проведения процедуры афереза было отобрано 12 пациентов. Возраст варьировался от 3 месяцев до 10 лет, медиана возраста составила 5,6 лет. Соотношение девочек и мальчиков равнялось 7:5. В структуре основных заболеваний преобладали рабдоидные опухоли мягких тканей и центральной нервной системы (n=4). В меньшем количестве встречались нейробластомы (n=2), герминоклеточные опухоли центральной нервной системы (n=2), саркома Юинга (n=1), рецидив нефробластомы (n=1), рецидив лимфомы Ходжкина (n=1) и рецидив медуллобластомы (n=1). Диагноз у всех пациентов был подтвержден при помощи гистологического исследования, данных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов. Вариант проведения высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с ауто-ТГСК рассматривался как возможная опция согласно протоколам терапии этих заболеваний. С целью подготовки к этапу афереза проводилась стандартная стимуляция Г-КСФ в дозировке от 5 до 20 мкг/кг в сутки длительностью от 3 до 6 дней (медиана – 4,5 дня). Всем пациентам была проведена катетеризация центральной вены накануне дня предполагаемой процедуры. Длительность самого афереза составила от 99 до 476 минут (медиана – 267 минут). Количество клеток CD34+ в конечном продукте варьировало от 1,9 до 32,69 млн/кг (медиана – 9,8). Из вышеперечисленных пациентов ВДПХТ с ауто-ТГСК уже проведены 2 детям (запланировано еще 5); реинфузия как поддержка стволовыми клетками – в 2 случаях. Клеточный материал 3 пациентов не был использован и в настоящее время остается в резерве на случай изменения тактики лечения.

Выводы. Проведение процедуры афереза с возможностью последующего применения ВДПХТ с ауто-ТГСК в рамках крупных региональных центров позволяет повысить качество и доступность оказываемой по месту жительства медицинской помощи детям со злокачественными новообразованиями, что способствует сокращению числа пациентов, требующих маршрутизации в федеральные центры.

Ключевые слова: аферез, ауто-ТГСК, ВДПХТ, дети.

O168 Опыт проведения ауто-ТГСК у пациента с ГКО ЦНС в рамках регионального центра

Дина А. Абдуллина, Элеонора Б. Яхина, Владимир Б. Махонин, Виолетта Ф. Волкова, Евгений А. Смирнов, Рустам Р. Байрамгулов

ГБУЗ РДКБ, Уфа, Российская Федерация

Контактные данные: Абдуллина Дина Айдаровна, адрес электронной почты: dr.dinaaidarovna@gmail.com

Введение. Использование опции ВДПХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) входит в современные стандарты терапии ряда детских опухолей, в том числе герминативно-клеточных опухолей центральной нервной системы (ГКО ЦНС).

Материалы и методы. Пациент – девочка, 9 лет, проходившая лечение в РДКБ г.Уфы, наследственность не отягощена; в анамнезе – ОНМК по ишемическому типу.

Результаты. Ребенок Х. впервые обратился в ГБУЗ РДКБ г. Уфы в сентябре 2024 года с жалобами на головную боль, рвоту, глазодвигательные нарушения. При обследовании методом КТ, МРТ выявлено новообразование пинеальной области с признаками кровоизлияния, размерами до 20x20x22 мм (V=4,6 см^3), неоднородной структуры, с четкими неровными контурами, признаки окклюзионной гидроцефалии. В крови уровни ХГЧ составили 151 мМЕ/мл, АФП – 9,83 нг/мл. Выполнено оперативное вмешательство – вентрикулоперитонеальное шунтирование. В ликворе атипии не выявлено, онкомаркеры (ОМ): ХГЧ – 128,46 мМЕ/мл, АФП – 8,19 нг/мл. На основании клинико-инструментальных данных верифицирован диагноз «секретирующая герминоклеточная опухоль (ГКО) пинеальной области». Начата терапия по протоколу SIOP CNS GCT II, блок PEI. После двух блоков химиотерапии отмечена нормализация уровня ОМ в крови и ликворе. После третьего курса PEI новообразование сохраняется: размеры на FLAIR-изображениях – 8x7x10 мм (V=0,29 см^3), с наличием дериватов крови в структуре и с неоднородным изменением интенсивности МР-сигнала. Учитывая наличие остаточного компонента в небольшом объеме, принято решение воздержаться от хирургического этапа лечения в пользу проведением ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК. После четвертого курса PEI начата стандартная стимуляция Г-КСФ 10 мкг/кг в сутки в течение 5 дней. 19.12.2024 выполнен аферез ПСКК, получено 4,83*10^6/кг CD34+. В ходе комплексного обследования была выявлена микст-инфекция, в связи с чем проводилась этиотропная терапия до нормализации соматического и инфекционного статусов. 28.01.2025 начата ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК. Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +13 сутки, мегакариоцитарного – на +18 сутки. На момент завершения химиотерапии, по данным МРТ, сохраняется новообразование пинеальной области, прежними размерами 8x7x10 мм (V=0,29 см^3). Уровни ОМ в крови и ликворе остаются в пределах референтных значений. Последующим этапом проведена лучевая терапия СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр 5F/нед) в МИБС им. Березина, лечение завершено в мае 2025 года. Длительность наблюдения от первичной диагностики диагноза ГКО ЦНС – 10 месяцев.

Выводы. У ребенка с ГКО ЦНС, с наличием минимального опухолевого компонента после трех блоков PEI и невозможностью проведения хирургического этапа ввиду высоких рисков осложнений был выполнен полный курс химиотерапии с использованием ВДПХТ с ауто-ТГСК в рамках регионального центра.

Ключевые слова: ГКО ЦНС, аферез, ауто-ТГСК.

J169 Вторая метахронная эмбриональная опухоль у ребенка 6 лет: возможно ли применение опции ауто-ТГСК в плане лечения?

Владимир Б. Махонин, Элеонора Б. Яхина, Виолетта Ф. Волкова, Дина А. Абдуллина, Евгений А. Смирнов, Рустам Р. Байрамгулов

ГБУЗ РДКБ, Уфа, Российская Федерация

Контактные данные: Махонин Владимир Борисович, адрес электронной почты: machonin76@mail.ru

Введение. За последние десятилетия 5-летняя общая выживаемость детей с эмбриональными опухолями значительно возросла и превысила 80%. При длительном катамнезе становится актуальной проблема развития второй опухоли (ВО). Метахронная эмбриональная ВО, особенно вне связи с генетическими синдромами, – редкая ситуация, иногда требующая индивидуальных решений.

Материалы и методы. Пациент: мальчик 19.08.2016 г. р., наследственность не отягощена, преморбидный анамнез без особенностей, без сопутствующих фенотипических особенностей. Поиск герминальной мутации TP53, синдромов предрасположенности результатов не дал.

Результаты. Ребенок Х. впервые обратился в ГБУЗ РДКБ г. Уфы в январе 2019 года с жалобами на пальпируемую опухоль в животе слева. При обследовании по УЗИ, КТ выявлена опухоль левой почки 10*9*13 см, метастазы в легких. Проведена предоперационная химиотерапия (ХТ) AVD 6 недель, достигнуто сокращение опухоли на 72%, санация легочных метастазов. Операция – нефруретерэктомия слева. Гистологически выявлена нефробластома, регрессивный тип, группа промежуточного риска, локальная стадия 1. Послеоперационная ХТ по схеме AV-1. По завершении лечения пациент наблюдался без признаков рецидива. Октябрь 2024 года – в течение недели нарастание головных болей, рвота. По КТ 30.10.2024 выявлена опухоль пинеальной области. По КТ ОГК и ОБП рецидив нефробластомы был исключен. В ГБУЗ РДКБ по МРТ 31.10.2024 года – новообразование пинеальной области, размерами до 41x36x40 мм, V=31 см^3, неоднородной солидной структуры, с четкими, неровными контурами, в проекции задних отделов III-го желудочка, с большей вероятностью с инвазией, признаки окклюзионной гидроцефалии. В крови АФП 76,4 нг/мл, ХГЧ 2,3 мМЕ/мл. Операция 03.11.2024 – вентрикулостомия, в ликворе атипии не выявлено, онкомаркеры (ОМ) АФП 2,1 нг/мл, ХГЧ 3,66 мМЕ/мл. На основании клинико-инструментальных данных верифицирован диагноз «секретирующая герминоклеточная опухоль (ГКО) пинеальной области». С 06.11.2024 лечение по протоколу SIOP CNS GCT II, блок PEI (1). После 1 блока ХТ нормализация уровня онкомаркеров, нарастание гидроцефалии, поэтому 20.11.2024 проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование. После трех курсов PEI: МРТ от 09.01.2025: новообразование в сравнении с 18.11.24 прежними разме-

рами до 45х38,7х45 мм, V=40 см^3, неоднородной солидной структуры, появлением кистозных включений, с четкими, неровными контурами, распространяющиеся в проекции задних отделов III-го желудочка и задних отделов прозрачной перегородки, возможно с инвазией. 10.01.2025 после стандартной стимуляции филграстимом 10мкг/кг выполнен аферез ПСК. Получено 23,92*10^6/кг CD34+.Операция в НМИЦ ДГОИ 05.02.2025, удаление опухоли пинеальной области супрацеребеллярный субтенториальный доступ справа. Гистологически выявлена многокомпонентная зрелая тератома. Блок PEI(4) завершен 28.02.2025. На момент окончания ХТ по МРТ – явных остаточных компонентов, участков патологического контрастирования в п/о зоне достоверно не определяется. Уровень ОМ в крови и ликворе в норме. Учитывая данные МРТ, уровень ОМ, ответ на лечение, от опции ВДХТ с ауто-ТГСК решено воздержаться. Лучевая терапия СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр 5F/нед) в МИБС им. Березина, лечение завершено в июне 2025 года.

Выводы. У ребенка с ГКО ЦНС, развившейся как метахронная ВО, достигнута ремиссия на фоне стандартной терапии. Опция ВДХТ с ауто-ТГСК могла рассматриваться в первой линии при худшем ответе на ХТ, в настоящий момент – резервная на случай рецидива.

Ключевые слова: нефробластома, ГКО, ауто-ТГСК.

P170 Опыт проведения афереза у детей в возрасте до 1 года с рабдоидными опухолями мягких тканей

Элеонора Б. Яхина, Софья И. Калашникова, Виолетта Ф. Волкова, Владимир Б. Махонин, Дина А. Абдуллина, Евгений А. Смирнов, Руслан Б. Шарафутдинов, Рустам Р. Байрамгулов

ГБУЗ РДКБ Республиканский центр детской онкологии и гематологии, Уфа, Российская Федерация

Контактные данные: Яхина Элеонора Булатовна, адрес электронной почты: ansuperominmasyat@yahoo.com

Введение. Рабдоидные опухоли (РО) – редкие и высокоагрессивные злокачественные новообразованиями, чаще наблюдающиеся у детей раннего возраста. Учитывая отсутствие показаний к лучевой терапии у детей до года, а также в связи с высоким риском прогрессии заболевания на базе Республиканского центра детской онкологии и гематологии г. Уфы рассматривается возможность проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. За период с июня 2024 по май 2025 года в Республике Башкортостан наблюдались 4 пациента с РО. Локализации были представлены областью кисти, спинномозговым каналом и, у детей в возрасте 3-х и 6-ти месяцев, областью шеи.

Результаты. Процедура афереза у каждого ребенка проводилась непосредственно после второго блока ICE по протоколу EU-RHAB. Наиболее сложным был случай с ребенком 3-х месяцев. Пациент на момент афереза соматически стабилен, опухоль удалена, радикальность оценить не удается – запланирована second-look операция. Сбор клеток состоялся на 12-е сутки после блока химиотерапевтического лечения. Стимуляция проведена с использованием Г-КСФ в дозировке 10мкг/кг в течение 6 дней. Процедура длилась 210 минут и проводилась через центральный венозный катетер (ЦВК) с диаметром 2,4 мм/7Fr, установленный в яремную вену. Всего собрано CD34+ клеток 12,84 млн/кг. На следующий день после афереза произошла экстравазация ЦВК. На инструментальном обследовании был выявлен обтурирующий флеботромбоз правой внутренней яремной вены, правой подключичной вены и начального сегмента правой брахиоцефальной вены, без флотации и без реканализации, а также отмечалась гематома мягких тканей шеи справа. На данный момент ребенку проводится антикоагулянтная терапия, самочувствие удовлетворительное. У пациента 6-ти месяцев опухоль шеи больших размеров со сдавлением трахеи и крупных сосудов, что стало причиной дополнительного оперативного вмешательства в виде наложения трахеостомы, а также существенно усложнило как процедуру катетеризации, так и сам сбор клеток. Принято решение об установке ЦВК меньшего диаметра в яремную вену – 1,7/5Fr, что в последующем не позволило осуществить аферез согласно параметрам сепаратора Spectra Optia. В экстренном порядке ребенок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) для повторной катетеризации. Сбор клеток осуществлен в ОАиР под общей анестезией через ЦВК диаметром 2,4 мм/7Fr на 15-е сутки блока химиотерапии, после 3-х дней стимуляции Г-КСФ в дозировке 10мкг/кг. Длительность составила 193 минуты. Количество клеток в конечном продукте – 8,69 млн/кг. На данный момент ребенок чувствует себя удовлетворительно. Оба ребенка продолжают лечение по протоколу.

Выводы. Процедура афереза доступна для пациентов вне зависимости от возрастной группы, что значительно увеличивает перечень используемых методов лечения агрессивных видов злокачественных новообразований в региональном центре Республики Башкортостан.

Ключевые слова: аферез, ауто-ТГСК, рабдоидная опухоль.

Наследственные, незлокачественные и аутоиммунные заболевания

Наследственные заболевания у детей

O171 Трансплантация костного мозга при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе

Глеб О. Бронин[1], Галина А. Морозова[2], Евгений А. Бурцев[3], Лидия Л. Лебедева[4], Наталья В. Бронина[5], Михаил А. Масчан[6]

[1. 6.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2-5.] ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бронин Глеб Олегович, адрес электронной почты: gleb-bronin@ya.ru

Введение. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – заболевание с полимоРоссииной клинической картиной, при котором отмечается врожденный дефект иммунной системы, сопровождающийся гиперактивацией цитотоксических Т-лимфоцитов. Единственным куративным методом лечения первичного ГЛГ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Цель работы – охарактеризовать проблемы в проведении ТГСК на примере когорты пациентов одного центра.

Материалы и методы. Нами было проведено 13 ТГСК 11 пациентам с ГЛГ за период с 2020 по 2024 год. Всем пациентам диагноз был поставлен на основании клинико-лабораторных критериев Histiocyte society и верифицирован на основании молекулярно-генетического исследования. У 3 пациентов выявлены патогенные варианты в гене STXBP2, а у 4 – в гене UNC13D. Возраст пациентов в момент постановки диагноза составил от 2 месяцев до 13 лет.

Результаты. У 8 больных при постановке диагноза отмечался полный симптомокомплекс, типичный для ГЛГ, у 2 – спленомегалия и цитопении, у 1 – аутоиммунный энцефалит с тяжелым неврологическим дефицитом без гематологических проявлений. 10 из 11 больных получили иммуносупрессивную терапию по протоколу HLH-94 на этапе подготовки к ТГСК. У 5 детей отмечался полный ответ на терапию, в то время как у 6 пациентов – прогрессия заболевания. В качестве терапии второй линии 3 больным был назначен руксолитиниб, однако без значимого эффекта. ТГСК проведены 6 пациентам без активных проявлений заболевания и 4 – в прогрессии. 5 больным проведены ТГСК от совместимых родственных доноров, 4 – от гаплоидентичных доноров, 1 – от 10/10 совместимого и 3 – от 9/10 совместимых неродственных доноров. Все пациенты получили миелоаблативное кондиционирование. Профилактика реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) у всех больных состояла из посттрансплантационного циклофосфамида и циклоспорина. После ТГСК клинические проявления ГЛГ были полностью купированы у всех пациентов. У 8 больных уже на +30 день отмечался смешанный химеризм (СХ), сопровождавшийся у 3 реактивацией основного заболевания, в том числе у пациентки с поражением ЦНС появились симптомы энцефалита. Во всех случаях СХ проводились трансфузии донорских лимфоцитов (ТДЛ) с кумулятивной дозой 5х10^6/кг. У 5 пациентов отмечалось восстановление функции трансплантата и купирование признаков заболевания, в том числе поражения ЦНС. У 3 детей нарастание СХ в динамике привело к полному отторжению трансплантата (ОТ), несмотря на ТДЛ. 1 пациентка погибла на +96 день после ТГСК в результате ОТ, инфекционных осложнений, системного фузариоза. У 2 больных ОТ отмечалось на сроках через год и 2 года после ТГСК с возвращением клинической картины заболевания, им проведены успешные повторные ТГСК со сменой донора. Острая РТПХ отмечалась у 2 пациентов (кожная форма, 2 и 3 ст.). Проявлений хронической РТПХ не отмечалось. В результате проведенных ТГСК 10 из 11 пациентов в настоящий момент живы с полным химеризмом без клинических признаков заболевания.

Выводы. Основные проблемы были связаны со сложностями достижения клинического эффекта при подготовке к ТГСК при использовании стандартных протоколов иммуносупрессии, реактивацией заболевания на фоне СХ, высоким риском отторжения трансплантата, в том числе на отдаленных сроках.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, смешанный химеризм.

J172 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора у пациентов с хронической гранулематозной болезнью

Светлана Н. Козловская, Анна П. Васильева, Светлана А. Радыгина, Ирина П. Шипицына, Юлия В. Скворцова, Дмитрий Н. Балашов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Козловская Светлана Николаевна, адрес электронной почты: lana.n.kozlovskaya@gmail.com

Введение. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это наследственное мультисистемное заболевание из группы первичных иммунодефицитов с классическими проявлениями в виде длительно текущих жизнеугрожающих инфекций, иммунной дисрегуляции и гранулематозного воспаления. В основе заболевания генетические мутации, приводящие к аномальной активации НАДФН-оксидазы, ответственной за генерацию активных форм кислорода в фагоцитах. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) по-прежнему остается единственным радикальным и эффективным методом терапии, особенно при наличии HLA-совместимого донора. В то же время остается множество вопросов об эффективности и безопасности гаплоидентичной ТГСК при ХГБ.

Материалы и методы. С 2019 по 2021 год у 14 пациентов с ХГБ была выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора на платформе TCRαβ/CD19 деплеции. Всем пациентам проводилось кондиционирование со сниженной токсичностью в составе треосульфана 36-42 г/м^2, флударабина 150 мг/м^2, мелфалана 140 мг/м^2, серотерапия антитимоцитарным глобулином (АТГАМ n=3 или тимоглобулин n=11) в сочетании с плериксафором и колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). С целью снижения рисков манифестации ПТЛЗ все пациенты получали ритуксимаб (100 мг/м^2) на -1-й день. В качестве дополнительной опции для профилактики РТПХ использовался абатацепт (n=2) на -1,+7,+14,+28 дни, а также ПТЦФ 25 мг/кг/сутки на +3, +4 (n=1), учитывая высокий резидуальный уровень TCRαβ+ после процессинга. 12 пациентам посттрансплантационная профилактика РТПХ не проводилась.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) составила 79%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 71 %. Причиной трех летальных случаев стали инфекционные осложнения (n=2) и хроническая РТПХ в сочетании с вирусной инфекцией (n=1). Неприживление трансплантата зарегистрировано у 1 пациента. Отторжение – у 1 пациента через 5 месяцев после ТГСК; пациент жив на сроке 3,5 года после повторной ТГСК. Кумулятивная частота тяжелой острой РТПХ (3-4 стадии) – 8,4%. 11 пациентов живы (10 – после первой, 1 – после повторной ТГСК) с хорошей функцией трансплантата и полным донорским химеризмом на сроках 3,3-5,6 (m=4,1) лет.

Выводы. Потребность в изучении технологий трансплантации от гаплоидентичного донора сегодня ни у кого не вызывает сомнения. Как отсутствие HLA-совместимого донора, так и клиническая ситуация могут стать аргументом для необходимости реализации гаплоидентичной ТГСК. Наш опыт использования гаплоидентичного донора у пациентов с ХГБ ограничен когортой пациентов, трансплантированных с использованием TCRab/CD19 деплеции, что, вероятно, является одним из аргументов для достижения основных эффектов и обеспечения высокого профиля безопасности. Полученные нами данные демонстрируют высокий уровень ОВ, в сочетании с хорошей функцией трансплантата, что в целом свидетельствует о потенциальных перспективах метода при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с ХГБ.

Ключевые слова: TCRαβ+/CD19+ деплеция, гаплоидентичный донор.

O173 Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с бета-талассемией

Наргиз Р. Алиева, Парвана С. Сафарова, Сахар А. Исмаилова, Азер А. Керимов

Национальный центр гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан

Контактные данные: Сафарова Парвана Сабир, адрес электронной почты: dr.parvanasafar@gmail.com

Введение. Бета-талассемия – это генетическое заболевание, характеризующееся нарушением синтеза бета-цепей гемоглобина, что приводит к снижению уровня гемоглобина в крови и развитию анемии. В зависимости от степени мутации в гене бета-глобина заболевание может протекать очень тяжело. При лечении бета-талассемии применяют регулярные переливания эритромассы, используют хелатирующие препараты и другую поддерживающую терапию, что существенно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов. Однако полное излечение этого заболевания остается актуальной проблемой, так как метод генной терапии практически недоступен из-за его высокой стоимости, в связи с чем единственным возможным радикальным методом лечения на сегодняшний день является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В данной работе приведены результаты операций ТГСК, проведенных пациентам с бета-талассемией.

Материалы и методы. В Национальном центре гематологии и трансфузиологии в период с 2014 по 2024 год проведены операции по ТГСК 168 пациентам с большой бета-талассемией. Всем пациентам были назначены схемы миелоаблативной терапии, состоящие из различных комбинаций бусульфана и циклофосфамида, флударабина, тиотепы и антитимоцитарного глобулина (АТГ) в зависимости от предпочтений центра. В соответствии с международной практикой для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации использовались метотрексат (+1,+3,+6 дней) и сандиммун.

Результаты. Средний возраст 168 пациентов с большой бета-талассемией на момент проведения ТГСК составил 7 лет (диапазон от 1 до 18 лет). Средний срок наблюдения за пациентами составил 51 месяц. У 10 пациентов (5.9%) наблюдалось отторжение трансплантата. Биологическая смерть, не связанная с трансплантацией, зафиксирована у 5 пациентов (2.9%). В процессе исследования окончательные результаты химеризма были зафиксированы у 153 (91.1%) пациентов, из которых у 104 пациентов (61.9%) наблюдался полный донорский химеризм, а 49 пациентов (29.1%) находились под наблюдением со стабильным смешанным химеризмом.

Выводы. Таким образом, нами показана высокая эффективность применения метода алло-ТГСК в лечении больных большой бета-талассемией. Результаты этого лечения со временем значительно улучшаются, а полученные нами данные согласуются с международным опытом применения алло-ТГСК пациентам с бета-талассемией. При наличии пациента с талассемией HLA-совместимого донора мы рекомендуем проведение ТГСК до достижения им возраста 7 лет, то есть до развития повреждений органов из-за перегрузки железом, чтобы обеспечить лучшее качество жизни после трансплантации. В ряде стран долгосрочное наблюдение стало необходимым для мониторинга осложнений трансплантации и качества жизни после успешной ТГСК для лечения талассемии. В этой связи мы считаем целесообразными более долгосрочные наблюдения и периодическую оценку результатов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

J174 Аллогенная ТГСК у детей с редкими наследственными заболеваниями

Кристина Э. Борисенко, Олеся В. Паина, Анна А. Осипова, Полина В. Кожокарь, Ольга А. Слесарчук, Александра Л. Лаберко, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Борисенко Кристина Эдуардовна, адрес электронной почты: kristina.borisenko.1999@mail.ru

Введение. Распространенность наследственных синдромов варьирует от 0,19 до 2,09 на 10 000 населения, которые должны быть подтверждены высокопроизводительными методами исследования ДНК. Часть из этих пациентов имеют повышенный риск развития острого лейкоза и должны получать особые протоколы лечения, в том числе аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с индивидуализацией доз химиотерапевтических препаратов ввиду выраженности токсического эффекта. Цель работы: оценить возможность и эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и особенности ранних и поздних осложнений с редкими наследственными заболеваниями.

Материалы и методы. Включено 10 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана – 5 лет) с синдромом Дауна – 5 , синдромом Швахмана-Даймонда – 2, синдромом Вильямса – 1, синдромом Неттертона – 1, синдромом Неймигена – 1. Соотношение по полу – мальчики 5, девочки 5. Медиана возраста на момент постановки диагноза острого лейкоза – 5,4 (1,6-17,5) лет. Распределение по диагнозам: острый миелоидный лейкоз – 7, острый лимфобластный лейкоз из В-клеток предшественников – 2, острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток предшественников – 1. Из них 8 пациентам с ОЛ, вошедшим в стратификацию высокой группы риска, выполнена алло-ТГСК. Один пациент получил лечение согласно стандартной группе риска, не имел показаний к алло-ТГСК,

один пациент с летальным исходом ввиду химиорезистентного течения ОЛ. Медиана возраста на момент выполнения алло-ТГСК – 6 (2-18) лет. В качестве донора использовали: неродственный – 2 , гаплоидентичный – 6. Источник трансплантата: костный мозг – 7, периферические стволовые клетки крови – 1. Режим кондиционирования преимущественно со сниженной токсичностью (флюдарабин+ треосульфан+тиотепа) – 7, со сниженной интенсивностью (флюдарабин+мелфалан) – 1. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе циклофосфана в комбинации такролимус + эверолимус + руксолитиниб – 2, эверолимус + руксолитиниб – 1, сиролимус + такролимус – 1, сиролимус + такролимус + руксолитиниб – 1, такролимус + микофенолата мофетил – 1, руксолитиниб – 1, моно – циклофосфан – 1.

Результаты. Общая выживаемость составила 80%, БСВ – 73%, медиана наблюдения – 2 года. Все пациенты достигли приживления, медиана составляла 20,5 (15-29) дней. Осложнения раннего посттрансплантационного периода не отличались по характеру и тяжести клинических проявлений: токсические (гепатотоксичность 2 степени тяжести – 6, токсический дерматит – 2, нейротоксичность – 1), инфекционные (бактериемия, ассоциированная с Klebsiella pneum., – 4, пневмония смешанной этиологии – 3, поражение кожных покровов без верификации возбудителя – 2, острый синусит – 2). Острую РТПХ наблюдали у 5 пациентов, все они получили терапию системными глюкортикостероидами (РТПХ III стадии) с положительным эффектом. Развитие не зависело от типа донора (гаплоидентичный – 3, неродственный – 2). Летальный исход у 2 пациентов – у одного в результате неконтролируемой инфекционной патологии с диагнозом «синдром Швахмана-Даймонда», у второго – с диагнозом «синдром Дауна» – ввиду развития прогрессии ОЛ.

Выводы. Алло-ТГСК с режимами кондиционирования со сниженной токсичностью может быть применима как единственный излечивающий метод терапии у пациентов с острыми лейкозами и наследственной предрасположенностью ввиду отсутствия сверхтяжелых осложнений. Не все пациенты с генетическими синдромами имеют высокий риск течения острого лейкоза, что определяет необходимость индивидуального подхода к каждому клиническому случаю.

Ключевые слова: алло-ТГСК, ТОТ.

J175 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациента с дефицитом функции гена CARMIL2

Александра Е. Буря, Вероника В. Константинова, Ольга А. Филина, Мария А. Карташова, Булат М. Курманов, Евгений А. Бурцев

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Буря Александра Евгеньевна, адрес электронной почты: burya.a.e@gmail.com

Введение. Нарушение экспрессии белка CARMIL2 приводит к развитию первичного иммунодефицита (ПИД) с нарушением функции Т- и В-лимфоцитов. Нарушение координации структур цитоплазмы и актина нарушает миграцию клеток. Дисфункция иммунной активации через CD28 нарушает эффекторный механизм, пролиферацию и созревание CD4+, T-reg и В-клеток памяти. Наибольшая секреция белка CARMIL2 отмечается в коже, лимфоидной ткани и ЖКТ.

В мире описано около 40 случаев пациентов ПИД с дефицитом CARMIL2. У пациентов развиваются рецидивирующие инфекции легких, экзематозные поражения кожи и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Специфическое лечение не разработано, но описаны случаи успешной аллогенной трансплантации.

Материалы и методы. Пациент 8 лет (2017 г. р.) с первичным комбинированным иммунодефицитом, дефицит CARMIL2 (мутация в экзоне 20 гена CARMIL2 (chr16:67683446G>T) в гомо-/гемизиготном состоянии, c.1843G>T). Дебют заболевания в 2 года: рецидивирующие инфекции легких (бронхит, двусторонняя пневмония тяжелого течения с ДН 3 ст., развитие двусторонних бронхоэктазов, фиброателектаза левого легкого с формированием деструктивных полостей); артриты с 5 лет: синовит коленных суставов; дебют воспалительного заболевания кишечника с 6 лет (ВЗК) с субтотальным поражением слизистой: эрозивный эзофагит, гастрит, язва луковицы ДПК, дуоденит, илеит, тотальный очаговый колит, эрозивный проктит. При гистологическом исследовании биоптатов: панколит, плазмоцитоз со скоплениями эозинофилов в собственной пластинке толстой кишки, эрозиями. Поражение кожи и слизистых рта с 6 лет: дерматит, афтозный стоматит, склерит. По лабораторным данным: снижение В-клеток памяти, переключенных В-клеток; регуляторных Т-клеток, дисрегуляция в созревании Т-клеток. Проводилась противовоспалительная терапия адалимумабом, заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Отмечено улучшение в течение ВЗК, дерматита, мукозита и артрита. Сохранялись частые тяжелые эпизоды пневмонии на фоне гнойного эндобронхита.

Для проведения алло-ТГСК госпитализирован в МДГКБ. Кондиционирование в составе: флударабин 150 мг/м^2, тимоглобулин 5,5 мг/кг, треосульфан 42 г/м^2, тиотепа 10 мг/кг. Алло-ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора в декабре 2024 года, в трансплантате CD34+8,6x10^6/кг. Профилактика РТПХ: ритуксимаб -1 день 375 мг/м^2, эндоксан 50 мг/кг +3+4 дни, циклоспорин +1 день, ММФ +5 день.

Результаты. День +15 лейкоцитарное и +13 тромбоцитарное восстановление. Полный донорский химеризм подтвержден на +30 день: Т-клеточный (0,87%), В-клеточный (2,86%), СКК (3,2%), общий (0,29%). Осложнения: орофарингеальный мукозит, фебрильная нейтропения, синдром системного воспалительного ответа (+7-15 дни); гнойный эндобронхит (с +15 дня), проведение санационных бронхоскопий № 5 с выявлением генов резистентности в культурах микрофлоры; персистенция CMV и HHV6-виремии, парвовирусная инфекция (с +7 дня), противовирусная терапия. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (3-4 ст.) с +25 дня: кожная форма (4 ст.), буллезный эпидермолиз, субтотальное поражение кожи, интестинальная форма (до 2 ст.). В терапии: руксолитиниб, метилпреднизолон, адалилумаб, фотоферез № 8. Полная редукция проявлений РТПХ. С +50 дня реактивация интестинальных проявлений до 1-2 ст., повышение уровня фекального кальпротектина до 200-600 мкг/г. В терапии: руксолитиниб, будесомид с достижением частичного ответа. Реактивации эндобронхита и виремии не отмечено.

Выводы. Наш опыт ТГСК у ребенка с дефицитом CARMIL2 показал возможность применения данного метода лечения у пациентов данной группы ПИД. Терапия позволила контролировать очаги инфекции, но проявления ВЗК сохраняются на сроке 6 месяцев после ТГСК.

Ключевые слова: ПИД, CARMIL2, алло-ТГСК.

J176 Проявление нейротоксичности на этапе ТГСК у пациента с тяжелой комбинированной недостаточностью

Дарья Е. Костенко, Лариса В. Вахонина, Анна А. Власова, Дмитрий Э. Клевакин, Сергей В. Боровских, Елена В. Власова, Лариса Г. Фечина

ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Костенко Дарья Евгеньевна, адрес электронной почты: kostenko.daria@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается основным методом лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН). Несмотря на клиническую эффективность, ТГСК сопряжена с высоким риском осложнений, включая острые неврологические нарушения, особенно у младенцев.

Материалы и методы. В настоящей работе представлен клинический случай 2-месячного ребенка с подтвержденным Х-сцепленным ТКИН (мутация IL2RG), диагностированным по результатам расширенного неонатального скрининга, у которого на фоне проведения кондиционирования (треосульфан, флударабин, тиотепа) развился эпилептический статус. Несмотря на проведенную профилактику на этапе кондиционирования леветирацетамом, в запланированный день введения алло-ПСК (день 0) у ребенка возникла серия фокальных моторных приступов с дальнейшем развитием эпилептического статуса. По данным проведенного обширного обследования, инфекции ЦНС, ОНМК, метаболические нарушения были исключены. По данным МРТ диагностирован PRES-синдром. Проводилась противосудорожная многокомпонентная терапия, в том числе потребовавшая проведения медикаментозной седации и ИВЛ в максимальных возрастных дозировках (диазепам, мидазолам, вальпровая кислота, фенобарбитал). В результате обеспечено купирование приступов и стабилизация состояния.

Данный случай иллюстрирует потенциальную нейротоксичность треосульфана у младенцев и подчеркивает ключевые особенности: повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, незрелость нервной системы и высокий риск полипрагмазии. Сочетание алкилирующих агентов и противотуберкулезной терапии (изониазид, рифампицин) также рассматривалось как потенциальный фактор риска.

Выводы. Таким образом, детям первого года жизни, получающим ТГСК по поводу ТКИН, необходим индивидуальный подбор кондиционирующих режимов и стандартов нейропрофилактики. Разработка алгоритмов ведения и мониторинга неврологических осложнений при использовании нейротоксичных препаратов остается актуальной задачей.

Ключевые слова: ТКИН, алло-ТГСК, нейротоксичность.

P177 Опыт применения мелфалана в кондиционировании у детей с приобретенной апластической анемией

Елена В. Скоробогатова, Елена Б. Мачнева, Людмила В. Ольхова

РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Скоробогатова Елена Владимировна, адрес электронной почты: skorobog.e@mail.ru

Введение. У детей трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого родственного донора (СРД) является первой линией терапии тяжелых и сверхтяжелых форм приобретенной апластической анемии (ПАА), а в случаях неэффективности курсов иммуносупрессивной терапии при отсутствии СРД проводится трансплантация от неродственных и гаплоидентичных доноров. Несмотря на высокую эффективность ТГСК, недостаточность и отторжение трансплантата, персистенция смешанного химеризма (СХ) остаются основными проблемами у детей с ПАА.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК с использованием мелфалан-содержащих режимов кондиционирования у 21 ребенка с ПАА, медиана наблюдения составила 25 месяцев. С 2021 по 2025 год 11 мальчикам и 10 девочкам проведена 21 алло-ТГСК (18 первичных и 3 повторных): 11 от полностью совместимых неродственных доноров (СНД), 7 – от СРД, 2 – от 9/10 HLA-СРД, в одном случае выполнена гапло-ТГСК. В качестве источника ГСК в 10 случаях (9 СНД, 1 СРД) использовался костный мозг (КМ), у 11 пациентов (2 СНД, 8 СРД, 1 гапло-донор) – ПСКК. Возраст больных на момент ТГСК составлял от 5 до 17 лет (медиана – 10 лет). У всех детей перед неродственной ТГСК и у 2 пациентов с отторжением родственного трансплантата в режим кондиционирования было включено ТАО в дозе 2 Гр. Доза мелфалана варьировала от 70 до 140 мг/м^2, флударабина – от 90 до 150 мг/м^2, АТГ получили 19 пациентов (тимоглобулин 5-10 мг/кг или АТГАМ 100 мг/кг). Доза циклофосфамида в кондиционировании составляла от 50 до 100 мг/кг, в режиме профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) 25-100 мг/кг. Все пациенты с целью профилактики РТПХ на -1 сутки получали ритуксимаб. Основанный на ингибиторах кальцинеурина режим получили 9 детей, на ингибиторах янус-киназ – 12, курс метотрексата получили 8, абатацепт – 14, в комбинации с тоцилизумабом – 2. Медиана содержания в трансплантате CD34+ клеток составила 8,2×10^6/кг, медиана содержания в трансплантате CD3+ клеток – 2,0×10^8/кг.

Результаты. Первичное восстановление лейкопоэза достигнуто у всех пациентов, медиана 17 – дней. Тяжелых осложнений не отмечено. Острая РТПХ (оРТПХ) была диагностирована у 9 детей до 2 ст. У 2 детей отмечалась легкая форма кожной хронической РТПХ. По результатам мониторинга общего и по CD3+-линии гемопоэтического химеризма, в течение года после ТГСК у 8 пациентов определялся СХ, у остальных в динамике сохранялся полностью донорский химеризм (ПДХ). Не получено значимых различий в длительности восстановления лейкопоэза, частоте развития инфекционно-токсических осложнений, оРТПХ, а также частоты появления СХ между группами пациентов, разделенными в зависимости от базового режима профилактики РТПХ, типа донора, клеточности трансплантата, источника ГСК, включения ТАО в режим кондиционирования, редукции дозы мелфалана. Близкие к значимым (p=0,08) различия в длительности восстановления лейкопоэза выявлены лишь между группами пациентов, получивших разные источники ГСК: в группе КМ восстановление лейкопоэза происходило дольше (медиана – 21 день), чем в группе ПСКК (медиана – 17 дней). КВ появления СХ (общего или по CD3+-линии) в динамике в течение первого года после ТГСК составила 39,5±10,9%, КВ восстановления ПДХ к концу первого года после трансплантации составила 85,0±13,8%. Все пациенты исследуемой группы живы, с удовлетворительной функцией трансплантата, тяжелых осложнений не зафиксировано.

Выводы. Включение мелфалана в режим кондиционирования у детей с ПАА является привлекательной опцией и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: мелфалан, приобретенная апластическая анемия.

Незлокачественные заболевания

O178 Сравнение режимов кондиционирования у пациентов с вторичными миелоидными новообразованиями из предшествующей приобретенной костномозговой недостаточности

Ярослава В. Комарова, Ирина К. Голубовская, Олеся У. Климова, Юрий Н. Кузнецов, Николай Ю. Цветков, Елена В. Морозова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Комарова Ярослава Вячеславовна, адрес электронной почты: komarova.yaroslava@yandex.ru

Введение. Благодаря широкому применению комбинированной иммуносупрессивной и антикомплементарной терапии у пациентов с апластической анемией (АА) и/или пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) улучшилась общая выживаемость (ОВ). Тем не менее у 15-20% пациентов с АА и 2-6% с ПНГ при наблюдении более 10 лет развивается миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), при которых аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным излечивающим методом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 38 пациентов с диагнозом МДС/ОМЛ из предшествующей АА с/без ПНГ, ПНГ с/без МДС, наблюдавшихся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и получивших алло-ТГСК в 2007-2025 годах. При бессобытийной выживаемости (БСВ) событиями считались неприживление, гипофункция трансплантата, потребовавших повторной алло-ТГСК, и смерть. Статистический анализ по состоянию на 1 июня 2025 года проведен с использованием метода Каплана-Мейера и теста log-rank (RStudio, 2022.01.1).

Результаты. Характеристика группы представлена в Таблице 1. У 61% пациентов в анамнезе или на момент алло-ТГСК регистрировался ПНГ-клон. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 29 (11-60) лет, времени от трансформации до алло-ТГСК – 5 (0-18) мес. До 2014 года алло-ТГСК была выполнена у 34% пациентов (n=13), медиана наблюдения составила 19 (1-194) мес. ОВ и БСВ составили 69,2% [95%ДИ, 55,5-86,4] и 61,7% [95%ДИ, 47,6-80,0], соответственно; медианы не были достигнуты. Наличие ПНГ-клона, кариотип и уровень бластов не влияли на прогноз. ОВ и БСВ были статистически значимо выше с применением технологии ТГСК после 2014 года: 87,5% [95%ДИ, 75,2-100,0] и 75,6% [95%ДИ, 60,4-94,7], соответственно (p<0,01).

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	n=38
Пол – м/ж, n (%)	22/16 (58/42)
Инициальный диагноз, n (%) АА АА/ПНГ ПНГ МДС/ПНГ	 15 (39) 21 (55) 1 (3) 1 (3)
МДС/ОМЛ, n (%)	31/7 (82/18)
Кариотип с -7/+8/комплексный/-5q, n (%)	20/8/5/1 (53/21/13/3)
Медиана до трансформации в МДС/ОМЛ, месяцы (интервал)	6 (0-22)
Донор, n (%) неродственный 10/10 неродственный 9/10 HLA-идентичный сиблинг гаплоидентичный	 17 (45) 8 (21) 7 (18) 6 (16)
СКПК/КМ, n (%)	25/14 (66/37)
Медиана CD34+/кг, x10^6 (интервал)	5,9 (1,0-9,0)
Режим кондиционирования, n (%) FluBu8 FluBu10 Другие	 21 (55) 9 (24) 8 (21)
Режим профилактики РТПХ, n (%) ЦФ+Такро+ММФ+Бенда ЦФ+Такро/ЦсА+ММФ Такро+ММФ ЦсА+МТХ+АТГ ЦФ+Руксо Другие	 8 (20) 9 (24) 6 (16) 6 (16) 3 (8) 6 (16)
Количество ТГСК >1, n (%)	12 (32)

Примечания: м – мужчина, ж – женщина, СКПК – стволовые клетки периферической крови, КМ – костный мозг, Flu – флударабин, Bu – бусульфан, ЦФ – циклофосфамид, Такро – такролимус, ММФ – микофенолата мофетил, Бенда – бендамустин, ЦсА – циклоспорин А, МТХ – метотрексат, АТГ – антитимоцитарный глобулин, Руксо – руксолитиниб.

При РК FluBu10 ОВ составила 100% (p=0,042), БСВ – 100% (p=0,02); с FluBu8 ОВ – 66,7% [95%ДИ, 49,3-90,2] (p=0,3), БСВ – 52,4% [95%ДИ, 34,8-78,8] (p=0,081). Тяжелая острая РТПХ развилась у 13% пациентов, экстенсивная хроническая РТПХ – у 16%. Режимы профилактики РТПХ отличались разнородностью комбинаций.

Выводы. Применение режима кондиционирования FluBu10 улучшило ОВ и БСВ у пациентов с МДС/ОМЛ из предшествующей приобретенной костномозговой недостаточности, что может быть связано с возрастом и соматическим статусом на момент алло-ТГСК.

Ключевые слова: ПНГ, МДС, режим кондиционирования.

O179 Влияние агониста тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага и иммунодепрессанта сиролимуса на ex vivo пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников у детей с анемией Даймонда-Блекфена

Анастасия А. Дудорова, Али С. Батаев, Мария В. Ефименко, Дмитрий С. Блинов, Евгений А. Литвин, Елена Ю. Осипова, Наталия С. Сметанина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Батаев Али Саидхасанович, адрес электронной почты: bataev.ali@mail.ru

Введение. Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) – это редкое генетически детерминированное заболевание, относящееся к группе врожденных синдромов недостаточности костного мозга, для которого характерна гипоплазия эритроидного ростка кроветворения. Использующиеся на данный момент терапевтические опции, такие как глюкокортикостероиды и заместительные гемотрансфузии, ассоциированы с развитием отсроченных осложнений. Это в свою очередь диктует необходимость поиска альтернативных методов терапии данного заболевания. В мировой литературе описано несколько клинических случаев успешного применения элтромбопага у взрослых пациентов с АДБ, также имеются данные о стимуляции пролиферации сиролимусом ранних предшественников эритроцитов. Для внедрения новых подходов к поддержке эритропоэза у таких пациентов крайне важно исследовать влияние данных препаратов на состояние пула стволовых и ранних прогениторных клеток костного мозга.

Материалы и методы. Исследовались образцы костного мозга 8 здоровых доноров до 30 лет и 7 детей с АДБ (6 мальчиков и 1 девочка; возраст 1,5-15 лет, Me=6,0) с подписанным информированным согласием на участие в исследовании. У всех пациентов наблюдались гетерозиготные мутации в генах кодирующих рибосомальные протеины: у пятерых – в RPS19, у одного – в RPS19 и RPL5 и у одного – мутация в RPL31. Определение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили путем культивирования в метилцеллюлозе H4435 Enriched (Stem Cell Technologies) мононуклеарных клеток (МНК) костного мозга. Элтромбопаг добавляли к культурам кроветворных предшественников в конечных концентрациях 13 и 26 мкг/мл, Сиролимус – 15 и 30 нг/мл. В контрольные культуры препараты не добавляли. Через две недели анализировали количество гемопоэтических колоний различного типа (ранних эритроидных предшественников (бурстобразующих, КОЕ-бурст), поздних эритроидных (КОЕ-э), гранулоцитарно-макрофагальных предшественников (КОЕ-ГМ) и мультипотентных гранулоцитарных, эритроидных и макрофагальных предшественников (КОЕ-ГЭММ) под инвертированным микроскопом. Результат выражали в количестве гемопоэтических предшественников на 10 000 мононуклеарных клеток костного мозга. Тип гемопоэтических колоний подтверждали методом проточной цитометрии с использованием коктейля антител: CD235a BV421, CD15 FITC, CD45 ECD, CD14 APC.

Результаты. Элтромбопаг в дозе 13 мкг/мл не оказывал влияния на клоногенную способность гемопоэтических предшественников здоровых доноров. При добавлении в клеточные культуры в дозе 26 мкг/мл EPAG ингибировал пролиферацию КОЕ-ГМ (p>0,05). В культурах клеток пациентов с АДБ элтромбопаг стимулировал колониеобразование эритроидных предшественников. Этот эффект был более выраженным при концентрации 26 мкг/мл. Так, общее количество ранних эритроидных предшественников КОЕ-бурст и более зрелых КОЕ-э, практически не определяемых в контрольных культурах (Me=3,0), увеличивалось до Me=7,0 при дозе элтромбопага 13 мкг/мл и до 9,0 при дозе 26 мкг/мл. Элтромбопаг не оказывал влияния на количество гранулоцитарно-макрофагальных (КОЕ-ГМ) и мультипотентных (КОЕ-ГЭММ) колоний как у пациентов с АДБ, так и у здоровых доноров.

Сиролимус в обеих концентрациях незначительно ингибировал пролиферацию гемопоэтических предшественников здоровых доноров. Медиана общего количества колоний предшественников в контрольных культурах без добавления препарата составила 94,0, в присутствии Сиролимуса медиана количества гемопоэтических колоний снижалась – 85,0 и 82,0 при дозах 15 и 30 нг/мл, соответственно. У пациентов с АДБ добавление Сиролимуса к культурам кроветворных предшественников не приводило к увеличению количества эритроидных и бурстобразующих колоний.

Выводы. Элтромбопаг стимулирует пролиферацию гемопоэтических эритроидных предшественников у детей с АДБ ex vivo, не влияя при этом на количество эритроидных колоний у здоровых доноров. Сиролимус не стимулирует пролиферацию гемопоэтических предшественников ex vivo у пациентов с АДБ и у здоровых доноров. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых подходов к терапии АДБ.

Ключевые слова: АДБ, элтромбопаг, сиролимус.

O180 Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у группы пациентов с дефицитом GATA2 и МДС/ОМЛ: опыт одного центра

Анна А. Осипова, Ярослава В. Комарова, Юрий Н. Кузнецов, Ирина К. Голубовская, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Ольга А. Слесарчук, Александра Л. Лаберко, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Осипова Анна Алексеевна, адрес электронной почты: Dr.osipova_aa@mail.ru

Введение. Дефицит GATA2 – первичный иммунодефицит с аутосомно-доминантным типом наследования и высоким риском развития миелодиспластического синдрома (МДС)/острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Вариабельность клинической картины характеризуется костномозговой недостаточностью и специфичными внекостномозговыми проявлениями (КМП и вне-КМП, соответственно) – иммунодефицит с предрасположенностью к инфекциям (включая микобактериальные и папилломавирусные), лимфедема, тугоухость, аномалии мочевыводящих путей. Установлено, что дефицит GATA2 является самой частой причиной МДС у детей. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным радикальным методом лечения дефицита GATA2.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 8 пациентов с дефицитом GATA2, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2018-2024 годах. Для анализа выживаемости использовался метод Каплан-Мейера (программа RStudio, версия 2022.01.1), при оценке бессобытийной выживаемости (БСВ) событиями считались рецидив и смерть. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (6-28) лет. У всех пациентов отмечались КМП в виде цитопении по ≥ 1 ростку вследствие МДС, у одного – ОМЛ. Также у всех пациентов отмечались вне-КМП (Таблица 1). Терапия МДС включала иммуносупрессивные (n=2), химиотерапевтические (n=1) и/или гипометилирующие агенты (n=3). Медиана времени от диагноза до алло-ТГСК – 9 (4-15) месс., возраст на момент алло-ТГСК – 16 (7-29) лет. У 4 пациентов использовался миелоаблативный режим кондиционирования в комбинации треосульфана с тиотепой или тиотепы с мелфаланом, у 4 пациентов – бусульфан-содержащие режимы сниженной интенсивности (доза 8-12 мг/кг). Одному пациенту алло-ТГСК проведена от HLA-совместимого родственного донора, 4 – от HLA-совместимого неродственного и 2 – от родственного гаплоиденотичного донора. У всех пациентов для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применялся посттрансплантационный циклофосфамид (100 мг/кг, дни +3, +4): после родственной совместимой алло-ТГСК в монорежиме, после неродственной и гаплоидентичной – в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 30 (9-46) мес. На момент последнего наблюдения все пациенты живы, общая выживаемость и БСВ составили 100% и 83% [95%ДИ, 58,3-100,0], соответственно. Острая РТПХ I стадии с поражением кожи развилась у 3 пациентов, тяжелой не было; локализованная хроническая РТПХ – у 3. Одному пациенту (№ 5) была выполнена повторная алло-ТГСК со сменой донора в связи с рецидивом заболевания, возникшим через 16 месяцев после алло-ТГСК (Таблица 1).

У всех пациентов отмечается удовлетворительная функция трансплантата и ремиссия МДС/ОМЛ. Такие вне-КМП, как рецидивирующие тяжелые инфекции, когнитивные нарушения, вульгарные бородавки, лимфедема, разрешились после алло-ТГСК.

Выводы. Развитие МДС/ОМЛ – основное показание к алло-ТГСК при дефиците GATA2. Применение режимов кондиционирования со сниженной токсичностью в комбинации с циклофосфан-содержащими режимами профилактики РТПХ привело к высокой выживаемости и низким рискам рецидива МДС/ОМЛ после алло-ТГСК у пациентов с дефицитом GATA2 и МДС/ОМЛ.

Ключевые слова: ПИД, GATA2, МДС, ТГСК.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

№	Пол	Возраст На момент ТГСК	Вне-КМП	КМП: простковая цитопения; МДС/ОМЛ	ЦГ	Донора	Источник	CD34+/кг, 10^9	РК	Профилактика РТПХ	Время наблюдения после ТГСК, мес
1	м	13	Тугоухость	3; МДС/ОМЛ	-7	С	КМ	4	Flu150 Bu12	Cy	37
2	ж	7	Аутизм, тугоухость	2; МДС	-7	Гапло	КМ	8,3	Flu150 Treo42 Thio8	CySirMMF	34
3	м	29	Частые тяжелые репираторные инфекции, ПРС	3; МДС	46XY	НРС	СКПК	2,3	Flu150 Bu8	CyTxMMF	46
4	м	11	Частые отиты, фарингиты	1; МДС	-7	НРС	СКПК	10	Flu150 Mel140 Thio5	CySirRuxo	9
5	м	14	Когнитивыне нарушения, ПРС	2; МДС	-7	НРС	КМ	2	Flu30 Treo42 Thio8	CySirMMF	17
5.2	м	15	Когнитивные нарушения, ПРС	3; рецидив МДС	-7, +8	Гапло	СКПК	7,2ц	Flu30 Treo42 Thio8	CyTxMMF	12
6	ж	17	Врожденные аномалии сердца, почек, вульгарные бородавки	1; МДС	+8	Гапло	КМ	3,8	Flu150 Treo42 Thio8	CySirMMF	14
7	м	18	Частые тяжелые респираторные инфекции, лимфадема, вульгарные бородавки	1; МДС	46XY	НРС	СКПК	6,9	Flu180 Bu8	CyTxMMF	16
8	м	19	Частые тяжелые инфекции мягких тканей	2; МДС	+8	НРЧС	КМ	2,2	Flu180 Bu12	CyTxMMF	29

Примечания: м – мужчина, ж – женщина, С – сиблинг, полностью HLA-совместимый, гапло – гаплоидентичный, НРС – неродственный полностью HLA-совместимый, НРЧС – неродственный частично HLA-совместимый (9/10), КМ – костный мозг, СКПК – стволовые клетки периферической крови, Flu – флударабин (мг/м^2), Bu – бусульфан (мг/кг), Thio – тиофосфамид (мг/кг), Treo – треосульфан (г/м^2), Mel – мелфалан (мг/м^2), Cy – циклофосфамид (мг/кг), Tx – такролимус, MMF – микофенолата мофетил, Ruxo – руксолитиниб, Sir – сиролимус, ПРС – пороки развития скелета.

O181 Особенности диагностики синдромов врожденной костномозговой недостаточности и других наследственных нарушений иммунной системы у взрослых больных

Антон В. Лучкин, Залина Т. Фидарова, Анастасия В. Абрамова, Елена А. Михайлова, Ирина В. Гальцева, Михаил Ю. Дроков, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Лучкин Антон Владимирович, адрес электронной почты: luchkin.a@blood.ru

Введение. Врожденные нарушения иммунной системы (ВНИС) – класс болезней с расширяющимся числом нозологий, объединяющий разнообразную врожденную патологию иммунной системы. Синдромы врожденной костномозговой недостаточности (КМН), такие как анемия Фанкони (АФ), врожденный дискератоз (ВД) входят в современные классификации ВНИС [Tangye at. al.; 2022] и являются основной группой заболеваний, клиническая манифестация которых может приходиться на больных старше 18 лет. Другие подтипы ВНИС, такие как тяжелые комбинированные иммунодефициты или заболевания с нарушением иммунной регуляции, в редких случаях также могут быть диагностированы во взрослом возрасте.

Материалы и методы. В анализ были включены 63 больных старше 18 лет с подозрением на ВНИС (м/ж 31/32). Медиана возраста на момент диагностики составила 25 (18-63) лет, а на момент первых проявлений заболевания – 21 (0-52) год. 44 (70%) больных обследованы ввиду подозрения на синдромы врожденной КМН. У 13 (21%) больных исключался первичный иммунодефицит, а еще у 5 (9%) – наследственные синдромы предрасположенности к опухолям. Только у 5 (8%) исследуемых диагноз был установлен ранее в педиатрических центрах. Стигмы дизэмбриогенеза, характерные для синдромов врожденной КМН, выявлялись у 22%, а другие врожденные аномалии развития – еще у 29%. Отягощенный семейный онкологический анамнез зафиксирован у 8 (13%) больных, у 6 (9,5%) были зарегистрированы случаи ВНИС у членов семьи. В двух случаях имелась семейная история неясных цитопений. На момент диагностики у 15 больных (24%) имелись гематологические опухолевые заболевания (МДС n=8; ОМЛ n=2; ОЛЛ n=3; НХЛ n=2), в одном наблюдении установлен диагноз «рак пищевода».

Для верификации ВНИС использовались как скрининговые тесты (концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, ИФТ субпопуляций лимфоцитов, DEB-тест, определение длины теломер), так и генетическая диагностика, которая была выполнена у 65% больных. Мутационный статус оценивался методом NGS у 24 (38%), полного секвенирования экзома у 13 (21%) и ПЦР у 4 (6%) больных.

Результаты. Из 63 больных, включенных в исследование, у 23 (36,5%) был подтвержден диагноз ВНИС (Рисунок 1). Синдромы врожденной КМН установлены 15 (24%) больным: ВД n=7, АДБ n=4, АФ n=3, наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией RUNX1, n=1. Другие 8 (12%) больных с ВНИС включали

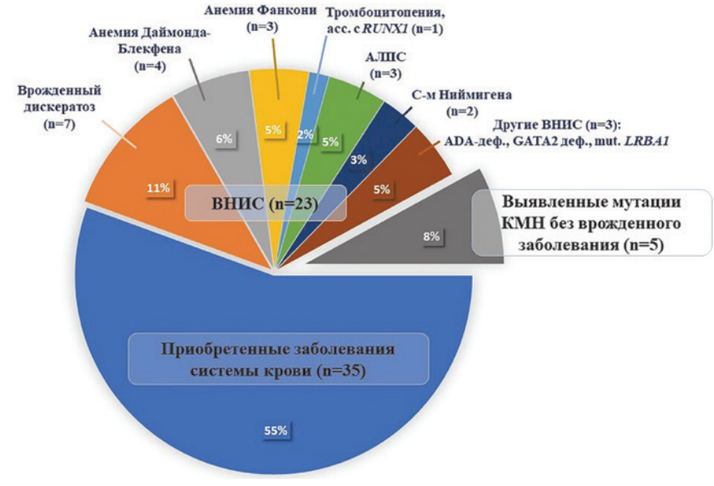


Рисунок 1. Результаты скрининга на ВНИС у взрослых больных, включенных в исследование.

3 случая аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС), 2 случая синдрома Ниймигена, по 1 случаю GATA2-дефицита, дефицита аденозиндезаминазы и заболевания с нарушением иммунной регуляции, ассоциированной с мутацией LRBA1. Еще у 5 (8%) больных выявлены патогенные мутации (3 мутации в генах FANC, 1 в гене TERT, 1 в гене CTC1), ассоциированные с развитием синдромов врожденной КМН, однако не было достаточно данных для установления диагноза АФ, ВД или Coats plus синдрома.

Выводы. Диагностика врожденных гематологических синдромов в возрасте старше 18 лет сложна ввиду стертой клинической картины, маскировки болезни под другие заболевания, такие как апластическая анемия, МДС и цитопенические синдромы. Большинство больных с врожденными синдромами КМН и другими ВНИС, включая тяжелые комбинированные иммунодефициты и комбинированные иммунодефициты с сопутствующими или синдромальными расстройствами, являются кандидатами к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток как в детском, так и во взрослом возрасте. Однако по мере течения болезни неуклонно увеличивается вероятность развития органной дисфункции и развития вторичных опухолей, что делает выбор метода терапии более сложным. Исследования, направленные на изучение взрослых больных с ВНИС, могут позволить разработать новые алгоритмы диагностики и протоколы лечения.

Ключевые слова: костномозговая недостаточность ВНИС.

P182 Новые мутации генов EPAS1 и EGLN1 у больных с эритроцитозами неясной этиологии

Светлана А. Треглазова, Манана А. Соколова, Белла В. Бидерман, Алина В. Кохно, Андрей Б. Сударикова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Треглазова Светлана Анатольевна, адрес электронной почты: svetik997@yandex.ru

Введение. Семейные эритроцитозы – группа наследственных заболеваний, характеризующихся повышенной продукцией гемоглобина и эритроцитов в организме, встречающихся с частотой от 1:10 000 до 1:100 000. Показана ассоциация мутаций генов EPOR, VHL, EPAS1 и EGLN1 с развитием семейных эритроцитозов, обозначаемых как ECYT1-4, соответственно. Целью данного исследования стала оценка спектра и частоты встречаемости мутаций в указанных генах у больных с эритроцитозами неясного генеза, обратившихся в НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. В исследование включено 100 JAK2-, CALR- и MPL-негативных больных с эритроцитозами неясной этиологии, проходивших обследование в поликлиническом отделении ФГБУ НМИЦ гематологии с 2017 по 2025 год. Объектом исследования явилась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови данных пациентов. Критерии отбора: гемоглобин >160 г/л (для женщин), > 165 г/л (для мужчин) и/или гематокрит >48% у женщин, >49 % у мужчин (см. Таблицу 1), а также отсутствие соматических мутаций в 12-м и 14-м экзонах гена JAK2, в 9-м экзоне гена CALR и в 10-м экзоне гена MPL(W515L/K). Анализ данных мутаций был проведен в ходе рутинной диагностики для исключения хронического миелопролиферативного новообразования. Также оценивали длительность эритроцитоза, размеры селезенки, печени, почек, другие сопутствующие заболевания. Среди тех больных, информация по которым была доступна, семейный характер эритроцитоза не был документально подтвержден ни у кого. У 10 пациентов был доказан вторичный характер эритроцитоза (патологии эндокринной системы, почек, легких, сердца и т. п.), и в дальнейшем данные пациенты служили контрольной группой. Мутации генов EPOR, VHL, EPAS1 и EGLN1 выявляли с помощью высокопроизводительного секвенирования или по Сэнгеру.

Таблица 1. Клинико-гематологические показатели группы исследуемых больных.

Показатель, единица измерения	Среднее значение	[min–max]
Гемоглобин, г/л	174,3	[150,0-234,0]
Гематокрит, %	50,9	[48,0-66,0]
Эритроциты, x10^{12}/л	6,82	[4,97-8,81]
Тромбоциты, x10^{9}/л	218,7	[134,0-325,0]
Лейкоциты, x10^{9}/л	6,94	[3,90-14,0]
Уровень эритропоэтина, мМЕ/мл	13,86	(2,30-159,65)

Результаты. Мутации, выявленные у 14 из 90 (15%) обследованных больных, перечислены в Таблице 2. Выявлены 3 мутации в гене VHL (rs28940298, rs35460768 в двух случаях, rs140172229), ассоциированные с развитием чувашской полицитемии (ECYT2); также 3 мутации в гене EPAS1 (варианты rs1847601605 и rs116510029, а также **не описанный ранее вариант NM_001430.5:c.A1646T:p.Glu549Val**); 5 мутаций в гене EPOR (ECYT1) (мутация rs62638745, у двоих пациентов rs200997864, также в двух случаях выявлен rs199645071); и в гене EGLN1 – 2 случая с мутациями (rs141850369 и **NM_022051:exon3:c.G1126T:p.Val376Leu, ранее не описанная в литературе**). Современные механизмы предсказания клинического значения не дают достаточной информации для достоверной интерпретации вариантов p.Glu549Val и p.Val376Leu как патогенного или доброкачественного. Однако выявление этих вариантов у больных с эритроцитозом неясного генеза позволяет подозревать их патогенность, которая должна быть подтверждена на основании семейного анализа и/или на расширенных выборках. В контрольной группе с вторичными эритроцитозами мутаций ни в одном из исследованных генов выявлено не было.

Таблица 2. Мутации, выявленные в группе больных с эритроцитозами неясной этиологии

Ген	Мутации	Примечания
VHL	rs28940298	
VHL	rs35460768	
VHL	rs140172229	
EPAS1	rs184760160	
EPAS1	rs116510029	
EPAS1	**NM_001430.5:c.A1646T: p.Glu549Val**	**Выявлена впервые**
EPOR	rs62638745	
EPOR	rs20099786	
EPOR	rs199645071	
EGLN1	rs141850369	
EGLN1	**NM_022051:exon3:c.G1126T:p.Val376Leu**	**Выявлена впервые**

Выводы. У 15% пациентов, наблюдавшихся по поводу эритроцитозов неясного генеза, выявлены мутации, ассоциированные с развитием семейных эритроцитозов типов ECYT1-4. Обнаружение новых, потенциально патогенных вариантов свидетельствует о некоторой дивергенции исследованной выборки от описанных в литературе. По-видимому, для диагностики наследственных эритроцитозов в российской популяции следует отдавать предпочтение методам секвенирования по сравнению с методами, нацеленными на определение наиболее часто встречающихся мутаций.

Ключевые слова: эритроцитозы, ECYT1-4, мутации.

P183 Сравнительный анализ диагностической чувствительности индекса Ментцера и показателя MCHC/RBC в выявлении талассемии

Улькер В. Абдуллаева[1], Шехла З. Мустафазаде[2], Октай М. Абдуллаев[3], Фарид М. Мамедов[4], Оксана М. Аббасова[5], Зари Т. Балашова[6]

[1. 2.] Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. Азиза Алиева, Баку, Республика Азербайджан;
[1-6.] Национальный центр гематологии и трансфузиологии Азербайджана, Баку, Республика Азербайджан

Контактные данные: Абдуллаева Улькер Видади кызы, адрес электронной почты: shahlamustafazada@gmail.com

Введение. Индекс Ментцера является одним из производных эритроцитарных параметров, используемых для дифференциальной диагностики талассемии и железодефицитной анемии. Впервые был предложен в 1973 году Уильямом С. Ментцером. Индекс Ментцера рассчитывается по формуле: Индекс Ментцера = (MCV (fL))/(RBC (million/μL)), где: MCV – средний объем эритроцита, RBC – количество эритроцитов. Если индекс Ментцера >13, это расценивается как железодефицитная анемия; <13 – как носительство талассемии. Цель исследования: изучение чувствительности и диагностической значимости индекса Ментцера у пациентов с талассемией, а также оценка значимости отношения одного из эритроцитарных показателей – MCHC к количеству эритроцитов (RBC) – в первичной дифференциальной диагностике талассемии. Кроме того, проводилось сравнение чувствительности двух индексов. Методика расчета исследуемого индекса: (MCHC (g/dL))/(RBC (million/μL)) Известно, что: MCHC = (Hb (g/dL))/(HCT (%)) x 100. Так как гематокрит рассчитывается по формуле: HCT = (MCV(fL) x RBC (million/μL))/10, то, подставляя, получаем: MCHC = (Hb (g/dL))/(MCV(fL) x RBC (million/μL)) x 1000. Получается что, альтернативный индекс можно также рассчитать по нижеследующей формуле: (Hb (g/dL))/(MCV(fL) x RBC (million/μL)xRBC(million/μL)) x 1000.

Материалы и методы. Индекс Ментцера рассчитывался у 50 детей с подтвержденным диагнозом талассемии до начала лечения и проведения гемотрансфузий. Возраст детей составлял от 1 до 9 лет (средний возраст 5,3 ± 0,28 года). Для подтверждения диагноза у всех пациентов был проведен гемоглобиновый электрофорез. Параметры периферической крови были изучены с помощью автоматических гематологических анализаторов и на основе морфологических характеристик мазков крови. Одновременно были проанализированы результаты рутинных биохимических анализов. Из 50 пациентов у 6 (12%) была выявлена альфа-талассемия, у 44 (88%) – бета-талассемия. Полученные данные были обработаны с использованием среднего арифметического значения, критерия Стьюдента, коэффициента корреляции.

Результаты. Из 50 пациентов с талассемией у 13 пациентов индекс Ментцера был <13 и совпадал с диагнозом, у 37 пациентов индекс был >13 и не совпадал с диагнозом. Общая чувствительность составила 26%. Бета-талассемия (44 пациента): индекс <13 – у 7 пациентов, индекс >13 – у 37 пациентов. Чувствительность – 15,9%. Альфа-талассемия (6 пациентов): во всех 6 случаях индекс <13. Чувствительность – 100%.

Для индекса MCHC/RBC у 46 пациентов из 50 индекс был <13 и соответствовал диагнозу, у 4 пациентов – >13 и не соответствовал диагнозу. Общая чувствительность – 92%. Бета-талассемия (44 пациента): индекс <13 – у 40 из 44, индекс >13 – у 4 из 44. Чувствительность – 90,9%. Альфа-талассемия (6 пациентов): индекс <13 – у всех 6 пациентов. Чувствительность – 100%. Сравнение обоих методов показало, что индекс MCHC/RBC значительно более чувствителен, чем индекс Ментцера: чувствительность индекса Ментцера – 26%, чувствительность MCHC/RBC – 92%.

Выводы. На индекс Ментцера можно полагаться только при ранней диагностике альфа-талассемии. При бета-талассемии индекс Ментцера недостаточно чувствителен для первичной диагностики. Индекс, рассчитанный по формуле MCHC/RBC, может быть использован для первичной дифференциальной диагностики как альфа-, так и бета-талассемии. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что исследуемый индекс обладает значительно более высокой чувствительностью (92% против 26%), что позволяет рекомендовать его к использованию в первичном скрининге.

Ключевые слова: альфа-талассемия, бета-талассемия.

P184 Перспективы и первые результаты аллогенной трансплантации стволовых клеток при апластической анемии в условиях развивающейся трансплантационной службы Узбекистана

Саидбурхон Саидмурод угли Асилов[1], Сардор Б. Мухаммадиев[2], Камолиддин Алишер угли Олимжонов[3], Гулчехра З. Махамадалиева[4], Сайёра С. Сайдаманова[5], Рахматжон А. Адашбоев[6], Аъзамжон Ахроржон угли Мелибоев[7], Аброр Бахтиер угли Тоиров[8], Убайдулло З. Хусейнов[9], Абдурахмон А. Каюмов[10], Миралишер С. Исламов[11], Михаил Ю. Дроков[12]

[1-11.] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан; [12.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Асилов Саидбурхон Саидмурод угли, адрес электронной почты: asilovsaidburxonbmt@gmail.com

Введение. Апластическая анемия (АА) является редким тяжелым заболеванием системы крови. Несмотря на установленные показания для алло-ТГСК при АА, их очень сложно экстраполировать на страны с ограниченным ресурсом, что приводит к крайне низкой результативности терапии данного заболевания. По данным телефонного опроса больных и родственников пациентов с АА в Узбекистане, общая выживаемость на классической иммуносупрессивной терапии остается крайне низкой. Таким образом, внедрение алло-ТГСК, в том числе от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК), может улучшить прогноз при АА. Целью данной работы является представление и анализ первых результатов применения алло-ТГСК у пациентов с АА в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы. С 2024 по 2025 года алло-ТГСК была выполнена у 8 пациентов с приобретенной формой АА. Детальная клиническая характеристика пациентов и процедуры алло-ТГСК представлена в Таблице 1.

Результаты. На момент анализа медиана наблюдения составила 3,6 месяца (от 1 до 9 месяцев). У 7 из 8 пациентов (87,5%) было достигнуто приживление трансплантата. Медиана времени восстановления нейтрофилов на протоколе профилактики РТПХ с посттрансплантационным циклофосфамидом (ПТЦФ25) в комбинации с РИК составила 10 дней, тромбоцитов – 11 дней. У одного пациента после гаплоидентичной трансплантации констатирована первичная несостоятельность трансплантата и была проведена успешная повторная гапло-ТГСК со сменой донора. Острая РТПХ III-IV ст. развилась у 2 (25%) больных, хроническая РТПХ на указанных сроках наблюдения не документирована. Реактивация цитомегаловируса и/или вируса Эпштейна-Барра имелась у всех пациентов. Два пациента (25%) погибли после алло-ТГСК вследствие септического шока на фоне тяжелой инфекции до достижения приживления трансплантата (n=1) и от токсического гепатита после приживления, вероятно связанного с применением бусульфана (n=1). При медиане наблюдения в 3,6 месяца живы 6 пациентов, вероятность общей выживаемости через 6 месяцев после алло-ТГСК составила 71% (Рисунок 1).

Таблица 1. Характеристика больных и процедуры ТГСК.

	Группа исследования (n=8) N	%
Возраст, медиана	28.5 (21 – 45)	
Пол Мужчин Женщин	 8 0	 100 0
Тяжесть по критериям Camitta *TAA* *CAA*	 6 2	 75 25
Уровень сывороточного ферритина до ТГСК нг/мл	3500 (800-13000)	
Время от диагноза до ТГСК, месяц	17,5 (1-33)	
HCT-CI score	1 (0-3)	
Донор Syngeneic MRD Haploidentical	 1 5 2	 12.5 62.5 25
Источник ГСК PBSC	 8	 100
Режим кондиционирования *FluMel140* *FluBu8*	 6 2	 75 25
Курс АТГ перед ТГСК	3	37,5
Активная инфекция во время ТГС	3	37,5
Профилактика РТПХ ПТЦФ+ЦсА+ММФ ПТЦФ+ЦсА+ММФ+Thimo	 3 5	 37.5 62,5
оРТПХ III-IV ст по критерии MAGIC	2	25
хРТПХ NIH 2014	0	0
Медиана наблюдения, месяц	3,6 (1-9)	
Общая выживаемость	6	75
Кумулятивная частота реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) и/или вируса Эпштейна–Барр (EBV)	8	100
Бессобытийная выживаемость	4	50

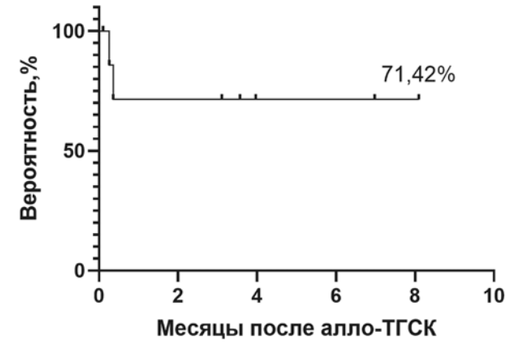


Рисунок 1. Общая выживаемость после алло-ТГСК.

Выводы. Несмотря на гетерогенность группы пациентов, предварительные данные первых алло-ТГСК у пациентов с приобретенной АА в условиях ограниченных ресурсов Узбекистана демонстрируют удовлетворительные показатели общей выживаемости. В условиях потенциально низкой комплаентности при применении бусульфана наиболее часто применявшийся режим кондиционирования FluMel140 продемонстрировал хорошую переносимость, особенно при инфицированности гепатитами В и С, и достаточную эффективность у подавляющего большинства пациентов, включая лиц с выраженной трансфузионной перегрузкой железом.

Ключевые слова: апластическая анемия, алло-ТГСК, гаплоидентичная трансплантация.

O185 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора при тяжелой апластической анемии: от терапии спасения к терапии выбора

Залина Т. Фидарова[1], Саидбурхон Саидмурод угли Асилов[2], Антон В. Лучкин[3], Алена А. Михайлова[4], Михаил Ю. Дроков[5], Анастасия В. Абрамова[6], Абдурахмон А. Каюмов[7], Вера В. Троицкая[8], Миралишер С. Исламов[9], Елена Н. Паровичникова[10]

[1. 3-6. 8. 10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [2. 7. 9.] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Фидарова Залина Таймуразовна, адрес электронной почты: zalinafidarova@mail.ru

Введение. Приобретенная апластическая анемия, несмотря на 90% вероятности 10-летней общей выживаемости пациентов, остается ургентным состоянием для пациентов со сверхтяжелой формой АА в случае манифестации с инфекционных осложнений. Медиана возраста этих пациентов колеблется в пределах 20-30 лет, а яркая клиническая картина имеет короткий период манифестации. В условиях лимита времени в таких ситуациях единственной оправданной опцией является переход к алло-ТГСК от доступного родственного донора. Этот принцип актуален и для рефрактерных к ИСТ, а также рецидивирующих пациентов с АА. Ввиду совершенствования трансплантационных технологий, которые стали доступны и реализуемы для пациентов с тяжелым соматическим статусом, внедрение адаптированных протоколов трансплантации позволит получить отличную от ноля общую выживаемость у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом. Цель работы: на основании полученного опыта применения ПТ-ЦФ сформировать протокол алло-ТГСК с оптимальным подходом для апластической анемии с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. В исследование включено 12 пациентов с приобретенной АА (М:Ж=9:3), которым было принято решение о проведении алло-ТГСК по причине жизнеугрожающих инфекционных осложнений или Р/Р формы в двух центрах: ФГБУ НМИЦ гематологии и РСНПМЦГ МЗ РУз. Медиана возраста составила 26 (18-45) лет. Медиана длительности заболевания до проведения алло-ТГСК составила 2,5 (1-288) мес. Больным проведено кондиционирование в режиме Flu150Treo36 (n=8), Flu150Mel140 (n=3), Flu150Bu8 (n=1). Режим профилактики РТПХ у 8 из 10 больных включал PTCyCsAMMF+Thymo, 2 больным кондиционирование начато в течение 1 месяца после курса лАТГ, в связи с чем кАТГ не вводился. Восьми пациентам с +5 дня проводилась стимуляция Г-КСФ.

Результаты. В раннем посттрансплантационном периоде погибли 3 больных на +7, +8, +10 дни после алло-ТГСК от прогрессии инфекционных осложнений. Один больной погиб на +6 месяц от геморрагических осложнений на фоне развития цитопении дома. На момент проведения анализа 8 (67%) пациентов живы с медианой длительности наблюдения после алло-ТГСК 6 (1-38) месяцев. Медиана приживления нейтрофилов составила 15 (11-28) дней. Ни у кого из пациентов не было оРТПХ 2-4 ст., оРТПХ 1 ст. купировалась топическими стероидами. С целью коррекции гипофункции трансплантата терапия элтромбопагом проводилась 4 больным, с эффектом. Антибактериальная терапия, на которой был получен ответ перед алло-ТГСК, была продолжена до момента приживления нейтрофилов и/или купирования инфекционных осложнений. Реактивация герпесвирусной инфекции наблюдалась у всех больных, им потребовалось проведение терапии ганцикловиром и ВВИГ.

Выводы. Протокол алло-ТГСК с применение режима профилактики РТПХ на основе ПТ-ЦФ 25/25 позволяет у 67% некурабельных пациентов с АА достигнуть приживления трансплантата в короткие сроки без развития оРТПХ 2-4 степени.

Ключевые слова: апластическая анемия, ПТЦФ, гаплоТГСК.

J186 Опыт применения луспатерцепта у детей с большой формой бета-талассемии

Елена И. Гутовская, Алексей В. Пшонкин, Дмитрий Н. Балашов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Гутовская Елена Игоревна, адрес электронной почты: egutovskaya@gmail.com

Введение. Бета-талассемия – аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене HBB, что приводит к сниженной продукции бета-цепей или их полному отсутствию. Необходимость частых трансфузий эритромассы при тяжелой форме заболевания способствует аллоиммунизации и перегрузке железа, что приводит к значительному снижению качества жизни. Кроме того, тяжесть вышеперечисленных проблем снижает эффективность ТГСК за счет рисков несостоятельности трансплантата и токсических осложнений. Луспатерцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, связывающий лиганды суперсемейства TGF-β, что приводит к ингибиции сигнального пути Smad2/3 и улучшению экспансии и дифференцировки нормобластов. Реконституция эритропоэза способствует уменьшению зависимости от трансфузионной терапии. В настоящее время эффективность терапии луспатерцептом продемонстрирована у взрослых в многоцентровом исследовании III фазы [1]. Доказано статистически значимое снижение потребности в трансфузиях как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$). Продемонстрированы риски тромбоэмболических осложнений. Данные по применению луспатерцепта у детей ограничены предварительными результатами II фазы исследования, представленными в виде тезисов на 63-м Конгрессе ASH [2]. Опубликованных данных об использовании препарата у детей нет. Этническое разнообразие предполагает высокую распространенность талассемии в России [3]. Поэтому актуальность изучения новых подходов не может подвергаться сомнению. Мы считаем необходимым поделиться опытом использования луспатерцепта у детей в НМИЦ им. Рогачева.

Материалы и методы. Ребенок А. 8 лет с генетически подтвержденной большой формой бета-талассемии (мутация CD8/9 +G в гомозиготном состоянии). В 2021 году была проведена ТГСК от неродственного донора на платформе TCRab/CD19 деплеции. Ранний период осложнился течением тяжелой ВОБ, позднее констатировано первичное неприживление трансплантата. Учитывая высокую трансфузионную зависимость после ТГСК (7 единиц эритромассы каждые в 12 дней), перегрузку железом печени (grade 4) и миокарда, риски ВОБ и отсутствие совместимого донора, принято решение о терапии луспатерцептом (1 мг/кг 1 раз в 3 недели) в качестве следующей терапевтической опции. Перед началом терапии исключены острые тромбозы, наследственные тромбофилии. Учитывая отсутствие эффекта после трех введений и хорошую переносимость препарата, доза увеличена до 1.5 мг/кг. После следующих трех введений зарегистрировано уменьшение объема (до 5 единиц) и сокращение кратности использования эритромассы (1 трансфузия в 17 дней).

Таблица 1, 2. Характеристики пациентов.

	Возраст, годы	пол	генотип	Группа крови	ПР	спленэктомия	Хелаторная терапия
N1	8	муж	CD8/9(+G) b0/b0	B (III) Rh+ Kell отр C(+)E(-)e(+)	+	-	DFX+DFO
N2	14	жен	CD8/9(+G) b0/b0	0(1)Rh+ Kell отр C(+)c(-)E(-)e(+)	-	-	DFX

DFX – деферазирокс; DFO – дефероксамин

	Кол-во единиц ЭМ PRE	Кол-во единиц ЭМ POST	Интервал между трансфузиями PRE, дни	Интервал между трансфузиями POST, дни	Ферритин PRE, мкг/л	Ферритин POST, мкг/л
N1	7	5	12	16.8	6290	6848
N2	11	11	20	20	1473	1510

ЭМ – эритроцитарная масса
PRE – 12 недель до начала терапии
POST – 12 недель после начала терапии
1 единица эр. массы = 250-350 мл

Результаты. Пациентка Д, 14 лет, также с генетически подтвержденной большой формой бета-талассемии (мутация CD8/9 +G в гомозиготном состоянии). Ввиду отсутствия потенциального донора начата терапия луспатерцептом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 21 день. На момент начала терапии по данным МРТ перегрузка печени железом grade 2, перегрузки миокарда нет. Перед началом терапии были исключены тромбофилия, возможные бессимптомные тромбозы. Учитывая отсутствие эффекта после 3 введений, доза препарата до 1.5 мг/кг 1 раз в 21 день. Из-за сохранения трансфузионной зависимости на прежнем уровне после трех введений луспатерцепта терапия признана неэффективной. Во время лечения отмечалась цефалгия и артралгия, требовавшие приема НПВС.

Выводы. Несмотря на крайне ограниченный опыт применения луспатерцепта у детей, мы продемонстрировали безопасность использования препарата даже в эскалированных дозах. Эффективность терапии получена у одного из двух пациентов, что является, на наш взгляд, позитивным опытом и аргументом для отработки показаний и подходов к использованию луспатерцепта у пациентов с талассемией.

Ключевые слова: талассемия, луспатерцепт, дети.

J187 Эффективность ТГСК от гаплоидентичного донора с проведением TCR a/b/CD19 деплеции у ребенка с анемией Фанкони: представление клинического случая

Татьяна И. Потемкина[1], Кирилл И. Киргизов[2], Ирина О. Костарева[3], Наталья А. Батманова[4], Тимур Т. Валиев[5], Теймур Зейнал оглы Алиев[6], Елена Б. Мачнева[7], Дарья С. Смирнова[8], Вероника С. Ермакова[9], Ирина Ю. Трушкова[10], Наталья А. Бурлака[11], Карина А. Сергеенко[12], Юрий В. Лозован[13], Светлана Р. Варфоломеева[14]

[1-6. 8-14.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[7.] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Потемкина Татьяна Ивановна, адрес электронной почты: TanyaBukharova0802@yandex.ru

Введение. В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) представляет собой куративную опцию для лечения синдрома костномозговой недостаточности при анемии Фанкони (АФ). Пациентам с АФ должна быть выполнена алло-ТГСК не только с целью компенсации костномозговой недостаточности, но и с целью предотвращения развития лейкоза.

Материалы и методы. Мы представляем клинический случай девочки 7 лет с АФ. Диагноз был установлен в возрасте 6 лет в связи с развитием костномозговой недостаточности, фенотипических особенностей и по результатам генетической диагностики. Совместимого родственного донора, а также неродственного донора в отечественных и международных регистрах идентифицировано не было, в связи с чем было принято решение о проведении ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). С целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была выполнена TCR a/b/CD19 деплеция. Режим кондиционирования: треосульфан 10 гр/м^2, флударабин 150 мг/м^2, циклофосфамид 20мг /м^2, АТГАМ 90 мг/кг. Фармакологическая профилактика РТПХ: абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, базовая иммуносупрессивная терапия: руксолитиниб и такролимус.

Результаты. Восстановление функции трансплантата зафиксировано на +11 сутки после алло-ТГСК. Осложнения раннего посттрансплантационного периода: орофарингеальный мукозит, нейтропенический энтероколит, фебрильная нейтропения. Осложнения были разрешены на фоне комбинированной антимикробной терапии. Неинфекционные осложнения: 1. PRES синдром на +30, явления которого были купированы гормональной терапией. 2. Острая РТПХ II ст. с поражением кожи и ЖКТ, потребовавшая терапии ведолизумабом. Также требовалось введение фоскарнета в связи с ЦМВ-виремией (разрешена). Период наблюдения за пациентом составляет 1,5 года. В настоящее время трансплантат функционирует, химеризм полный донорский, признаков костномозговой недостаточности нет.

Выводы. Алло-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения костномозговой недостаточности при АФ. Отсутствие развития тяжелых степеней РТПХ показывает возможность проведения ТГСК от гаплоидентичного донора с применением TCR a/b CD19 деплеции трансплантата для пациентов с АФ.

Ключевые слова: дети, анемия Фанкони, алло-ТГСК.

J188 Трансплантация аллогенных ГСК от гаплоидентичного донора у молодых пациентов с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями в дебюте апластической анемии

Артемий О. Афанасов, Залина Т. Фидарова, Антон В. Лучкин, Михаил Ю. Дроков, Анастасия В. Абрамова, Ольга М. Авербух, Виталий Д. Латышев, Анна П. Дробинина, Елена А. Михайлова, Ирина В. Гальцева, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Афанасов Артемий Олегович, адрес электронной почты: afanasoff.artem@yandex.ru

Введение. Приобретенная апластическая анемия относится к неопухолевым заболеваниям системы крови. Однако по тяжести течения и числу ранних смертей сопоставима с острыми лейкозами. Инфекционные осложнения, особенно в дебюте заболевания, становятся ключевым фактором ранней летальности. При этих обстоятельствах, когда проведение иммуносупрессивной терапии не представляется возможным, а родственный полностью совместимый донор отсутствует, особую перспективу для молодых больных приобретает трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от доступного гаплоидентичного донора.

Материалы и методы. С 2022 по 2025 год в НМИЦ гематологии госпитализировано 83 больных с впервые выявленной АА в возрасте до 40 лет. Комбинированная ИСТ была проведена 73 больным, алло-ТГСК от родственного донора – 6 больным. Погиб 1 больной. Троим больным со сверхтяжелой АА была проведена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в качестве опции спасения, в том числе одному из них в разгаре быстропрогрессирующих инфекционных осложнений в процессе курса АТГ (атгам 100 мг/кг + элтромбопаг). Ни у одного из этих больных не было полностью совместимого родственного донора, а поиск неродственного не был инициирован ввиду ли-

Таблица 1. Характеристика больных.

Показатель	Больной № 1	Больной № 2	Больной № 3
Пол	М	М	М
Возраст на момент ТКМ	27	19	19
Абсолютное число нейтрофилов до трансплантации	0,02	0,02	0,04
Возраст донора/родственная связь	50/мать	39/мать	55/мать
Группа крови донора/реципиента	0+/A-	B+/B-	B+/B+
Источник трансплантата	ПСКК	ПСКК	ПСКК
Суммарное количество перелитых СКК	6 млн CD34+ клеток/кг	6 млн CD34+ клеток/кг	4 млн CD34+ клеток/кг
Время от постановки диагноза до трансплантации	1,5 мес	1,5 мес	1,5 мес
День приживления нейтрофилов	14 день	27 день	15 день
Химеризм на 30-й день	100%	100%	97%
Химеризм на 60-й день	100%	100%	98%
оРТПХ	Нет	Нет	Нет
хРТПХ	Нет	Нет	Нет
Бактериемия во время ТКМ	Нет	Да	Да
Инвазивные микозы	Мукормикоз мягких тканей лица	Мукормикоз мягких тканей лица	Нет
Реактивация CMV	Нет	Нет	Да
Реактивация HHV-6	Да	Да	Да
Геморрагический цистит	Нет	Да	Да
Другие осложнения	Нет	ЖКК, гипофункция трансплантата	Острый отечный панкреатит, ЖКК



Рисунок 1.

мита времени. Общая характеристика этих больных представлена в Таблице 1, они включены в анализ далее.

Результаты. У двух больных имелись тяжелые рецидивирующие инфекционные и геморрагические осложнения, что делало невозможным проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии. Третьему больному решение о проведении гапло-ТГСК было принято, когда в последний день введения АТГ отмечено развитие септического шока (E.coli) и быстропрогрессирующего мукормикоза мягких тканей лица и костей лицевого скелета (Рисунок 1). Всем пациентам выполнено предтрансплантационное кондиционирование Flu150/Treo36, а также проведена 4-компонентная профилактика РТПХ (кАТГ, ПТЦФ25, ММФ, ЦсА). С 5-го дня после трансплантации осуществлялась стимуляция лейкопоэза Г-КСФ. Во всех случаях источником гемопоэтических клеток служили мобилизованные периферические стволовые клетки крови. У больного № 1 и № 3 восстановление лейкоцитов констатировано на +14 день. У больных № 2 и № 3 развилась гипофункция трансплантата, что потребовало назначения элтромбопага. У всех больных на +30 и +60 день сохранялся полный донорских химеризм. Развития оРТПХ не было зафиксировано ни в одном случае, также не отмечено развития хрРТПХ к моменту проведения анализа.

Выводы. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора – эффективный метод лечения приобретенной апластической анемии с приемлемой безопасностью даже при тяжелых инфекционных осложнениях. Современные протоколы снижают риски РТПХ и инфекций, делая гапло-ТГСК доступной альтернативой при отсутствии HLA-совместимого донора. Быстрый подбор донора сокращает время до лечения, что критично для пациентов с тяжелыми инфекциями.

Ключевые слова: апластическая анемия, трансплантация, инфекции.

Аутоиммунные заболевания

Р 189 Качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом при применении немиелоаблативной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты длительного мониторинга

Денис А. Федоренко[1], Владимир Я. Мельниченко[2], Анатолий А. Рукавицын[3], Илья С.Николаев[4], Татьяна П. Никитина[5], Наталья М. Порфирьева[6], Татьяна И. Ионова[7]

[1-4.] ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [5.7.] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [6.] Межнациональный центр исследования качества жизни

Контактные данные: Федоренко Денис Анатольевич, адрес электронной почты: den_f76@mail.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, которое в большинстве случаев приводит к выраженной инвалидизации и значительному снижению качества жизни (КЖ) больного. КЖ пациента является важным результатом лечения РС. Показано, что высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом лечения РС, который приводит к улучшению клинической картины и КЖ пациентов. Целью исследования являлось провести оценку параметров КЖ у больных РС после ТГСК.

Материалы и методы. Пациенты с различными типами РС, которым была выполнена ТГСК, были включены в лонгитюдное проспективное одноцентровое исследование. Проводилось два немиелоаблативных режима кондиционирования: на основе программы BEAM + Ритуксимаб (R-BEAM-based), Циклофосфамид + Ритуксимаб (R-Cph). Общий опросник RAND SF-36 использовался для оценки качества жизни перед ТГСК, через 6 и 12 месяцев после ТГСК, затем каждые 6 месяцев в течение 2-х лет после трансплантации, далее 1 раз в год. Пациенты, которые не смогли самостоятельно ответить на вопросы опросника, были исключены из исследования. Также в анализ не включались не полностью заполненные опросники. Для сравнения использовали t-критерий или тест Вилкоксона, а также обобщенные оценочные уравнения (GEE).

Результаты. В общей сложности в анализ было включены 240 пациентов: 132 пациента с рецидивирующим РС (РРС, 55%), 75 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС, 31,3%) и 33 пациента с первично-прогрессирующим РС (ППРС, 13,7%). Средний возраст – 40 лет, 35,8% – мужчины. Медиана исходного уровня EDSS – 4.0 балла. Программа R-BEAM-based применялась у 85 пациентов (35,4%), R-Cph – у 155 пациентов (64,6%). Среднее время наблюдения составило 21 месяц (диапазон: 6-97 мес.). В результате исследования было установлено достоверное улучшение показателей КЖ по всем 8 шкалам опросника SF-36 через 12 месяцев после трансплантации по сравнению с исходным уровнем во всей группе ($p<0,05$). У пациентов с РРС значительные улучшения отмечены по всем шкалам SF-36 ($p<0,01$). У пациентов с прогрессирующим РС (ПРС) статистически значимое улучшение было зарегистрировано по 4 из 8 шкалы опросника SF-36 (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, общее здоровье и жизнеспособность, $p<0,01$). Причем изменения при ППРС были более значимыми. В течение всего периода наблюдения за пациентами, у которых не было прогрессирования или рецидива РС сохранилось значительное улучшение КЖ. Во всей группе наблюдались значительные положительные изменения по всем шкалам SF-36 по сравнению с исходным уровнем ($p\leq0,001$). У пациентов как с РРС, так и с ПРС в ходе последующего наблюдения после трансплантации были выявлены положительные изменения в компонентах физического и психического здоровья SF-36 ($p<0,001$).

Выводы. ТГСК приводит к значительному и устойчивому улучшению КЖ у пациентов с РС после трансплантации. Значимое улучшение КЖ наблюдалось как у пациентов с РРС, так и с ПРС при длительном наблюдении.

Ключевые слова: рассеянный склероз, трансплантация, эффективность.

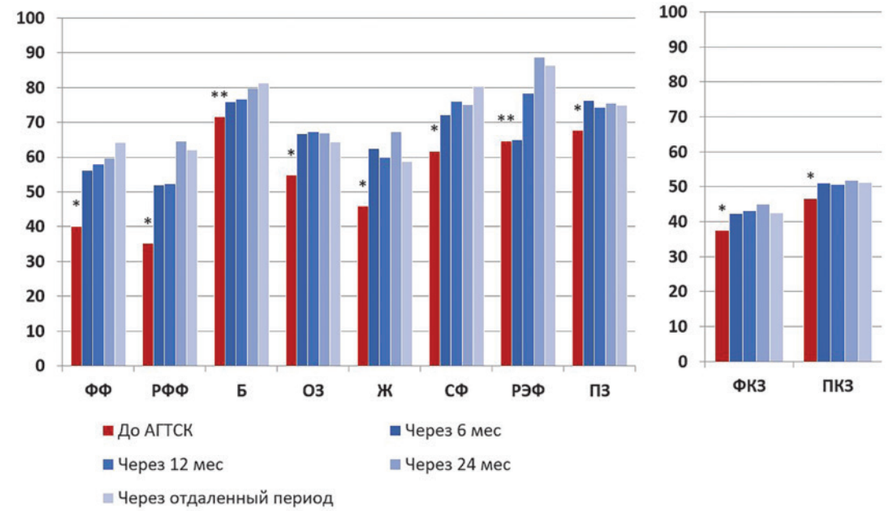


График 1. Профили качества жизни до ТГСК и на различных временных точках после ТГСК (SF-36) *p<0.001; **p=0.001. Отмечено значительное улучшение КЖ на всех временных интервалах после трансплантации по сравнению с исходным уровнем.

J190 ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе: ранние и поздние осложнения иммунной реконституции (опыт ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, CIC725)

Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Анастасия Д. Орловская, Вера А. Шуракова, Юрий Р. Залялов, Елена С. Саганова, Александр Н. Куликов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Алексей Ю. Полушин, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. Первые данные об эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических столовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при рассеянном склерозе (РС) были получены в 1995 году. За последние три десятилетия достижением трансплантационных центров является снижение спектра гематологической токсичности и частоты терапия-ассоциированной смертности, что связано с уменьшением интенсивности режимов кондиционирования и изменением критериев отбора пациентов на ТГСК. Однако данные о ранних и поздних негематологических осложнениях ограничены. Цель работы: анализ частоты ранних и поздних негематологических осложнений после ТГСК при рассеянном склерозе в рамках одного центра.

Материалы и методы. В ретроспективно-проспективное исследование осложнений в группе пациентов, получивших ВИСТ-АТГСК по поводу рассеянного склероза начиная с 2018 по май 2025 года, попали пациенты со сроком наблюдения не менее 6 месяцев. Пациенты проходили МРТ, неврологический осмотр, анкетирование при очном контрольном визите, либо в рамках онлайн опроса. В исследуемую группу попало 123 пациента (ремиттирующий (РРС) 60 (48,7%), вторично-прогрессирующий (ВПРС) у 50 (40,6%), первично-прогрессирующий (ППРС) – у 13 (10,5%)). Медиана возраста пациентов 35±5,6 лет. Исходная EDSS ≤ 4,5 баллов была у 57 (46,3%), 4,5-6,0 – у 46 (37,4%), 6,5 и выше – у 20 человек (16,2%). Медиана EDSS составила 4,5±1,7 баллов. Использовали РК: Cy-ATG в 10 случаях, Cy-R у 22, FCy-Rr – в 57, FCy-ATG-r – 23, FCy-ATG – 11.

Результаты. Эффект: улучшение/стабилизация достигнуты у 106 (83%) пациентов, рецидив/прогрессия 17 (13,8%): у 2 с РРС, у 14 – с ВПРС (Gd-), у 1 – ППРС. В пределах Д+100 зафиксированы: фебрильная нейтропения 122 (99,2%), токсический гепатит 107 (87%), токсическая кардиомиопатия 2 (1,6%), катетер-ассоциированная инфекция 5 (4%), циклофосфамид-ассоциированный цистит 7 (5,7%), кожные изменения 35 (27,8%), мукозит 4 (3,3%), энтеропатия 3 (2,4%), эметический синдром и транзиторная алопеция 123 (100%), цефалгия 14 (11,4%), полиневритический синдром 5 (4,1%), усиление спастики 22 (17,9%), усугубление экстрапирамидного синдрома 8 (6,5%), ортостатическая гипотензия 8 (6,5%), сывороточная болезнь 15 (12,2%), гиперхолестеринемия 34 (27,6%), тромботическая микроангиопатия 3 (2,4%), инсульт 2 (1,6%). Также был зарегистрирован один летальный случай по причине циклофосфамид-ассоциированного миокардита в сочетании с сепсисом.

За пределами Д+100 выявлено: доброкачественные новообразования 5 (4,2%), азооспермия 2 (4,3%), эректильная дисфункция 3 (6,4%), патология репродуктивной системы 1 (1,3%), аменорея 13 (17,1%), полименорея 4 (5,3%), гипотиреоз (б. Хашимото) 3 (2,5%), гипертиреоз (болезнь Грейвса) 2 (1,7%), нефропатия 3 (2,5%), усиление слабости 15 (12,5%), усиление спастики 15 (12,5%), депрессия 8 (6,7), дерматит 18 (15%), инфекционный дерматит (герпес) 8 (6,7%), псориаз (0,8%), кожная пигментация 5 (4,2%).

Выводы. Метод ВИСТ-АТГСК эффективен при рассеянном склерозе, однако достижение длительной ремиссии/стабилизации состояния путем иммунной реконституции может приводить не только к ожидаемым осложнениям, но и к редким нежелательным явлениям. При этом в пределах Д+100, помимо типичной тошноты и алопеции, более чем в 10% случаев отмечаются цефалгия, усиление спастики, сывороточная болезнь, гиперхолестеринемия. Среди отдаленных (после Д+100) осложнений с вероятностью 10% и более наблюдались аменорея (у женщин старше 35 лет), усиление слабости и спастики, дерматит.

Ключевые слова: рассеянный склероз, осложнения, ВИСТ-АТГСК.

O191 Эффективность немиелоаблативной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при рассеянном склерозе: опыт Пироговского центра

Денис А. Федоренко[1], Владимир Я. Мельниченко[2], Анатолий А. Рукавицын[3], Илья С. Николаев[4], Татьяна П. Никитина[5], Наталья М. Порфирьева[6], Татьяна И. Ионова[7]

[1-4.] ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[5. 7.] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[6.] Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Федоренко Денис Анатольевич, адрес электронной почты: den_f76@mail.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание ЦНС, проявляющееся мультифокальной неврологической симптоматикой и прогрессирующей инвалидизацией пациентов. Традиционные методы стандартной терапии не позволяют достичь выраженного и устойчивого эффекта при РС вследствие невозможности полной эрадикации аутоиммунных клонов лимфоцитов. ТГСК является инновационным и высокоэффективным методом лечения РС. Целью исследования являлось оценить клиническую эффективность немиелоаблативной ТГСК при РС и выявить факторы, влияющие на результаты лечения.

Материалы и методы. Пациенты с различными типами РС, перенесшие ТГСК в период с 2006 по 2023 год, были включены в одноцентровое исследование. Проводилось три немиелоаблативных режима кондиционирования: на основе программы BEAM+ритуксимаб (R-BEAM-based, 25%), циклофосфамид+ритуксимаб (R-Cph, 62%) и флударабин+циклофосфамид+ритуксимаб (R-Flu/Cph, 13%). Клиническую оценку проводили с помощью индекса EDSS и данных МРТ, для оценки качества жизни использовался SF-36. Обследование проводили до ТГСК и в различные сроки после. Снижение EDSS на ≥1,0 считалось улучшением, увеличение на ≥1,0 – ухудшением. Для сравнения были использованы критерий Вилкоксона и ANOVA. Бессобытийную выживаемость (БСВ, без рецидива или прогрессирования РС) оценивали по методу Каплана-Мейера и сравнивали с помощью логарифмического критерия. Для выявления факторов, связанных с ухудшением EDSS (неудачей лечения), была использована одномерная логистическая регрессия.

Результаты. Всего было обследовано 898 пациентов: с ремиттирующим РС (РРС) 477 пациентов (53%), с первично-прогрессирующим РС (ППРС) – 141 (16%) и с вторично- прогрессирующим РС (ВПРС) – 280 (31%). Средний возраст – 40 лет, 40% – мужчины. Средняя продолжительность заболевания – 6,8 лет. Медиана EDSS до ТГСК – 4.0 балла. Было зарегистрировано 6 летальных исходов: РРС – 3, ВПРС – 2, ППРС – 1; во всех случаях использовался протокол R-Cph, основной причиной был сепсис. Наименьшая гематологическая и негематологическая токсичность наблюдалась при кондиционировании по программе R-Flu/Cph. Средний период наблюдения после ТГСК составил 30 месяцев (12-54 мес.). У всех пациентов отмечено улучшение индекса EDSS в различные сроки после ТГСК по сравнению с исходным уровнем (p<0,001). Через 12 месяцев после ТГСК снижение индекса EDSS в группе РРС составило с 3,0 до 1,5 баллов, при ВПРС – с 6,0 до 5,0 баллов, а при ППРС – с 6,0 до 4,0 баллов. 5-летняя БСВ для всей группы составила 83,6% (95% ДИ 79,8-87,4), БСВ для РРС– 87,3% (95% ДИ 82,3-92,4), для ВПРС – 81,9% (95% ДИ 75-88,8), для ППРС – 78,7% (95% ДИ 68,8-88,5). Различий в показателях эффективности в зависимости от режима кондиционирования обнаружено не было. Факторами, ассоциированными с более низкой эффективностью ТГСК были: возраст ≥ 40 лет, прогрессирующий вариант РС, исходный показатель EDSS ≥ 4.0 баллов, предшествующее стандартное лечение, исходное физическое здоровье <40 баллов по опроснику SF-36 (p<0,05).

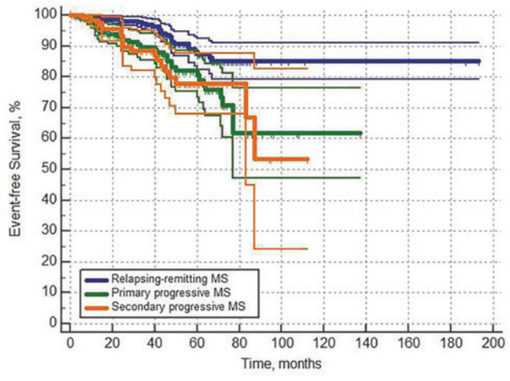


График 1. 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в общей группе составила 83.6% (95% CI 79.8-87.4). 5-летняя БСВ – 87.3% при РРС vs 80.4% при ВПРС vs 77.6% при ППРС. Различия в БСВ были выявлены в зависимости от типа РС: РРС 87.3% [95%CI 82.3-92.4] vs ВПРС 80.4% [95%CI 73.3-87.4], log-rank, p<0.001; РРС 87.3% [95%CI 82.3-92.4] vs ППРС 77.6% [95%CI 67.7-87.6], log-rank, p=0.002.

Выводы. Результаты показывают, что немиелоаблативная ТГСК эффективна у пациентов с различными типами РС. Самым безопасным немиелоаблативным кондиционированием является R-Flu/Cph. Наилучшими кандидатами на ТГСК являются пациенты в возрасте до 40 лет, с ремиттирующим РС, не получавшие ранее специфического лечения, с исходным показателем EDSS <4.0 баллов и исходным показателем физического здоровья ≥40 баллов по опроснику SF-36.

Ключевые слова: трансплантация, рассеянный склероз, эффективность.

J192 Новый лимфоаблативный режим кондиционирования на основе флюдарабина, циклофосфамида и ритуксимаба (R-Flu/Cph) при рассеянном склерозе

Денис А. Федоренко, Анатолий А. Рукавицын, Владимир Я. Мельниченко

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Федоренко Денис Анатольевич, адрес электронной почты: den_f76@mail.ru

Введение. В настоящее время высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) все чаще используется в качестве эффективного терапевтического метода у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Стандартными программами кондиционирования при РС являются BEAM и циклофосфамид в дозе 200 мг/кг. Однако токсичность обоих протоколов по-прежнему высока. Таким образом, необходим новый подход к снижению токсичности для пациентов с РС, получающих ТГСК. В Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова Минздрава России была разработана новая лимфоаблативная программа кондиционирования для аутоиммунных заболеваний на основе флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба. Целью исследования являлось проанализировать токсичность новой программы кондиционирования R-Flu/Cph, по сравнению с традиционным протоколом R-Cph у пациентов с РС.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 232 пациента с различными вариантами течения РС, средний возраст – 40 лет; мужчины/женщины – 132/100; ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – 125 пациентов, первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) – 61 пациент, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – 46 пациентов. Медиана индекса EDSS до ТГСК составила 4,0 балла. Программы кондиционирования включали: стандартное кондиционирование R-Cph (циклофосфамид 200 мг/кг + ритуксимаб 500 мг/м^2) – 49 пациентов, и новый протокол R-Flu/Cph (флударабин 150 мг/м^2 + циклофосфамид 100 мг/кг + ритуксимаб 500 мг/м^2) – 183 пациента.

Результаты. Гематологическая токсичность программ кондиционирования: в группе R-Cph медиана длительность нейтропении (PMN<0.5) составила 10 дней (в диапазоне 7-12 дней) в группе R-Flu/Cph – 6 дней (в диапазоне 3-10 дней). Средняя продолжительность тромбоцитопении (тромбоциты < 50 тыс/мкл) в группе R-Cph составила 7 дней, в группе R-Flu/Cph – 4 дня. Трансфузии тромбоконцетрата получили 63% пациентов в группе R-Cph и только 8,2% – в группе R-Flu/Cph. Анемия I-II степени наблюдалась у 90% пациентов в обеих группах. Негематологическая токсичность: мукозит ротовой наблюдался у 26% пациентов в группе R- Cph (I степень – 61,5 %; II степень – 38,5 %) и у 4% пациентов в группе R-Flu/Cph (I степень – 100 %). Энтеропатия чаще наблюдалась в группе R-Cph – 16% (II степень) по сравнению с группой R-Flu/Cph (11%, I степень). Частота инфекционных осложнений была выше в группе R-Cph – 26% по сравнению с группой R-Flu/Cph – 11,4% (p<0.05). Летальность, связанная с ТГСК, составила 2% (1 пациент, причина – сепсис) в группе R-Cph, в группе R-Flu/Cph летальных исходов зафиксировано не было. Печеночная токсичность I-II степени в группе R-Cph была выше по сравнению с программой R-Flu/Cph (18% процентов против 10%, p < 0.05). Также в группе R-Flu/Cph отмечался значительно более глубокий уровень лимфопении по сравнению со стандартным протоколом (p<0.05).

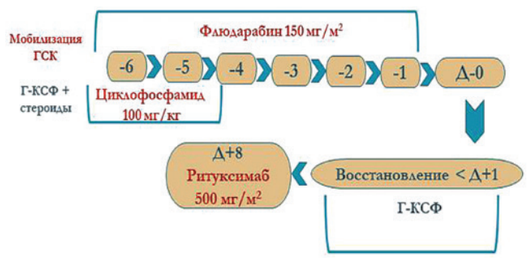


График 1. Новый лимфоаблативный протокол R-Flu/Cph (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб).

Выводы. Разработанная в Пироговском центре программа кондиционирования R-Flu/Cph показала значительно лучший профиль безопасности по сравнению со стандартным протоколом R-Cph. Меньшая токсичность и частота инфекционных осложнений, отсутствие летальности, наряду с более глубокой лимфодеплецией вероятно будет приводить к улучшению отдаленных результатов лечения пациентов РС получающих трансплантацию. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной эффективности и токсичности нового режима кондиционирования R-Flu/Cph.

Ключевые слова: рассеянный склероз, трансплантация, флюдарабин.

J193 Эффективность ВИСТ-АТГСК при разных подтипах рассеянного склероза

Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Ярослав Б. Скиба, Юрий Р. Залялов, Наталья А. Тотолян, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полушин Алексей Юрьевич, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. В случае неэффективности стандартных методов лечения рассеянного склероза в ряде европейских стран эскалация терапии проводится с применением высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) в рамках государственных или страховых гарантий. В РОССИИ метод не входит в клинические рекомендации, а данных по его эффективности практически не представлено. Цель работы: анализ эффективности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с разными типами течения рассеянного склероза в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Материалы и методы. В одноцентровое интервенционное исследование включено 114 пациентов (67 женщин, 47 мужчин; возраст 35±5,6 лет), прошедших терапию исследуемым методом с января 2018 по март 2023 года. По типам течения пациенты распределялись так: ремиттирующий (РРРС, n=59 (51,75%), возраст 32±5 года), вторично-прогрессирующий (ВПРС, n=46 (40,35%), 36,5±4,8 лет), первично-прогрессирующий (ППРС, n=9 (7,9%), 37±5,8 лет). Общий балл EDSS на момент ВИСТ-АТГСК составил 4,5±1,7: группа РРРС 3±1,6; ВПРС 6±1,0; ППРС 6±1,7 баллов. Активные и/или новые очаги по данным МРТ в течение последних 12 мес. до ВИСТ-ТГСК выявлены в группе РРРС в количестве 38/39 (64,4/66,1%)), ВПРС 17/20 (36,9/43,5%), ППРС 2/7 (22,2/77,8%). После мобилизации и афереза CD34+клеток проводился этап кондиционирования с протоколами ВИСТ: циклофосфамид (ЦФ)-антитимоцитарный глобулин (АТГ) (n=9), ЦФ-ритуксимаб (22), ЦФ-флударабин-АТГ (n=15), ЦФ-флударабин-ритуксимаб (n=68).

Результаты. Анализ безрецидивного/беспрогрессирующего течения показал, что через 1-5 лет после ВИСТ-АТГСК клиническое улучшение и стабилизация зафиксированы у 90 пациентов (78,9%), ухудшение – всего у 24 (21,1%). В группе РРРС при оценке неврологического статуса эффективность (улучшение/ стабилизация) оценивается в 84,7% (рецидив у 9 (15,3%) пациентов), в группе ВПРС – в 72,1% (прогрессия у 11 пациентов (23,9%)), в группе ППРС – 55,6% (прогрессия у 4 пациентов из 9 (44,4%)). Отмечена положительная динамика по шкале EDSS по годам (4 года наблюдения): в группе РРРС (2±1,5; 1,75±1,9; 1±1,9; 1±1,0); ВПРС (5±1,1; 5,75±1,2; 4,5±1,4; 4,25±1,75); ППРС (6±1,2; 6±1,8; 6,2±1,8; 6,7±0,7). По данным МРТ, после ВИСТ-ТГСК у 4 пациентов из группы РРРС, не имевших клинического рецидива, были выявлены новые очаги или накопление контраста в старых очагах; в группе ВПРС – 2 пациента (за пределами 12 мес. после ТГСК). Следовательно, по критериям NEDA-3 эффективность ВИСТ-АТГСК в рамках наблюдения оценивается в 73,7%.

Выводы. В рамках одноцентрового исследования показано, что метод ВИСТ-АТГСК у пациентов с рефрактерным к стандартному лечению течением рассеянного склероза эффективен более чем в 70% при наблюдении от 1 до 5 лет. При этом пациентам после трансплантации терапия ПИТРС не проводилась. Наиболее эффективным метод оказался у пациентов с РРРС, при этом в данной группе отмечалось постепенное снижение балла EDSS. В группе ВПРС отмечена незначительная положительная динамика; в группе ППРС уменьшения балла EDSS не наблюдалось.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эффективность, ВИСТ-АТГСК.

J194 Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: клинические результаты апробации метода в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Юрий Р. Залялов, Александр А. Цынченко, Ярослав Б. Скиба, Наталья А. Тотолян, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полушин Алексей Юрьевич, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. С 2018 по 2020 год проводилось исследование эффективности и безопасности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при рассеянном склерозе (РС) в рамках программы «Оказания специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации...» (ИН 2018-28-1 Минздрава России). Цель исследования – анализ данных по эффективности и безопасности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включен 21 пациент (10 женщин, 11 мужчин, медиана возраста – 35 лет (от 28 до 50)). Лиц до 35 лет (включительно) было 12 (57,1%), двое – старше 45 лет. У 16 (76,2%) пациентов был ремиттирующий (РРС), у 4 – вторично- (ВПРС), 1 – первично прогрессирующий (ППРС) тип. Медиана времени от дебюта до постановки диагноза РС составила 3 [0,5; 5,0] года, от постановки диагноза до ВИСТ-АТГСК – 8 [6,0; 11,0] лет; в двух случаях последний интервал составил, соответственно, 18 и 27 лет. Выраженность инвалидизации по шкале EDSS на момент ВИСТ-АТГСК составила 5,0 [2,0; 6,0] баллов. При этом у 10 пациентов (47,6%) балл по EDSS составлял от 1,0 до 4,0, у 10 – от 4,5 до 6,0. По данным МРТ все пациенты соответствовали критериям включения: за 12 мес. до отбора и оценки критериев включения/невключения в 14 случаях (66,7%) выявлялись накапливающие контраст очаги, в 16 случаях (76,2%) – новые очаги. В рамках апробируемого терапевтического протокола применен режим кондиционирования циклофосфамид (200 мг/кг) в сочетании с ритуксимабом (1000 мг/м2). До ВИСТ-АТГСК и через 36 мес. проводилась неврологическая оценка (EDSS, SCRIPPS, T25-FW, 9-HPT, PASAT, MoCA, HADS) и МРТ головного мозга.

Результаты. Через 3 года улучшение и значительное улучшение (-0,5 и -1 балл по EDSS соответственно) отмечено у 10 пациентов (47,6%), стабилизация – у 8 (38,1%), ухудшение (увеличение балла) – у 3 (14,3%). На фоне статистически незначимого снижения балла по шкале EDSS (с 5,0 до 3,5 при p=0,071) отмечено увеличение балла по SCRIPPS (с 66,0 до 71,0, p=0,028). Меньший эффект наблюдался у пациентов с выраженностью спастики более 3 баллов по шкале Эшворта. Почти все пациенты с 3 и более баллами (2 с РРС и 5 пациентов с ПРС) значимого улучшения не отметили. В группе без выраженной «спастичности» (n=14) балл по SCRIPPS до ВИСТ-АТГСК составлял 72,5±11,1 (EDSS 3,25±1,7), через 3 года – 79,5±14,8 (EDSS 2,0±1,78). В группе с выраженной «спастичностью» (n=7) – 56,0±11,4 (EDSS 6,0±0,57) и 58,0±8,4 (EDSS 6,0±0,83) соответственно. Отмечено статистически значимое снижение среднего балла по домену депрессии опросника HADS (p=0,011). По результатам теста MSFC выявлено улучшение по двигательным (T25-FW и 9-HPT) и когнитивным (PASAT) тестам.

По данным МРТ, у 18 пациентов (85,7%) через 3 года наблюдалась стабилизация РС с отсутствием активности болезни, что соответствует критериям NEDA. Отдаленные осложнения включали аутоиммунный тиреоидит (n=1) и аменорею (n=2, старше 38 лет). Летальных исходов за период наблюдения не зарегистрировано.

Выводы. Результаты апробации метода ВИСТ-АТГСК демонстрируют его безопасность и эффективность при лечении пациентов с рассеянным склерозом, в особенности на более ранних стадиях заболевания. Результаты работы могут быть использованы для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в России.

Ключевые слова: апробация, рассеянный склероз, эффективность.

J195 Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при быстропрогрессирующем течении системной склеродермии: клиническое наблюдение

Елена С. Саганова[1], Александр А. Цынченко[2], Юрий Р. Залялов[3], Алексей Ю. Полушин[4], Александр Д. Кулагин[5], Вадим И. Мазуров[6]

[1-5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[6.] ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Саганова Елена Сергеевна, адрес электронной почты: nephrolog1985@gmail.com

Введение. Системная склеродермия (ССД) характеризуется обширным прогрессирующим мультиорганным фиброзным поражением, вследствие чего ассоциирована с низким качеством жизни и высокой летальностью, в особенности при диффузной форме ССД и быстропрогрессирующем течении. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) на сегодняшний день рассматривается в качестве последней терапевтической линии при данной нозологии и включена в клинические рекомендации ACR/EULAR по лечению ССД.

Материалы и методы. Пациентка 33 лет, длительность заболевания диффузной формой ССД – 5 лет, клиническая картина представлена синдромом Рейно, суставным синдромом, вторичным синдромом Шегрена, поражением легких (неспецифическая интерстициальная пневмония). Основные клинические характеристики до (Д0) и через 12 месяцев (Д+365) после ВИСТ-АТГСК представлены в Таблице 1.

Критерии отбора: установленный диагноз диффузной формы ССД согласно критериям ACR/EULAR, длительность заболевания ≤5 лет и: кожный счет Роднана (КС) >20 и (СОЭ>25 мм и/или Нв < 110 г/л) или КС >15 в сочетании с поражением одного и более органа-мишени. Протокол ВИСТ-АТГСК: мобилизация стволовых клеток (Г-КСФ + циклофосфамид), аферез гемопоэтических стволовых клеток с последующей их криоконсервацией, кондиционирование (МНН: флударабин, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин, ритуксимаб), размораживание и трансфузия аутологичных клеток. Оценка эффективности: оценка динамики поражения кожи (КС), легких, сердца, индекса активности ССД (European Scleroderma Study Group (EScSG), индекс мультиорганного повреждения (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index 2019 (SCTC-DI).

Результаты.

Таблица 1. Параметры контроля в динамике (Д0 и Д+365).

Параметр	Д0	Д+365
КС, баллы	27	22
ФЖЕЛ, %	68,2	83,1
ДЛС, %	37,5	41,8
СКТ (оценка объема фиброзных изменений легочной ткани), %	24,34	21,42
СРБ, мг/л	3,02	8,02
Антитела к топоизомеразе (Scl-70), полуколичественно	3+	2+
Индекс мультиорганного повреждения (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index 2019 (SCTC-DI))	5	5
Индекс активности ССД, баллы (EScSG)	5	2
Давление в легочной артерии (непрямое измерение, мм. рт. ст.)	33	33

Выводы. У пациентки с тяжелым быстропрогрессирующим течением диффузной ССД с мультиорганным поражением отмечено улучшение качества жизни, снижение активности заболевания, а также положительная динамика поражения кожи и легких, что соотносится с данными известных рандомизированных клинических исследований. Однако остается открытым вопрос возобновления иммуносупрессивной терапии после ВИСТ-АТГСК (в том числе при сохраняющейся клинической, иммунологической активности заболевания) с целью консолидации ремиссии и купирования вторичных аутоиммунных осложнений, что обуславливает актуальность инициации апробации метода в России.

Ключевые слова: системная склеродермия, аутологичная трансплантация.

J196 Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рефрактерной болезни Крона: клинические наблюдения

Екатерина Г. Ганич, Оксана Б. Щукина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин, Александр Н. Куликов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Ганич Екатерина Георгиевна, адрес электронной почты: ganich.ibd@gmail.com

Введение. Метод высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) рассматривается как альтернатива у пациентов с рефрактерным течением болезни Крона (БК). Международные данные (ASTIC trial, EBMT registry) противоречивы: в ASTIC лишь 2 из 23 пациентов достигли устойчивой ремиссии, тогда как работы последних 5 лет с использованием оптимизированных протоколов показали 60-70% эффективности. В данной работе представлен первый российский опыт применения ВИСТ-АТГСК у двух пациентов с тяжелой рефрактерной БК, дополняющий глобальную дискуссию о важной роли АТГСК в лечении БК.

Материалы и методы. Критерии отбора: пациенты с рефрактерным течением БК, с неэффективностью двух линий генно-инженерной биологической терапии (и-ФНО, блокатор интерлейкина 12/23). Протокол: мобилизация стволовых клеток (Г-КСФ + циклофосфамид), аферез гемопоэтических стволовых клеток с последующей криоконсервацией, кондиционирование по протоколу FluCy-ATG, размораживание и трансфузия аутологичных клеток. Оценка эффективности: динамика клинического индекса Харви-Брэдшоу, маркеров воспаления (СРБ, фекальный кальпротектин), эндоскопического ответа (SES-CD), трансмурального воспаления (УЗИ кишечника).

Результаты. Пациент № 1: 33 года, длительность болезни – 14 лет, A2L3B1p, предыдущее лечение: курсы преднизолона с развитием стероидозависимости, азатиоприн, метотрексат, адалимумаб, устекинумаб. Через 2 месяца после ВИСТ-АТГСК достигнута клиническая ремиссия (индекс Харви-Брэдшоу <4 баллов и ИАБК <150 баллов), нормализация СРБ, снижение уровня кальпротектина до 484 мкг/г. Достижение эндоскопической ремиссии (снижение SES-CD с 13 баллов до 1 балла) и трансмуральной ремиссии болезни на 12 неделе и ее сохранение в течение 30 месяцев.

Пациент № 2: 28 лет, длительность болезни – 8 лет, A2L3L4B1p, предыдущее лечение: курсы преднизолона с развитием стероидозависимости, азатиоприн, инфликсимаб, устекинумаб, упадацитиниб. Через 2 месяца после АТГСК достигнута клиническая ремиссия (индекс Харви-Брэдшоу <4 баллов и ИАБК <150 баллов), снижение СРБ, нормализация уровня фекального кальпротектина (12 мкг/г). На 12 неделе установлена эндоскопическая ремиссия (снижение SES-CD с 30 до 2 баллов) и трансмуральная ремиссия, которые сохраняются в течение 15 месяцев.

У обоих пациентов отмечена стандартная ожидаемая гематологическая токсичность в раннем посттрансплантационном периоде: постцитостатическая панцитопения с разрешением, а также проявления негематологической токсичности с ответом на системную антибактериальную терапию. На 12 неделе 2-й пациент перенес тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей, восходящий тромбоз большой подкожной вены слева с последующей ее перевязкой. Впоследствии была выявлена генетическая мутация в гене наследственной тромбофилии (F2 G20210A).

Выводы. У обоих пациентов достигнута длительная клиническая и эндоскопическая ремиссии (> 12 месяцев) без возобновления терапии. Результаты согласуются с данными Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT) от 2023 года, согласно которым у 58% пациентов сохранялась клиническая ремиссия через 1 год, однако у наших пациентов наблюдалась более значимая эндоскопическая динамика – снижение индекса SES-CD на 90% против 50% в ASTIC. ВИСТ-АТГСК может быть перспективным вариантом для пациентов с рефрактерной БК, однако требуются дальнейшие исследования для оптимизации протоколов и отбора кандидатов. Наш опыт демонстрирует возможность индукции длительной ремиссии, но важна оценка отдаленных результатов. Представляется важным скрининг на наследственные тромботические нарушения перед проведением трансплантации

Ключевые слова: болезнь Крона, аутологичная трансплантация.

J197 ВИСТ-АТГСК при аутоиммунных заболеваниях: опыт ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (CIC725)

Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Екатерина Г. Ганич, Юрий Р. Залялов, Елена С. Саганова, Оксана Б. Щукина, Наталья А. Тотолян, Александр А. Скоромец, Александр Д. Кулагин, Сергей Ф. Багненко

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полушин Алексей Юрьевич, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. С момента первой в 1990 году в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова было проведено более 6000 трансплантаций костного мозга. С учетом схожих патогенетических механизмов метод высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических столовых клеток ВИСТ-АТГСК может быть применен при разных заболеваниях. Так, в регистре Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT) при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) выполнено более 4500 ВИСТ-АТГСК, из них более 2300 при рассеянном склерозе (РС), около 900 при системной склеродермии (ССД), около 300 при воспалительных заболеваниях кишечника, более 200 при разных формах артрита, более 120 при системной красной волчанке (СКВ).

Материалы и методы. Первая в Университете процедура ВИСТ-АТГСК при АИЗ была выполнена под руководством профессора Афанасьева Б.В. в 2000 году пациенту с РС. За 25 последующих лет достигнуто понимание критериев отбора пациентов, оценены разные режимы кондиционирования (РК), проведена апробация метода под эгидой Минздрава России.

Результаты. На данный момент на выполнено 180 ВИСТ-АТГСК пациентам с РС. При этом в период с 2000 по 2012 год «трансплантация» применялась в качестве salvage-терапии после неэффективности стандартных методов лечения (ПИТРС), что потенциально дискредитирует метод как неэффективный за счет несвоевременного его применения (из 25 пациентов, пролеченных в данный период, 21 был с прогрессирующим типом (вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) n=10, первично-прогрессирующий РС (ППРС) n=11). На сегодняшний день принята концепция отбора пациентов в пользу более раннего применения ВИСТ-АТГСК, в том числе в качестве 1 линии терапии при быстропрогрессирующей форме (к 2025 году: ремиттирующий РС 74, ВПРС 64, ППРС 16). При этом эффективность метода с применением разных РК составляет 70-91,3% в общей группе, а двухлетнее безрецидивное течение при РРС после ВИСТ-АТГСК оценивается в 99,3%.

За последние 10 лет в университете выполнено 5 процедур ВИСТ-АТГСК пациентам с ревматологической патологией: 4 при системной склеродермии (ССД), 1 случай overlap-синдрома (ССД+СКВ). Последний случай проведен в 2023 году пациентке 33 лет с диффузной формой ССД (быстропрогрессирующее течение, срок заболевания – 5 лет). Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК имеет место стабилизация прогрессирования легочного фиброза, улучшение показателей диффузионной способности легких, снижение активности заболевания согласно индексу European Sclerodeгma Study Group, уменьшение кожного счета Роднана. Однако, учитывая характер заболевания, немиелоаблативность РК FluCyATG-R через 3 месяца после процедуры была возобновлена поддерживающая иммуносупрессивная терапия ГКС и микофенолатом мофетилом в неполной дозировке (ввиду плохой переносимости препарата).

Получен опыт применения метода при болезни Крона: две ВИСТ-АТГСК (2022, 2024 год) с режимом кондиционирования FluCyATG пациентам с рефрактерным течением (A2L3L4B1p и A2L3B1p), неэффективностью двух линий генно-инженерной биологической терапии (и-ФНО, блокатор интерлейкина 12/23). В обоих случаях достигнута клиническая ремиссия (индекс Харви-Брэдшоу <4 и ИАБК <150 баллов), нормализация СРБ, снижение уровня фекального кальпротектина, достигнута эндоскопическая (снижение SES-CD с 13/30 баллов до 1/2 баллов, соответственно) и трансмуральная ремиссия.

Выводы. ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения рефрактерных форм воспалительных АИЗ. Последние достижения трансплантационных центров указывают на бóльшую эффективность при применении методов иммунной реконституции на ранней стадии заболеваний, что определяет концепцию своевременности при недостижении точки невозврата. Опыт ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (187 ВИСТ-АТГСК) может быть использован для включения метода в Клинические рекомендации по лечению упомянутых заболеваний с последующей возможностью получения населением бесплатной специализированной высокотехнологичной помощи.

Ключевые слова: склероз, склеродермия, болезнь Крона, ВИСТ-АТГСК.

J198 Влияние ВИСТ-АТГСК на липидный обмен у пациентов с рассеянным склерозом

Анастасия Д. Орловская, Алексей Ю. Полушин, Ярослав Б. Скиба, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Анна Р. Волкова, Юрий Ш. Халимов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Орловская Анастасия Дмитриевна, адрес электронной почты: nastyeagle@yandex.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – демиелинизирующее заболевание, приводящее к прогрессирующей инвалидизации. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) является перспективным методом лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза. Данные о влиянии ВИСТ-АТГСК на параметры липидного обмена у пациентов с РС ограничены.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование вошло 32 пациента с РС после ВИСТ-АТГСК (11 мужчин (32%), медиана возраста – 35 лет [29; 40] и 21 женщина (64%), медиана возраста – 37 лет [19; 52]). Были оценены показатели липидограммы (единица измерения ммоль/л): общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛВП), липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА) до проведения ВИСТ-АТГСК и на разных этапах после процедуры (от 1 месяца до 5 лет).

Результаты. Исходно у всех пациентов, включенных в анализ, значимых отклонений состояния липидного обмена не обнаружено. Медианы показателей липидограммы у мужчин: ОХ 5 [3,5; 6,1], ЛВП 1,1 [0,8; 2,0], ЛОНП 0,5 [0,2; 1,0], ЛНП 2,8 [1,7; 4,4], ТГ 1,2 [0,7; 2,3], КА 3,45 [1,6; 4,4]. Медианы показателей липидограммы у женщин: ОХ 4,8 [3,3; 6,5], ЛВП 1,6 [0,9; 2,6], ЛОНП 0,4 [0,2; 1,0], ЛНП 2,4 [1,4; 3,7], ТГ 0,8 [0,3; 2,3], КА 1,9 [0,9; 3,5]. До ВИСТ-АТГСК уровень ЛНП >5 не выявлены ни у одного пациента, уровень ТГ >1,7 обнаружен у 2 пациентов (6%). Далее оценена липидограмма на разных этапах после ВИСТ-АТГСК у тех же пациентов. Медианы показателей у мужчин: ОХ 5,2 [4,2; 6,9], ЛВП 1,0 [0,8; 2,4], ЛОНП 0,54 [0,3; 1,5], ЛНП 3,5 [3,3; 5,3], ТГ 1,9 [0,6; 4,7], КА 4,0 [1,5; 5,9]. Медианы показателей у женщин: ОХ 5,2 [3,4; 8,4], ЛВП 1,7 [0,9; 2,5], ЛОНП 0,51 [0,2; 1,2], ЛНП 3,25 [1,8; 5,4], ТГ 1,1 [0,5; 2,6], КА 2,4 [1,1; 4,9]. При этом уровень ЛНП >5 выявлен у 5 человек (15,6%), ТГ >1,7 – у 10 человек (31%). Тенденции к самостоятельному снижению показателей липидограммы в течение 5 лет наблюдения не обнаружено.

Выводы. Процедура ВИСТ-АТГСК влияет на параметры липидного обмена в раннем и позднем посттрансплантационных периодах. В среднем обнаружено увеличение всех параметров липидограммы у мужчин и женщин, что потенциально может вести к неравномерной дифференцировке Т-регуляторных клеток после иммунной реконституции. Актуально продолжение исследования для выявления факторов риска развития дислипидемии и оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ВИСТ-АТГСК в данной группе пациентов.

Ключевые слова: липидный обмен, ВИСТ-АТГСК.

J199 Эффективность ВИСТ-АТГСК при быстропрогрессирующем рассеянном склерозе: клиническое наблюдение в течение 4 лет

Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Лопатина Евгения Ивановна, адрес электронной почты: my@elopatina.ru

Введение. Быстропрогрессирующий рассеянный склероз (БРС) представляет собой злокачественный вариант течения РС, характеризующийся стремительным нарастанием неврологических нарушений и высокой степенью инвалидизации в течение короткого промежутка времени (от нескольких недель до месяцев с момента дебюта заболевания). В отличие от типичных форм РС, вариант БРС демонстрирует минимальный или отсутствие ответа на стандартную противовоспалительную терапию и требует немедленного применения радикального иммуносупрессивного лечения.

Цель работы: показать эффективность ВИСТ-АТГСК при БРС (на примере клинического случая в рамках динамического наблюдения 4 года).

Материалы и методы. Пациент 19 лет с дебютом РС в ноябре 2020 года (глазодвигательные нарушения в виде диплопии в течение двух недель) после перенесенной ротавирусной инфекции. Спустя два месяца после эффективной консервативной терапии появилась атаксия, прогрессирующая слабость в ногах. По данным МРТ головного мозга выявлено более 25 очагов, накапливающих контрастное вещество (КВ), диагностирован РС (вариант Марбурга). Пульс-терапия дексаметазоном с минимальным клиническим эффектом. С середины февраля 2021 года возникла слабость в левой ноге. Проведено 5 курсов плазмафереза, терапия дексаметазоном 24 мг в/м с постепенным снижением дозы и последующим назначением пероральной формы ГКС – без положительной динамики. В течение следующих двух недель отмечена прогрессия: нарастание слабости в левой ноге до уровня плегии, слабость в правой ноге до уровня глубокого пареза (2 балла), задержка мочеиспускания и дефекации. 19.03.2021 года госпитализирован в ПСПбГМУ с целью проведения ВИСТ-АТГСК. Статус при поступлении: нижний парапарез (0 баллов слева, 1 балл справа), диффузная гиперрефлексия с клонусами стоп, отсутствие поверхностных брюшных рефлексов, проводниковая гипестезия от Th8 слева, снижение глубокой чувствительности в ногах, выраженная мозжечковая атаксия в руках, задержка мочеиспускания и дефекации. EDSS 7,5; MoCA 26; HADS-T 9; HADS-D 10; SCRIPPS 58, оценка T25-foot-walk невозможна вследствие нижнего глубокого парапареза.

Протокол стимуляции ПСКК: 26.03 – циклофосфамид 4000 мг/м^2 (6800 мг); 31.03-05.04 – филграстим 5 мкг/кг/сут. Аферез: забрано 14,6x10^6/кг CD34+ клеток. Режим кондиционирования (07.04-11.04): флударабин 30 мг/м^2/сут. (200 мг суммарно), циклофосфамид 50 мг/кг/сут. (11400 мг суммарно). День 0 (12.04): реинфузия CD34+ в объеме 5.4x10^6/кг. Иммунотерапия (13-15.04): АТГАМ 20 мг/кг/сут. и ритуксимаб (26.04) 25 мг интратекально.

Результаты. Через 1 месяц после ВИСТ-АТГСК: EDSS – 5,5 баллов, сохранялся нижний парапарез, на МРТ снижение накопления КВ на 2/3 по сравнению с исходным уровнем. К 12 месяцам выявлялись остаточные пирамидные и чувствительные нарушения, по МРТ – минимальное накопление КВ в двух очагах. На 24, 36 и 48 месяцах – стабилизация клинический симптомов. На МРТ без новых и активных очагов. Динамика оценки неврологических шкал за 4 года представлена на Рисунке 1.

Выводы. Клинический случай демонстрирует высокую эффективность ВИСТ-АТГСК у пациента с быстропрогрессирующим вариантом рассеянного склероза. Применение метода на раннем этапе заболевания позволяет достичь драматического стойкого регресса неврологического дефицита, стабилизации радиологической картины, значительного улучшения функционального состояния и качества жизни пациента. В случае агрессивного рассеянного склероза ВИСТ-АТГСК может быть методом выбора и должен применяться в качестве первой линии терапии в рамках бесплатного оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ВИСТ-АТГСК.

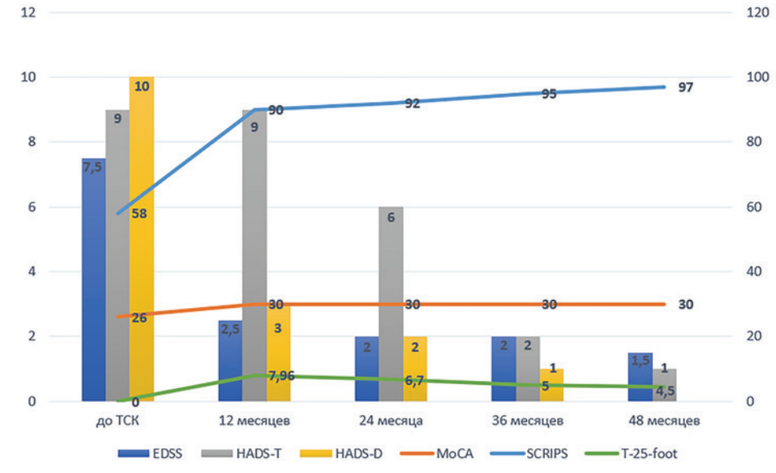


Рисунок 1. Оценка неврологических шкал пациента в динамике (4 года). EDSS: 0-10; MoCA: 28-30; HADS-T: 0-7; HADS-D: 0-7; SCRIPPS: макс. 100.

J200 Эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с ауто-ТГСК у пациентов с активной формой рассеянного склероза

Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Лопатина Евгения Ивановна, адрес электронной почты: my@elopatina.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, у части пациентов характеризующееся высокой воспалительной активностью и быстрым прогрессированием. В случае неэффективности стандартной терапии в ряде европейских стран эскалация терапии проводится с применением высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) в рамках государственных или страховых гарантий. В России метод не входит в клинические рекомендации, а данных по его эффективности практически не представлено. Цель работы: анализ эффективности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с активной формой рассеянного склероза.

Материалы и методы. В одноцентровое интервенционное исследование включено 162 пациента (95 женщин, 67 мужчин; возраст 35±5,7 лет), прошедших терапию исследуемым методом с января 2018 по июль 2024 года. У 85 пациентов на момент ВИСТ-АТГСК был активный рассеянный склероз. По типам течения пациенты распределялись так: ремиттирующий (РРС, n=65 (76,5%), возраст 35±5,6 года), вторично-прогрессирующий (ВПРС, n=20 (23,5%), 35±5,1 лет). Общий балл EDSS на момент ВИСТ-АТГСК составил 4,5±1,8: группа РРРС 3,1±1,6; ВПРС 5,5±1,0. После мобилизации и афереза CD34+клеток проводился этап кондиционирования с протоколами ВИСТ: циклофосфамид (ЦФ)-антитимоцитарный глобулин (n=10), ЦФ-ритуксимаб (19), ЦФ-флюдарабин-АТГ (n=30), ЦФ-флюдарабин-ритуксимаб (n=26).

Результаты. Анализ безрецидивного/беспрогрессирующего течения показал, что через 1-5 лет после ВИСТ-АТГСК клиническое улучшение и стабилизация зафиксированы у 78 пациентов (91,8%), ухудшение – всего у 7 (8,2%). В группе РРС при оценке неврологического статуса эффективность (улучшение/стабилизация) оценивается в 96.9% (рецидив у 2 (3.1%) пациентов), в группе ВПРС – в 75% (прогрессия у 5 пациентов (25%)). Отмечена положительная динамика по шкале EDSS по годам (5 лет наблюдения): в группе РРРС (3,5±1,8; 3±1,9; 1,5±1,8; 1,0±1,3;1,0±1,7); ВПРС (3±1,8; 3±1,9; 3,5±1,7; 4,0±1,7; 5,5±1,0).

По данным МРТ, после ВИСТ-ТГСК у 5 пациентов из группы РРС, не имевших клинического рецидива, были выявлены новые очаги или накопление контраста в старых очагах; в группе ВПРС – 2 пациента (за пределами 12 мес. после АТГСК). Следовательно, по критериям NEDA-3 эффективность ВИСТ-АТГСК в рамках наблюдения оценивается в 85,8%.

Выводы. ВИСТ-АТГСК демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с активной формой рассеянного склероза, особенно в группе пациентов с РРС. Достижение состояния NEDA-3 в 85,8% случаев, выраженная стабилизация и/или улучшение неврологического статуса, а также снижение баллов по шкале EDSS подтверждают целесообразность применения метода у пациентов, резистентных к стандартной терапии. Полученные данные могут служить основанием для дальнейшего обсуждения внедрения ВИСТ-АТГСК в клиническую практику в России.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ВИСТ-АТГСК.

J201 Влияние ВИСТ-АТГСК при лечении рассеянного склероза на тиреоидный статус

Анастасия Д. Орловская, Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Анна Р. Волкова, Юрий Ш. Халимов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Орловская Анастасия Дмитриевна, адрес электронной почты: nastyeagle@yandex.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – инвалидизирующее аутоиммунно-воспалительное заболевание, поражающее преимущественно трудоспособное население. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) является перспективным подходом к лечению РС. Влияние ВИСТ-ТГСК при РС на патологию щитовидной железы в настоящее время изучено недостаточно.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование по изучению функционального состояния щитовидной железы у пациентов с РС после ВИСТ-АТГСК (n=48). Среди пациентов было 20 мужчин (42%) и 28 женщин (58%), медиана возраста – 35 лет. Были оценены показатели тиреоидного статуса (ТТГ, Т4 св., Т3 св.), наличие антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) в точках до ВИСТ-АТГСК, через 6 месяцев и далее ежегодно в течение 5 лет.

Результаты. Исходно у всех пациентов, включенных в анализ, патологии щитовидной железы не было. В среднем через 2 года после ВИСТ-АТГСК у 18 пациентов (37,5%) выявлены различные отклонения. Верифицирован 1 случай субклинического тиреотоксикоза (2%), 2 случая манифестного тиреотоксикоза (4%). Также выявлено 7 случаев субклинического гипотиреоза (14,5%): в двух случаях тиреоидный статус восстановился спонтанно самостоятельно (от 6 до 12 месяцев), при этом у данных пациентов не выявлено носительства АТ-ТПО, АТ-ТГ. В 5 случаях субклинический гипотиреоз носил стойкий характер, при этом трое пациентов не имели циркулирующих АТ-ТПО, АТ-ТГ. Носителями АТ-ТПО и/или АТ-ТГ без изменения функции щитовидной железы являлись 8 пациентов (17%). Не выявлено ни одного случая манифестного гипотиреоза.

Выводы. После проведения ВИСТ-АТГСК могут развиться заболевания щитовидной железы. В рамках одноцентрового исследования показана 37,5% вероятность субклинического нарушения тиреоидного статуса при 10-17% вероятности патологии щитовидной железы по данным литературы. Актуально продолжение исследования для прогнозирования риска развития эндокринных осложнений после ВИСТ-АТГСК.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК, щитовидная железа.

J202 Применение ВИСТ-АТГСК у пациентов с прогрессирующим течением рассеянного склероза: оценка эффективности в рамках клинического наблюдения в течение 5 лет (данные ПСПБГМУ им. И.П. Павлова)

Михаил О. Садовских, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Садовских Михаил Олегович, адрес электронной почты: vip.sadovskikh@mail.ru

Введение. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим неврологическим дефицитом. При недостаточной эффективности стандартной терапии у пациентов с прогрессирующими формами РС высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) рассматривается как перспективный метод лечения. Цель работы: анализ предварительных данных по эффективности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с прогрессирующим течением рассеянного склероза.

Материалы и методы. С января 2018 по июль 2024 года в одноцентровое наблюдательное исследование включены 162 пациента: 95 женщин, 67 мужчин; возраст 35±5,7 лет. На момент проведения ВИСТ-АТГСК у 50 пациентов зафиксирован прогрессирующий тип течения РС без признаков активности процесса (вторично-прогрессирующий (ВПРС) без накопления контрастного вещества за последние 12 мес. 35 (21,6%), возраст 39±4,4 лет, первично-прогрессирующий (ППРС) 15 (9,3%), возраст 43±5,3 лет). EDSS на момент терапии 4,5±1,8: в группе ВПРС 6,0±0,8; в группе ППРС 6,0±1,4. Динамическая оценка состояния (NEDA: неврологический осмотр, тесты, МРТ) проводились 1 раз в год. После мобилизации и афереза CD34+клеток проводился режим кондиционирования: циклофосфамид-флударабин-антитимоцитарный глобулин-ритуксимаб (FluCyATG-R, n = 6 (ВПРС) и n = 3 в группе ППРС); FluCy-R (n=25 и n=7, соответственно); Cy-R (по 1 в каждой группе); FluCy (n=1 и n=0); FluCyATG (n=1 и n=3).

Результаты. Через 1-5 лет после ВИСТ-АТГСК улучшение (уменьшение EDSS на 0,5 балла) и значительное улучшение (уменьшение EDSS на 1,0 балл и более) отмечено у 5 пациентов (10%), стабилизация (отсутствие динамики) – у 17 (34%), ухудшение (увеличение EDSS на 0,5 и более) – у 11 (22%). Выявлена следующая динамика по шкале EDSS в течение 5 лет: в группе ВПРС (5,0±1,4; 5,3±1,2; 4,5±1,2; 4,0±0,8; 4,0±1,0) и в группе ППРС (5,5±1,9; 6,0±1,2; 5,5±1,0; 5,5±1,3; 6,5±0,5). По данным МРТ, лишь у 1 пациента обнаружен радиологический рецидив (новый очаг). Ни в одном из представленных случаев накопление контрастного вещества после ТГСК не зафиксировано.

Выводы. Патофизиология нейродегенеративных заболеваний не позволяет терапевтическими методами компенсировать свершившиеся морфологические изменения. Тем не менее ВИСТ-АТГСК, в случае своевременного применения, за счет иммунной реконституции может иметь потенциал в стабилизации патологического процесса даже в отсутствие активного воспаления. Результаты клинического наблюдения за пациентами с ПРС после ВИСТ-АТГСК указывают на возможность торможения скорости инвалидизации в течение минимум 5 лет при отсутствии приема ПИТРС.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК, рассеянный склероз.

J203 Влияние ВИСТ-АТГСК при лечении рассеянного склероза на репродуктивную функцию женщин

Анастасия Д. Орловская, Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Анна Р. Волкова, Юрий Ш. Халимов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Орловская Анастасия Дмитриевна, адрес электронной почты: nastyeagle@yandex.ru

Введение. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) – эффективный метод достижения стабилизации и улучшения качества жизни пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), в особенности с рассеянным склерозом (РС). Однако данный метод лечения является потенциально токсичным для клеток половых желез и может привести к первичному гипогонадизму и бесплодию. Со значительным преобладанием РС страдают молодые женщины, в связи с ростом числа выполненных ВИСТ-АТГСК, повышается интерес к вопросам влияния процедуры на женскую репродуктивную систему.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование пациенток с РС после ВИСТ-АТГСК. До лечения, через 6 месяцев и далее ежегодно после терапии производился сбор анамнеза у женщин о восстановлении менструального цикла (МЦ), фиксировались случаи, течение и исходы беременностей, состояние здоровья новорожденных.

Результаты. Предоставили свой анамнез в период после трансплантации 40 женщин репродуктивного возраста, имевшие регулярный МЦ до процедуры (медиана возраста – 35 лет). После ВИСТ-АТГСК аменорея развилась у 15 пациенток (37,5%), медиана возраста – 39 лет. При этом у 25 пациенток МЦ восстановился, их медиана возраста составила 33 года, а средний срок восстановления МЦ – 4,3 месяца (от 1 до 12 месяцев). После ВИСТ-АТГСК зафиксировано 4 случая беременности. Возраст пациенток на момент АТГСК составил в среднем 32 года (28, 30, 36, 34 лет). Все беременности наступили спонтанно, без использования вспомогательных репродуктивных технологий, и закончились естественными родами. Среднее время от Д0 до родов составила 25 месяцев (12, 18, 24, 45 месяцев). Все случаи родов были также естественными, осложнения беременностей не выявлены. Дети родились здоровыми (9/9 по шкале Апгар). Рецидива РС не наблюдалось ни у одной пациентки. При анализе данных следует учитывать, что после проведения ВИСТ-АТГСК многие пациентки не планируют беременность.

Выводы. ВИСТ-АТГСК может отрицательно воздействовать на репродуктивную систему женщин, обсуждаемые нежелательные явления ожидаются в группе лиц старшего возраста – более 35 лет. Большое значение приобретает поиск методов защиты пациенток от ятрогенной преждевременной недостаточности яичников. Продемонстрирована возможность наступления беременности после ВИСТ-АТГСК. Перед процедурой необходимо обязательное консультирование пациенток на предмет реализации репродуктивных планов, учитывая риск развития бесплодия.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК, репродукция, аменорея.

P204 Опыт применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (АТСКК) при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) в Самарской области

Сергей В. Макаров, Виктор А. Россиев (умер), Анна С. Николаева, Оксана А. Бережная

ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина, Самара, Российская Федерация

Контактные данные: Макаров Сергей Владимирович, адрес электронной почты: iimmsv@yandex.ru

Введение

Там, где кончается смерть и начинается жизнь.

Регенеративная медицина вносит важный вклад в лечение и реабилитацию АИЗ, поражающих в ряде регионов мира до 8-10 % населения. Появились публикации о большей эффективности метода АТСКК при рассеянном склерозе (РС), влияющих на частоту рецидивов, активность заболевания NEDA в сравнении с препаратами моноклональных антител (МА).

Материалы и методы. Дизайн-ретроспективное лонгитюдное открытое исследование на базе Центра трансплантации костного мозга ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» по оценке эффективности и безопасности применения АТСКК у больных с АИЗ, имевших низкую эффективность предшествующей стандартной терапии без применения препаратов на основе МА, ПИТРС. Летальных исходов не было от применения протоколов: а) BEAM + АЛГ; б) флударабин + мелфалан+ АЛГ – у 17 больных – этим достигалась меньшая органо- и миелотоксичность. Различия между группами с указанными протоколами по данным 5-летней общей выживаемости (ОВ) по методу Каплана-Майера и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) статистически не значимы (p>0,1).

Результаты. Возраст 10 больных с СКВ и РА 27,6+2,8 г., длительность заболевания (ДЗ) до АТСКК 5,9+1,3 г., медиана наблюдения после трансплантации – 39,3 мес. У 4 из 7 больных с СКВ с различным течением достигнута полная ремиссия со снижением индекса ECLAM более чем на 4 балла (p<0,01) и индекса SLEDAI на 9 баллов (p<0,01) – это позволило улучшить прогноз и исход СКВ. У остальных отмечена частичная ремиссия. У 2 больных с быстропрогрессирующим течением РА после АТСКК наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия. Также 5-летняя ОВ при РА и СКВ составила в среднем 80%; 5-летняя ВБП – 30 %. Возраст 52-х больных РС – 18-54 года, из них с ремитирующим течением (РРС) – 18 больных, вторично-прогрессирующим – 32 и первично-прогрессирующим течением – 2 человека. До трансплантации ДЗ – 8,4+0,69 г.; медиана наблюдения 42 мес. от даты трансплантации. После АТСКК отмечено улучшение или стабилизация клинических данных. Показатель EDSS уменьшился в основном за счет группы РРС с 5,8+0,13 б. и регистрировался через два года 5,33+0,19 б.(p<0,01); частота обострений снизилась с 2,11+1, 03 до 0,39+0,55 (p<0,01), оставаясь статистически значимой и через 60 мес. При РС 5 летняя ОВ- 95% (ДИ 91-99%); 5-летняя ВБП – 45% (ДИ 37-53%). Предварительные данные АТСКК у 2 больных с миастенией (стаж от 11 лет) указывают, что регресс неврологических симптомов с многолетней ремиссией возможен при редких миастенических кризах без сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации и выраженной бульбарной симптоматики.

Выводы. Опыт применения АТСКК позволяет отнести его к высокоэффективной и безопасной терапии АИЗ, оказывающей значимое влияние на прогрессирование заболевания, длительность ремиссий, качество жизни пациентов. Для РС АТСКК целесообразна при преобладании стадии воспаления над процессами нейродегенерации, что тоже отмечено в консенсусе между EBMT и ECTRIMS. Внимание пациентов необходимо обратить на адекватную оценку результатов метода, формировать приверженность терапии с организацией долгосрочного наблюдения и реабилитации.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, стволовые клетки.

Неинфекционные осложнения и реакция «трансплантат против хозяина»

O205 Финальный анализ рандомизированного исследования применения циклофосфамида в комбинации с руксолитинибом в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических клеток (PTCyRuxo)

Татьяна А. Рудакова[1], Михаил Ю. Дроков[2], Юлия С. Китаева[3], Иван С. Моисеев[4], Мария В. Барабанщикова[5], Сергей Н. Бондаренко[6], Юлия Ю. Власова[7], Дмитрий К. Жоголев[8], Лариса А. Кузьмина[9], Сергей В. Лапин[10], Елена В. Морозова[11], Геннадий Г. Родионов[12], Екатерина В. Светкина[13], Ирина В. Холопова[14], Дарья А. Чернышова[15], Татьяна С. Константинова[16], Елена Н. Паровичникова[17], Александр Д. Кулагин[18]

[1. 4-8. 11. 15. 18.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 9. 17.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [3. 16.] ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация; [10. 14.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Центр молекулярной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [12. 13.] ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Российская Федерация

Контактные данные: Рудакова Татьяна Александровна, адрес электронной почты: t_a_rudakova@mail.ru

Введение. Посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) – широко используемая профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при гаплоидентичных и неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В данном рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании проведена оценка гипотезы: сочетание ПТЦФ и руксолитиниба может иметь сопоставимую эффективность по контролю РТПХ и меньшую токсичность с текущим стандартом терапии – сочетанием ингибиторов кальциневрина (ИКН) и микофенолата мофетила (ММФ).

Материалы и методы. В рандомизированное исследование PTCyRuxo (CINC424ARU01T, clinicaltrials.gov, NCT04669210) включено 128 реципиентов ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора в ремиссии острых лейкозов. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы профилактики ПТЦФ с руксолитинибом (ПТЦФРукс) и ПТЦФ с ИКН и ММФ (ПТЦФконтроль). Пациенты были стратифицированы по типу донора и риску заболевания. Группы были сбалансированы по всем клиническим параметрам (Таблица 1).

Результаты. Все пациенты достигли двухлетнего периода наблюдения, определенного протоколом, медиана наблюдения составила 33 месяца. При анализе первичной конечной точки в тесте Фарингтона-Мэннинга подтверждены «нехудшие» результаты режима ПТЦФРукс по сравнению с режимом ПТЦФконтроль в эффективности профилактики: 1) острой РТПХ II-IV степени: 12.9% (95%ДИ 6.0-22.6%) против 21.1% (95%ДИ 12.3-31.8%), non-inderiority p=0.0041, superiority p=0.20 (Рисунок 1А); 2) острой РТПХ III-IV степени: 4.8% (95%ДИ 1.3-12.3%) против 9.1% (95%ДИ 3.7-17.6%), non-inderiority p=0.0038; 3) хронической РТПХ средней и тяжелой степени: 24.2% (95%ДИ 14.3-35.5%) против 39.5% (95%ДИ 27.6-51.1%), non-inferiority p=0.0012, superiority p=0.09 (Рисунок 1Б). Двухлетняя кумулятивная частота безрецидивной летальности в группах ПТЦФРукс и ПТЦФконтроль составила 9.7% (95%ДИ 3.9-18.6%) против 19.8% (95%ДИ 11.1-30.2%), p=0.12, а кумулятивная частота рецидивов – 19.4% (95%ДИ 10.6-30.1%) против 19.8% (95%ДИ 10.7-30.9%), p=0.80, соответственно. Двухлетняя общая выживаемость составила 80.6% (95%ДИ 68.4-88.5%) и 72.5% (95%ДИ 60.0-81.7%), p=0.28 в группах ПТЦФРукс и ПТЦФконтроль, соответственно, бессобытийная – 77.3% (95%ДИ 63.3-86.5%) и 72.5% (95%ДИ 60.0-81.7%), p=0.23, без рецидива и РТПХ – 61.3% (95%ДИ 48.0-72.1%) и 48.1% (95%ДИ 35.6-59.5%), p=0.19. Количество пациентов с тяжелыми нежелательными явлениями составила 16% против 22% (p=0.09) в группах ПТЦФРукс и ПТЦФконтроль. Отмечено достоверное снижение нефротоксичности 2-4 степени в группе ПТЦФРукс (1% против 6%, p=0.02), вено-окклюзионной болезни и тромботической микроангиопатии (1% против 7%, p=0.01). Частота других осложнений не отличалась. Эксплоративный анализ показал, что большинство случаев РТПХ наблюдалось при концентрациях руксолитиниба вне диапазона 15-75 нг/мл на 14-21 день после ТГСК. Профилактика ПТЦФРукс была ассоциирована с более низкими показателями интерлейкина-6 (p=0.02) и интерлейкина-10 (p=0.04) на 30-ый день ТГСК. Анализ иммунологического восстановления на Д+180 показал сравнимые результаты в отношении всех оцененных популяций.

Выводы. Исследование режима ПТЦФРукс достигло первичной и вторичной конечной точки, продемонстрировав сравнимую эффективность профилактики РТПХ и лучший профиль безопасности, чем режим с ПТЦФ, ИКН и ММФ.

Ключевые слова: профилактика РТПХ, посттрансплантационный циклофосфамид.

Таблица 1. Сравнение характеристик групп.

Параметр	ПТЦФ-такролимус-ММФ (N=66)	ПТЦФ-руксолитиниб (N=62)	Значение p
Возраст, медиана	37 лет (19-66 лет)	34 лет (18-61 лет)	0.44
Острый миелоидный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз	67% 33%	66% 34%	0.95
Неродственный донор Гаплоидентичный донор	56% 44%	60% 40%	0.68
Женщины Мужчины	48% 52%	53% 47%	0.59
Риск заболевания DRI 1 Риск заболевания DRI 2 Риск заболевания DRI 3	9% 85% 6%	6% 84% 10%	0.66
Ремиссия 1 Ремиссия 2 Ремиссия 3	70% 26% 4%	73% 27% 0%	0.24
Индекс коморбидности HTC-CI 0 Индекс коморбидности HTC-CI 1 Индекс коморбидности HTC-CI 2 Индекс коморбидности HTC-CI 3 Индекс коморбидности HTC-CI 4	55% 31% 10% 4% 0%	47% 36% 13% 2% 2%	0.73
Стволовые клетки периферической крови Костный мозг	94% 6%	92% 8%	0.66
Доза бусульфана 8 мг/кг Доза бусульфана 10 мг/кг Доза бусульфана 12 мг/кг Доза бусульфана 14 мг/кг	15% 51% 14% 20%	20% 49% 16% 15%	0.81

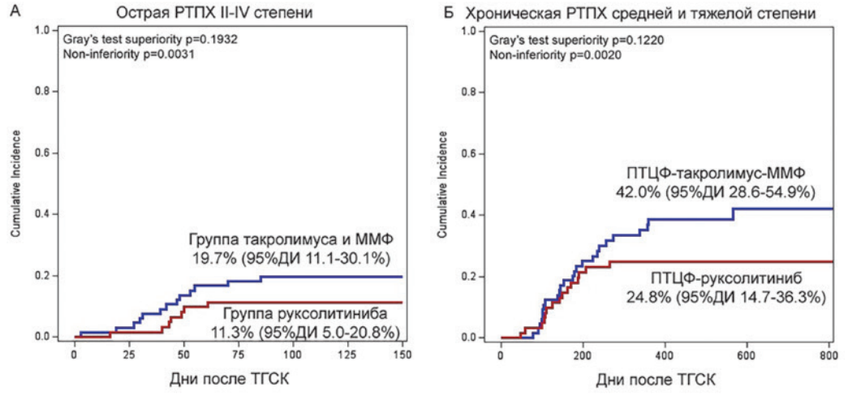


Рисунок 1. А. Анализ кумулятивной частоты острой РТПХ II-IV степени. Б. Анализ кумулятивной частоты средней степени тяжести и тяжелой хронической РТПХ.

O206 Прогностический индекс ранней летальности при вторичном ГЛГ/МАС после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Никита П. Волков, Иван С. Моисеев, Мария В. Кривицкая, Дмитрий К. Жоголев, Александр А. Синяев, Марина О. Попова, Анастасия В. Бейнарович, Светлана Е. Зиганшина, Юлия Ю. Власова, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Волков Никита Павлович, адрес электронной почты: volkov.n.hem@gmail.com

Введение. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / синдром активации макрофагов (вГЛГ/МАС) остается одним из наиболее тяжелых осложнений раннего посттрансплантационного периода: неконтролируемая активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов сопровождается «синдромом выброса цитокинов», полиорганной недостаточностью и летальностью, достигающей 50%. Сведения о факторах риска и валидированных прогностических шкалах для пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) ограничены, что затрудняет своевременную эскалацию терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 52 взрослых пациентов, которым выполнена первая алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2018-2024 годах. Диагноз sHLH/MAS устанавливался по критериям H-score. Медиана возраста составила 41 год (диапазон 18-71), мужчины – 54 %. В 88,5 % случаев источником трансплантата служили периферические стволовые клетки. Распределение доноров: гаплоидентичные (HID) – 42,3%, частично неродственные (MMUD) – 40,4%, полностью совместимые неродственные (MUD) – 1,9%, родственные (MRD) – 15,4%. Кондиционирование сниженной интенсивности применялось в 68,4% случаев. Конечной точкой служила общая выживаемость (ОВ) через 75 суток от дебюта sHLH/MAS. Независимые факторы риска определялись многофакторной регрессией Кокса. Статистический анализ выполнялся в R; статистически значимым показателям ($p < 0.05$) присваивалось по 1 баллу, после чего пациенты распределялись на три группы риска (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий). Выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера, различия – log-rank тестом с контролем FDR по Бенджамину-Хохбергу.

Результаты. В итоговую многофакторную модель вошли два независимых предиктора 75-дневной смертности. Наличие септического шока HR 8,30 (95% ДИ 2,41-28,59; p=0,001), а уровень ферритина ≥ 15 000 нг/мл – HR 5,68 (95% ДИ 2,20-14,61; p <0,001). На основе этих признаков сформирована простая двухбалльная шкала. Среди 52 пациентов распределение оказалось следующим: группа низкого риска – 18 (34,6%), промежуточного – 23 (44,2%), высокого – 11 (21,2%). 75-дневная ОВ составила 100% в группе низкого риска, 55,1% в промежуточной и 9,0% в высокой; глобальный log-rank p = 0,009. Парные сравнения подтвердили статистические различия между всеми тремя категориями: низкий vs промежуточный – p=0,00234; низкий vs высокий – p <0,00001; промежуточный vs высокий – p=0,00055.

Выводы. Септический шок и экстремальная гиперферритинемия (≥ 15 000 нг/мл) являются независимыми детерминантами 75-дневной летальности при sHLH/MAS после алло-ТГСК. Двухбалльный индекс, основанный на этих параметрах, позволяет классифицировать пациентов уже в первые сутки дебюта синдрома и выделять лица промежуточного и особенно высокого риска, которым показано немедленное усиление антибактериальной и антицитокиновой терапии. Для окончательного внедрения шкалы необходима проспективная многоцентровая валидация.

Ключевые слова: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, вГЛГ/МАС.

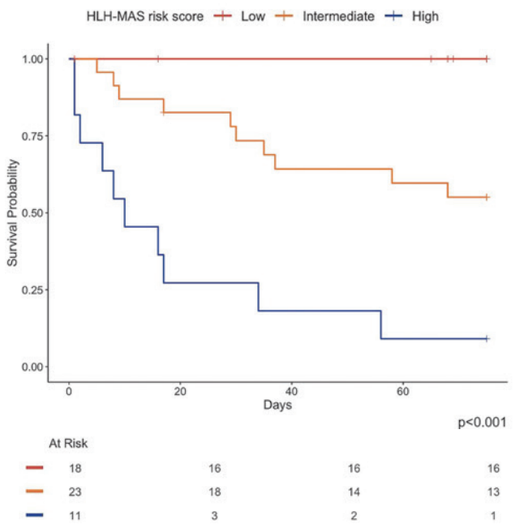


Рисунок 1. График общей выживаемости методом Каплана-Мейера в течение 60 дней после развития ГЛГ/МАС, стратификация по трем группам риска в соответствии с двухфакторной шкалой оценки риска.

O207 Влияние реакции «трансплантат против хозяина» на основные исходы ТГСК, проведенной на платформе деплеции αβ-позитивных Т-лимфоцитов в группе пациентов с гемобластозами

Лариса Н. Шелихова, Ольга О. Молостова, Дарья А. Шашелева, Юлия В. Скворцова, Маргарита Е. Перминова, Сергей Л. Благов, Светлана Н. Козловская, Дмитрий Н. Балашов, Анна А. Богоявленская, Алексей С. Казаченок, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Шелихова Лариса Николаевна, адрес электронной почты: lnik1976@mail.ru

Введение. Острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) прямо или косвенно обусловливает до 40% смертности после ТГСК при гемобластозах. Одним из наиболее перспективных методов процессинга трансплантата гемопоэтических клеток, позволяющих снизить риск развития РТПХ, является деплеция TCRαβ-позитивных Т-лимфоцитов. Однако влияние клинически значимой РТПХ на основные исходы ТГСК при проведении TCRαβ-деплеции не до конца изучено. С этой целью мы проанализировали влияние РТПХ на общую и бессобытийную выживаемость, на риск развития рецидива и трансплантационную летальность при ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора на основе TCRαβ-деплеции в качестве базового метода профилактики РТПХ.

Материалы и методы. В анализ включены 367 пациентов с ОЛЛ и ОМЛ, получившие первую аллогенную ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора на основе TCRαβ-деплеции в качестве базового метода профилактики РТПХ с мая 2012 по февраль 2022 года в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Основные характеристики группы представлены в Таблице 1. Медиана наблюдения составила 4,5 года (0.5-10). Для изучения влияния РТПХ на результаты ТГСК был применен Ландмарк-анализ (ЛА). В данный анализ вошли пациенты, которые дожили до определенного момента времени без значимых событий (рецидив, трансплантат-ассоциированная смерть), для оРТПХ точкой отсчета были +30 сутки, для хРТПХ – +100 сутки.

Результаты. Основные исходы ТГСК представлены в Таблице 2.

Вероятность развития оРТПХ 2-4 стадии составила 19% (95% CI: 16-24), 3-4 стадии 5% (95% CI: 3-8), хРТПХ 6% (95% CI: 12-20). Пациенты, получившие серотерапию в кондиционировании, имели более высокий риск развития хРТПХ, p=0,001. При проведении ЛА развитие оРТПХ 2-4 стадии и 3-4 стадии статистически значимо влияло на снижение общей выживаемости (OS 74% vs 62%, p=0,04 и OS 73% vs 52%, p=0,018), вероятнее всего, за счет повышения трансплантат-ассоциированной летальности (NRM 20% vs 4%, p=0,001 и 43% vs 5%, p=0,0001), без существенного влияния

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Пациенты (n=367)	Медиана наблюдения: 4,5 года Медиана возраста: 8,7 (0,5-23)		%
Пол	д:м	138:229	
Диагноз	ОЛЛ	231	63%
	ОМЛ	136	37%
Статус на момент ТГСК	CR1	177	48%
	CR2	159	43%
	>CR2	31	9%
Кондиционирование	TBI	142	39%
	Treo	225	61%
Вид донора	MUD	71	19%
	Haplo	296	81%
Серотерапия	ATG (+)	141	38%
	ATG (-)	226	62%
TCR a/b деплеция		367	100%

Таблица 2. Основные исходы ТГСК.

N=367	
Смерть до ТГСК d+30	4 (1%)
Приживление	358 (98%)
Median day ANC > 500	+13 сутки
Рецидивы	31%
Трансплантационная летальность	8%
Бессобытийная выживаемость	60%
Общая выживаемость	71%

на бессобытийную выживаемость. Развитие хРТПХ повышало риск трансплантат-ассоциированной летальности, p=0,01, однако снижало риск развития рецидива p=0,0001, без существенного влияния на общую выживаемость, p=0,36.

Выводы: Проведение ТГСК на платформе TCRαβ-деплеции снижает риски развития острой и хронической РТПХ и трансплантационную летальность. Однако, несмотря на относительно небольшую частоту, оРТПХ 2-4 и 3-4 стадии существенно повышает трансплантационную летальность и снижает общую выживаемость. хРТПХ оказывает влияние на риски развития трансплантационной летальности, но при этом снижает риски развития рецидива, без существенного эффекта на выживаемость.

Ключевые слова: РТПХ, острые лейкозы, TCRαβ.

O208 Нарушения гормонального статуса у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ирина К. Голубовская, Ольга Ю. Кучияш, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Голубовская Ирина Константиновна, адрес электронной почты: Dr.irinagolubovskaya@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающим методом для многих злокачественных и незлокачественных заболевания крови. С развитием трансплантационных технологий и повышением выживаемости пациентов все бóльшую актуальность приобретают проблемы профилактики, диагностики и своевременной коррекции отдаленных осложнений, в том числе гормональных нарушений у пациентов репродуктивного возраста. Цель работы: оценить частоту развития отдаленных гормональных нарушений у взрослых пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 792 пациента, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова с 1992 по 2022 год. Критериями включения были возраст 18-49 лет и срок наблюдения после алло-ТГСК более 180 дней.

Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 28 (18-49) лет, медиана времени наблюдения после алло-ТГСК составила 41 (7-200) мес. В анализируемой группе преобладали женщины (60%). Большинство составляли пациенты с острым лейкозом (59,5%) и апластической анемией (17%). Алло-ТГСК от неродственного донора получили 56% пациентов, от родственного и гаплоидентичного – 27% и 17%, соответственно. Преобладали режимы кондиционирования с использованием бусульфана в дозе ≥ 10 мг/кг.

Результаты. Данные, доступные для анализа функции щитовидной железы и половых гормонов, получены у 388 (49%) пациентов. Нарушения гормонального статуса выявлены у 182 (47%) пациентов. Медиана уровня ТТГ составила 1,7 мМЕ/л (0,012-26), что соответствует нормальным значениям. У 19 (5%) из 388 пациентов выявлены значимые нарушения – гипертиреоз у 7 (1,9%) пациентов, гипотиреоз у 12 (3,1%) пациентов. Среди 111 обследованных мужчин наблюдалось снижение уровня тестостерона относительно возрастной нормы в 41 (37%) случаев. Значимое снижение тестостерона, требующее гормон-заместительной терапии (ГЗТ) у 29 (26%) мужчин (медиана – 1,2 нмоль/л). Гиперпролактинемия с медианой уровня пролактина 192 (122-886) мЕд/л зарегистрирована у 22 (20%) мужчин. По данным анализа гормонального статуса среди 172 женщин, медианы уровней ФСГ и ЛГ соответствовали менопаузе 62 (0,1-200) мЕд/л и 39,9 (0,1-168) мЕд/л, соответственно, лишь у 28,5% женщин показатели соответствовали норме, большинство из них получали ГЗТ на момент анализа. Медиана уровня эстрадиола составляла 99 (0-1684) пмоль/л, у 40% пациенток уровень был ниже нормальных значений. Медиана уровня пролактина составила 197 (0,4-1152) мЕд/л, что соответствует норме, однако у значительной части (41%) наблюдалось его снижение. При анализе уровня прогестерона у большинства пациенток выявлен значительный дефицит, медиана составила 1,2 нмоль/л (0,1-69), из них у 21% менее 0,6 нмоль/л, что соответствует постменопаузе, несмотря на ГЗТ.

Выводы. Частота документации гормонального статуса после алло-ТГСК остается недостаточной. При этом у половины взрослых пациентов, перенесших алло-ТГСК, развиваются различные нарушения гормонального статуса. Наиболее часто встречающимися нарушениями в посттрансплантационном периоде являются нарушения уровня половых гормонов как у мужчин, так и у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: алло-ТГСК, отдаленные осложнения.

O209 Факторы риска развития веноокклюзионной болезни печени у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на фоне предшествующей терапии иммуноконъюгатами

Жемал З. Рахманова, Михаил М. Канунников, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Ксения С. Афанасьева, Татьяна А. Быкова, Елена С. Семенова, Иван С. Моисеев, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Рахманова Жемал Зарифовна, адрес электронной почты: rakhmanovazhemal@gmail.com

Введение. Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) остается одним из серьезных ранних осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), сопровождающимся высокой летальностью. Особую группу риска составляют пациенты, получавшие перед трансплантацией таргетную терапию, в частности иммуноконъюгаты. Целью настоящего исследования стало выявление факторов, ассоциированных с развитием ВОБ у детей после алло-ТГСК, с учетом предшествующего применения иммуноконъюгатов.

Материалы и методы. Проанализированы данные 57 детей с острыми лейкозами, медиана возраста 11 (1-18) лет, которым была выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой за период с 2017 по 2025 год после предшествующей терапии иммуноконъюгатами. Терапию гемтузумабом озогамицином перед алло-ТГСК получали 13 пациентов с острым миелоидным лейкозом, медиана количества введений препарата – 3 (1-3), инотузумабом озогамицином – 44 пациента с острым лимфобластным лейкозом, медиана количества введений – 3 (1-6). К группе Salvage были отнесены 37 пациентов (64,9%) – пациенты вне 1 и 2 полной клинико-гематологической ремиссии перед алло-ТГСК. Характеристики трансплантации представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристики трансплантации.

Характеристика	n(%)
Режим кондиционирования (РК)	
Миелоаблативный	13(22,8%)
-на основе бусульфана 10-14 мг/кг	8(14%)
-на основе тотального облучения тела	1(1,8%)
-на основе треосульфана 42 мг/м^2	4(7%)
Со сниженной интенсивностью	44(77,2%)
- на основе мелфалана 140 мг/м^2	39(68,4%)
- на основе бусульфана 8 мг/кг	2(3,5%)
- на основе треосульфана 36 мг/м^2	1(1,8%)
-другие	2(3,5%)
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)	
На основе циклофосфамида	55(96,5%)
В комбинации с кальциневриновыми ингибиторами (такролимус)	23(40,4%)
Другие	2(3,5%)
Тип донора	
Полностью совместимый родственный	1(1,8%)
Неродственный	3(5,2%)
Гаплоидентичный	53(93%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	46(80,7%)
Стволовые клетки периферической крови	11(19,3%)
Порядковый номер алло-ТГСК	
Первая алло-ТГСК	44(77,2%)
Вторая и последующие алло-ТГСК	13(22,8%)

Результаты. Частота развития ВОБ в общей когорте составила 28% (n=16). Медиана времени до манифестации ВОБ – 13,5 дней (диапазон: 4-76 дней) после алло-ТГСК.

По степени тяжести ВОБ была расценена как:

· средней степени – 50% (n=8),

· тяжелая – 25% (n=4),

· очень тяжелая – 25% (n=4).

Летальность в течение 100 дней после трансплантации среди пациентов с ВОБ составила 37,5%, тогда как среди пациентов без ВОБ летальных исходов не наблюдалось (p<0,001). У пациентов из группы Salvage кумулятивная частота развития ВОБ была значимо выше по сравнению с пациентами в 1-2 ремиссии (40% против 5%; p=0,007). Применение бусульфана в составе РК ассоциировалось с увеличением кумулятивной частоты ВОБ (60% против 21,2%; p=0,018). Распределение по степени тяжести в группах было следующим: в группе детей получивших бусульфан в РК ВОБ средней степени – 60% (n=3), тяжелой – 20% (n=1) и очень тяжелой – 40% (n=2), в группе пациентов, не получавших бусульфан в РК, – 50% (n=5), 30% (n=3) и 20% (n=2), соответственно. Медиана манифестации ВОБ составила, соответственно, 14 и 13,5 дней (p>0,05). Использование ингибиторов кальциневрина в составе профилактики РТПХ сопровождалось более высокой кумулятивной частотой развития ВОБ (47,8% против 14,7%; p=0,006). Распределение по степени тяжести в группах и медиана манифестации ВОБ значимо не различались.

Выводы. Частота ВОБ у детей после алло-ТГСК, получавших иммуноконъюгаты, составила 28% и сопровождалась высокой трансплантационной летальностью, что обуславливает необходимость рассмотрения профилактических стратегий у данной категории пациентов. Повышенный риск ВОБ ассоциирован с проведением трансплантации вне 1-2 полной ремиссии, использованием бусульфана в РК и ингибиторов кальциневрина в профилактике РТПХ. Для подтверждения полученных данных и разработки стратегий по снижению риска ВОБ требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: веноокклюзионная болезнь, алло-ТГСК, иммуноконъюгаты.

довательностей были классифицированы до уровня рода. Расчет альфа-разнообразия (Observed Genera, Chao1, индексы Шеннона, Симпсона) и бета-разнообразия выполняли на уровне родов. Межсообщественные расстояния оценивали метрикой Брея-Кёртиса с визуализацией методом PCoA. Статистическую значимость влияния типа заболевания и временного фактора проверяли с помощью PERMANOVA, однородность дисперсий – PERMDISP. Дифференциальное представление родов определяли с использованием ANCOM-BC с поправкой Холма (α=0.05), проводя сравнения между группами ВЗК и РТПХ в каждую временную точку, а также внутригрупповую динамику относительно дня 0.

Результаты. Исходные таксономические профили кишечной микробиоты пациентов с ВЗК и РТПХ демонстрировали различия. После ТФМ в обеих группах наблюдались разнонаправленные изменения долей родов Faecalibacterium, Akkermansia, Clostridium и Fusobacterium, что указывает на глубокую перестройку микробных сообществ. Альфа-разнообразие возрастало у всех пациентов до 15-го дня. В группе ВЗК прирост всех индексов альфа-разнообразия (Observed Genera, Chao1, Шеннона, Симпсона) сохранялся и к 30-му дню, оставаясь выше, чем в группе РТПХ. В группе РТПХ статистически значимых сдвигов альфа-разнообразия не было зафиксировано. Анализ PCoA по Брею-Кёртису выявил высокую межиндивидуальную вариабельность с перекрытием групп. PERMANOVA показала значимое влияние типа заболевания на общий состав микробиоты, а PERMDISP – различия во внутригрупповой дисперсии. Временной фактор не оказывал глобального эффекта. ANCOM-BC обнаружил кратковременное обогащение рода Rothia у пациентов с РТПХ на 1-й день. К 30-му дню в группе ВЗК наблюдалось повышение родов Agathobacter, Coprococcus и Bifidobacterium, а Collinsella увеличивалась к 15-му дню. В группе РТПХ статистически значимых внутригрупповых сдвигов дифференциально представленных родов не выявлено.

Выводы. Трансплантация фекальной микробиоты индуцирует комплексные, но гетерогенные изменения кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК и РТПХ. У пациентов с ВЗК наблюдается более устойчивое увеличение микробного разнообразия и рост полезных таксонов, тогда как ответ при РТПХ является менее выраженным и более вариабельным. Выделенные бактериальные роды могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров эффективности терапии и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ВЗК, РТПХ, ТФМ, дисбиоз.

O210 Композиционный анализ динамики бактериального состава кишечника у пациентов с различными патологиями после трансплантации фекальной микробиоты

Клим А. Федеряев[1], Дмитрий С. Буг[2], Олег В. Голощапов[3]

[1.] ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», Тюмень, Российская Федерация; [2.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИЦ биоинформатики, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Федеряев Клим Александрович, адрес электронной почты: ellezort@gmail.com

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона и язвенный колит, а также кишечная форма реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) являются тяжелыми иммуноопосредованными патологиями, характеризующимися хроническим воспалением и выраженным дисбиозом. Обе группы заболеваний демонстрируют снижение микробного разнообразия, потерю бутират-продуцирующих комменсалов и рост условно-патогенных бактерий. В связи с этим восстановление эубиоза рассматривается как приоритетная терапевтическая цель. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) зарекомендовала себя как эффективный метод коррекции тяжелого дисбиоза и активно изучается как средство индукции ремиссии при ВЗК и РТПХ. Однако долгосрочная стабильность микробных изменений и идентификация ключевых таксонов-маркеров ответа на терапию остаются недостаточно изученными. Настоящее исследование направлено на проведение 60-дневного продольного анализа таксономического состава и показателей альфа-/бета-разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК и РТПХ после ТФМ.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы фекалий 57 пациентов с ВЗК и кишечной формой РТПХ, собранные до и в течение 60 дней после ТФМ. Бактериальный профиль определяли методом секвенирования ампликонов 16S рРНК (регион V3-V4, прочтения 250 bp×2). Сырые последовательности очищали с использованием fastp (удаление адаптеров, поли-G, фильтрация по качеству) и обрабатывали пакетом DADA2: выполняли обрезку праймеров (240/220 bp), денойзинг, сшивание парных прочтений и удаление химер. Для дальнейшего анализа отбирали образцы с количеством нехимерных прочтений ≥10 000 (медиана 61 000 прочтений на образец). Таксономическую аннотацию проводили по базе SILVA v138.2; более 93% после-

P211 Опыт применения руксолитиниба в сочетании с экстракорпоральным фотоферезом при неэффективности двух и более линий терапии хронической РТПХ

Светлана Е. Зиганшина, Никита П. Волков, Нуне А. Камбарян, Никита В. Левковский, Анна А. Звягинцева, Ирина И. Кулагина, Мария А. Эстрина, Юлия Ю. Власова, Иван С. Моисеев, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Зиганшина Светлана Евгеньевна, адрес электронной почты: sv.durova@mail.ru

Введение. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) остается одной из наиболее значимых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), существенно снижая качество жизни и увеличивая риск летального исхода. В настоящее время не существует стандартов лечения пациентов с хРТПХ после неудачи второй и последующих линий терапии. Комбинированное применение экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) и руксолитиниба представляется перспективным направлением для повышения эффективности терапии хРТПХ за счет действия на различные звенья патогенеза заболевания. Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности комбинированного применения ЭКФ и руксолитиниба после неэффективности двух и более линий терапии хРТПХ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 26 пациентов с хРТПХ, которым была выполнена алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2013 по 2024 год. Анализ ОВ произведен с помощью метода Каплана-Мейера. Медиана возраста на момент постановки диагноза хРТПХ составила 16 лет (2-55), мужчины – 62% (n=16), женщины – 38% (n=10), взрослые – 42% (n=17), дети – 58% (n=15). В среднем пациенты получили по две линии терапии до начала исследуемой комбинации (2-4). Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 58 месяцев. Тяжелая форма хРТПХ наблюдалась у 85% (n=22) пациентов. Рефрактерными к терапии глюкокортикостероидами (ГКС) были 38% (n=10) пациентов, остальные имели стероид-зависимую форму заболевания. До начала комбинированного лечения 59% (n=18) пациентов получали монотерапию руксолитинибом с неудовлетворительным ответом.

Результаты. Медиана времени проведения комбинированной терапии составила 95 дней (17-1982). В процессе ле-

чения 73% (n=19) пациентов достигли ответа: частичный ответ (ЧО) – 65% (n=17), полный ответ (ПО) – 8% (n=2). Медиана наступления ЧО составила 43 дня (19-730), медиана наступления ПО – 163 дня (37-289). Наиболее часто ответ на терапию регистрировался у пациентов с РТПХ печени 67% (n=8), кожи – 58% (n=14), слизистых оболочек – 50% (n=11), суставов 40% (n=4). Реже достигали ответа на терапию пациенты с РТПХ ЖКТ – 33% (3), половых органов – 33% (1), глаз – 28% (n=5). Комбинация не показала эффективности у пациентов с хРТПХ легких. Пятилетняя общая выживаемость составила 91% (ДИ95; 80,5-100%). Выживаемость без неудач терапии в течение года составила 79,7% (ДИ95; 65,2-97,4%). Причинами летальных исходов были: рецидив основного заболевания – 3,8% (n=1) и инфекционные осложнения – 3,8% (n=1). У 23% (n=6) пациентов была отменена ИСТ в связи с достижением полного ответа – 33% (n=2) или стойкого частичного ответа с минимальными проявлениями хРТПХ – 67% (n=4). У 11,5 % (n=3) пациентов была зафиксирована реактивация цитомегаловирусной инфекции.

Выводы. Комбинация руксолитиниба с экстракорпоральным фотоферезом является эффективным и относительно безопасным методом комбинированной терапии РТПХ у резистентных пациентов, однако необходимо проведение исследований на более широкой группе пациентов.

Ключевые слова: РТПХ.

Конфликт интересов. С.З.: Гонорары от компаний Novartis, Sanofi.

O212 Пролонгированная гипогаммаглобулинемия у детей с гемобластозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Сусанна К. Аракелян, Эльвира Я. Мусаева, Дмитрий Е. Першин, Анастасия В. Процветкина, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов, Михаил А. Масчан, Юлия В. Скворцова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Аракелян Сусанна Кареновна, адрес электронной почты: Susanna2197@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – метод лечения жизнеугрожающих гематологических и иммунологических заболеваний. Иммунореконституция после алло-ТГСК представляет собой многоэтапный процесс восстановления уровня и функции Т-и В-лимфоцитов, который занимает 6-12 месяцев, однако на полное восстановление может уйти до 2 лет или более. Пролонгированная гипогаммаглобулинемия (ПГ) после алло-ТГСК становится существенной клинической проблемой. Снижение уровней иммуноглобулинов обусловливает повышенную восприимчивость к инфекциям и требует проведения регулярной заместительной терапии. Дефицит гуморального иммунитета оказывает влияние на социальную адаптацию пациентов, обусловливая необходимость ограничения контактов и длительного медицинского наблюдения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 1106 детей с гемобластозами, которые получали алло-ТГСК на базе НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с января 2012 по апрель 2024 года. Оценивали уровни В-лимфоцитов, а также сывороточных IgA, IgM, IgG на сроках +30, +60, +120, +180, +365 дней и далее ежегодно: уровни иммуноглобулинов определялись с помощью ELISA, иммунофенотипирование лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии на аппарате CytoFLEX (Beckman Coulter). Под ПГ понимали снижение уровня IgG менее 4 г/л в сочетании с низкими показателями В-клеток (<100/мкл) либо нарушением переключения В-клеток на синтез специфических иммуноглобулинов на сроке более 1 г после алло-ТГСК. Из анализа были исключены пациенты, у которых на сроке до 1 г развились отторжение/неприживление трансплантата, рецидив. В окончательный анализ вошли 320 пациентов (190 мальчиков, 130 девочек; В-ОЛЛ – 132, Т-ОЛЛ – 29, ОМЛ – 114, ЮММЛ – 15, миелосаркома – 3, МДС – 3, ОБЛ – 10, ХМЛ – 1, лимфома Ходжкина – 4, неходжскинские лимфомы – 9).

Результаты. ПГ на сроке 1 год после алло-ТГСК была выявлена у 33 пациентов (10,3%), кумулятивная вероятность развития составила на 1 год – 1.4% [95% ДИ 0.67-2.7%], 2 года – 5.1% [95% ДИ 3.5-7.1%], 3 года – 5.3% [95% ДИ 3.6-7.4%] (Рисунок 1). Пять из 33 детей умерли на сроке более 1 года от ТГСК (3 – от инфекционных осложнений на фоне РТПХ, 2 – от рецидива). Средний возраст на момент ТГСК составил 8 лет (0,7-15 лет). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1. У всех наблюдали своевременное приживление трансплантата и полный донорский химеризм. У 16 пациентов (48.5%) на этапах свыше 1 г после алло-ТГСК наблюдалось постепенное восстановление гуморального иммунитета, в том числе 4 /11 после CAR-T терапии и 5/7 с ритуксимабом в терапии РТПХ. У 12 пациентов (36.4%) ПГ сохраняется и требует заместительной терапии – из них 7 после CAR-T терапии и 1 после лечения РТПХ ритуксимабом. У 7 детей (21.2%) патогенез ПГ остается неустановленным: 4 живы и имели хроническую РТПХ, 3 пациента умерли от инфекций на фоне течения РТПХ.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПГ.

Параметры	Количество пациентов	%
Пол: м/ж	20/13	60.6/39.4
Диагноз: ОЛЛ (В-ОЛЛ/ Т-ОЛЛ) ОМЛ ОБЛ ЮММЛ Лимфома Бёркитта Лимфома Ходжкина	 22 (19/3) 6 1 1 1 2	 66.7 18.3 3 3 3 6
Кондиционирование: Треосульфан-содержащее ТОТ-содержащее Ритуксимаб в составе	 10 23 14	 30.3 69.7 42.4
Виды ТГСК: Гаплоидентичная (TCRab/PT-Cy) Неродственный совместимый донор Родственный сиблинг CAR-T в составе ТГСК	 28 (16/12) 3 2 11	 84.8 9 7.2 33.3
Острая РТПХ II-IV ст.	20	60.6
Хроническая РТПХ	16	48.5
ИСТ свыше 3-х мес. ритуксимаб в составе ИСТ	20 7	60.6 21

Выводы. ПГ – редкое, но значимое осложнение алло-ТГСК, которое чаще всего ассоциируется с анти-CD19 и CAR-T клеточной терапией. После использования ритуксимаба в большинстве случаев происходит постепенное восстановление функции В-клеток, в отличие от воздействия CAR-T терапии. У ряда пациентов не удается установить причину развития ПГ, можно лишь предположить эффект длительного воздействия иммуносупрессивной терапии, приводящей к хроническому иммунному дисбалансу. Необходимы дальнейшие исследования влияния ТГСК-ассоциированных факторов на формирование иммунного репертуара и функцию гуморального и клеточного иммунитета.

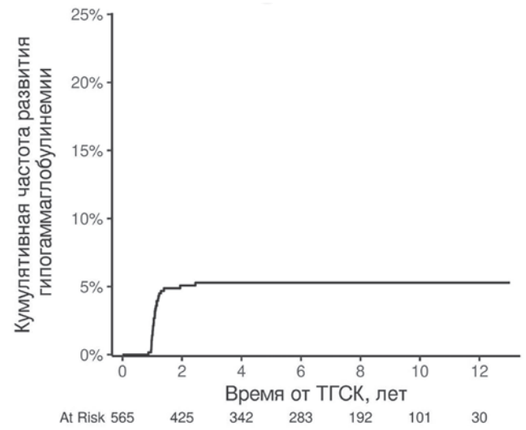


Рисунок 1. Кумулятивная частота развития гипогаммаглобулинемии у детей с гемобрастозами после алло-ТГСК.

Ключевые слова: гипогаммаглобулинемия, ТГСК, В-лимфоциты, гемобластозы.

O213 Органосохраняющий подход в режимах кондиционирования при ТГСК: TMLI как альтернатива TBI в фокусе снижения токсичности

Денис О. Ястремский, Елена Л. Зверева, Надежда С. Тимофеенко

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Ястремский Денис Олегович, адрес электронной почты: denis.yastremskii@gmail.com

Введение. Тотальное облучение тела (TBI) остается компонентом режимов кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), обеспечивая иммуносупрессию, эрадикацию резидуальной опухоли и создание «ниши» для донорских клеток. Однако его применение ограничено значительной токсичностью, повреждением критических органов, риском вторичных злокачественных новообразований и неприменимостью у коморбидных пациентов. Таргетное облучение костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI) с использованием спиральной томотерапии (Radixact X9) представляет собой органосохраняющую альтернативу, обеспечивающую

прецизионную доставку высокой дозы в целевые гемопоэтические и лимфоидные структуры при минимизации облучения окружающих тканей. Актуальность TMLI обусловлена: персонализацией лечения (возможность адаптировать дозу и мишени под индивидуальные анатомические и клинические особенности пациента), снижением токсичности (сохранение легких, почек, кишечника и эндокринных органов улучшает переносимость режима, расширяя круг кандидатов на ТГСК, включая пожилых и коморбидных пациентов), потенциалом эскалации дозы (при рефрактерных гемобластозах).

Материалы и методы. Проведен сравнительный дозиметрический анализ 51 пациента (TBI: n=25, TMLI: n=26), пролеченных в период 01.2024–05.2025 на линейном ускорителе Radixact X9 в рамках миело- и немиелоаблативных режимов кондиционирования. Оценены дозовые объемные гистограммы (DVH) для 16 критических структур. Рассчитаны средние дозы, абсолютные и относительные различия.

Результаты. Среднее значение покрытия планируемого объема облучения составило при TBI 96.6%, при TMLI – 95.2%. При сравнении полученных данных (в %) наиболее выраженное снижение (> 40) наблюдалось для структур ЖКТ (полость рта – 67.2, желудок – 43.9, прямая кишка – 45.6) и гортани (36.6). Существенное снижение дозы (25-40) достигнуто для печени (38.2), сердца (37.0), молочных желез (36.6), кишечника (35.5), слюнных желез (31.7), структур ЦНС (головной мозг – 26.4, ствол мозга – 28.9) и мочевого пузыря (29.2). Снижение дозы на почки составило 22.1. Дозы на легкие были сопоставимы (2.7), в то время как дозы на глаза (13.5) и хрусталики (4.2) незначительно увеличились, оставаясь, однако, в клинически приемлемых пределах (особенно для хрусталиков <3 Гр). Средняя доза на критические структуры снизилась на 33.7% (6.74 Гр против 10.17 Гр при TBI).

Выводы. Проведенный анализ демонстрирует существенное преимущество методики TMLI перед стандартной TBI в защите критических органов. Наибольшее снижение дозовой нагрузки при TMLI наблюдается в органах, наиболее уязвимых для развития тяжелых токсических эффектов (ЦНС, ЖКТ, сердце, печень, эндокринные органы), что потенциально улучшает безопасность кондиционирования, снижает риск отдаленных осложнений и повышает качество жизни пациентов после ТГСК. Несмотря на статистически значимое увеличение дозы на глаза при TMLI, абсолютные значения остаются в пределах, не ассоциированных с высоким риском клинически значимой офтальмологической токсичности. Дозы на легкие при TMLI сопоставимы с TBI и остаются клинически приемлемыми. Снижение дозы на почки также клинически значимо, особенно в контексте комбинированной токсичности с нефротоксичными химиопрепаратами. Таким образом, TMLI представляет собой более селективный и органосохраняющий метод кондиционирования, обеспечивающий эффективное облучение целевых областей (костный мозг, лимфоидная ткань) при одновременной оптимизации защиты жизненно важных органов.

Ключевые слова: TMLI, томотерапия, органы риска.



Рисунок 1. Синим цветом обозначена 50% изодоза, зеленым – 80% изодоза, оранжевым – 95% изодоза.
(Слева) Распределение дозы при тотальном облучении тела (TBI).
(Справа) Распределение дозы при тотальном облучении костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI).

O214 Взаимосвязь между наличием анти-HLA-антител на +90 день после алло-ТГСК и развитием хрРТПХ у пациентов с острыми лейкозами

Ольга С. Караваева, Михаил Ю. Дроков, Екатерина Г. Хамаганова, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Караваева Ольга Станиславовна, адрес электронной почты: olga.starikova.1994@mail.ru

Введение. Механизмы, которые индуцируют и контролируют аллоиммунное воспаление при хрРТПХ, не до конца изучены, но эффективность терапии, направленной как В-клеточное звено иммунной системы, подтверждает вовлечение в патогенез хрРТПХ гуморального иммунитета.

Материалы и методы. В исследование вошло 67 пациентов с медианой возраста 36 лет (19-59). Преобладали женщины – 42 (62,7%). Алло-ТГСК выполнена 37 пациентам (55,2%) с диагнозом «острый миелоидный лейкоз», 30 (44,8%) – «острый лимфобластный лейкоз». На момент выполнения алло-ТГСК все пациенты были в ремиссии заболевания. 65 пациентам (97%) предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности; 2 (3%) – в миелоаблативном режиме. В качестве донора для 41 (61,2%) пациента выступал родственный гаплоидентичный донор, для остальных – неродственный совместимый или частично совместимый донор.

На +90 день после алло-ТГСК выполнялось исследование наличия суммарных антител к HLA I и II класса, а также отдельно к HLA I класса и II класса в сыворотке твердофазным иммунолюминесцентным анализом на платформе LUMINEX. Анализ проводился в лунках 96-луночного планшета с пористым дном. К микросферам, несущим на своей поверхности антигены разных локусов HLA, добавляли сыворотку пациента. В случае наличия в последней антител, на поверхности микросфер образуется комплекс антиген-антитело, затем добавляются анти-IgG человека, меченные фикоэритрином, а после инкубации проводится измерение интенсивности флюоресценции. «Положительным» считался результат среднего значения интенсивности флюоресценции (MFI) более 750.

Результаты. На +90 день после алло-ТГСК у пациентов, у которых детектировались анти-HLA-антитела к I и II классу HLA (25 человек), достоверно чаще развивалась хрРТПХ (15 человек – 60%), чем в группе без антител (42 человека, хрРТПХ у 13 – 31%) (p=0,02). Важно отметить, что эти группы значимо различались по полу – в группе с выявленными антителами преобладали женщины – 19 человек (76%), против 20 человек (48%) в группе без антител (p=0,023). Аналогичные различия (также на +90 день после алло-ТГСК) получены и при анализе анти-HLA-антител ко II классу HLA – в группе, где выявлялись антитела достоверно чаще отмечалось развитие хрРТПХ – у 13 из 21 человека (62%) (p=0,020), однако в этом случае не отмечено достоверных различий по полу, хотя в группе с выявленными антителами преобладали женщины – 16 из 21 (76%) (p=0,052).

Выводы. В группе пациентов, где детектировались антитела к I и II классу HLA (p=0,02), а также антитела ко II классу HLA (p=0,02), наблюдалось достоверно более частое развитие хрРТПХ. Учитывая отсутствие достоверной взаимосвязи при детекции антител только к HLA I класса, достоверные различия в случае выявления антител к I и II классу HLA получены за счет антител ко II классу HLA. Вероятно, это связано с тем, что антигены HLA II класса представлены только на иммунокомпетентных клетках. Потенциально десенситизация на поздних сроках после алло-ТГСК может приводить к снижению вероятности развития хрРТПХ.

Ключевые слова: анти-HLA-антитела, алло-ТГСК, хроническая РТПХ.

P215 Применение низкодозного циклофосфамида для профилактики РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах в Узбекистане

Камолиддин Алишер угли Олимжонов[1], Рахматжон Акбар угли Адашбоев[2], Саидбурхон Саидмурод угли Асилов[3], Сардор Б. Мухаммадиев[4], Гулчехра З. Махамадалиева[5], Озода У. Ачилова[6], Муборакхон Б. Зокирова[7], Миралишер С. Исламов[8], Абдурахмон А. Каюмов[9], Сайёра С. Сайдаманова[10], Михаил Ю. Дроков[11]

[1-10.] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан;
[11.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Олимжонов Камолиддин Алишер угли, адрес электронной почты: olimjonovkamoliddin@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается методом выбора при лечении злокачественных заболеваний кроветворной системы, однако реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) считается серьезным осложнением. В условиях требуются высокоэффективные и высоковоспроизводимые технологии, в том числе и для профилактики РТПХ.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, получивших алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе РТСу+ЦСА+ММФ (n = 34).

Характеристика	N = 34
Пол, n (%)	
Жен.	13.0 (38.2)
Муж.	21.0 (61.8)
Возраст, Median (Range)	28,5 (19-60)
Время до алло-ТГСК, Median (Range)	231.5 (110-3159)
Диагнозы, n (%)	
ОЛЛ	13.0 (38.2)
ОМЛ	21.0 (61.8)
Статус заболевания, n (%)	
ПР1	28.0 (82.4)
ПР2+	6.0 (17.6)
Вид кондиционирования, n (%)	
RIC	34.0 (100)
Вид ТКМ, n (%)	
Родственный совместимый донор	17.0 (50)
Гаплоидентичный донор	17.0 (50)
Трансплантат, n (%)	
Стволовые клетки крови	34.0 (100)
Число клеток, Median (Range)	6.25 (3.9-10)
Схема профилактики РТПХ, n (%)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25 (!)+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ - 30 мг/кг/сут)	17.0 (50)
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25 (!)+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ - 45 мг/кг/сут)	17.0 (50)
Острая РТПХ, n (%)	
Степень II-IV	7.0 (20.5)
Степень III-IV	2.0 (5.9)
ХрРТПХ, n (%)	
Склеродермическая форма	1.0 (2.9)
Легкая степень (кожа)	1.0 (2.9)
Рецидив заболевания n (%)	5.0 (14.7)
Смерть n (%)	
Рецидив	2.0 (5.8)
Сепсис, септический шок	7.0 (20.5)
Трансплантационная летальность (первичная не приживления)	1 (2.9)

Материалы и методы. В настоящем ретроспективном исследовании оценивалась первые результаты алло-ТГСК в Узбекистане с применением низкодозного посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦФ) в сочетании с микофенолата мофетилом (ММФ) и циклоспорином А для профилактики РТПХ. В исследование были включены 34 пациента с острыми лейкозами, получившие алло-ТГСК в 2022-2025 годах. Подробные характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Донорами были HLA-совместимые и гаплоидентичные родственники. В качестве режима кондиционирования применялся режим сниженной интенсивности FluMel140 (флударабин 30 мг/м^2 с –7 по –2 день, мелфалан 140 мг/м^2 в –3 и –2 дни). Профилактика РТПХ включала ПТЦФ (25 мг/кг на +3 и +4 дни), МФМ (30–45 мг/кг с +5 дня) и циклоспорин А (3 мг/кг с +5 дня). Острая РТПХ (оРТПХ) оценивалась по модифицированной классификации Glucksberg, хроническая — согласно NIH Consensus Criteria (2014). Выживаемость оценивалась методом Каплана-Мейера.

Результаты. Подробные данные по результатам представлены в Таблице 1. Медиана наблюдения составила 6,75 мес. (0,75-23,93). Медианное время восстановления нейтрофилов >0.5×10^9/л составило 16 дней, тромбоцитов >20×10^9/л – 19 дней. оРТПХ была зарегистрирована у 26,4% пациентов (n=9), хроническая РТПХ (хрРТПХ) развилась у 5,8% (n=2). Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 65,4%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 54,5% (Рисунок 1).

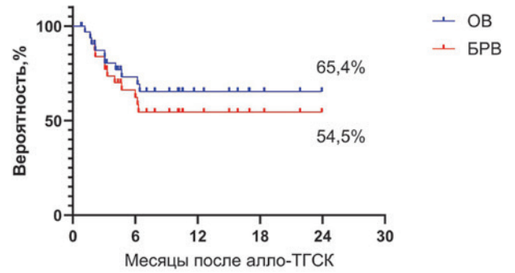


Рисунок 1. Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Выводы. Полученные результаты сопоставимы с данными крупных когортных исследований, таких как BMT CTN 1703 и европейского консорциума EBMT, где частота тяжелой оРТПХ при использовании РТСу в гаплоидентичном сеттинге варьирует от 6% до 15%, а 1-летняя общая выживаемость достигает 60-70%. Несмотря на ограниченные ресурсы, достигнутые показатели выживаемости демонстрируют, что протокол с ЦФ25, разработанный в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России является эффективным и безопасным, в том числе в условиях стран с ограниченным ресурсом.

Ключевые слова: алло-ТГСК, РТПХ, ПТЦФ, ЦФ25.

P216 Беременность у женщин после аллогенной трансплантации костного мозга

Светлана А. Костырина

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Костырина Светлана Алексеевна, адрес электронной почты: dr.kostyrina@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартным методом лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови. В настоящее время крайне мало данных о течении и исходах беременности у женщин после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 19 пациенток, ставших матерями после алло-ТГСК, выполненной в период с 2005 по 2025 год в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 22 (16-32) года, на момент анализа – 31 (23-42) год. Бóльшую часть (58%) исследуемой группы составляли пациентки с приобретенной апластической анемией (АА). Пациентки с острым лейкозом (ОЛ), лимфомой Ходжкина и вторичным миелодиспластическим синдромом из АА составили 26%, 11% и 5%, соответственно. Медиана срока наблюдения после алло-ТГСК составила 9 (4-20) лет. Для анализа использовались данные медицинской документации, опрос пациенток.

Результаты. На момент проведения анализа известно о рождении 21 здорового ребенка у 19 женщин после алло-ТГСК, при этом у 3 (16%) пациенток уже были дети до алло-ТГСК. Медианы возраста на момент алло-ТГСК значимо не различалась в группе АА и злокачественных заболеваний крови и составляли 23 (16-32) и 22 (17-32) года, соответственно. Медиана времени от ал-

ло-ТГСК до наступления беременности составила 4 (3-6) года. Бóльшая часть пациенток получила алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора (63%, n=12), в остальных случаях проведена алло-ТГСК от неродственного донора. Двум женщинам пришлось прибегнуть к процедуре ЭКО с донорской яйцеклеткой, в остальных случаях беременность наступила естественным путем, однако бóльшая часть женщин (59%) длительно получала гормон-заместительную терапию после алло-ТГСК до восстановления цикла и наступления беременности. Известно о рождении одного маловесного ребенка (2400 г) у женщины из группы злокачественных заболеваний крови с активной хронической РТПХ глаз, легких, кожи на момент наступления беременности. В остальном значимых осложнений беременности и родов со стороны матерей и детей не было зарегистрировано. Все пациентки получили режимы кондиционирования (РК) сниженной интенсивности. Бóльшая часть пациенток (64%) в группе АА получила РК с включением флударабина и бусульфана в дозе 8 мг/кг, в группе злокачественных заболеваний крови 88% пациенток получили РК с включением бусульфана в дозе ≤10 мг/кг либо треосульфана. У 1 пациентки с ОЛ проведен РК с включением флударабина и мелфалана. Преобладающим режимом профилактики РТПХ у пациенток в группе АА был АТГ в сочетании с циклоспорином/такролимусом и метотрексатом (64%), а в группе злокачественных заболеваний использовался посттрансплантационный циклофосфан+/-такролимус+ММФ в 88% случаев. На момент беременности у 1 пациентки регистрировалась РТПХ средней степени тяжести (терапия такролимусом и руксолитинибом отменена в момент планирования беременности), у 3 пациенток отмечались легкие проявления со стороны кожи, слизистых, глаз. Значимого прогрессирования хронической РТПХ после родов не отмечено. На момент проведения анализа у рожденных детей не выявлено значимых задержек в развитии и серьезных проблем со здоровьем.

Выводы. По данным нашего исследования, всем пациенткам с благополучным течением беременности и родов после алло-ТГСК проводился РК сниженной токсичности, в случае сохранения аменореи после Д+100 пациентки длительно получали гормон-заместительную терапию.

Ключевые слова: беременность, алло-ТГСК, режим кондиционирования.

P217 Инсульт как осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Алексей Ю. Полушин, Ярослав Б. Скиба, Мария Д. Владовская, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полушин Алексей Юрьевич, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. Частота и разнообразие неврологических осложнений после аллогенной ТКМ во многом зависят от степени и длительности миело-, иммуносупрессии, а также от характеристик как донора, так и реципиента. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы при трансплантации костного мозга являются нейротоксические реакции, инфекционные, аутоиммунные, лимфопролиферативные заболевания, дисметаболические состояния, а также цереброваскулярные осложнения, потенциально влияющие на исход трансплантации. Цель исследования – оценить частоту встречаемости, факторы риска инсульта, возникающего после алло-ТКМ, и его влияние на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проанализировано 899 трансплантаций в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) с 2016 по 2018 год. Анализировались параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента. Выполнена псевдорандомизация с помощью метода Propensity Score Matching (соотношение групп 1:15), ландмарк-анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ R (версия 4.1.2).

Результаты. Среди пациентов, которым была выполнена ТКМ (n=899), ЦВС выявлялись с частотой 2,6% случаев (n=23). При этом у 13-ти пациентов (1,4%; 7 у лиц младше 18 лет) был диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 11 пациентов (1,2%; 8 у лиц младше 18 лет) – геморрагический инсульт (ГИ) или внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) (в одном случае выявлен ИИ с последующей трансформацией в ВЧК). ЦВС развивались на 99,5±39,2 день после ТКМ, при этом ИИ развивались в медиане День+136,9±67,8, а ГИ – День+48,2±13,9 (p=0,88) от ТКМ. В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%, p=0,017). Пациенты с ЦВС имели значимо более низкий индекс Карновского (75,6±21,3 против 85,2±14,9; p=0,008). Также обращают на себя внимание тенденции за пределами статистической значимости: пациентам с ОНМК чаще выполнялась трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (82,6% против 64,0%; p=0,077), доноры по HLA-системе чаще были частично совместимыми с реципиентами (39,1% против 21,1%; p=0,33). Пациенты с ЦВС также чаще имели в анамнезе тромбозы венозной системы (13,3% против 4,2%, p=0,077).

Развитие инсульта после ТКМ влияло на длительность жизни пациентов после трансплантации, снижая ее практически втрое (День+331,8±81,6 против +897,9±25,4 после ТКМ; p=0,0001). При развитии ЦВС в первые 180 дней (ландмарки День+60 и День+180 от ТГСК) после ТКМ выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС. При развитии ЦВС в первые 30 дней и в первые 100 дней факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов после ТКМ.

Выводы. Ишемический инсульт относится к отдаленным последствиям ТКМ (за пределами Д+100 от дня приживления трансплантата), геморрагический инсульт – к ранним осложнениям (Д0–Д+100 от ТКМ). ЦВС влияют на выживаемость пациентов онкогематологического профиля, в особенности при возникновении в срок от Д+60 до Д+180 от ТГСК. Наличие у пациентов патологии венозной системы в анамнезе и низкого индекса Карновского на входе в трансплантацию, сам вид трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в особенности с частично совместимыми донорами, могут рассматриваться в качестве факторов риска негативного исхода терапии в случае возникновения ОНМК в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: неврологические осложнения, инсульт.

P218 Комбинированная терапия стероидрезистентной острой реакции «трансплантат против хозяина»

Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Оксана М. Морозова, Елена В. Дзюба, Юрий С. Стронгин, Наталья Ф. Миланович, Анатолий Л. Усс

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Нечай Оксана Валерьевна, адрес электронной почты: oksanavn@tut.by

Введение. Несмотря на широкое внедрение новых схем профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, РТПХ продолжает оставаться наиболее частым осложнением и одной из причин посттрансплантационной летальности. Резистентность к терапии глюкокортикостероидами (ГКС) требует разработки комбинированных схем терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 53 реципиентов аллогенных ГСК, трансплантированных в период с 01.01.2023 по 31.12.2024 года. Профилактика РТПХ у 29 пациентов проводилась по схеме посттрансплантационный циклофосфамид на +3+4 дни, такролимус и микофенолата мофетил. У 13 пациентов профилактика РТПХ включала антитимоцитарный глобулин (АТГ), такролимус и микофенолата мофетил, у 9 пациентов – АТГ и циклоспорин А. Первой линией терапии острой РТПХ являлись ГКС. В случае отсутствия ответа на терапию на 14-й день либо прогрессии клинических проявлений к 7 дню терапии, к лечению добавлялось введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и/или ингибиторы янус-киназ (руксолитиниб).

Результаты. Острая РТПХ развилась у 24 (45,3%) пациентов. 11 (45,8%) пациентов успешно ответили на терапию ГКС, стериодрезистентная РТПХ (СР-РТПХ) констатирована у 13 (54,2%) пациентов. В группе СР-РТПХ II степени (n=7) поражение кожи выявлено у 3 пациентов, поражение кишечника и печени – у 2 пациентов, поражение кожи и кишечника – у 2 пациентов.

В группе СР-РТПХ III-IV степени (n=6) изолированное поражение кишечника развилось у 4-х пациентов, поражение кожи и кишечника установлено у 1 пациента, поражение кожи и печени выявлено также у 1 пациента. Пациентам с СР-РТПХ II степени к терапии добавлялось введение аллогенных МСК клеточностью 2 млн/кг веса пациента с периодичностью не реже 1 раза в неделю. Количество введений варьировало от 5 до 14, стабилизация клинических проявлений определялась после второго введения с последующим полным разрешением симптомов у 5 пациентов. 2 пациентам с СР-РТПХ II степени без ответа на терапию МСК после третьего введения был добавлен руксолитиниб с достижением полного ответа на терапию.

Пациенты с СР-РТПХ III-IV степени получали терапию МСК и руксолитинибом в дозировке 10 мг 2 раза в день с последующей коррекцией при необходимости. 3 пациента погибли от СР-РТПХ и причин, связанных с осложнениями терапии. 1 пациент полностью ответил на проводимую терапию, 2 пациента снизили степень с IV до II.

Выводы. Терапия СР-РТПХ представляет собой сложную проблему в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, требует кропотливого подхода в выборе многокомпонентной терапии, систематического наблюдения за пациентами. СР-РТПХ III-IV степени тяжести характеризуется высоким уровнем летальности.

Ключевые слова: острая РТПХ, МСК, руксолитиниб.

P219 Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией, у пациентки с комбинированным иммунодефицитом, мутацией в гене RFXANK

Мария В. Натрусова[1], Евгений А. Бурцев[2], Глеб О. Бронин[3], Михаил А. Масчан[4]

[1, 2] ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; [3, 4] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Натрусова Мария Витальевна, адрес электронной почты: Maryvit14@gmail.com

Введение. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией (ТА-ТМА) – жизнеугрожающее осложнение, развивающееся у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Использование антикомплементной терапии при тяжелых формах ТА-ТМА позволяет купировать проявления у ряда больных, однако при развитии рефрактерности к экулизумабу прогноз для жизни крайне неблагоприятный.

Материалы и методы. Описание случая пациентки с комбинированным иммунодефицитом после трех алло-ТГСК, осложнившийся развитием ТА-ТМА.

Результаты. У девочки от близкородственного брака с возраста 5 месяцев отмечались эпизоды тяжелых рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций, гепатоспленомегалия, панцитопения. По результатам NGS выявлена гомозиготная мутация в гене RFXANK. Установлен диагноз комбинированный иммунодефицит – дефицит молекул II класса главного комплекса гистосовместимости. В возрасте 10 месяцев проведена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора (матери). Ранний период осложнился развитием веноокклюзионной болезни печени: с разрешением на фоне терапии дефибротидом. На +30 сутки химеризм полный донорский, с +60 суток в виду смешанного химеризма проводились инфузии донорских лимфоцитов. В течение 3 лет сохранялся смешанный химеризм без клинических проявлений основного заболевания. В связи с появлением вновь гепатоспленомегалии, агранулоцитоза, развитием инфекционных эпизодов, в том числе аспергиллеза легких и фунгемии Malassezia furfur, по данным химеризма, констатировано отторжение трансплантата. Проведена вторая алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). На +50 сутки констатировано первичное неприживление трансплантата. По жизненным показаниям на +100 сутки проведена третья алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (сестры). На +15 сутки после третей алло-ТГСК констатировано приживление трансплантата, химеризм полный донорский. Приживление осложнилось развитием ТА-ТМА. Первоначально эффект был достигнут при использовании экулизумаба и дефибротида. С +77 суток отмечалась реактивация ТА-ТМА на фоне курса экулизумаба, развитие перикардиального выпота, потребовавшего пункции и дренирования. С +88 суток отмечалась олигурия, с +103 суток – стойкая артериальная гипертензия, нарастание цитопении. Констатирована рефрактерность к экулизумабу. С +112 суток экулизумаб заменен на равулизумаб. Отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания олигурии и гиперкалиемии. После введения равулизумаба № 2 на +126 сутки отмечалось развитие однократного эпизода генерализованных тонико-клонических судорог, однако в динамике отмечалась нормализация показателей остаточного азота, электролитов, нивелирования перикардиального выпота. После введения равулизумаба № 3 на +154 сутки на фоне сопроводительной противомикробной терапии, глюкокортикоидов, антицитокиновых препаратов, трансфузий гепаринизированной плазмы, отмечалось нивелирование олигурии, нормализация показателей общего и биохимического анализов крови, восстановление перфузии сосудов почек, что позволило отказаться от трансфузий компонентов крови и приема антикоагулянтов, продолжить лечение пациентки в амбулаторных условиях.

Выводы. ТА-ТМА отмечается жизнеугрожающим течением, плохим ответом на терапию, в том числе на блокаторы системы комплемента. Нами показан успешный опыт использования равулизумаба у ребенка с редким комбинированным иммунодефицитом для лечения ТА-ТМА на фоне рефрактерности к экулизумабу после трех алло-ТГСК.

Ключевые слова: ТА-ТМА, равулизумаб, алло-ТГСК.

P220 Комбинированная патология микробиоты и эпителия кишечника у пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток

Олег В. Голощапов, Алексей Б. Чухловин, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Голощапов Олег Валерьевич, адрес электронной почты: golocht@yandex.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК) широко применяется в гематоонкологии, включая интенсивную цитостатическую терапию с последующей пересадкой стволовых клеток от аллогенного донора. Алло-ТГСК часто осложняется острой реакцией «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) – иммуноопосредованным повреждением эпителия донорскими иммунными клетками. В клиниках с высокой трансплантационной активностью значительное число пациентов (до 50%) поступают в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) – чаще всего по поводу кишечной ОРТПХ и тяжелых инфекционных осложнения различной локализации. В среднем за год в ОРИТ поступает 190-230 пациентов, из них с кишечной РТПХ 7-12%, которым проводится стандартная иммуносупрессивная и антибиотикотерапия. Частота случаев РТПХ, резистентных к стандартной терапии в ОРИТ, достигает 60%. Целью нашей работы является оценка фекального бактериома у пациентов после ТГСК, а также клинической и биологической эффективности трансплантации донорской фекальной микробиоты (ТФМ) в случаях РТПХ, резистентных к стандартной терапии.

Материалы и методы. За последние 10 лет мы провели ТФМ у 133 пациентов. В качестве основной группы мы исследовали состав кишечной микробиоты у 12 пациентов после ТГСК, а также в 12 случаях тяжелой кишечной РТПХ до и после проведенной ТФМ. В качестве групп сравнения мы обследовали пациентов, получавших плацебо или стандартное лечение РТПХ и антибиотикотерапию по поводу септических осложнений. Бактериальную микробиоту, помимо стандартных бактериологических методов, изучали с помощью секвенирования нового поколения (NGS) полиморфного бактериального гена 16S рРНК в образцах ДНК, выделенных из стула пациентов.

Результаты. В клинических аэробных культурах стула в течение 1-2 мес. после ТГСК выявляли ряд факультативно аэробных бактерий, чаще всего – Klebsiella, Enterococci, E.coli, Pseudomonas. В этих же образцах с помощью NGS 16S рРНК с частотой не менее 1% обнаруживали не менее 30 родов бактерий, из которых большинство относились к анаэробной микробиоте, в основном – Firmicutes (Bacillota) и Bacteroidota. Восстановление популяции Firmicutes проходило медленно, в течение 1 года после ТГСК. В ранние сроки после ТГСК с помощью NGS подтверждена усиленная колонизация кишечника E.coli/Shigella, Klebsiella и Enterococci, что соответствует данным клинико-бактериологического исследования. Отмечена корреляция между экспансией *E. coli/Shigella* и *Klebsiella* spp. и частотой генов антибиотикорезистентности (бета-лактамаз различных видов). В течение 1-2 мес. после ТГСК все изолированные линии *K. pneumoniae* проявляли мультирезистентность к применяемым антибиотикам. Пациентам со стероид-резистентной РТПХ проводилась ТФМ с применением капсульной формы биоматериала. Полный клинический ответ на ТФМ наблюдался у 5 из 12 пациентов с РТПХ. Низкий уровень цитруллина в плазме, известный показатель повреждения кишечника, показал серьезную потерю энтероцитов и сильную корреляцию с относительным содержанием *Klebsiella* в стуле пациентов до и после ТФМ, что позволяет предположить, что повреждение кишечного барьера является предпосылкой для распространения патогенов. Полный клинический ответ на ТФМ у пациентов с РТПХ был связан с повышением уровня цитруллина в плазме. Целевая вирусная панель NGS позволила обнаружить бактериофагов, инфицирующих энтеробактерии. Показаны обратная зависимость между клиническим эффектом ТФМ, относительным содержанием *E.coli* и относительным содержанием *Eganvirus*, что позволяет предположить возможные бактериолитические эффекты *Eganvirus*, снижением распространенности вируса Эгана и снижением содержания клебсиелл в образцах кала.

Выводы. Новые терапевтические подходы, включая ТФМ и терапию пробиотическими штаммами бактерий, должны быть направлены как на восстановление анаэробной микробиоты кишечника, пострадавшей от противоинфекционной терапии, так и на функциональное восстановление слизистой оболочки кишечника, а также иммунных поражений, связанных с РТПХ.

Ключевые слова: ТФМ, РТПХ, бактериофаги, цитруллин.

Конфликт интересов. Исследования по теме гос. задания № 124021600069-3.

P221 Предшествующее применение глюкокортикостероидов как фактор неблагоприятного прогноза при хронической реакции трансплантат против хозяина с поражением легких

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Юлия А. Чабаева, Ольга М. Королева, Ульяна В. Масликова, Мария В. Довыденко, Дарья С. Дубняк, Михаил Ю. Дроков, Юлия В. Борисова, Феруза А. Омарова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Васильева Вера Алексеевна, адрес электронной почты: vasilievava4@mail.ru

Введение. Хроническая реакция трансплантат против хозяина (хрРТПХ) с поражением легких – одно из наиболее тяжелых проявлений хрРТПХ. Мы проанализировали влияние предшествующей терапии глюкокортикостероидами (ГКС) по поводу острой и/или хронической РТПХ на динамику объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) – ключевого функционального показателя ответа на лечение.

Материалы и методы. С января 2010 по декабрь 2020 года у 50 пациентов после алло-ТГСК была диагностирована хрРТПХ с вовлечением легких. Степень тяжести определяли по шкале NIH. У 40 пациентов была выявлена тяжелая форма, у 10 – умеренная. Характеристики больных представлены в Таблице 1.

Результаты. Вероятность достижения общего ответа в течение первого года терапии составила 27%, у 30% отмечалась стабилизация состояния, а у 43% была выявлена прогрессия хрРТПХ легких. Три подгруппы пациентов, ранее получавших системные ГКС по поводу острой и/или хронической РТПХ: с отменой ГКС до развития хрРТПХ легких или без нее. В этих группах ответ на терапию был получен только у 5 больных (21,7%).

Таблица 1. Характеристика больных.

		Умеренная степень (n=10)	Тяжелая (n=40)
Пол	Женский	5 (50%)	22 (55%)
	Мужской	5 (50%)	18 (45%)
Медиана возраста (от-до)		33 (19-59)	36 (19-53)
Диагноз	ОМЛ	6 (60%)	13 (32,5%)
	ОЛЛ	3 (30%)	15 (37,5%)
	МДС/МПЗ	1 (10%)	4 (10%)
	ЛПЗ	-	5 (12,5%)
	ХМЛ	-	3 (7,5%)
Вид алло-ТГСК	Родственная совместимая	2 (20%)	10 (25%)
	Неродственная совместимая	3 (30%)	20 (50%)
	Неродственная частично-совместимая	4 (40%)	7 (17,5%)
	Гаплоидентичная	1 (10%)	3 (7,5%
Источник трансплантата и среднее количество перелитых клеток	СКК	4 (40%); 4,9*10^6/кг CD34+ клеток	25 (62,5%); 5,77*10^6/кг CD34+ клеток
	КМ	6 (60%); 3,01*10^8/кг м.к.ц.	15 (37,5%); 3,23*10^8/кг м.к.ц.
Режим кондиционирования	RIC	6 (60%)	28 (70%)
	MAC	4 (40%)	12 (30%)
Предшествующая острая РТПХ	Да	4 (40%)	23 (57,5%)
	Нет	6 (60%)	17 (42,5%)
Хроническая РТПХ	Только вовлечение легких	2 (20%)	6 (15%)
	Сочетанное поражение	8 (80%)	34 (85%)

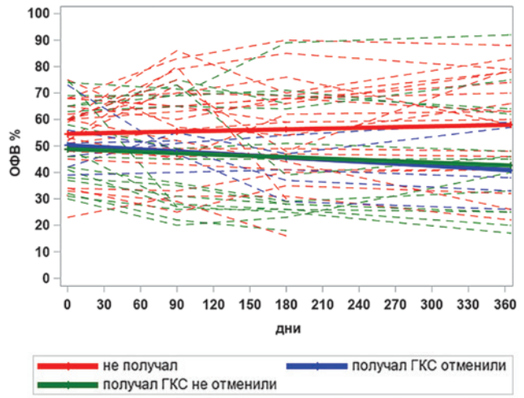


Рисунок 1. Динамики изменения ОФВ1% в течение первого года после констатации хрРТПХ легких, в зависимости от использования и отмены ГКС на этапах предшествующих развитию хрРТПХ легких).

Мы проанализировали подгруппы пациентов, ранее получавшие системные ГКС по поводу острой и/или хронической РТПХ, которые успели или не успели отменить к моменту развития хрРТПХ легких (Таблица 2): в этих группах (n=23) ответ на терапию был получен только у 5 больных (21,1%). Анализ динамики ОФВ1% в этих подгруппах (Рисунок 1) показал следующее.

На Рисунке 1 видно, что у пациентов, ранее получавших ГКС, динамика ОФВ1 в течение первого года была отрицательной по сравнению с теми, кто не получал ГКС на предшествующих этапах (p <0,05).

Выводы. Пациенты, получавшие ГКС до развития хрРТПХ легких, демонстрируют значимо худшую динамику ОФВ – 1% в течение первого года терапии. Это свидетельствует о сниженной эффективности повторного назначения ГКС. Таким пациентам следует рассматривать комбинированную терапию (ГКС + другие иммуносупрессивные препараты) или альтернативные схемы терапии без ГКС, учитывая высокий риск их неблагоприятных побочных эффектов.

Ключевые слова: хроническая РТПХ, поражение легких.

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от использования системных ГКС на предшествующих хрРТПХ легких этапах.

Параметр		Вариант ответа		
		ОО (n=14)	НО, стабилизация (n=17)	НО, прогрессия (n=19)
Использование системных ГКС на предшествующих хрРТПХ легких этапах	Не применяли (n=27)	9 (33,3%)	11 (40,7%)	7 (26%)
	Получал по поводу острой и/или хронической РТПХ и выполнена отмена до развития хрРТПХ с поражением легких (n=6)	2 (33,4%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	Получал по поводу острой и/или хронической РТПХ и не были отмены на момент развития хрРТПХ с поражением легких (n=17)	3 (17,6%)	4 (23,5%)	10 (58,9%)

P222 Успешный опыт терапии трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии. Клинический случай

Василий А. Дедяев, Лилия Г. Горенкова, Михаил Ю. Дроков, Виталий Д. Латышев, Геннадий М. Галстян

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Дедяев Василий Александрович, адрес электронной почты: dedyaev.v-ab@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) получила широкое распространение в терапии ряда гематологических заболеваний. Одновременно с ростом числа выполненных трансплантаций растет и число посттрансплантационных осложнений. Среди неинфекционных осложнений алло-ТГСК выделяют группу осложнений, связанных с повреждением эндотелия, одним из которых является трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА). Факторами риска развития ТА-ТМА являются применение ингибиторов кальциневрина, вирусные инфекции, трансплантация от неродственного или не полностью совместимого донора, РТПХ. В патогенезе ТА-ТМА ведущую роль играет на-

рушение регуляции системы комплемента, что приводит к микроангиопатической гемолитической анемии и повреждению органов-мишеней (ЦНС, почки). Частота ТА-ТМА у взрослых реципиентов составляет 4,3% (по данным исследования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России). Летальность при ТА-ТМА превышает 50% в течение года после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Пациентке О, 36 лет, с диагнозом a/b гепатолиенальная Т-клеточная лимфома после 5 курсов химиотерапии по протоколу ESGAP в феврале 2025 года была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – брата, приживление трансплантата зафиксировано на +15 день. Далее проводилась иммуносупрессивная терапия циклоспорином и микофенолата мофетилом (ММФ). В раннем посттрансплантационном периоде возник ряд инфекционных осложнений: CMV-инфекция, геморрагический цистит, ассоциированный с BKPyV (BK polyomavirus), ортопневмовирусная инфекция верхних дыхательных путей. На +2 месяц алло-ТГСК в гемограмме наблюдались прогрессирующие тромбоцитопения и анемия, в течение нескольких суток отмечено развитие ОПП со снижением СКФ до 26 мл/мин/1,73м^2. При проведении дообследования было выявлено повышение активности ЛДГ до 1046 Е/л, увеличение концентрации свободного билирубина до 31,6 мкмоль/л, шистоцитоз до 7,5%. Были исключены другие причины внутрисосудистого гемолиза: прямая проба Кумбса – отрицательная, активность ADAMTS-13 >124%. На основании клинико-лабораторной картины было констатировано развитие ТА-ТМА с поражением почек. По результатам неврологического осмотра и МРТ ГМ с в/в контрастным усилением, данных за поражение ЦНС получено не было.

Результаты. Непосредственно в день верификации диагноза ТА-ТМА была начата специфическая терапия экулизумабом в дозе 900 мг/нед. Также, с целью предотвращения дальнейшего повреждения эндотелия, была отменена иммуносупрессивная терапия циклоспорином. В качестве профилактики РТПХ была начата терапия руксолитинибом 10 мг/сут. Суммарно было выполнено 2 введения экулизумаба в дозе 900 мг с частотой 1 раз в неделю и 2 введения в дозе 1200 мг с частотой 1 раз в 2 недели. Уже после первого введения экулизумаба был получен органный ответ в виде нормализации СКФ. В дальнейшем отмечался прирост показателей гемограммы, нормализация биохимических показателей (ЛДГ, свободный билирубин), снижение шистоцитоза до 2,4% (сохраняющийся шистоциоз, вероятно, связан с предшествующей диагностической спленэктомией).

Выводы. Сложность диагностики, обусловленная отсутствием общепринятых критериев верификации диагноза ТА-ТМА, и стремительное ухудшение состояния пациента в отсутствии специфической терапии диктуют проявление повышенной настороженности в отношении развития ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК. Своевременная диагностика и безотлагательное начало терапии ТА-ТМА повышают шансы на успешную борьбу с данным осложнением, а также снижают риски тяжелого поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: алло-ТГСК, ТА-ТМА.

P223 Клиническое применение экстракорпорального фотофереза на базе новой технологической платформы в терапии реакции «трансплантат против хозяина» у 15 детей после аллогенной ТГСК: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024–2025 годах

Ирина Ю. Трушкова[1], Мария Д. Малова[2], Нара Г. Степанян[3], Ирина О. Костарева[4], Рамиль Р. Фатхуллин[5], Теймур Зейнал оглы Алиев[6], Елена Б. Мачнева[7], Дарья С. Смирнова[8], Вероника С. Ермакова[9], Юрий В. Лозован[10], Татьяна И. Потемкина[11], Наталья А. Бурлака[12], Карина А. Сергеенко[13], Наталья А. Батманова[14], Тимур Т. Валиев[15], Кирилл И. Киргизов[16], Светлана Р. Варфоломеева[17]

[1-6. 8-17.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [7.] ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Трушкова Ирина Юрьевна, адрес электронной почты: irina_irina98@bk.ru

Введение. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из тяжелых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В настоящее время лечение тяжелой стероид-резистентной РТПХ остается нерешенной проблемой. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) представляет собой перспективный метод терапии РТПХ. Внедрение новых платформ ЭКФ актуально для нашей страны.

Материалы и методы. В 2024-2025 годах в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на введенной в строй новой технологической платформе ЭКФ «ЛюмиЛайт» пролечено 15 детей с различными вариантами РТПХ. Пациентам проводился аферез мононуклеаров, облучение ультрафиолетом в присутствии 8-метоксипсоралена и повторное введение клеток пациенту. Виды алло-ТГСК: неродственный совместимый донор (n=8), гаплоидентичный донор (n=5), родственный совместимый донор (n=2). Показания: острая стероидрезистентная РТПХ (печень и кожа) – 2 пациента. У 13 детей показанием явилось течение хронической стероидрезистентной РТПХ: с вовлечением нескольких органов (кожа, кишка, печень, суставы, легкие) – у 11 пациентов, только кожа – 1 пациент, только суставы – 1 пациент. У всех пациентов с острой и хронической РТПХ терапия была комбинированной совместно с медикаментозным лечением: руксолитиниб (n=12), белумосудил (n=3), сиролимус (n=2), иные агенты, в том числе мезенхимальные стромальные клетки (n=5). Медианный показатель числа сеансов составил 19 (10-70).

Результаты. Серьезных побочных явлений на процедуре сбора продукта и после трансфузии не отмечено. Клиническая эффективность: у 10 пациентов ответ расценивался как хороший, у 3 – как частичный, два пациента были переведены на другую терапию.

Выводы. ЭКФ на новой технологической платформе является эффективным и безопасным методом терапии острой и хронической РТПХ у детей. Его применение может существенно улучшить исходы лечения и качество жизни пациентов после аллогенной ТГСК.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, аллогенная трансплантация.

P224 Трансплантация фекальной микробиоты у пациентов с кишечной формой РТПХ

Елена Ю. Дзюра

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Дзюра Елена Юрьевна, адрес электронной почты: oleglena19@mail.ru

Введение. Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) – опасное для жизни осложнение трансплантации гемопоэтических клеток. При РТПХ иммунные клетки донора атакуют ткани реципиента, преимущественно желудочно-кишечный тракт, печень и кожу. Несмотря на профилактическую иммуносупрессию, РТПХ страдают до половины пациентов, что значительно ухудшает их состояние и может привести к смерти. По сравнению с периодом до ТГСК качественный и количественный состав микробиоты значительно меняется. Резко снижается количество активно метаболизирующих, анаэробных бактерий, а количество бактерий, которые вызывают воспаление, увеличивается, появляется выраженный дисбаланс кишечного биоценоза. Нарушение состава кишечной микробиоты повышает вероятность развития и тяжесть кишечной формы РТПХ, из-за чего появилась идея использовать для его профилактики пересадку донорского кала. В данной работе показана безопасность и потенциальная эффективность трансплантации кала, а также изложена информация о процессе поиска донора, подготовке и пересадке донорской микробиоты.

Материалы и методы. ТФМ проводили пациентам, находившимся на лечении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии г. Минска. В качестве реципиентов выступили 3 пациента: 1) пациент с острой кишечной формой РТПХ; 2) пациентка-носитель полирезистентной внутрибольничной микробиоты; 3) пациент с острой кишечной РТПХ, перешедшей в хроническую форму. В качестве донора биологического материала для ТМФ из общего числа потенциальных доноров (n=31), был выбран мужчина 26 лет, не являющийся родственником реципиентов.

Результаты. В случае реципиента 1 отмечена временная положительная динамика состава кишечной микробиоты и функционирования ЖКТ. У реципиента 2 наблюдалось заселение кишечника микробиотой донора со стабилизацией состава кишечного микробоценоза, а также снижение количества полирезистентных патогенных микроорганизмов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений. У реципиента 3 в последний день приема капсул с фекальным материалом сократилось количество дефекаций, стул стал более оформленным. Однако через две недели лечащие врачи отметили ухудшение функционального состояния ЖКТ пациента, несмотря на частичное сохранение донорских таксонов в составе микробиоты.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ТФМ может рассматриваться как эффективный способ коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у пациентов, готовящихся к алло-ТГСК, в особенности у носителей мультирезистентной флоры, у пациентов после алло-ТГСК, в том числе с РТПХ кишечника.

Ключевые слова: РТПХ, фекальная микробиота.

Инфекционные осложнения и мультидисциплинарная команда

P225 Использование международного нормализованного отношения в качестве показателя коагуляционных расстройств при сепсисе у больных гемобластозами с тромбоцитопенией

Алексей В. Лянгузов, Ольга Ю. Сергунина, Сергей В. Игнатьев

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Лянгузов Алексей Владимирович, адрес электронной почты: dedalex@bk.ru

Введение. В настоящее время для диагностики сепсиса в рамках консенсуса «Сепсис 3» используется шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Гемокоагуляционные нарушения в этой шкале оцениваются по снижению количества тромбоцитов. Тромбоцитопения у больных гемобластозами нередко предшествует развитию инфекционных осложнений и системного воспаления, что усложняет адекватную диагностику сепсиса. Известно, что увеличение международного нормализованного отношения (МНО) является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов в критических состояниях различного генеза, в том числе при инфекционных осложнениях и сепсисе. Использование данного параметра в качестве альтернативы подсчету количества тромбоцитов может улучшить результаты диагностики сепсиса у гематологических больных с предшествующей тромбоцитопенией. Цель работы – оценить роль МНО как показателя гемокоагуляционных расстройств при сепсисе у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских карт 279 пациентов с заболеваниями системы крови, поступившими в отделение анестезиологии и реанимации с инфекционными осложнениями/сепсисом. Оценивали клинические и лабораторные данные больных, необходимые для расчета баллов по шкале SOFA, а также их значимость в прогнозировании летального исхода. Изучали предиктивную роль показателей коагулограммы при сепсисе для поиска наиболее подходящей альтернативы количеству тромбоцитов.

Результаты. Сепсис по критериям «Сепсис 3» установлен у 256 (91,7%) из 279 пациентов, летальность составила 34,7%. Тромбоцитопения менее 150*10^9/л выявлена в 236 (84,5%) случаях. У 58 (23,0%) больных сепсиса установлен на основании наличия инфекционного осложнения и тромбоцитопении менее 100*10^9/л (2 и более баллов по шкале SOFA). При сравнительном анализе общей выживаемости этих больных с выживаемостью пациентов, имевших комплексные нарушения гомеостаза по шкале SOFA, выявлены значимые различия (Logrank $\chi 2$ =12,8; p=0,0003). Установлено, что количество тромбоцитов не является предиктором неблагоприятного исхода (ОР 0,996, 95%ДИ 0,992-1,0001, p=0,058) в исследованной когорте. При многофакторном анализе определено, что наиболее значимым предиктором летальности, связанным с гемокоагуляционными нарушениями при сепсисе у гематологических пациентов, является МНО (ОР 2,14, 95% ДИ 1,168-3,921, p =0,014).

Выводы. Увеличение МНО у гематологических больных с предшествующей тромбоцитопенией независимо ассоциировано с повышением риска летального исхода и может использоваться в качестве показателя коагуляционных расстройств шкалы SOFA при диагностике сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, SOFA, тромбоцитопения, МНО.

J226 Анальгезия при остром остеодеструктивном синдроме у пациентов с множественной миеломой в ОРИТ

Шохрух Бахтиёр угли Мамадиев, Босит Азим угли Гайратов, Махмудхужа М. Ахмадхужаев, Иброхим Абдумалик угли Абдувохидов

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Мамадиев Шохрух Бахтиёр угли, адрес электронной почты: shohrux.mamadiyev@gmail.com

Введение. Острый остеодеструктивный синдром (ООДС) является частым и крайне болезненным осложнением множественной миеломы, требующим своевременного и адекватного обезболивания. Несмотря на широкое применение анальгетиков, остаются вопросы об их эффективности в условиях интенсивной терапии. Комбинированная анальгезия (ненаркотические + наркотические препараты) теоретически способна усилить эффект и снизить дозировку каждого компонента, минимизируя побочные эффекты.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с подтвержденной множественной миеломой и выраженным болевым синдромом костного генеза, поступивших в ОРИТ. Средний возраст – 52 года (женщин – 30, мужчин – 20). Пациенты распределены на 3 группы: Группа А (n=15): монотерапия ненаркотическими анальгетиками (анальгин, дексалгин, кетонал); Группа В (n=15): монотерапия наркотическими анальгетиками (трамадол, промедол, морфин, фентанил); Группа С (n=20): комбинированная терапия (кетонал + трамадол, дексалгин + фентанил и др.). Оценка проводилась по шкале VAS (визуально-аналоговая шкала) через 30 мин, 2 ч и 6 ч. Учитывались побочные эффекты, потребность в повторных дозах и общее состояние.

Результаты.

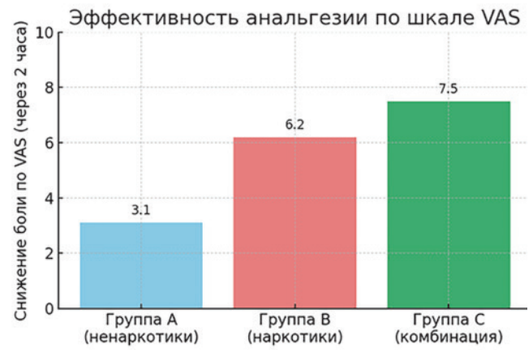


Рисунок 1. Снижение болевого синдрома по шкале VAS через 2 часа после введения анальгетиков.

Таблица 1. Сравнительная таблица эффективности анальгезии по группам:

Показатель	Группа А (ненаркотики)	Группа В (наркотики)	Группа С (комбинированная)	Лучший показатель	Комментарии
Снижение боли (VAS)	3.1	6.2	7.5	Группа С	Максимальное снижение боли
Повторное введение (%)	67%	26%	10%	Группа С	Минимальная потребность
Побочные эффекты	33%	44%	20%	Группа С	Менее выражены
Время наступления эффекта	45–60 мин	20–30 мин	10–20 мин	Группа С	Быстрый ответ
Длительность эффекта	2.5 ч	4.5 ч	6 ч	Группа С	Наиболее продолжительный эффект

Выводы

1. Комбинированная анальгезия показала наивысшую эффективность при наименьшей частоте повторного введения. 2. Наиболее эффективным препаратом в монорежиме оказался фентанил, в комбинации — дексалгин + фентанил. 3. Побочные эффекты при комбинациях наблюдались реже и были менее выраженными, особенно при уменьшении дозировок компонентов. 4. Комбинация опиоидных и ненаркотических анальгетиков должна стать стандартной тактикой при выраженном болевом синдроме у пациентов с множественной миеломой в условиях ОРИТ.

Ключевые слова: миелома, остеодеструкция, анальгезия, фентанил.

J227 Особенности течения и профилактики ИВЛ-ассоциированной пневмонии (ВАП) у пациентов с гематологическими заболеваниями в ОРИТ

Босит Азим угли Гайратов

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Гайратов Босит Азим угли, адрес электронной почты: gayratov.bosit@mail.ru

Введение. (ВАП)-(Вентилятор-ассоциированная пневмония) – это нозокомиальная (внутрибольничная) пневмония, развивающаяся у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 48 часов.

Материалы и методы.
Критерии диагностики (по международным рекомендациям)

- Клинические:
  - Лихорадка >38 °C или гипотермия <36 °C.
  - Гнойная мокрота/трахеальный аспират.
  - Лейкоцитоз >12×10⁹/л или лейкопения <4×10⁹/л.
  - Ухудшение оксигенации (↓PaO_2/FiO_2).
- Рентгенологические:
  - Новые/прогрессирующие инфильтраты на рентгене/КТ грудной клетки.
- Микробиологические:
  - Положительный посев из БАЛ (≥10⁴ КОЕ/мл) или трахеального аспирата (≥10⁶ КОЕ/мл).

Результаты

1. Эпидемиология и демография
- Выборка: 242 пациента, из них 35% (n=85) на ИВЛ.
- Гендерное распределение: 58% женщины (n=49), 42% мужчины (n=36).
- Медиана возраста: 53 года.
- Нозологии: ОМЛ/ОПЛ (47%, n=40), ХМПЗ (24%, n=20), АА/МДС (14%, n=12), ОЛЛ (12%, n=10), ХЛЛ (3%, n=3).

2. Летальность
- Общая летальность на ИВЛ: 40% (n=34).
- Летальность от ВАП: 25% (n=21), что составляет 62% всех смертей в группе ИВЛ.
- Группа максимального риска: ОМЛ/ОПЛ (OR=2.92, 95% ДИ 1.03–8.31, p=0.04).

3. Факторы риска
- Иммуносупрессия: нейтропения, химиотерапия, ТКМ, кортикостероиды.
- Резистентная флора: *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL+ *Klebsiella*, MRSA, *Candida spp*., ЦМВ.
- Длительность ИВЛ:
  - У умерших: 9.2 ± 3.1 дня vs. у выживших: 5.8 ± 2.4 дня (p <0.001).
  - Каждый день ИВЛ ↑ риск смерти на 10–15% (aOR=1.12, 95% ДИ 1.04–1.21).
- Возраст: тенденция к ↑ летальности у пациентов >53 лет (28.6% vs. 20.9%, p=0.40).

4. Диагностические сложности
- Атипичная клиника: отсутствие лихорадки/лейкоцитоза, гипоксемия как ключевой симптом.
- Ложные результаты: колонизация *vs.* инфекция.
- Необходимость инвазивных методов: БАЛ с количественным посевом, ПЦР на грибы/вирусы.

5. Профилактика и терапия
- Профилактика:
  - Строгий инфекционный контроль (стерильность, гигиена рук).
  - Селективная деконтаминация ЖКТ у нейтропенических пациентов.
  - Ранняя экстубация (протоколы Spontaneous Breathing Trial).
- Эмпирическая терапия:
  - Антисинегнойные β-лактамы + аминогликозиды/фторхинолоны.
  - Ванкомицин/линезолид при подозрении на MRSA.
  - Эхинокандины при риске инвазивного кандидоза.

6. Сравнение с литературой

Параметр	Наши данные	Литература
Частота ВАП на ИВЛ	35%	30–50%
Летальность от ВАП	25%	20–40%
Вклад ВАП в смертность	62%	30–40%

Выводы.

1. ВАП у гематологических пациентов характеризуется высокой летальностью (25%), особенно при ОМЛ/ОПЛ.

2. Ключевые факторы риска: нейтропения, длительность ИВЛ, резистентная флора.

3. Требуется ранняя агрессивная диагностика (БАЛ, ПЦР) и персонализированная антимикробная терапия.

4. Профилактика должна быть ориентирована на пациентов с ОМЛ/ОПЛ и нейтропенией.

Рекомендации: Внедрение протоколов ранней экстубации и targeted antifungal prophylaxis у высокорисковой группы.

Ключевые слова: ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония.

O228 MALDI-TOF MS как инструмент раскрытия истинного разнообразия грибковых инфекций: статистически значимое улучшение диагностики у иммунокомпрометированных пациентов

Валентин Д. Заграничнов[1], Анна А. Спиридонова[2], Ольга Н. Пинегина[3], Марина О. Попова[4], Юлия А. Рогачева[5], Александр А. Синяев[6], Илья Ю. Николаев[7], Полина К. Хорошева[8], Юлия А. Роднева[9], Сергей Н. Бондаренко[10], Татьяна А. Быкова[1], Людмила С. Зубаровская[12], Александр Д. Кулагин[13], Полина А. Тихомирова[14], Алиса Г. Волкова[15], Асем Б. Каргабаева[16]

[1, 2] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [4-16] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Заграничнов Валентин Дмитриевич, адрес электронной почты: valentin.zagranichnov@yandex.ru

Введение. Инвазивные микозы (ИМ) – значимая угроза для иммунокомпрометированных пациентов. Хотя традиционные методы (культивирование, микроскопия, гистопатология) остаются «золотым стандартом», они ограничены в чувствительности и точности видовой идентификации. MALDI-TOF масс-спектрометрия предлагает высокоточную альтернативу, улучшающую картирование реального разнообразия грибковых патогенов.

Материалы и методы. Этот ретроспективный сравнительный анализ включал все изоляты (N=216) возбудителей ИМ, разделенных на две когорты: период до внедрения технологии масс-спектрометрии MALDI-TOF (2012-2021 годы, N_Before = 115) и период после внедрения технологии масс-спектрометрии MALDI-TOF (2021 – настоящее время, N_After = 101). Образцы патогенов получены от пациентов НИИ им. Р.М. Горбачевой с вероятной/доказанной ИМ, согласно критериям EORTC/MSG 2008 и 2020 года. Были рассчитаны индексы альфа-разнообразия: видовое богатство (S), индекс Шеннона (H), индекс Симпсона (D) и индекс Чао1 (Chao1). Для оценки значимости различий использован бутстреп (10000 репликаций) и t-тест Уэлча на бутстреп-распределениях. Бета-разнообразие оценено с помощью индекса Сёренсена, метрики Брея-Кертиса при использовании PERMANOVA (пермутационный многомерный дисперсионный анализ) и визуализировано методом NMDS (неметрическое многомерное шкалирование). Разложение бета-разнообразия проведено по Baselga. Учтена разница в размерах выборок (N_After <N_ Before): для честного сравнения богатства (S) выполнена рейрфакция большей выборки («до») до размера меньшей («после»). Анализ выполнен с использованием языка программирования R (v.4.4.2) с пакетами vegan, iNEXT, betapart.

Результаты: Внедрение MALDI-TOF привело к достоверному увеличению выявляемого альфа-разнообразия возбудителей микозов и существенному изменению их видового состава (бета-разнообразие). Наблюдаемое видовое богатство (S) увеличилось с 26 (Before) до 31 (After). После рарификации выборки N_Before до размера N_After ожидаемое богатство «до» (S_Rare_Before) составило 24.5, что значительно ниже наблюдаемого S_After = 31 (p <0.001). Индекс Шеннона (H) значимо увеличился с 2.655 (Before) до 2.959 (After). Бутстреп-анализ подтвердил достоверность различия: средняя разница (After – Before) = 0.256, 95% ДИ [0.247, 0.265], p < 0.001. Индекс Чао1 (Chao1) снизился с 48.0 (Before) до 46.2 (After), демонстрируя уменьшение доли редких, потенциально артефактных идентификаций после внедрения MALDI-TOF. Индекс Симпсона (D) увеличился с 0.896 до 0.920, что свидетельствует о снижении доминирования отдельных видов и повышении равномерности сообщества. При анализе бета-разнообразия индекс непохожести Сёренсена между периодами Before и After составил 0.4386, что отражает высокую степень различий (43,9% непохожести сообществ). Анализ PERMANOVA продемонстрировал статистически значимые различия в видовом составе между группами Before и After (R^2 = 59%, F = 284.9, *p* = 0.001; метрика Брея-Кёртиса). Разложение бета-разнообразия выявило, что различия в основном обусловлены заменой видов (Turnover = 0.3846; 87.6%), что свидетельствует о коррекции идентификации и повышении диагностической точности при определении вида возбудителя. Визуализация нелинейного многомерного шкалирования (NMDS) на основе расстояния Брея-Кёртиса выявила *статистически значимое разделение* (PERMANOVA: R^2 = 0.59, p = 0.001) грибных сообществ между периодами до и после внедрения MALDI-TOF (Рисунок 1). Низкое значение стресса (0.052) подтверждает высокую точность двумерного представления данных. Метод iNEXT с коррекцией на неполноту выборки также подтвердил значительное улучшение диагностических возможностей при использовании MALDI-TOF (Рисунок 2).

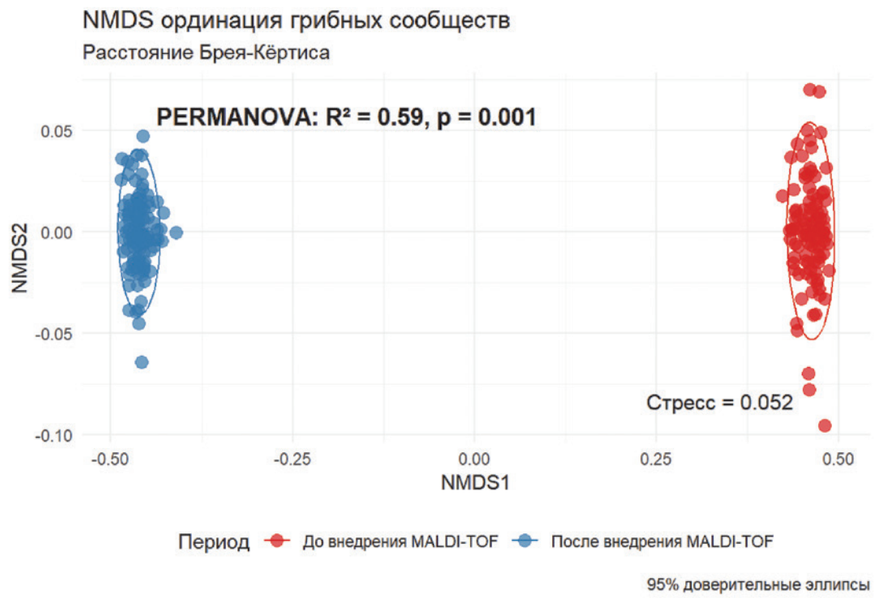


Рисунок 1. **Расширение спектра патогенов после внедрения MALDI-TOF по данным NMDS-анализа.**

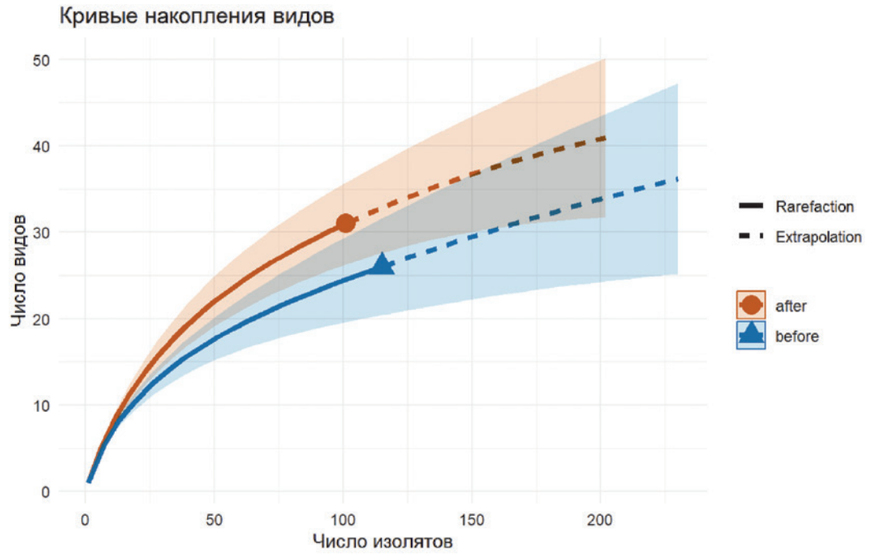


Рисунок 2. **Кривые интерполяции и экстраполяции видового богатства патогенных грибов до и после внедрения MALDI-TOF.**

Выводы. MALDI-TOF MS достоверно увеличивает детекцию патогенов (увеличение альфа-разнообразия) и изменяет структуру сообществ (изменение бета-разнообразия), обеспечивая более полную картину реального разнообразия. Снижение Chao1 при росте выявляемости на меньшей выборке подтверждает: технология не только расширяет обнаруживаемость, но и повышает достоверность идентификации за счет минимизации артефактов.

Ключевые слова: MALDI-TOF, PERMANOVA, разнообразие, микозы.

Таблица 1. **Список возбудителей, выделенных и идентифицированных до и после появления MALDI-TOF.**

До MALDI-TOF		После MALDI-TOF	
Род и вид	**Биоматериал, из которого выделен изолят/количество изолятов**	**Род и вид**	**Биоматериал, из которого выделен изолят/количество изолятов**
Candida albicans	ЦВК/5	*Candida albicans*	ЦВК/9
Candida auris	ЦВК/1	*Pichia kudriavzevii*	Кровь (ЦВК)/5
Pichia kudriavzevii	ЦВК/5	*Candida parapsilosis*	Кровь (ЦВК)/18, катетер/2
Candida dublinensis	ЦВК/1	*Trichosporon asahii*	БАЛ/1, Кровь (ЦВК)/1
Candida parapsilosis	ЦВК/18, биоптат/1	*Candida guillermondi*	Кровь (ЦВК)/2
Candida utilis	ЦВК/1	*Candida kefyr*	Кровь (ЦВК)/3
Trichosporon asahii	ЦВК/3, биоптат легких/1	*Candida pararugosa*	Кровь (ЦВК)/1
Candida guillermondi	ЦВК/3	*Saprochaete capitata*	Кровь (ЦВК)/2
Candida kefyr	ЦВК/1	*Nakaseomyces glabratus*	Кровь (ЦВК)/3
Aspergillus fumigatus	БАЛ/20	*Candida tropicalis*	Кровь (ЦВК)/3, биоптат/1
Aspergillus niger	БАЛ/18, назальный смыв/2	*Candida lusitaniae*	Кровь (ЦВК)/4
Aspergillus flavus	БАЛ/8, биоптат придаточных пазух носа/1	*Candida incospicua*	Кровь (ЦВК)/1
Aspergillus nidulans	БАЛ/5	*Magnusiomyces capitatus*	Кровь (ЦВК)/1
Aspergillus ochraceus	БАЛ/2	*Cryptococcus uniguttulatus*	БАЛ/1
Aspergillus terreus	БАЛ/3	*Aspergillus fumigatus*	БАЛ/12
Aspergillus versicolor	БАЛ/1	*Aspergillus niger*	БАЛ/3, биоптат/1, пунктат пазух носа/1, назальный смыв/1
Lichtheimia ramosa	БАЛ/1	*Aspergillus flavus*	БАЛ/1
Paecilomyces variotii	БАЛ/3	*Aspergillus terreus*	БАЛ/1
Rhizomucor pusillus	БАЛ/1, биоптат легких/1	*Lichtheimia corymbifera*	БАЛ/2
Rhizopus arrhizus	Биоптат легких/1, БАЛ/3	*Lichtheimia ramosa*	БАЛ/1
Rhizopus microsporus	БАЛ/1	*Paecilomyces variotii*	БАЛ/3
Scedosporium apiospermum	БАЛ/1	*Penicillium glabrum*	БАЛ/4
Fusarium solani	БАЛ/1, биоптат/1	*Rhizomucor pusillus*	БАЛ/2
Trichoderma longibrachiatum	БАЛ/1	*Rasamsonia argillacea*	БАЛ/1
Trichoderma viride	БАЛ/1	*Rhizopus arrhizus*	БАЛ/4
		Rhizopus microsporus	БАЛ/1
		Scedosporium apiospermum	Пунктат/1
		Fusarium proliferatum	БАЛ/1
		Cladosporium oxysporum	БАЛ/1
		Cladosporium cladosporioides	БАЛ/1
		Chaetomium globosum	БАЛ/1
N = 115		**N = 101**	

O229 Частота и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с острой РТПХ после профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфамида

Александр А. Синяев, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Синяев Александр Альбертович, адрес электронной почты: drsiniaev@yandex.ru

Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) остается значительным осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), а инфекционные осложнения (ИО) вносят свой вклад в снижение выживаемости. Частота и факторы риска ИО у пациентов с оРТПХ после профилактики, основанной на посттрансплантационном циклофосфамиде (ПТЦф), остаются неясными.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало 144 взрослых пациента с острой РТПХ II-IV степени после первой алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе ПТЦф в период с 2014 по 2024 годы (Таблица 1).

Анализ инфекционных осложнений проводился с момента начала РТПХ до 100-го дня. Медиана времени наблюдения составила 616 дней (43-3067).

Результаты. 100-дневная кумулятивная частота (КЧ) первого эпизода бактериальной инфекции (БИ) составила 46,5% (95% ДИ 38,2-54,4). Наиболее частыми локализациями были пневмония и инфекции кровотока (ИК) с 21 (31,3%) и 9 (13,4%) случаями соответственно. Основными патогенами были грамотрицательные (ГО) бактерии – 35 случаев (52,2%), особенно *Klebsiella pneumoniae* (23 случая, 34,3%). Медиана времени начала первого эпизода БИ составила 30 дней (0-98).

100-дневная КЧ ГО ИК составила 14,6% (95% ДИ 9,4–20,9%), преимущественно вызванных *Klebsiella pneumoniae* (11 случаев, 52,4%) и *Pseudomonas aeruginosa* (6 случаев, 28,6%). У большинства пациентов развился сепсис (19 случаев, 90,5%). Медиана времени начала составила 34 дня (5-95). КЧ второго эпизода БИ составила 40,5% (95% ДИ 29,0–51,8%), медиана времени начала – 56 дней (1-99).

100-дневная КЧ инфекции ЦМВ-инфекции составила 58,3% (95% ДИ 49,9-65,9%). Наиболее частыми локализациями были кровь/костный мозг – 68 случаев (80,9%) и поражение ЖКТ – 13 случаев (15,5%). Медиана времени начала ЦМВ-инфекции составила 20,5 дней (0-85). 100-дневная КЧ инфекции ВГЧ-6 составила 36,8% (95% ДИ 29,0-44,7%), с преобладающим поражением ЖКТ – 36 случаев (67,9%). Медиана времени начала инфекции HHV-6 составила 10 дней (0-93).

100-дневная КЧ инвазивных микозов (ИМ) составила 18,1% (95% ДИ 12,3-24,8%), с поражением легких в 22 случаях (81,5%), в основном вызванных *Aspergillus spp*. (21 случай, 77,8%). Медиана времени начала ИМ составила 35 дней (1-95).

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Исследуемая группа (n=144) N (%)
Возраст, медиана	38 лет (18-75)
Пол	
Мужчины	72 (50%)
Женщины	72 (50%)
Диагноз	
ОМЛ	64 (44.5%)
ОЛЛ	26 (18.1%)
нХЛ	14 (9.7%)
ХМЛ	12 (8.3%)
ЛХ	11 (7.6%)
МДС	8 (5.6%)
МФ	5 (3.5%)
АА	3 (2.0%)
ММ	1 (0.7%)
Показания к ТГСК	
Стандарт	110 (76.4%)
Терапия «спасения»	34 (23.6%)
Донор	
MUD	48 (33.3%)
MMUD	44 (30.6%)
Haplo	33 (22.9%)
MRD	19 (13.2%)
Источник клеток	
ПСКК	111 (77.1%)
КМ	33 (22.9%)
Режим кондиционирования	
RIC	128 (88.9%)
MAC	16 (11.1%)
Острая РТПХ степень (MAGIC)	
II	66 (45.8%)
III	45 (31.3%)
IV	33 (22.9%)

Многофакторный анализ показал, что III–IV степень оРТПХ (P=0025), поражение ЖКТ (P=.041) и колонизация ГО бактериями, устойчивыми к карбапенемам, до начала РТПХ (P=046) ассоциировались с более высокой частотой БИ. Проведение алло-ТГСК в качестве терапии спасения было значимым фактором риска развития ЦМВ-инфекции (P=025) и ИМ (P <.001).

Выводы. Частота ИО варьировалась от 18,1% до 58,3% и зависела от этиологии инфекции. Ключевыми факторами риска являлись тяжелая оРТПХ с поражением ЖКТ, колонизация ГО бактериями, устойчивыми к карбапенемам, проведение алло-ТГСК в качестве терапии «спасения».

Ключевые слова: алло-ТГСК, РТПХ, инфекционные осложнения.

O230 Марибавир для лечения рефрактерной/возвратной цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенной ТГСК

Александр А. Синяев, Олеся С. Юдинцева, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Синяев Александр Альбертович, адрес электронной почты: drsiniaev@yandex.ru

Введение. В настоящее время практически отсутствуют реальные данные по применению марибавира у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включены 51 пациент, в том числе взрослые (42/51, 82.4%) и дети (9/51, 17.6%) после алло-ТГСК с рефрактерной (42/51, 82.4%) или возвратной (9/51, 17.6%) цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Анализ мутаций устойчивости ЦМВ к противовирусным препаратам не проводился. Медиана времени от 1-й алло-ТГСК до развития ЦМВ-инфекции составила 36 дней (9-342), при этом терапией первой линии в 44 случаях (86.3%) был выбран ганцикловир. Превентивная терапия проводилась в 46 случаях (90.2%), терапия ЦМВ-пневмонии – 3 случая (5.8%) и ЦМВ-колита – 2 случая (4%). Марибавир применялся в качестве терапии второй линии у 38 пациентов (74.5%) и в качестве последующей линии – у 13 (25.5%).

Результаты. Медиана времени от момента развития ЦМВ-инфекции до назначения марибавира составила 18 дней (9-486). Медиана продолжительности терапии марибавиром – 26 дней (2-161). Медиана уровня ДНКемии на старте терапии составила 5370 МЕ/мл (300-4156259) и 1760 копий/мл (72-559000). Достижение ответа на терапию марибавиром зафиксировано в 39 случаях (76.5%). Медиана времени до достижения клиренса после начала терапии марибавиром составила 15 дней (диапазон 1-84). Сохранение достигнутого ответа на 8 неделю от начала терапии зафиксировано в 30 случаях (58.8%), 3 пациента умерли (5.9%) и у 1-го (1.9%) потеря наблюдения до достижения отметки в 8 недель. Сохранили клиренс ЦМВ через 16 недель после старта терапии 13 пациентов (25.5%), 10 пациентов умерли (19.6%) и у 12 (23.5%) потеря наблюдения до достижения отметки в 16 недель. Частота повторных эпизодов ЦМВ инфекции после окончания

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Исследуемая группа (n=51) N (%)
Возраст, медиана	40 (0.2-66)
Пол	
Мужской	29 (56.8%)
Женский	22 (43.2%)
Показания к алло-ТГСК	
Стандарт	39 (76.5%)
Терапия «спасения»	12 (23.5%)
Донор	
Haplo	21 (41.2%)
MMUD	15 (29.4%)
MUD	8 (15.7%)
MRD	7 (13.7%)
Источник ГСК	
ПСКК	43 (84.3%)
КМ	8 (15.7%)
Режим кондиционирования	
RIC	26 (51.0%)
MAC	25 (49.0%)
Профилактика РТПХ посттрансплантационным циклофосфамидом	49 (96.0%)
Повторная алло-ТГСК	7 (15.7%)
BOOST	2 (3.9%)
Уровень ДНК ЦМВ на начало 1-й линии терапии	
МЕ/мл	3520 (100-4656000)
Копий/мл	5780 (500-7760000)
Длительность терапии первой линии, медиана	13.5 дней (2-60)

терапии марибавиром – 18 случаев (35.3%). Были зарегистрированы нежелательные явления 3-4 степени тяжести через 4 недели терапии марибавиром, такие как нейтропения, лейкопения и анемия в 16 случаях (31.4%) каждый, тромбоцитопения – 28 случаев (54.9%) и ОПП с гиперкалиемией в 1 случае (1.9%). Однако их связь с приемом марибавира не подтверждена. Медиана наблюдения с момента начала терапии марибавиром составила 147 дней (2-1165). Шестимесячная общая выживаемость от момента начала терапии марибавиром составила 72.5% (95% ДИ 57.2-83.2), а общая 6-месячная выживаемость без неудач – 44.5% (95% ДИ 29.5-58.4).

На фоне терапии марибавиром также отмечена реактивация других герпесвирусов: вируса герпеса человека 6 типа – в 32 случаях (62.7%), вируса Эпштейна-Барр – в 12 (23.5%), вирусов простого герпеса 1 и 2 типа – в 10 (19.6%), а также 2 случая (3,9%) опоясывающего лишая.

Выводы. Терапия марибавиром продемонстрировала эффективность в терапии рефрактерной и возвратной ЦМВ-инфекции, сопоставимую с результатами клинических исследований. Однако сохранение ответа и контроль повторных ЦМВ-инфекций остаются сложной задачей. Важное значение имеет тщательный мониторинг и коррекция реактивации других герпесвирусов на фоне терапии марибавиром.

Ключевые слова: алло-ТГСК, цитомегаловирусная инфекция, марибавир.

Конфликт интересов. Марибавир был получен через программу расширенного доступа.

Takeda Pharmaceuticals Co., Ltd.

O231 Инфекционные осложнения CD19 CAR-T клеточной терапии у детей

Ольга О. Молостова, Ларса Н. Шелихова, Дмитрий Е. Першин, Виктория А. Ведмедская, Алексей С. Казаченок, Яков О. Музалевский, Елена Е. Курникова, Игорь Г. Хамин, Юлия Г. Абугова, Римма Д. Хисматуллина, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Молостова Ольга Олеговна, адрес электронной почты: olga.molostova@gmail.com

Введение. Большинство публикаций об осложнениях, связанных с терапией CAR-T лимфоцитами, касаются специфических проблем – синдрома выброса цитокинов (СВЦ) и нейротоксичности (НТ), однако развитие нейтропении, длительной В-клеточной аплазии и гипогаммаглобулинемии делают не менее актуальным вопрос о частоте и структуре инфекционных осложнений после терапии. Основная часть данных известна из систематических обзоров, сочетающих информацию об осложнениях в разных возрастных группах при использовании CAR-T, направленных на различные таргетные антигены, при этом данные об инфекционных осложнениях у детей, получающих терапию CD19 CAR-T лимфоцитами, ограничены.

Материалы и методы. Проведено наблюдение за 57-ю педиатрическими пациентами с рецидивами и рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ, которые получили терапию аутологичными CD19 CAR-T лимфоцитами в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Для производства CAR-T лимфоцитов использовался лентивирусный вектор с кодирующей последовательностью ко-стимулирующего домена 41-BB (Lentigen, Miltenyi Biotec). Все пациенты получали однократное введение тоцилизумаба 8 мг/кг перед введением CAR-T лимфоцитов в качестве профилактики СВЦ. В первой части исследования 33 пациента получили лимфодеплецию (ЛД), содержащую циклофосфамид 750 мг/м^2 и флударабин 120 мг/м^2, во второй части исследования (n=24) пациенты с высокой опухолевой нагрузкой (n=14) получали интенсифицированную химиотерапию (флударабин 120 мг/м^2, циклофосфамид 750 мг/м^2, цитарабин 900 мг/м^2, этопозид 450 мг/м^2, дексаметазон 30 мг/м^2). Все пациенты получали профилактическую терапию валацикловиром, ко-тримоксазолом, производными триазолов или эхинокандинов с начала ЛД до +28 суток.

Результаты. От момента начала ЛД до дня введения CAR-T лимфоцитов у 13 (23%) пациентов развился фебрилитет, у 11 (20%) сопровождался ростом уровня СРБ, у 2 (3%) пациентов были видимые очаги инфекции (инфицированные рана голени, n=1, пансинусит, мастоидит, n=1). Локальные очаги инфекции без лихорадки имели 9 (16%) пациентов. Предшествующую нейтропению до начала ЛД имели 12 (21%) пациентов с фебрилитетом или инфекционными очагами, все они находились в продвинутой стадии заболевания. После окончания ЛД 52 (91%) пациента имели тяжелую лейко-нейтропению (3-4 ст.).

В течение 365 дней от инфузии CAR-T было зафиксировано 18 инфекционных эпизодов среди 17 пациентов (бактериальные инфекции n=14, вирусные инфекции n=3, грибковые инфекции n=1). В первые 28 дней от инфузии CAR-T лимфоцитов у 5 (9%) пациентов развились инфекции легкой и средней тяжести, у 7 (12%) – тяжелые бактериальные инфекции. У 5 (9%) пациентов развился сепсис, у 2 (3%) сепсис стал непосредственной причиной смерти. Один пациент умер от отека мозга на фоне развития НТ, при аутопсии в периваскулярных пространствах головного мозга были обнаружены колонии *Klebsiella pneumoniae*. Случаев пролонгированной тяжелой цитопении, жизнеугрожающих вирусных, бактериальных, грибковых инфекций после 28 дня у выживших и достигших ремиссии пациентов не было. К моменту наступления события (рецидива или проведения алло-ТГСК в полной ремиссии) у 36 (66%) пациентов среди доступных к оценке на 28 сутки сохранялась потребность в инфузии ВВИГ с предтрансфузионным уровнем IgG < 5 г/л, 43 (79%) пациента имели В-клеточную аплазию. У 4 (7%) пациентов, которые не получили ТГСК и достигли точки 5 лет после терапии, сохраняется гипогаммаглобулинемия и В-клеточная аплазия.

Выводы. Тяжелые инфекционные осложнения после аутологичной CD19 CAR-T терапии у детей сравнительно редки, но являются одной из причин смертности на ранних сроках после терапии. Бактериальные инфекции лидируют в структуре инфекционных осложнений. Учитывая возможную длительность В-клеточной аплазии, пациенты нуждаются в активном мониторинге после терапии, заместительной терапии ВВИГ, даже на поздних сроках от введения CAR-T лимфоцитов.

Ключевые слова: CAR-T, инфекции, ОЛЛ, дети.

O232 Автоматизированный анализ данных медицинской информационной системы на примере изучения инфекции кровотока Klebsiella pneumoniae у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Мария В. Барабанщикова[1], Мария Д. Владовская[2], Олег В. Косарев[3], Юлия А. Рогачева[4], Марина О. Попова[5], Иван С. Моисеев[6]

[1-2. 4-6.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3.] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский горный университет, Кафедра информатики и компьютерных технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Барабанщикова Мария Владимировна, адрес электронной почты: mashaprian@mail.ru

Введение. Автоматизация формирования дата-сетов на основе данных медицинской информационной системы (МИС) значительно повышает эффективность медицинских исследований и уменьшает вероятность ошибки ручного ввода. Цель: разработать методы и алгоритмы обработки данных МИС для формирования структурированного дата-сета и статистической обработки полученных клинических и лабораторных данных на примере реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с инфекцией кровотока *Klebsiella pneumoniae (KP)*.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, которым выполнялась алло-ТГСК в период с 2014 по 2023 год. Все пациенты имели хотя бы одну гемокультуру *KP* в период с Д-7 по Д+100 от даты алло-ТГСК. Время наблюдения при подсчете 100-дневной общей выживаемости (ОВ) рассчитывалось как время от даты гемокультуры до Д+100 или смерти до Д+100 после алло-ТГСК. Финальный дата-сет для статистического анализа был сформирован в результате обработки МИС. Источники выгружались из МИС в формате xlsx. Во всех источниках ключевым полем был регистрационный номер пациента в МИС, по которому выполнялось слияние источников. Источники МИС содержали информацию о параметрах алло-ТГСК и ее исходах, микробиологических тестах, выполненных реципиентам алло-ТГСК, поступлений в ОРИТ клиники, результатах рутинных лабораторных тестов. Данные лабораторных исследований включались в анализ во временном интервале дата гемокультуры – 4 дня. В однофакторный анализ 100-дневной ОВ включали переменные с AUC≥0,6 ROC-анализ. Манипуляции с источниками, их слияние и статистическая обработка результатов выполнялась на языке Rv.4.3.2 (R Core Team, 2023).

Результаты. Из 3092 пациентов с алло-ТГСК в финальный датасет попали 174 пациента (Таблица 1). Извлечение и объединение данных происходило в несколько этапов: извлечение данных пациентов с 1 алло-ТГСК (N=2992), объединение с данными микробиологического исследования с высевом *KP* из различных сайтов (N=1445), установление временного промежутка с Д-7 по Д+100 от первой алло-ТГСК (N=1404), выделение данных с гемокультурой *KP* (N=253). Объединение финального дата-сета с данными клинического, биохи-

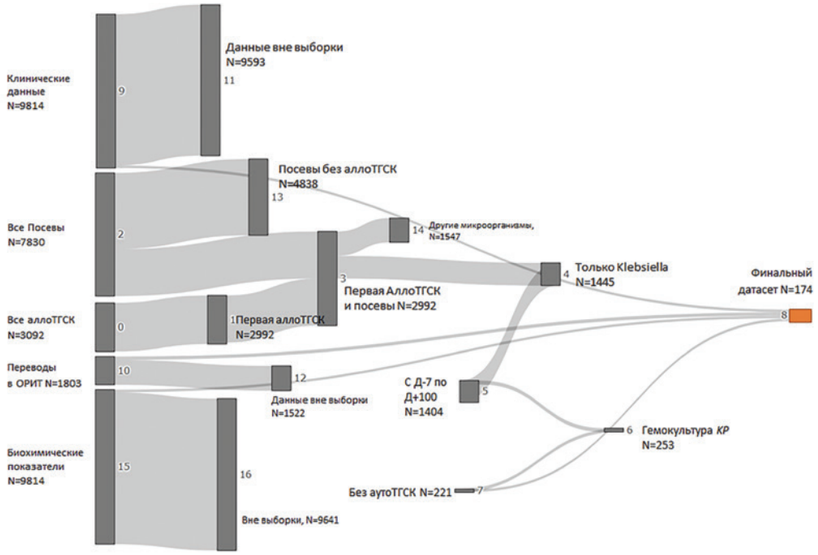


Рисунок 1. **Sankey-диаграмма отражает основные этапы извлечения и объединения данных для формирования финального датасета. N – количество уникальных пациентов в каждом датасете.**

Таблица 1. **Характеристика пациентов.**

Характеристика	N = 174[1]
Пол	
мужской	100 (57%)
женский	74 (43%)
Возраст	
> 17 лет	135 (78%)
≤ 17	39 (22%)
Режим кондиционирования	
миелоаблативный	112 (64%)
немиелоаблативный	62 (36%)
Профилактика РТПХ	
с включением ПТЦ	143 (82%)
другое	15 (8.6%)
с включением бендамустина, ПТЦ	7 (4.0%)
с включением бендамустина	6 (3.4%)
с включением АТГ, ПТЦ	3 (1.7%)
Диагноз	
острые лейкозы	123 (71%)
МПН	14 (8.0%)
МДС	11 (6.3%)
врожденные заболевания	8 (4.6%)
МДС/МПН	8 (4.6%)
апластическая анемия	5 (2.9%)
лимфомы	5 (2.9%)
Вид аллоТГСК	
гаплоидентичная	84 (48%)
неродственная	70 (40%)
родственная	20 (11%)

Характеристика	N = 174[1]
Источник трансплантата	
ПСКК	109 (63%)
КМ	65 (37%)
Отрицательные гемокультуры до положительной гемокультуры	
нет	134 (77%)
да	40 (23%)
Колонизация *KP*	
нет	97 (56%)
да	77 (44%)
Гемокультуры других микроорганизмов	
нет	112 (64%)
да	62 (36%)
Посев БАЛ в анамнезе	
нет	142 (82%)
да	32 (18%)
День аллоТГСК на момент гемокультуры KP, медиана, разброс	14 (-4 - 98)
Статус Д+100	
жив	110 (63%)
умер	64 (37%)
С-реактивный белок, мг/л, медиана (разброс)	106 (3 - 551)
Ферритин, мкг/л, медиана (разброс)	988 (5 - 27,250)
Нейтрофилы х 10x9/л, медиана (разброс)	0.02 (0.00 - 13.63)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л, медиана (разброс)	196 (41 - 6,880)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, медиана (разброс)	24 (5 - 776)
Билирубин общий, мкмоль/л, медиана (разброс)	13 (4 - 699)
Креатинин, мкмоль/л, , медиана (разброс)	0.07 (0.02 - 0.40)

[1]n (%); Median (Range)
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ПТЦ – посттрансплантационный циклофосфамид, МПН – миелопролиферативные новообразования, МДС – миелодиспластический синдром, ПСКК – периферические стволовые клетки крови, КМ – костный мозг, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

мического анализа крови, поступлений в ОРИТ (N=174) (Рисунок 1).

Медиана времени от даты алло-ТГСК до гемокультуры *KP* составила 13,5 (-4- 98) дней. У 3 (2%) гемокультура *KP* была обнаружена в период Д-7-Д-1, 127 (73%) – Д0-Д+29, 44 (25%) – после Д+29. 111 (64%) пациентов переводились в ОРИТ, 44 (25%) пациент поступил в ОРИТ после гемокультуры *KP*. При анализе исходов на Д+100 64 (37%) пациентов умерли, из них 44 (69%) в результате бактериальных инфекций, 9 (14%) – прогрессирование/рецидив, РТПХ+инфекция – 6 (9%), первичное неприживление – 1 (2%), другие причины – 4 (6%). Стодневная ОВ составила 61%.

Колонизация *KP* (p=0.7), гемокультуры других микроорганизмов (p=0.960), посев бронхоальвеолярного лаважа в анамнезе (p=0.8), наличие отрицательной гемокультуры *KP* в предшествующие 7 дней (p=0.2) значимо не влияли на 100-дневную ОВ. Уровень СРБ ≥136 мг/л и проявления органной недостаточности, такие как креатинин ≥0,106 мкмоль/л, общий билирубин ≥21 мкмоль/л, АЛТ ≥50 Е/л, ЛДГ ≥487Е/л значимо ухудшали 100-дневную ОВ в однофакторном анализе (p <0,001). В многофакторном анализе уровень СРБ ≥136мг/л 2,6 (95% ДИ1, 39-4,9, p=0,003), ЛДГ ≥487Е/л 2,5 (95% ДИ1, 12-5,7, p=0,026) сохраняли свое неблагоприятное влияние на 100-дневную ОВ.

Выводы. Разработка воспроизводимых алгоритмов обработки МИС может упростить проведение исследований и улучшить качество исходных данных. Объединение клинических и динамических лабораторных данных, вероятно, позволяет более точно прогнозировать исходы тяжелых осложнений и выстраивать индивидуализированные стратегии лечения. На изучение этого вопроса будут направлены наши дальнейшие исследования.

Ключевые слова: алгоритмы обработки данных, инфекция.

O233 Эпидемиология и исходы кандидемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: 11-летний опыт

Александр А. Лазарев, Марина О. Попова, Олег В. Голощапов, Валентин Д. Заграничнов, Анна А. Спиридонова, Олеся С. Юдинцева, Анна А. Осипова, Илья В. Казанцев, Олеся В. Паина, Ольга А. Слесарчук, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Лазарев Александр Андреевич, адрес электронной почты: laser-86@mail.ru

Введение. Оппортунистические инфекции, включая инвазивные микозы (ИМ), ассоциированы с высоким риском летальности у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время инвазивный кандидоз (ИК) занимает второе место в структуре ИМ после инвазивного аспергиллеза. ИК/кандидемия занимает третье место среди причин развития сепсиса у иммунокомпрометированных детей. Современные данные свидетельствуют о значительной трансформации структуры ИК у гематологических пациентов, что обусловлено широким внедрением профилактических стратегий и распространением резистентных форм патогенов. Целью данной работы являлось изучить частоту, этиологию возбудителей и выживаемость у детей с ИК после ТГСК в период с 2014 по 2024 год.

Материалы и методы. В исследование включены микробиологически подтвержденные случаи ИК (доказанные в соответствии критериям EORTC/MSG 2008 и 2020). Лабораторная диагностика ИК проводилась в отделении клинической микробиологии в соответствии актуальным требованиям международных рекомендаций.

Результаты. В период с 2014 по 2024 год в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведено 1510 ТГСК у пациентов детского возраста (0-18 лет). В исследование включены 34 пациента с ИК. Из них 6 пациентов с ауто-ТГСК и 28 – алло-ТГСК. Характеристика группы представлена в таблице. Медиана возраста составила 8 лет (от 4 мес. до 17 лет). Частота развития ИК после ТГСК составила 2,25%. Возбудителями инвазивного кандидоза были *Candida parapsilosis* (53%), *Candida krusei* (15%), *Candida albicans* (12%), *Candida tropicalis* (6%), *Candida guilliermondii* (6%), *Candida dubliniensis* (3%), *Candida glabrata* (3%) и *Candida pararugosa* (3%). *Candida krusei* обладает природной резистентностью к флуконазолу, *Candida pararugosa* проявляла резистентность к микафунгину и каспофунгину, один из штаммов *Candida guilliermondii* был резистентен к флуконазолу, вориконазолу. Однократно был выявлен случай коинфекции двух видов *Candida spp.* (*Candida krusei*+ *Candida glabrata*), в 44% случаев кандидемия выявлялась в сочетании с бактериальной инфекцией кровотока. Чаще ИК развивался у пациентов с гемобластозами (64,7%). Медиана срока развития ИК после ТГСК составила 26 дней (0-1334), алло-ТГСК – 42 дня (0-1334); ауто-ТГСК –

Таблица 1. **Характеристика группы пациентов.**

Всего пациентов, n	34
Возраст, лет, медиана (диапазон)	8 (4 мес. – 17 лет)
Пол, м/ж, n (%)	21/13 (62/38)
Диагноз, n (%)	
Гемобластозы	22 (64,7)
Солидные опухоли	5 (14,7)
Орфанные заболевания	7 (20,6)
Вид ТГСК, n (%)	
Аутологичная	6 (17,7)
Аллогенная	28 (82,3)
Длительность использования ЦВК до эпизода кандидемии, дней, медиана (диапазон)	30,5 (3-224)
Длительность использования ЦВК после верификации, часов, медиана (диапазон)	84 (0-768)
Пациенты с сопутствующей бактериемией, n (%)	15 (44)
Пациенты с лихорадкой, n (%)	19 (56)
Тяжесть состояния пациентов, pSOFA, медиана (диапазон)	4 (2-16)
Пациентов умерло в течение 30 дней, n (%)	11 (32,4)
Дней от ТКМ до развития кандидемии, n, медиана (диапазон):	
АллоТКМ:	42 (0-1334)
АутоТКМ:	14 (5-32)
Пациенты с противогрибковой профилактикой/терапией, n (%):	28 (82,4)
Азолами:	6 (17,6)
Эхинокандинами:	16 (47)
Полиенами:	6 (17,6)

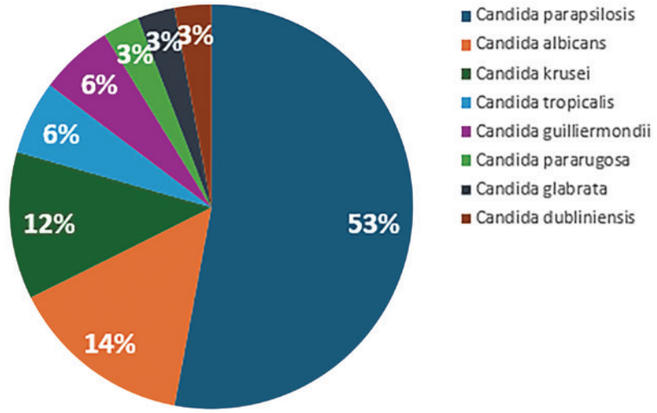


Рисунок 1. **Распределение видов Candida, выделенных у пациентов с кандидемией.**

14 дней (5-32). Повышение температуры тела выше 38 С отмечали у 56% больных, сепсис – у 35%. Противогрибковые препараты в качестве профилактики/терапии на момент диагностики ИК получали 82,4% больных: триазолы (вориконазол, флуконазол, позаконазол) – 17,6%; липидный амфотерицин В – 17,6%; эхинокандины – 47%. При выявлении кандидемии у 82,3% произведена смена лекарственного препарата, при этом у 41,2% пациентов на комбинацию двух противогрибковых препаратов. 30-дневная общая выживаемость (ОВ) пациентов с кандидемией составила 70% (95% ДИ: 57-88). По данным однофакторного анализа, смена центрального венозного катетера (ЦВК) в течение 48 часов ассоциировалась с улучшением ОВ (ОР=0,17, 95% ДИ: 0,022-1,4, p=0,05).

Выводы. Частота инвазивного кандидоза составила 2,25%. Основной возбудитель – *Candida parapsilosis*. Общая выживаемость в течение 30 дней от постановки диагноза ИК составляет 70%, при этом ключевым прогностическим фактором улучшения исходов явилась замена ЦВК в течение 48 часов после верификации кандидемии. Полученные результаты подчеркивают важность активного микробиологического мониторинга в группе риска и необходимость оперативного удаления инфицированного катетера в клинической практике.

Ключевые слова: кандидемия.

P234 Эпидемиология инфекций кровотока, обусловленных Гр+ бактериями у пациентов после алло-ТГСК

Марина Б. Погорова, Юлия А. Рогачева, Марина О. Попова, Александр А. Синяев, Юлия Ю. Власова, Сергей Н. Бондаренко

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Погорова Марина Башировна, адрес электронной почты: pogorovam@yandex.ru

Введение. Инфекции кровотока (ИК), вызванные грамположительными (Гр+) микроорганизмами, остаются значимой проблемой у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Знание локальной эпидемиологии, факторов риска и механизмов антибиотикорезистентности позволяет предотвратить развитие тяжелых инфекционных осложнений и сократить сроки госпитализации.

Материалы и методы. В исследование были включены 212 пациентов старше 18 лет, получившие первую алло-ТГСК в период с января 2023 по декабрь 2024 года в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пациенты, которым была выполнена повторная алло-ТГСК, а также пациенты, имеющие локализованную или системную инфекцию, требующую назначения антибактериальной терапии (АБТ) на момент выполнения трансплантации, были исключены из анализа – 37 пациентов. Для оценки конечных точек были проанализированы 175 пациентов. Медиана возраста на момент трансплантации составила 42 года (18-75), мужчины – 49% (n=86). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Колонизация ванкомицин-резистентными энтерококками (vancomycin-resistant enterococci – VRE) перед алло-ТГСК – 10,3% (n=18). Среди Гр+ ИК колонизация VRE обнаружена у 28,7% (n=5) пациентов.

Таблица 1. **Характеристика пациентов и алло-ТГСК.**

Характеристика	Группа исследования
	%, n=175
	01.2023-12.2024
Медиана возраста	42 (18-75)
Мужчины	49% (86)
Основной диагноз	
ОМЛ ОЛЛ ХМПЗ ЛХ и НХЛ АА МДС	57% (99) 13% (23) 10% (18) 4,6% (8) 5,7% (10) 9,7% (17)
Рецидив/прогрессирование	14% (24)
Тип трансплантации MRD MUD MMUD Гапло-ТГСК	 17% (30) 26% (46) 28% (49) 29% (50)

Таблица 2. **Чувствительность выделенных изолятов к антибактериальным препаратам.**

Бактерии	Чувствительность			
	Клиндамицин	Ванкомицин	Линезолид	Тигециклин
Staphylococcus epidermidis (n=35)	25,7%	85,7%	97,1%	100%
Staphylococcus haemolyticus (n=1)	0%	100%	100%	100%
Staphylococcus hominis (n=1)	0%	100%	100%	100%
Staphylococcus aureus (n=1)	100%	100%	100%	100%
Streptococcus epidermidis (n=1)	0%	100%	100%	100%
Streptococcus mitis (n=1)	0%	100%	100%	0%
Corynebacterium jeikeium (n=1)	0%	100%	0%	0%
Enterococcus faecium (n=2)	0%	100%	100%	100%

Результаты. Частота ИК, обусловленных Гр+ бактериями в первые 30 дней после алло-ТГСК, составила 25,1% (n=44). Медиана дня развития ИК – 6 дней (2-27) дней после алло-ТГСК. ИК была вызвана следующими этиологическим агентами: *Staphylococcus epidermidis* – 79,5% (n=35), *Staphylococcus haemolyticus* – 2,3% (n=1), *Staphylococcus hominis* – 2,3% (n=1), *Corynebacterium jeikeium* – 2,3% (n=1), *Enterococcus faecium* – 4,5% (n=2), *Streptococcus mitis* – 2,3% (n=1), *Staphylococcus aureus* – 2,3% (n=1), *Streptococcus epidermidis* – 2,3% (n=1). Чувствительность бактерий к ос-

новным АБ-препаратам представлена в Таблице 2. В 25,9% (n=13) случаев была выполнена смена центрального венозного катетера (ЦВК). Медиана дней от подтверждения ИК до смены ЦВК – 2 (0-13). В 13,6% (n=6) развитию Гр+ИК предшествовала ИК, вызванная грамотрицательными (Гр-) бактериями, с медианой дня – 8 (1-28). В 11,4% (n=5) Гр- ИК развилась после эпизода ИК, вызванного Гр+ бактериями, медиана дня – 6 (1-13). В 4,5% (n=2) эпизодов были обусловлены комбинацией Гр+ и Гр- бактерий. Первая линия терапии применялась в 43,2% (n=19) – медиана начала на 11 день от ИК. Вторая линия – 36,4% (n=16), третья – 20,5% (n=9). Факторы риска (однофакторный анализ): мукозит 3-4 степени (p=0.01) достоверно ассоциирован с Гр+ ИК. Наличие диареи, РТПХ 3-4 степени и длительность нейтропении не показали статистически значимой связи. Многофакторный анализ не выявил независимых предикторов Гр+ ИК (p >0,05). Тяжелый мукозит на границе значимости (p=0,08), что требует подтверждения в расширенной выборке. Общая выживаемость (ОВ) в течение 30 дней составила 100%. Медиана выживаемости не достигнута. Все летальные исходы были зафиксированы у пациентов с течением Гр- ИК на фоне или после Гр+ ИК.

Выводы. Частота развития Гр+ ИК у пациентов после алло-ТГСК – 32,5%. Основной возбудитель – *Staphylococcus epidermidis*. Летальные исходы были зафиксированы у пациентов с течением Гр- ИК на фоне Гр+ ИК. В однофакторном анализе тяжелый мукозит (p=0,01) и продолжительность нейтропении были ассоциированы с развитием Гр+ ИК (p=0,035).

Ключевые слова: инфекция кровотока Гр+ бактерии.

O235 Хирургическое лечение инвазивных микозов легких у онкогематологических больных после химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Радеж П. Мишра, Андрей Л. Акопов, Александр Н. Швецов, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Илья Ю. Николаев, Полина А. Тихомирова, Полина К. Хорошева, Валентин Д. Заграничнов, Асем Б. Каргабаева, Артем А. Гусак, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Мишра Радеж Прадипович, адрес электронной почты: mishra@bk.ru

Введение. Роль хирургического лечения инвазивных микозов (ИМ) легких после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) у больных онкогематологического профиля не определена, в литературе есть только единичные публикации на эту тему, представленные результаты противоречивы, руководствоваться ими в принятии решений сложно.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных, перенесших противоопухолевую химиотерапию и/или алло-ТГСК, которым с 2013 года выполнены резекции легких по поводу инвазивного микоза.

Результаты. В исследование включены 14 больных, дети (n=3) и взрослые (n=11), мужчин – 12, с медианой возраста – 26 лет (10-64) с диагнозами: острый лейкоз – 5 (36%), хронические миелопролиферативные заболевания – 4 (29%), апластическая анемия – 3 (21%) и лимфома – 2 (14%). В 11 наблюдениях (78,6%) ИМ развился у пациентов после алло-ТГСК, еще в 3 (21,4%) – при проведении ПХТ с медианой времени развития 69 дней (20-510). На момент оперативного лечения все получали противогрибковую терапию с медианой времени 38 дней (13-527), у 29% больных (n=4) наблюдалась нейтропения 3-4 степени, тромбоцитопения 4 степени – 57% (n=8). Двусторонние изменения в легких имели место в 50% случаев (n=7), в 50% наблюдений (n=7) изменения были односторонними. Целью операции являлось лечение: аспергиллеза у 21% (n=3), мукормикоза у 58% (n=8), сочетания аспергиллеза и мукормикоза у 21% (n=3). Объем оперативных вмешательств: 5 пневмонэктомий, 7 лобэктомий, 1 билобэктомия, 1 краевая резекция; из них у 3 больных выполнена резекция грудной стенки. Объем хирургического вмешательства соответствовал запланированному у 71% (n=10) пациентов. В раннем послеоперационном периоде умер 1 больной (7,7%). При послеоперационном гистологическом и микологическом исследовании диагноз был подтвержден, благодаря хирургическому лечению удалось увеличить долю пациентов с идентифицированными возбудителями до вида, и получить культуру для определения чувствительности к противогрибковым препаратам с 14% (2 из 14) до 50% (7 из 14). Благодаря хирургическому лечению семь пациентов живы и излечились от инвазивного микоза легких, один пациент – жив с частичным ответом, с медианой наблюдения 107,5 дней (8-900).

Выводы. Наш опыт демонстрирует, что хирургическое лечение ИМ легких у онкогематологических больных после ПХТ и алло-ТГСК возможно при корректном отборе и подготовке пациентов. Непосредственные результаты хирургического лечения благоприятны.

Ключевые слова: инвазивные микозы легких.

O236 Ранняя отмена эмпирической антибактериальной терапии у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Сардор Б. Мухаммадиев, Александр А. Синяев, Юлия А. Рогачева, Марина О. Попова, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, адрес электронной почты: mkhmmdv@mail.ru

Введение. Ранняя отмена эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ) при фебрильной нейтропении (ФН) до восстановления уровня нейтрофилов более 0.5 x 10^9/л у гематологических пациентов рекомендована при отсутствии данных за наличие документированной инфекции. Тем не менее безопасность такого подхода у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) изучена недостаточно, а опубликованные данные ограничены несколькими исследованиями в смешанной популяции пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 62 взрослых реципиентов алло-ТГСК в период с января 2022 по декабрь 2024 года, которым была выполнена ранняя отмена ЭАБТ до восстановления уровня нейтрофилов выше 0.5 x 10^9/л и отсутствия документированной инфекции. Целью исследования являлась оценка безопасности подхода ранней отмены у реципиентов алло-ТГСК: рецидив ФН, инфекция кровотока, сепсис/шок, перевод в ОРИТ и летальный исход в течение 30 дней от даты ранней отмены ЭАБТ. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Медиана наблюдения составила 364 дня (15-1073). ЭАБТ проводилась с учетом колонизации в соответствии стандартной операционной процедуры НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Результаты. Медиана времени дебюта ФН после алло-ТГСК составило 2 дня (-18-15). Медиана количества нейтрофилов на момент дебюта ФН – 0.34 x 10^9/л (0–2.88). В качестве первой линии ЭАБТ карбапенем-содержащие схемы применялись у 38 пациентов (61.3%), тогда как 24 пациента (38,7%) получали схемы с защищенными цефалоспоринами. На момент дебюта ФН 35 пациентов (56.5%) были колонизированы штаммами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра. Медиана продолжительности ЭАБТ составила 8 дней (3-22). Медиана количества нейтрофилов на момент отмены ЭАБТ – 0.05 x 10^9/л (0-0.48). Гемокультура *Staphylococcus epidermidis* бы-

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика пациентов	Группа изучения (n=62) N	%
Возраст, медиана	41 (19 – 65)	
Пол		
Мужчина	29	46.8
Женщина	33	53.2
Диагнозы		
ОМЛ	34	54.8
ОЛЛ	7	11.3
АА	8	12.9
ХМЛ	6	9.7
МДС	4	6.5
нХЛ	3	4.8
Показания к ТГСК		
Стандарт	47	75.8
Терапия «спасения»	15	24.2
Номер ТГСК		
1-я алло-ТГСК	59	95.2
2-я алло-ТГСК	3	4.8
Доноры		
MUD	18	29.0
Haplo	17	27.0
MMUD	14	23.0
MRD	13	21.0
Источник ГСК		
ПСКК	54	87.0
КМ	8	13.0
Режим кондиционирования		
RIC	42	67.7
MAC	20	32.3
Посттрансплантационный циклофосфамид для профилактики РТПХ	53	85.5

ла выявлена у 12 пациентов (19%), однако не соответствовала критериям диагностики ИК и не влияла на решение об отмене ЭАБТ. Рецидив ФН наблюдался у 28 пациентов (45%). Медиана времени до рецидива ФН после отмены ЭАБТ составила 4 дня (0-15). Медиана количества нейтрофилов при рецидиве ФН была 0 x 10^9/л (0-2.12). Карбапенем-содержащая ЭАБТ была возобновлена в 23 случаях (82.1%), а терапия защищенными цефалоспоринами – в 5 случаях (17.9%). У семи пациентов (11.3%) были диагностированы грамотрицательные кровоток-инфекции, вызванные *Enterobacter hormaechei* (2/7, 28,6%), *Klebsiella pneumoniae* (2/7, 28,6%), *Escherichia coli* (2/7, 28,6%) и *Pseudomonas aeruginosa* (1/7, 14,2%). Медиана времени развития инфекции кровотока от алло-ТГСК – 12 дней (1-13), от проведения ранней отмены ЭАБТ – 3 дня (-11-7). У 5 (71.4%) пациентов ИК была диагностирована после рецидива ФН.

Два эпизода (2/7, 28.6%) сепсиса/септического шока у пациентов с ИК было зафиксировано в течение 30 дней после ранней отмены ЭАБТ с дальнейшим переводом в ОРИТ (2/3, 66.6%). Также еще один (1/3, 33.4%) пациент был переведен в ОРИТ в связи с нарушением сердечного ритма.

Общая 30-дневная выживаемость с момента ранней отмены ЭАБТ составила 98.4% (95% ДИ 89.1-99.8), 30-дневная беспрогрессивная выживаемость – 95.2% (95% ДИ 85.7-98.4). За 30-дневный период наблюдения 1 реципиент алло-ТГСК, выполненной в качестве терапии «спасения», умер от сепсиса с ПОН.

Выводы. Результаты ретроспективного исследования демонстрируют безопасность ранней отмены эмпирической антибактериальной терапии у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако стоит с осторожностью использовать такой подход при выполнении алло-ТГСК в качестве терапии «спасения».

Ключевые слова: алло-ТГСК, инфекционные осложнения.

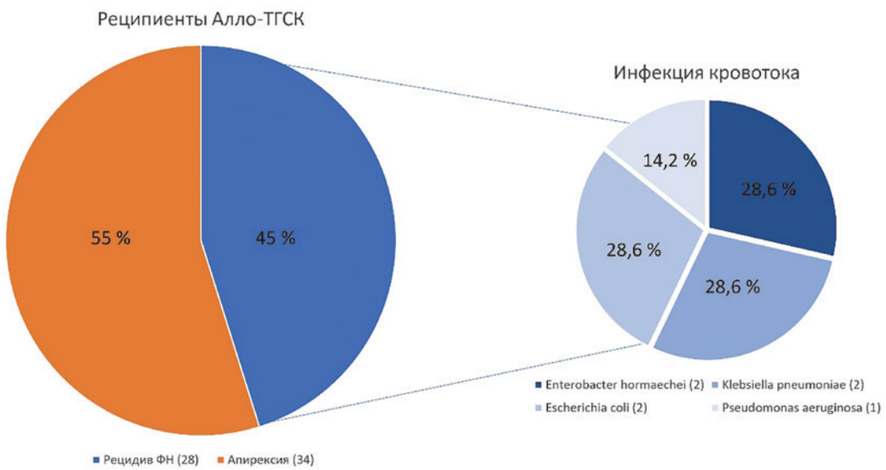


Рисунок 1.

J237 Инвазивные микозы с поражением структур черепа. Хирургия в лечении

Ирина Б. Баранова[1], Андрей И. Яременко[2], Марина О. Попова[3], Юлия А. Роднева[4], Юлия А. Рогачева[5], Илья Ю. Николаев[6], Мария Н. Кучерявенко[7], Анна А. Зубарева[8], Сергей С. Баранов[9], Анна А. Спиридонова[10], Олег В. Голощапов[11], Татьяна А. Быкова[12], Полина В. Кожокарь[13], Ольга А. Слесарчук[14], Анна А. Осипова[15], Юлия Ю. Власова[16], Анна Г. Смирнова[17], Сергей Н. Бондаренко[18], Людмила С. Зубаровская[19], Александр Д. Кулагин[20]

[1,3-7,11-20.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация. [2,8-10.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранова Ирина Бембеевна, адрес электронной почты: irina@acstom.ru

Введение. Гематологические и онкологические больные, как имеющие наиболее иммунокомпрометированный статус, находятся в группе повышенного риска развития инвазивного микоза (ИМ) при проведении противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). ИМ с поражением структур черепа зачастую сопряжен с бактериальной инфекцией, относится к жизнеугрожающим состояниям за счет анатомической близости со структурами головного мозга и высокого риска диссеминации микотической инфекции со смертельным исходом. Хирургическое вмешательство в лечении ИМ имеет две основные ценности: диагностическую и лечебную.

Материалы и методы. С 2010 по 2025 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и клинике челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ имени И.П. Павлова зарегистрировано 9 случаев ИМ с поражением структур черепа у гематологических и онкологических пациентов, получавших лечение в период с 2010 по 2025 год (4 взрослых, медиана возраста 22 года (19-48 лет) и 5 детей, медиана возраста 7 лет (8 мес.-17 лет). Диагноз ИМ устанавливали на основании критериев EORTC/MSGERC2020.

Результаты. ИМ с поражением структур черепа у онкогематологических пациентов встречаются редко, частота при алло-ТГСК в период наблюдения составила менее 0,1%. Фоновые состояния: агранулоцитоз в результате противоопухолевой химиотерапии по поводу острых лейкозов – 33% (n=3), алло-ТГСК – 56% (n=5) у пациентов с острым лейкозом, синдромом Гурлер, периферической Т-клеточной лимфомой и врожденной нейтропенией, и лекарственный агранулоцитоз в результате приема НПВС – 11% (n=1). Клинические проявления ИМ в дебюте: нарушение носового дыхания – 100% (n=9), синуситы – 100% (n=9), отек лица и гиперемия – 100% (n=9), онемение лица, челюсти – 100% (n=9), боли в верхней челюсти – 89% (n=8). В 33% (n=3) развивались флегмоны лица и орбиты. В 11% (n=1) случаев орофациальная форма осложнилась риноцеребральной формой. Рентгенологические проявления: остеодеструкция костей лицевого черепа – 100% (n=9), чаще верхняя челюсть и решетчатая кость (56%, n=5); гиперденсное включение в лобной доле – 11% (n=1). Лекарственную терапию получили 100% (n=9) больных. Диагностическое хирургическое вмешательство (получение биоптата) для микологической верификации ИМ выполнено в 100% случаев. Хирургическое лечение получили 89% (n=8) больных. Из них в ранние сроки ИМ получили 56% (n=5), отсрочено 33% больных (n=3), в 11% (n=1) хирургический дебридинг не проводился из-за локализации зоны поражения в области наружной сонной артерии. У 33% (n=3) больных наблюдалась смешанная (бактериальная) инфекция, по поводу которой производилось дренирование флегмон лица. Живы 5 пациентов, у 1 пациента потеря контакта через 1 год после лечения. Летальные исходы у 3 пациентов в связи с отсутствием контроля фонового заболевания и развитием генерализованных инфекционных осложнений.

Выводы. Основные показания к экстренному хирургическому вмешательству – получение биоптатов для верификации процесса, стремительное прогрессирование инфекции (угроза риноцеребральной формы); к плановому – отсутствие улучшения от медикаментозного лечения, местное распространение на соседние анатомические области, дебридмент некротических тканей. Хирургические вмешательства в челюстно-лицевой области – безопасны, улучшают эффект от проводимой медикаментозной терапии. Необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению ИМ.

Ключевые слова: инвазивный микоз структур черепа.

O238 Инфекции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: роль генов иммунного ответа

Елена Л. Назарова, Екатерина В. Трегубова, Наталья В. Минаева, Наталья А. Зорина

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Назарова Елена Львовна, адрес электронной почты: nazarova@niigpk.ru

Введение. Инфекции рассматриваются как неблагоприятный прогностический фактор общей выживаемости больных множественной миеломой (ММ) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Помимо основных причин развития инфекционных осложнений (ИО) в посттрансплантационном периоде у пациентов с ММ, таких как интенсивные режимы кондиционирования, вызывающие нейтропению, тромбоцитопению, гипогаммаглобулинемию, токсическое повреждение слизистых оболочек, выделены и косвенные, связанные с развитием инфекций, одной из которых является выраженный иммунодефицит. Целью исследования являлось определение вклада полиморфизма генов иммунного ответа в развитие инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Обследованы 87 больных de novo ММ, из которых 39 (44,8%) мужчин и 48 (55,2%) женщин с медианой возраста перед ауто-ТГСК 52 (48-58) года. Однократная ауто-ТГСК выполнена 55 (63,2%), тандемная – 32 (36,8%) пациентам. Оценку шансов развития ИО проводили после первой ауто-ТГСК. В качестве предикторов развития инфекций в посттрансплантационном периоде использовали возраст пациента, стадию ММ в дебюте заболевания, цитогенетические аберрации, число линий терапии перед аутоТГСК, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и их нозологическую форму, суммарный балл коморбидности (Myeloma Comorbidity Index, MCI) и индекс тяжести Международной рабочей группы по изучению миеломы с гериатрической оценкой (International Myeloma Working Group Geriatric assessment score, GA IMWG), сроки от начала лечения до первой ауто-ТГСК, дозу перелитых ГСК х 10^6 на килограмм массы тела пациента, тип предтрансплантационного кондиционирования, тяжесть мукозита, продолжительность периода гипоплазии, 21 полиморфизм 15 генов иммунного ответа, который определяли с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Для прогнозирования развития инфекций использовали одно- и многофакторную бинарную логистическую регрессию. Различия считали достоверными при p <0,05.

Результаты. Исследовали связь предикторов с развитием ИО (энтеропатия, эзофагит, пневмония, вероятный аспергиллез легких, фебрильная нейтропения, сепсис) и их этиологическим фактором ИО (бактериальные инфекции и ассоциации: бактериально-вирусные, бактериально-грибковые и бактериально-вирусно-грибковые). В многофакторном анализе свое независимое прогностическое значение при развитии инфекций после первой ауто-ТГСК у пациентов с ММ подтвердили полиморфизм генов TNFα-308G> A (OR 26,17, 95%CI: 1,95-352,03, p=0,012) и IL1β-511C> T (OR 23,81, 95%CI: 2,20-257,91, p=0,008) по сравнению с больными, не имевшими инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде.

Выводы. В развитие ИО после ауто-ТГСК вносят вклад мутации генов TNFα-308G>A и IL1β-511C>T, увеличивающие шанс возникновения инфекций у больных ММ в 26 и в 23 раза, соответственно, что может быть использовано для стратификации больных на группы высокого и низкого риска этих осложнений.

Ключевые слова: миелома, трансплантация, инфекции, иммунитет.

Таблица 1. Итоги многофакторного анализа вклада генетических предикторов в развитие инфекций после трансплантации у больных множественной миеломой.

Ген, генотипы	β-коэффициент	Стандартная ошибка	p	OR (95% CI)
TNFα-308G>A	3,264	1,305	0,012	26,17 (1,95-352,03)
IL1β-511C>T	3,170	1,197	0,008	23,81 (2,20-257,91)

J239 Результаты анализа Неудовлетворительного стоматологического статуса (НСС) и инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов ТГСК

Ирина Б. Баранова[1], Андрей И. Яременко[2], Марина О. Попова[3], Сергей С. Баранов[4], Анна А. Спиридонова[5], Алексей Б. Чухловин[6], Олег В. Голощапов[7], Мария Д. Владовская[8], Полина В. Кожокарь[9], Ольга А. Слесарчук[10], Илья В. Казанцев[11], Анна А. Осипова[12], Юлия Ю. Власова[13], Анна Г. Смирнова[14], Нина П. Алексеева[15], Людмила С. Зубаровская[16], Александр Д. Кулагин[17]

[1,2,4,5] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. [3,6-17.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранова Ирина Бембеевна, адрес электронной почты: irina@acstom.ru

Введение. Инфекционные осложнения при выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) обусловлены глубочайшим нарушением всех функций противоинфекционного иммунитета связанного с применением цитостатических препаратов в рамках режима кондиционирования и иммуносупрессивной профилактикой и терапией реакции трансплантат против хозяина, что приводит к высокому риску развития инфекционных осложнений. Полость рта и одонтогенные очаги с обширным микробным пейзажем могут стать потенциальными источниками развития системной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Известно, что очаги одонтогенной инфекции должны быть санированы или удалены до начала противоопухолевой химиотерапии и ТГСК.

Материалы и методы. Исследование включало 1034 пациентов в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, получивших ТГСК (из них 67% (n=693) алло-ТГСК; 33% (n=341) ауто-ТГСК) в период с 2014 по 2017 год. Ретроспективный анализ включал 715 пациентов, проспективная часть исследования – 319 пациентов; объективный осмотр полости рта; ортопантомография; КЛКТ зубочелюстной системы; микробиологические исследования микробиоты полости рта и лунок удаленных зубов, крови при развитии фебрильной нейтропении. Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях p<0,05.

Результаты. Из 1034 больных Неудовлетворительный стоматологический статус (НСС) имели 15% (n=155), Удовлетворительный стоматологический статус имели 85% (n=879). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Пациенты с НСС имели одонтогенные заболевания: кариес зубов у 27% (n=45); хронический пульпит зубов у 21% (n=35), хронический периодонтит у 61% 2 (n=10) и хронический пародонтит и перикоронит у 42% (n=70). Частота развития мукозита полости рта III-IV степени в группе УСС составила 27% (n=238), в группе НСС – 32% (n=50) p <0,042; частота инфекций кровотока до Д+30 в УСС составила 8% (n=74), в группе НСС – 17% (n=27) p <0,001. Частота развития стоматологических осложнений до Д+100, которые включали обострения хронического периодонита, пародонтита, перикоронита, острого периостита челюсти, в группе УСС составила 0% (n=1), в группе НСС – 3% (n=5) p <0,002. При изучении одномерных связей выявлены следующие значимости критерия Фишера по индивидам. При аутологичной ТГСК 7% больных имели НСС, что статистически значимо ($p=1,6x10^{-7}$) ниже, чем 19% больных с НСС при аллогенной ТГСК.

Следующим значимым фактором является соотношение инфекций кровотока и НСС. Среди зарегистрированных инфекций кровотока в общей группе НСС имели 27%, а отсутствие инфекций кровотока наблюдалось лишь у 14% больных с НСС, p= 0,001, различие статистически значимо. Проведен сравнительный анализ сопряженности возраста (дети и взрослые) и НСС: при сочетании детского возраста и НСС риск развития инфекционных осложнений – 1%, при сочетании взрослого возраста и НСС – 20% ($p=10^{-16}$).

Выводы. Статистически значимо выявлено неблагоприятное влияние НСС на развитие мукозита полости рта III-IV ст., инфекций кровотока и стоматологических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. НСС у взрослых больных практически в 20 раз увеличивает рис инфекционных осложнений в сравнении с детским возрастом. Результаты нашего исследования подтверждают актуальность и необходимость проведения стоматологической санации очагов инфекции полости рта перед ТГСК.

Ключевые слова: стоматологический статус реципиента ТГСК.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика	УСС (n=879)	НСС (n=155)	p (Chi*2)
Возраст, медиана	27 (4-68)	32 (19-70)	0,367
Пол, женский	42% (370)	43,9% (68)	0,680
Диагнозы, Острые лейкозы	47,5% (418)	49% (76)	0,735
Лимфомы	16,9% (149)	17,4% (27)	0,887
Миелопролиф. заболевания	9,7% (85)	25,2% (39)	<0,001
Плазмоклеточные дискразии	7,7% (68)	3,9% (6)	0,086
Опухоли головного мозга	4,6% (41)	0% (0)	0,007
Солидные опухоли	7,6% (67)	0,6% (1)	0,002
Незлок. заболевания	6,0% (53)	3,9% (6)	0,286
Ауто-ТГСК	25,3% (222)	16,8% (26)	0,023
Алло-ТГСК	74,7% (657)	83,2% (129)	0,023
Статус заболевания, ремиссия	61% (537)	62,6% (97)	0,726

УСС - Удовлетворительный стоматологический статус, НСС - Неудовлетворительный стоматологический статус.

P240 Влияние G-CSF на определение CMV-специфических клеток в периферической крови доноров для ТГСК

Мария В. Ефименко, Ирина Н. Казьмина, Мария А. Илюшина, Римма Д. Хисматуллина, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченок, Павел А. Левин, Руслан В. Николаев, Елизавета А. Твердышева, Елена Е. Курникова, Павел Е. Трахтман, Елена Ю. Осипова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Ефименко Мария Викторовна, адрес электронной почты: mariya.efimenko.89@mail.ru

Введение. Стимуляция G-CSF используется для мобилизации клеток для ТГСК. Определение вирус-специфических Т-лимфоцитов (VST) в трансплантате важно для прогноза восстановления противовирусного иммунитета, но для образцов после стимуляции G-CSF протокол детекции VST требует корректировки. Целью исследования была оценка влияния стимуляции донора на выявляемость CMV-специфических клеток в периферической крови, а также анализ значимости этапов адгезии и рестинга в зависимости от материала: периферической крови доноров до и после стимуляции G-CSF, а также в образцах после криоконсервации.

Материалы и методы. В исследование вошли образцы мононуклеарных клеток (MNC) цельной крови доноров без (n=38) и после (n=21) стимуляции G-CSF. На каждом этапе – до и после адгезии (1-2 часа) и рестинга (18-24 часов в среде CTL Medium, 37 °C) проводился IFN-γ ELISpot-анализ на CMV-специфические клетки в соответствии с инструкцией производителя CTL ImmunoSpot. По количеству VST образцы расценивали как: Non-, Low- и High-респондеры (VST <5,0 <30,0 и >30,0 на 300 000 MNC, соответственно). Оценка экспрессии HLA-DR и CD16 на моноцитах и определение соотношения количества моноцитов к Т-лимфоцитам (Mono/CD3) проводились методом проточной цитометрии. Для статистического анализа применялся тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони-Хольма.

Результаты. В образцах без стимуляции выявляемость CMV-специфических клеток составила: Me_{CMV} 279.5 на 300 000 MNC, $Me_{Mono/CD3}$=0.25. Ни адгезия (Me_{CMV}=273.0), ни рестинг (Me_{CMV}=306.0) не влияли на количество VST, но сопровождались потерей клеток (на 17.0 и 40.0%, соответственно). В MNC от стимулированных доноров выявляемость VST была низкой, а моноциты преобладали над Т-клетками (Me_{CMV}=21.0; $Me_{Mono/CD3}$=0.62). После стимуляции во фракции MNC снижалась доля CD14+ моноцитов, экспрессирующих HLA-DR (с 97.5% до 87.0%; p <0.05) и CD16 (с 35.3 % до 7.8%; p<0.05), что отражает выход менее зрелых форм в кровоток. Адгезия снижала количество моноцитов ($Me_{Mono/CD3}$=0.13), но не повышала выявляемость VST (Me_{CMV}=18.0). После рестинга выявляемость возрастала (p <0.05) – Me_{CMV}=127.0; $Me_{Mono/CD3}$=0.10; при этом увеличились потери клеток – до 50.0%. Рестинг не изменял долю non- и low-респондеров в группе без стимуляции (11.0%), тогда как в группе после стимуляции их доля сократилась с 62.0% до 19.0% (p <0.05). После криоконсервации нестимулированные образцы с количеством VST>30.0 остались high-респондерами вне зависимости от этапа рестинга в ходе пробоподготовки, хотя медиана содержания VST снижалась по сравнению со свежими образцами – Me_{CMV}=179.5 и 153.5 без и после рестинга, соответственно (p <0.05). При этом потери клеток составляли до 50.0%. В образцах MNC от стимулированных доноров после криоконсервации доля образцов с VST менее 30.0 составила 67.0%, а Me_{CMV} составляла 11.5. Рестинг приводил к снижению количества non- и low-респондеров до 23.0% и повышению количества выявляемых VST – Me_{CMV}=91.5 (p <0.05).

Выводы. Рестинг нецелесообразен при работе с образцами без стимуляции и приводит к перерасходу материалов и потере клеток. Проблемы выявления VST методом ELISpot в свежих и размороженных образцах MNC после стимуляции G-CSF связаны не только с преобладанием моноцитов, но и с их функциональным состоянием. Рестинг восстанавливает соотношения клеток во фракции MNC и, возможно, функциональное состояние моноцитов, что подтверждается большей выявляемостью VST. Полученные данные подчеркивают важность дифференцированного подхода к оценке количества VST в различных типах клеточного материала методом ELISpot.

Ключевые слова: элиспот, ЦМВ, ТГСК.

O241 Результаты применения заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ольга В. Герасимович, Игорь А. Искров, Анна В. Далидовская, Вероника О. Черняк

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Герасимович Ольга Владимировна, адрес электронной почты: gerasimovichov@gmail.com

Введение. Лидирующее место в структуре летальности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) занимают инфекционные осложнения как в раннем посттрансплантационном, так и в позднем восстановительном периодах. Нозологическая группа и проводимое ранее лечение (включая иммунохимиотерапию, лучевую терапию) оказывают значительное влияние на развитие гипогаммаглобулинемии как фактора риска развития инфекционных осложнений.

Материалы и методы. 92 пациента с ЛПЗ (множественная миелома (ММ) 49 (53,3%), лимфома Ходжкина (ЛХ) 23 (25%), неходжкинская лимфома (НХЛ) 20 (21,7%)) после аутоТГСК. Медиана возраста – 47,1 [35,7; 59,3] лет. Распределение по полу: соотношение мужчин к женщинам составило 1,9 к 1. Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения назначались в иммуномодулирующем диапазоне доз препарата: в стартовой дозе от 0,2 г/кг массы тела при развитии фебрильной нейтропении до 0,4 г/кг массы тела при развитии инфекционных осложнений в периоде цитопении после проведения режима кондиционирования. С целью коррекции гипогаммаглобулинемии введение препаратов иммуноглобулина проводилось в дозе 0,4 г/кг массы тела перед проведением режима кондиционирования. Период наблюдения составил 3 месяца после проведения ауто-ТГСК.

Результаты. Уровень IgG у пациентов данной группы варьировал от 3,71 г/л до 11,14 г/л, медиана составила 7,35 г/л. В исследуемой группе у пациентов с ММ гипогаммаглобулинемия была определена у 9 (18,3%) пациентов, у пациентов с ЛХ – у 2 (8,7%) пациентов, у пациентов с НХЛ – у 7 (35%) пациентов. У пациентов с НХЛ достоверно выявлялась гипогаммаглобулинемия в сравнении с группой пациентов с ЛХ (ОШ 7,1; 95% ДИ 1,091-79,5) (точный критерий Фишера 0,029) и с группой пациентов с ММ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,165-56,9) (точный критерий Фишера 0,047). 18 (19,6%) пациентам был введен препарат иммуноглобулина в стартовой дозе 0,2 г/кг массы тела (коррекция гипогаммаглобулинемии) на этапе подготовки к режиму кондиционирования. В группе исследования у 77 (83,7%) пациентов были зафиксированы эпизоды ФН после ауто-ТГСК, из них 7 (9%) пациентов с гипогаммаглобулинемией перед режимом кондиционирования. В периоде цитопении после ауто-ТГСК подтверждена инфекция кровотока у 19 (20,7%) пациентов. По результатам исследования в группе наблюдения у пациентов с гипогаммаглобулинемией шансы на благоприятный исход (отсутствие инфекции кровотока) увеличиваются в 2,17 (95% ДИ 1,67-2,99; p=0,027) раза при включении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина перед режимом кондиционирования. Для предотвращения одного инфекционного эпизода необходимо было провести заместительную терапию препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения 3 пациентам с ЛПЗ (p=0,007). За исследуемый период (три месяца от проведения аутоТГСК) летальности в группе наблюдения зафиксировано не было.

Выводы. Профилактическое введение препаратов иммуноглобулина позволяет уменьшить риск развития инфекционных осложнений, что влияет на качество жизни и показатели бессобытийной и общей выживаемости.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, трансплантация, иммуноглобулин.

O242 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов после ауто-ТГСК с использованием пегилированных форм филграстима

Леонид О. Хорджасов, Екатерина Ю. Гришина, Екатерина А. Каримова, Вадим И. Кондратьев, Виталий Н. Якимец, Александра А. Зинчук, Сабина А. Кардовская, Долгор Э. Чимитдоржиева, Дмитрий А. Поляков, Екатерина Н. Зотина, Ренат Ш. Бадаев, Евгения И. Желнова, Елена Н. Мисюрина

ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Хорджасов Леонид Олегович, адрес электронной почты: 631643@mail.ru

Введение. Инфекционные осложнения после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) являются основной причиной ранней летальности пациентов. В период агранулоцитоза пациенты уязвимы к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. Одним из эффективных методов профилактики является применение пегилированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), таких как пегфилграстим и эмпегфилграстим. Эти препараты благодаря пролонгированному действию требуют однократного введения, что делает их более удобными по сравнению с филграстимом короткого действия. Цель исследования заключалась в ретроспективном анализе эффективности применения пегилированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – пегфилграстима и эмпегфилграстима у пациентов после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 138 пациентов, разделенные на две группы. Основная группа состояла из 91 пациента, которые получили однократное введение пегилированных форм Г-КСФ (пегфилграстим – 6 мг, n=81, эмпегфилграстим – 7,5 мг, n=10) на следующий день после трансплантации. В контрольной группе (n=47) пациенты не получали Г-КСФ. Группы были сопоставимы по возрасту (основная группа – 55,9 лет, контрольная – 56,8 лет) и по количеству реинфузированных CD34+ клеток ($5,98\times10^6$ и $6,68\times10^6$ клеток/кг, соответственно).

В основной группе доля пациентов с множественной миеломой составила 64,8%, а с лимфомами – 35,2%; в контрольной группе эти показатели были 76,6% и 23,4%, соответственно. Пациенты с множественной миеломой в основной группе подвергались кондиционированию с применением мелфалана в 40,4% случаев и комбинацией бендамустина с мелфаланом в 59,6% случаев, в то время как в контрольной группе аналогичные показатели составили 30,5% и 69,5%. Все пациенты с лимфомами в обеих группах получили кондиционирование в режиме Benda-EAM.

Результаты. Анализ результатов показал, что частота фебрильной нейтропении была значительно ниже в основной группе пациентов (79,12% против 93,6% в контроле, p <0,05). Также отмечалось значительное снижение частоты орофарингеального мукозита 3-4 степени (17,58% против 38,29%, p <0,05) и нейтропенической энтеропатии как всех степеней (74,72% против 91,49%, p <0,05), так 3-4 степени (17,58% против 38,29%, p<0,05). Несмотря на явные преимущества в снижении данных осложнений, разницы между группами в частоте сепсиса (10.9% vs 4.2%), бактериемии (29.67% vs 25.5%), грибковых (46.1% vs 53.1%), вирусных (17.58% vs 25%) инфекций и клостридиального колита (3.3% vs 4.2%) не отмечено. Ранняя посттрансплантационная летальность, также не различалась достоверно между группами (4,2% и 2,2%). Скорость восстановления нейтрофилов была достоверно выше в группе пациентов, получавших пегилированные формы Г-КСФ (медиана 11,2 дня против 13,51 дня, p <0,01), однако скорость восстановления тромбоцитов и необходимость в гемотрансфузиях в обеих группах была сопоставима.

Выводы. Однократное применение пегилированных форм Г-КСФ (пегфилграстима или эмпегфилграстима) после ауто-ТГСК является эффективной альтернативой ежедневному Г-КСФ короткого действия. Использование пегфилграстима и эмпегфилграстима позволяет сократить время до восстановления гранулоцитов, не ухудшая при этом восстановление тромбоцитов, а также достоверно снижает частоту тяжелого мукозита и нейтропенической энтеропатии. Это приводит к уменьшению случаев фебрильной нейтропении, что потенциально способствует снижению объема антибиотикотерапии и сокращению длительности пребывания пациентов в стационаре после трансплантации. Необходимы дальнейшие исследования с привлечением более широкой группы пациентов для подтверждения и уточнения полученных результатов.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, инфекционные осложнения, ПЭГ-Г-КСФ.

J243 Особенности проявлений системной синегнойной инфекции в челюстно-лицевой области у реципиентов ТГСК

Сергей С. Баранов[1], Ирина Б. Баранова[2], Андрей И. Яременко[3], Марина О. Попова[4], Юлия А. Рогачева[5], Олег В. Голощапов[6], Юлия А. Роднева[7], Анна А. Спиридонова[8], Ольга А. Слесарчук[9], Полина В. Кожокарь[10], Юлия Ю. Власова[11], Белла И. Аюбова[12], Татьяна А. Быкова[13], Людмила С. Зубаровская[14], Александр Д. Кулагин[15]

[1-3. 7. 8.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[4-6. 9-15.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранова Ирина Бембеевна, адрес электронной почты: irina@acstom.ru

Введение. Развитие инфекционных осложнений в челюстно-лицевой области (ЧЛО) у реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается актуальной проблемой клинической трансплантологии. Бактериальные инфекции, особенно в ранний посттрансплантационный период, достигают до 90% всех инфекционных осложнений. Особую роль играет *Pseudomonas aeruginosa*, один из ключевых представителей группы ESKAPE-патогенов, характеризующийся высокой устойчивостью к антибиотикам, обладающих цитотоксическим и гемолитическим действием и способностью к быстрой колонизации поврежденных тканей. Этот высокопатогенный микроорганизм может обнаруживаться в составе микробиоты полости рта, включая поддесневые биопленки, у пациентов с неудовлетворительной гигиеной полости рта и/или имеющих хронический пародонтит. И может служить источником последующей системной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы 10 клинических случаев развития инфекций тканей полости рта и ЧЛО, вызванных *P. aeruginosa* у пациентов, получавших противоопухолевую химиотерапию и/или аллогенную ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2020-2025 годах. Верификация возбудителя проводилась методами бактериологического исследования соскоба с поверхности поврежденной слизистой оболочки полости рта, отделяемого раневых поверхностей ЧЛО, ПЦР-анализа. Проводилось определение чувствительности к антибиотикам.

Результаты. Фоновые состояния пациентов: острый лимфобластный лейкоз – 50% (n=5), острый миелобластный лейкоз – 40% (n=4), апластическая анемия – 10% (n=1). У 70% (n=7) пациентов имелся мукозит слизистой оболочки полости рта 2-3 степени. В 100% (n=10) случаев отмечались подслизистые геморрагии в прикрепленной десне и подвижных отделах слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся отеком, гиперемией, а позднее – некрозом. Из этих очагов в 100% (n=10) случаев при бактериологическом исследовании выявлялась *P. aeruginosa*. В 33% (n=3) случаев определялась инфекция кровотока, вызванная *P. aeruginosa*, в 10% (n=1) выявлен сопутствующий гастроэнтероколит и в 10% (n=1) двусторонняя пневмония, ассоциированные с *P. aeruginosa*. В 33% (n=3) случаев определялись панрезистентные штаммы *P. Aeruginosa*, их ассоциация с *Klebsiela pneumonia*, *Chryseobacterium indologenes, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus*; присоединение вирусной инфекции (вирус герпеса 1 и 2 типа, ВЭБ); грибковой инфекции (*Aspergillus fumigatus, Cutaneotrichosporon*).

Выводы. Локальные повреждения слизистой ЧЛО у реципиентов ТГСК требуют особого клинического внимания как потенциальные предикторы системной инфекции. При наличии гематом, некротических очагов в области десны, воспалительных инфильтратов мягких тканей ЧЛО необходимо исключение *P. aeruginosa* с проведением срочной микробиологической диагностики соскоба из зоны поражения или отделяемого ран, посева крови неоднократно. Включение стандартного микробиологического мониторинга полости рта в протокол ведения пациентов до и после ТГСК может способствовать ранней диагностике и профилактике инфекционных осложнений.

Ключевые слова: синегнойная инфекция полости рта.

P244 Эпидемиология редких видов бактерий у онкогематологических пациентов

Павел В. Наумов[1], Артем С. Иванов[2], Мария Д. Владовская[3], Анна А. Спиридонова[4], Олег В. Голощапов[5]

[1. 3-5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Наумов Павел Валерьевич, адрес электронной почты: naumov1982pavel@mail.ru

Введение. «Редкие» бактерии – это группа оппортунистических бактериальных агентов, которые обычно не вызывают заболеваний у здоровых людей, но могут стать патогенными у пациентов с ослабленным иммунитетом. Бактерии, встречающиеся реже распространенных патогенов из группы ESKAPE. Цель исследования: проанализировать встречаемость «редких» бактериальных агентов у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В исследование включено 1476 обследованных пациентов с 3355 эпизодами выявления «редких» бактериальных агентов, которые получали лечение в трансплантационной клинике в период 2014-2024 годы. Из них пациенты после ТГСК составили 74,6% (1108), из которых повторные алло-ТГСК 8,6% (127). У детей «редкие» бактерии выявлены в 35,3% (522) из 1476 пациентов, у взрослых в 64,7% (954). Среди реципиентов 35,4% (392) составляли дети, 64,6% (716) – взрослые. До 2020 года для идентификации вида бактерий использовался культуральный метод, с 2020 по настоящее время лабораторией микробиологии применяется масс-спектрометрия MALDI-TOF. Для статистического анализа данных использовался метод регрессионного анализа, оценка вероятности наступления события.

Результаты. Микробиологическое обследование пациентов выявило 65 родов микроорганизмов, представленных 165 видами. В структуре проведенных бактериологических исследований монопатоген встречался в 40,9% (1375); микстпатогенная флора – в 59,1% (1980), при этом сочетание «редких» бактерий с другими «редкими» наблюдалось у 21,1% (418) пациентов. Преобладающее большинство выявленных бактерий представлены грам-негативными палочками – 47,6%. Из 3355 эпизодов выявления «редких» бактерий 9,8% были выявлены в стерильных локусах (кровь, ЦВК, ликвор), 90,2% – во всех прочих (нестерильных) локусах. За 2021-2024 годы выявлен рост доли «редких» бактерий среди пациентов после ТГСК по сравнению с периодом 2014-2020 с 10,8% до 44,4%. Наиболее распространенными видами бактерий у пациентов исследуемой группы были: *Klebsiella oxytoca* – 8,8%, *Corynebacterium amycolatum* – 5,2%, *Chryseobacterium indologenes* – 4,5%, Pseudomonas putida – 4,3%, Morganella morganii – 3,6%. Достоверно неизвестна связь «редких» бактерий с инфекционным процессом и его исходами.

Выводы. «Редкие» бактерии – это обширная группа инфекционных агентов, о которой имеются ограниченные научные и клинические данные. Дальнейшее изучение представленных выше возбудителей в структуре онкогематологических пациентов позволит лучше понимать их распространение, патогенность и клиническое значение, что важно для предотвращения инфекционных вспышек в гематологических клиниках.

Ключевые слова: «редкие» бактерии, онкогематологические, трансплантация.

P245 Смертность, связанная с инфекциями, после аллогенной трансплантации стволовых клеток: ретроспективное исследование в условиях ограниченных ресурсов

Сардор Б. Мухаммадиев[1], Саидбурхон Саидмурод угли Асилов[2], Камолиддин Алишер угли Олимджонов[3], Гулчехра З. Махамадалиева[4], Сайёра С. Сайдаманова[5], Рахматжон Акбар угли Адашбоев[6], Шохрух Бахтиёр угли Мамадиев[7], Аброр Бахтиёр угли Тоиров[8], Абдурахмон А. Каюмов[9], Михаил Ю. Дроков[10]

[1-9.] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан; [10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, адрес электронной почты: mkhmmdv@mail.ru

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является основой в лечении различных злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваний. Несмотря на достижения в трансплантационных методиках и поддерживающей терапии, инфекционные осложнения остаются серьезной проблемой, особенно в ранний посттрансплантационный период. Эта проблема усугубляется в условиях ограниченных ресурсов, где доступ к современным диагностическим методам и противомикробным препаратам может быть ограничен. Настоящее исследование направлено на оценку частоты, микробиологического спектра и клинических исходов инфекционных осложнений после алло-ТГСК в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы. В данном ретроспективном исследовании были проанализированы медицинские записи 41 пациента, которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2023 года по настоящее время в одном трансплантационном центре. Подробные характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Забор крови производился у всех пациентов в период развития фебрильной нейтропении в том числе и приведших к летальному исходу. Посев крови осуществлялся из двух различных источников – центрального венозного катетера (ЦВК) и периферической вены – при каждом эпизоде лихорадки. Предварительные результаты, включая классификацию возбудителя как грамположительного или грамотрицательного, получали в течение 24-48 часов после взятия образца с использованием метода масс-спектрометрии на системе VITEK 2 COMPACT. Последующая идентификация микроорганизмов и оценка их роста проводились с применением бактериологического анализатора VITEK MS PRIME (bioMérieux).

Результаты. Медиана длительности наблюдения за всей когортой составила 6,4 месяца (диапазон: 0,2-24,0). На момент анализа 29 пациентов (68%) оставались живы. Среди 13 случаев летального исхода рецидив заболевания стал причиной смерти в 4 случаях (31%), тогда как инфекционные осложнения были причиной смерти в 7 случаях (54%). Один случай смерти (7,5%) был обусловлен острой печеночной недостаточностью и еще один (7,5%) другой причиной. Согласно результатам бактериологического исследования, возбудители были идентифицированы во всех случаях. Наиболее часто выявляемыми патогенами при грамотрицательной бактериемии были *Pseudomonas aeruginosa* – 29% (n=2), *Escherichia coli* – 14% (n=1) и *Klebsiella pneumoniae* – 57% (n=4) (см. Рисунок 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Группа исследования (n=41) N	%
Возраст, медиана	28 (19-60)	
Пол		
Мужчин	28	68.3
Женщин	13	31.7
Диагнозы		
ОМЛ	21	50.0
ОЛЛ	13	30.0
АА	6	15.0
МДС	1	5.0
Терапевтическая группа перед ТГСК		
Standard	39	95.0
Salvage	2	5.0
Номер ТГСК		
Первая ТГСК	41	100
Донор		
MRD	22	54.0
Haploidentical	19	46.0
Источник ГСК		
PBSC	41	100
Режим кондиционирования		
RIC	41	100
Посттрансплантационный циклофосфан для профилактики РТПХ	41	100

Все пациенты скончались от септического шока, несмотря на эмпирическую антибиотикотерапию, проводимую в соответствии с принципами стратегии эскалации. Подробная стратегия антибиотикотерапии для каждого пациента представлена в Таблице 2.

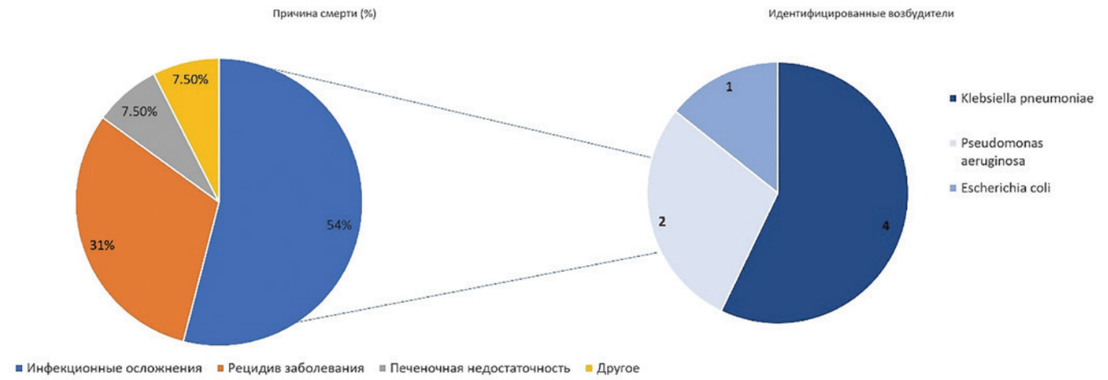


Рисунок 1. Верифицированные возбудители.

Таблица 1. Антибактериальная терапия.

№	Цефоперазон/ Сульбактам	Меропенем	Линезолид	Ванкомицин	Амикацин	Колистин	Цефтазимид/ авибатам, Азтреонам	Фосфомицин
1	+	+	+	+		+		
2	+	+	+	+		+	+	
3	+	+	+		+	+		+
4		+	+			+		
5	+	+	+			+		
6	+	+		+		+		
7		+		+		+		

Выводы. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин смертности после алло-ТГСК, особенно в ранний посттрансплантационный период. Полученные данные подчеркивают необходимость: 1. Определения чувствительности микроорганизмов на всех этапах терапии до и после алло-ТГСК. 2. Рационального подхода к использованию антибактериальной терапии на всех этапах, включая до- и посттрансплантационные периоды. 3. Модернизации оборудования и повышения квалификации персонала отделения реанимации и интенсивной терапии. 4. Разработки новых профилактических и терапевтических стратегий для снижения смертности, связанной с инфекциями, в данной уязвимой группе пациентов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, инфекционные осложнения.

P246 Герпесвирусная инфекция у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Оксана В. Нечай[1], Татьяна М. Талако[2], Оксана М. Морозова[3], Елена В. Дзюба[4], Юрий С. Стронгин[5], Тамара В. Амвросьева[6], Александра С. Аринович[7], Наталья Ф. Миланович[8], Анатолий Л. Усс[9]

[1-5. 8-9.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь;
[6. 7.] НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Нечай Оксана Валерьевна, адрес электронной почты: oksanavn@tut.by

Введение. Инфекционные осложнения являются одной из главных причин летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Этиология инфекционных осложнений отличается в разные сроки после алло-ТГСК. В то время как в период цитопении ведущую роль играют бактериальные инфекции, после отстройки кроветворения на первое место выходят возбудители вирусных инфекций.

Материалы и методы. В исследование включены 70 человек: 35 доноров и 35 реципиентов алло-ТГСК: 18 – с острыми лейкозами, 4 – с хроническим миелоидным лейкозом, 3 – с миелодиспластическим синдромом, 6 – с апластической анемией, 2 – с лимфомой Ходжкина, 2 – с первичным миелофиброзом. 12 пациентам алло-ТГСК выполнена от родственного донора, у 23 – от неродственного (14 – полностью совместимы в системе HLA 1010, 7 – частично совместимы 9/10), и 2 пациентам выполнена гаплоидентичная алло-ТГСК (9/10 и 6/10). Всем донорам до начала стимуляции проводилось серологическое исследование крови на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус герпеса человеческого 6 типа (ВГЧ-6), а также исследование крови и мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 типа. Всем пациентам до начала кондиционирования проводилось серологическое исследование крови на ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 типа, на дни +7, +14, +30, +60, +90, +120 после алло-ТГСК и при выявлении потенциальных признаков герпесвирусных инфекций проводилось исследование крови и мочи методом ПЦР. Посттрансплантационная профилактика герпесвирусных инфекций у серопозитивных по ЦМВ реципиентов с серопозитивным донором проводилась ацикловиром, с серонегативным донором – ацикловиром до отстройки кроветворения, после – валганцикловиром в профилактической дозе. При положительных результатах ПЦР всем пациентам назначалась лечебная доза валганцикловира.

Результаты. Все реципиенты алло-ТГСК были серопозитивны по ЦМВ (наличие IgG). Среди доноров серопозитивность по ЦМВ составила 80,0% (28 из 35). Серопозитивность родственных доноров составила 90,0% (n=11), неродственных – 73,9% (n=14). Из 35 реципиентов аллоТГСК у 7 (20,0%) установлена клинически значимая реактивация ЦМВ: медиана – +22 день (от +14 до +170). Основными проявлениями выступали кожные проявления, субфебрилитет, геморрагический цистит. Изолированные проявления ВЭБ зафиксированы у двух (5,7%) пациентов с сроках от +18 и +120 дни с наличием поражения кожи и миалгий. ВГЧ-6 выявлен у 6 (17,1%) пациентов после алло-ТГСК: медиана +85 день (от +14 до +365). Основные проявления: геморрагический цистит, вторичная гипофункция трансплантата. Комбинированная реактивация ЦМВ и ВГЧ-6 зафиксирована у 4 (11,4%) пациентов: медиана +68 день (от +14 до +150) с проявлениями в виде острого повреждения почек, геморрагического цистита. Активация всех изучаемых вирусов выявлена у 3 (8,6%) пациентов с медианой на +57 день (от +14 до +150), сопровождавшаяся глубокой тромбоцитопенией, фебрильной лихорадкой в отсутствие верифицированной бактериальной инфекции. У одного пациента активация всех герпесвирусов установлена на фоне 4-компонентной схемы терапии острой реакции «трансплантат против хозяина».

Выводы. Проявления герпесвирусных инфекций после алло-ТГСК имеют разносторонний характер, определяются в различные сроки, требуют регулярного мониторинга и лечения.

Ключевые слова: трансплантация, герпесвирусные инфекции.

P247 Влияние моноклональных антител на реактивацию герпесвирусных инфекций и несостоятельность трансплантата у детей в раннем периоде после проведения алло-ТГСК

Олеся С. Юдинцева[1], Полина В. Кожокарь[2], Любовь А. Цветкова[3], Жемал З. Рахманова[4], Анна А. Осипова[5], Татьяна А. Быкова[6], Олеся В. Паина[7], Тамара В. Антонова[8], Ольга Е. Побегалова[9], Людмила С. Зубаровская[10], Елена В. Семенова[11]

[1-7. 10-11.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация.
[8-9] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Юдинцева Олеся Сергеевна, адрес электронной почты: olesyayudintceva@gmail.com

Введение. Герпесвирусные инфекции служат одной из причин развития костномозговой недостаточности у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель работы: изучить реактивацию герпесвирусных инфекций с учетом влияния предтрансплантационной терапии моноклональными антителами (МАТ) у детей с острыми лейкозами в раннем периоде после алло-ТГСК, оценить влияние герпесвирусных инфекций на несостоятельность трансплантата и развитие синдрома активации макрофагов (САМ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 196 пациентов с острым лимфобластным лейкозом, которым проведена первая алло-ТГСК в период с января 2018 по декабрь 2023 года (5 лет). Медиана возраста составила 9 лет (0,5-17). Распределение по полу: мужской – 65% (n=128). Все пациенты были обследованы на герпесвирусную инфекцию до алло-ТГСК, а затем на: +10, +30, +40, +60, +100 день после алло-ТГСК, а также при появлении клинических симптомов – в дополнительные сроки. Верификацию герпесвирусных инфекций проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением вирусной нагрузки (ВН) в копиях ДНК/мл или международных единицах на миллилитр (МЕ/мл). Исследовали следующие биологические образцы: периферическую кровь, костный мозг, при наличии клинических симптомов исследовались дополнительные локусы. У 41/196 пациентов отсутствовали маркеры герпесвирусов до Д+100. Предтрансплантационная терапия МАТ была проведена 72 пациентам, а именно: блинатумомаб + инотузумаб озогамицин – 9 (12,5%) пациентам, блинатумомаб – 36 (50,0%) пациентам, инотузумаб озогамицин – 27 (17%) пациентам. Первичное неприживление и вторичное отторжение определяли согласно критериям международной ассоциации трансплантации костного мозга (EBMT, 2023). САМ определяли по критериям MD Anderson.

Результаты. Реактивация вирусных инфекций до Д+100 была выявлена у 155 (79%) пациентов, чаще всего наблюдали реактивацию ЦМВ-инфекции – 23% (n=44). Синдром активации макрофагов (САМ) был диагностирован у 33 (13,2%) пациентов. У 29 пациентов (87,7%) с САМ впоследствии развилась несостоятельность трансплантата. Первичное неприживление развилось у 18 (54%) пациентов, гипофункция трансплантата у 11 (36%) пациентов. Предтрансплантационная терапия МАТ была проведе-

на 72 пациентам. В дальнейшем герпесвирусные инфекции выявлены у 46 (63,8%) пациентов. У 22/72 (28,9%) реципиентов алло-ТГСК развилась несостоятельность трансплантата: гипофункция трансплантата и первичное неприживление трансплантата соответственно у 13 (60%) и 9 (40%) пациентов. Проведенный многофакторный анализ подтвердил, что реактивация герпесвирусных инфекций, развитие САМ и применение моноклональных антител в терапии до проведения алло-ТГСК являются независимыми факторами риска несостоятельности трансплантата.

Выводы. Выявлены связи между реактивацией герпесвирусных инфекций и несостоятельностью трансплантата. У 75% пациентов с несостоятельностью трансплантата развитию данного состояния предшествовала реактивация герпесвирусных инфекций, что подтверждает значимую роль герпетических инфекций в развитии этого осложнения. Предтрансплантационная терапия с использованием моноклональных антител до алло-ТГСК является фактором риска реактивации герпесвирусных инфекций, синдрома макрофагальной активации и, как следствие, несостоятельности трансплантата, особенно первичного неприживления.

Ключевые слова: моноклональные антитела, герпесвирусные инфекции.

P248 Клинический случай инфекционных осложнений у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в раннем посттрансплантационном периоде

Анна В. Ермакович, Ольга В. Герасимович, Вероника О. Черняк, Игорь А. Искров

ГУ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Ермакович Анна Валерьевна, адрес электронной почты: dalidovskayaanna@gmail.com

Введение. Бактериальные инфекции – наиболее частые осложнения после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Пациентке Б. 56 лет в июне 2024 года установлен диагноз: мелодиспластический синдром с избытком бластов – 2, высокий риск по шкале IPSS, очень высокий риск по шкале IPSS-R. Ремиссия достигнута после 6 курсов гипометилирующими агентами. 28.02.2025 года выполнена алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (10/10). Режим кондиционирования – TMI9Gy/Flu/Bu8/ATG, в качестве профилактики РТПХ – Tac/MMF. Данные анамнеза: абсцесс левой половой губы, гнойно-некротическая флегмона промежности (декабрь 2023 года, по данным бактериологического исследования (БИ) выявлены MRD патогены семейства *Enterobacteriacea*); рожа промежности, эритематозно-буллезная форма (тяжелое течение), инфильтрат левого бедра (январь-февраль 2024 года, по данным БИ выявлены MRD патогены семейства *Enterobacteriacea*); рожа левого бедра, эритематозно-буллезная форма (рецидивирующее течение), средней степени тяжести (март 2024 года); рожа левого предплечья (рецидивирующее течение), средней степени тяжести (сентябрь 2024 года); перенесенный тромбоз ВЯВ справа, подключичной вены справа; отягощенный аллергоанамнез (ванкомицин – анафилаксия, линезолид – крапивница).

Результаты. Миелотоксический агранулоцитоз (МА) зафиксирован с -2 дня режима кондиционирования. С -1 дня начата антибактериальная терапия (АБТ) (пиперациллин/тазобактам 4.0 г/0.5 г в/в/капельно через 8 часов), учитывая МА, рост провоспалительных маркеров (СРБ 121.3 мг/л, прокальцитонин 3.71 нг/мл), субфебрилитет. 0-й день: в связи с наличием локального воспаления устья ЦВК принято решение об удалении ЦВК после проведения алло-ТГСК, по данным БИ фрагмента ЦВК выявлен *Staphylococcus epidermidis*. В связи с необходимостью суточной титрации ИСТ и сопроводительной терапии установлен эпикутанно-кавальный катетер на +4 день. По данным БИ посевов из 7 эпитопов при еженедельном мониторинге выявлены следующие патогены: *Proteus mirabilis* (слизистая прямой кишки, моча, влагалище, перианальная и подмышечная области), *Staphylococcus hominis* (моча, надключичная область), *Staphylococcus haemoliticus* (паховая область, влагалище), *Klebsiella pneumoniae* (влагалище, зев, перианальная область), *Enterococcus faecium* (влагалище), *Pseudamonas aeruginosa* (зев, слизистая прямой кишки, перианальная и паховая области). При ПЦР-исследовании генов антимикробной резистентности MRD *Klebsiella pneumoniae* обнаружены KPC и CTX-M.

+8 день: учитывая наличие продолжающегося МА, отрицательную динамику острофазовых показателей (СРБ 185.2 мг/л, прокальцитонин 0.5 нг/мл), субфебрилитет – отмена пиперациллин/тазобактам, назначение цефтазидим/авибактам 2 г/0.5 г в/в/капельно каждые 8 часов.

+9 день: учитывая клинические признаки инфекции мягких тканей (дискомфорт в области верхнего шва при повороте головы, гиперемия кожных покровов, отделяемое отсутствует), наличие продолжающегося МА, разнонаправленную динамику острофазовых показателей (СРБ 251 мг/л, прокальцитонин 0.28 нг/мл), субфебрилитет, назначен тигециклин 100 мг – загрузочная доза, далее 50 мг каждые 12 часов. После коррекции АБТ пациентка отмечает положительную динамику, болевой синдром отсутствует, по лабораторным показателям – положительная динамика.

Учитывая наличие гнойного отделяемого из устья эпикутанно-кавального катетера на +14 день – катетер удален, проведено вскрытие и дренирование подкожного абсцесса передней поверхности грудной клетки слева. При БИ гнойного отделяемого из устья эпикутанно-кавального катетера обнаружен *Staphylococcus epidermidis* (S – линезолид (МИК 2), тейкопланин (МИК ≤ 0.5), ванкомицин (МИК 1), тетрациклин (МИК ≤1), тигециклин (МИК ≤ 0.12), рифампицин (МИК ≤ 0.15)).

+18 день (мазок из послеоперационной раны): роста аэробной флоры нет. +21 день – снятие дренажей. +24 день – отмена цефтазидим/авибактама, +27 день – отмена тигециклина. Пациентка выписана на +35 Д в стабильном состоянии.

Выводы. Своевременная диагностика и целевая этиотропная терапия являются флагманом определения дальнейшей рациональной тактики ведения пациента.

Ключевые слова: алло-ТГСК, инфекции, антибактериальная терапия.

P249 Особенности течения инфекции мягких тканей у пациента с идиопатической апластической анемией в предтрансплантационном периоде

Рахматжон Акбар угли Адашбоев, Саидбурхон Саидмуродов угли Асилов, Камолиддин Алишер угли Олимжонов, Сардор Б. Мухаммадиев, Гулчехра З. Махамадалиева, Абдурахмон А. Каюмов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава РУз, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Адашбоев Рахматжон Акбар угли, адрес электронной почты: doctorrakhmatjon97@mail.ru

Введение. Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) являются частым и серьезным осложнением у иммунокомпрометированных пациентов. Они могут проявляться в виде фурункулов, карбункулов, абсцессов, флегмон, рожистого воспаления и других форм. Лечение таких инфекций часто затруднено: наблюдается слабый ответ на системную антибиотикотерапию и местные меры, а также быстрое прогрессирование из-за снижения клеточного и гуморального иммунитета. Несвоевременное оказание хирургической помощи может привести к резкому ухудшению состояния пациента.

Материалы и методы. Пациент 1995 г. р. с января 2024 года наблюдается в Республиканском центре гематологии с диагнозом тяжелой формы апластической анемии. Получал заместительную гемотрансфузионную терапию (ЭВ, СЗП, ТК), иммуносупрессивную терапию (циклоспорин). Состояние отягощено хроническим гепатитом С от 22.11.24 (противовирусная терапия от 25.11.24 ППТ Софосбувир + Даклатасвир; Велпатасвир+Софосбувир. Реинфекция гепатитом С от 01.2025, снижение вирусной нагрузки. Терапия Мавирет от 05.25. Хронический вирусный гепатит В от 02.25. Противовирусная терапия (Тенофовир Алафенамид) и вторичная перегрузка железа (терапия Эксиджад+Десферал), рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов (ритуксимаб № 4+ВВИГ, разрешение), в связи с чем потребовалась длительная подготовка к алло-ТГСК.

Результаты. Пациент был временно выписан на амбулаторное наблюдение в апреле 2025 года. 10.04.2025 года был повторно госпитализирован с признаками рожистого воспаления на передней поверхности левой голени (размеры 8×10 см), в анализах крови СРБ- 307 mg/l, прокальцитонин 0,202 ng/ml. В центре очага развилась булла с геморрагическим содержимым. Посев выявил *Staphylococcus aureus* (17.04.2025), с верификацией возбудителя St. Aureus, чувствительный к проводимой АБТ (карбапенем+амиогликозид+ванкомицин/линезолид). Проведена хирургическая санация очага. В связи с вялотекущим целлюлитом и низкой эффективностью системной и местной терапии применена VAC (NPWT) терапия. После трех этапов VAC-терапии достигнуто очищение раны, грануляция с последующей эпителизиацией с помощью атравматических повязок (воскопран).



Рисунок 1. **Инфекция мягких тканей передней поверхности левой голени после 3 курсов применения VAC- терапии.**



Рисунок 2. **Инфекция мягких тканей задней поверхности бедра после применения 3-х курсов VAC-терапии.**

На последующих этапах подготовки к трансплантации у пациента развился второй инфекционный очаг на задней поверхности бедра той же конечности – очаг диаметром 4×5 см, с жидким содержимым и перифокальным воспалением. В динамике очаг увеличился, проведено вскрытие – выявлены признаки некротизирующей инфекции: специфический запах, глубоко расположенный некроз ПЖК и поверхностной фасции бедра. Выполнена первичная хирургическая обработка, санация антисептиками. Посев вновь выявил *Staphylococcus aureus*. Повторно применена VAC-терапия – три курса с положительным эффектом. Далее рана обрабатывалась атравматическими повязками, после чего пациент был переведен в отделение трансплантации для проведения алло-ТГСК.

Выводы. Данный клинический случай осложнялся сопутствующим ХВГ С, перегрузкой железом, повторными кожными бактериальными инфекциями. При подозрении на ИКМТ у пациентов с апластической анемией необходима срочная диагностика и адекватное лечение, включая хирургическую санацию и системную АБ-терапию. Своевременное вмешательство позволило стабилизировать состояние пациента и подготовить его к трансплантации.

Ключевые слова: ИКМТ, VAC (NPWT) терапия.

O250 Анализ КТ-паттернов инвазивного мукормикоза легких и сроков оценки ответа на терапию

Полина А. Тихомирова, Илья Ю. Николаев, Юлия А. Рогачева, Юлия Ю. Власова, Анна Г. Смирнова, Алиса Г. Волкова, Анна А. Спиридонова, Марина О. Попова, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Тихомирова Полина Александровна, адрес электронной почты: tihomirova.polina2010@yandex.ru

Введение. Мукормикоз – агрессивная инфекция с молниеносным течением и высоким уровнем летальности, требующая не только ранней диагностики и незамедлительного начала антифунгальной терапии, но и хирургического вмешательства. Ключевую роль в диагностике играет компьютерная томография (КТ), которая позволяет визуализировать характерные изменения и отслеживать динамику. Важнейшей задачей является определить ответ и оптимальные сроки оценки ответа на антифунгальную терапию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ КТ и медицинской документации 20 пациентов с легочным мукормикозом, находившихся на лечении в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, характеристика представлена в Таблице 1. На основании критериев EORTC/MCG 2020 у 5 пациентов (25%) установлен диагноз доказанного мукормикоза, у 15 (75%) пациентов – вероятный мукормикоз. Период наблюдения определялся с момента появления первых изменений легочной ткани на КТ до полного ответа или смерти, медиана: 66 дней (9-535 дней). На основании полученных данных и данных литературы было выделено 6 КТ-паттернов. Каждому пациенту проводились повторные КТ (суммарно 108 исследований) для оценки динамики изменений и ответа на терапию (согласно критериям EORTC/MCG 2008).

Таблица 1. **Характеристика пациентов.**

Характеристика	Исследуемая группа
	%, n=20
Медиана возраста	42 (2–67)
Мужчины	75 (15)
Основной диагноз	
ОМЛ	40 (8)
ХМЛ	10 (2)
МДС	10 (2)
Другие	40 (8)
Пациенты после ТГСК	70 (14)
Тип трансплантации Алло-ТГСК Ауто-ТГСК	 65 (13) 5 (1)

Результаты. У 14 пациентов (70%) на момент включения в исследование определялась нейтропения 4 степени. Чаще всего при первой КТ наблюдали очаги/участки

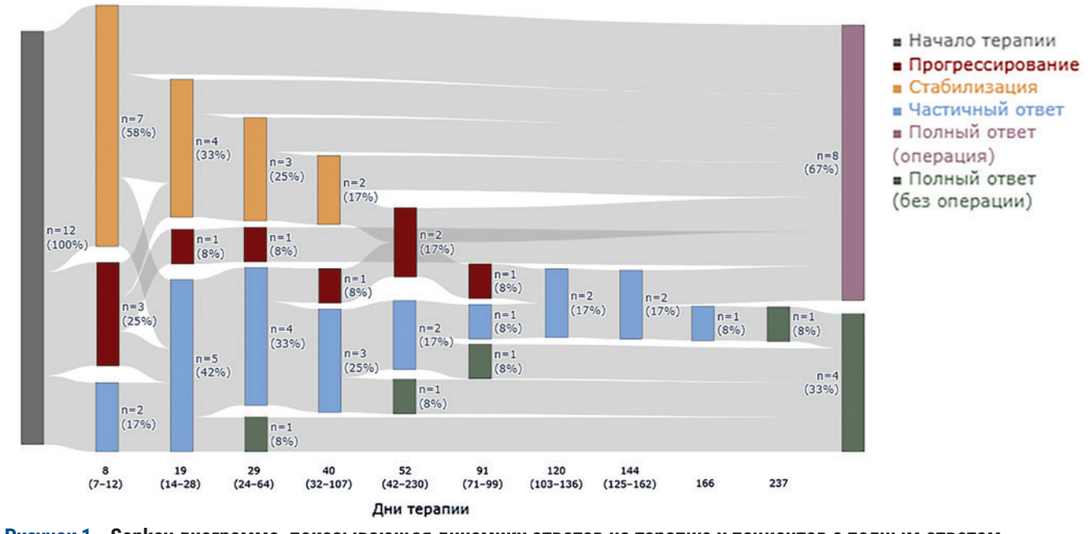


Рисунок 1. **Sankey диаграмма, показывающая динамику ответов на терапию у пациентов с полным ответом.**

консолидации с симптомом «гало» (65% 13/20). При динамическом наблюдении отмечалось уменьшение доли пациентов с нейтропенией 4 степени (70%→0%), при статистическом анализе была выявлена зависимость между уровнем нейтрофилов и характером КТ-изменений: деструктивные изменения легочной ткани (центральный некроз и полости) встречались исключительно при абсолютном числе нейтрофилов>500кл/мкл (p=0,021 и p=0,001 соответственно). Для того, чтобы определить оптимальные сроки оценки ответа на антимикотическую терапию, включающую амфотерицин В или изавуконазол, были проанализированы данные 12 пациентов (60%) с полным ответом, среди них 8 пациентов (67%) с хирургическим лечением, 4 пациента (33%) без хирургического лечения, за день 0 приняли день начала терапии, полученные данные представлены в виде Sankey диаграммы на Рисунке 1. Исходя из полученных данных, значительный ответ можно было определить на 8 день от начала терапии. Медиана от начала терапии до полного ответа у пациентов с хирургическим лечением составила 34 дня (16-158), без хирургического лечения 206 дней (71-230). Летальность в общей группе составила 60% (12/20).

Выводы. Наиболее часто встречающимся изменением на первичной КТ является участок/очаг консолидации легочной ткани с симптомом «гало». Появление деструктивных изменений легочной ткани (некроз, полости) статистически значимо (p <0,05) коррелирует с восстановлением числа нейтрофилов у пациентов. Первичную оценку эффективности антифунгальной терапии можно проводить через 8 дней от ее начала.

Ключевые слова: мукормикоз, компьютерная томография.

O251 Сравнение безопасности модифицированной и низкомикробной диеты при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых

Юлия А. Тараканова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Тараканова Юлия Александровна, адрес электронной почты: juliastan@mail.ru

Введение. Недостаточность питания является отягощающим фактором при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В связи с улучшением сопроводительной терапии, профилактики и контроля реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), необходимостью протекции микробиома кишечника пациента, развивается концепция, направленная на либерализацию ограничений в питании, что улучшает алиментацию пациента и ведет к целому ряду позитивных эффектов.

Материалы и методы. С 2022 по 2023 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в рандомизированное кроссоверное исследование включено 211 реципиентов аллогенной ТГСК с острыми лейкозами, которые соблюдали или низкомикробную диету (НМД) (n=105) или модифицированную диету (МД) (n=106). В понятие НМД входили общепринятые противоинфекционные ограничения при ТГСК, только термически обработанная пища, отсутствие глютена, лактозы и дрожжесодержащих продуктов и блюд. При МД сохранялись только принципы личной гигиены и противоинфекционных мероприятий при приготовлении, хранении и транспортировке продуктов, запрет резко ограниченного списка продуктов.

Результаты. Группы пациентов были однородны по диагнозу, возрасту, источнику трансплантата, интенсивности режима кондиционирования и схемам профилактики РТПХ. Однолетняя общая выживаемость была схожей в обеих группах: 79% для МД и 86% для НМД, p=0,5. Приживление трансплантата на Д+30 не отличалось: 92% и 95%, соответственно, p=0,6. Частота инфекций кровотока на Д+30 не различалась, и составила 44,8% в группе с МД и 48,1% в группе с НМД, соответственно, p <0,7. Частота развития острой РТПХ 2-4 степени на Д+125 была схожа между группами: 13% в обеих группах p>0,9, равно как и частота тяжелой РТПХ 3-4 степени: НМД – 7,5% и 4,8% в группе МД, p=0,4. Безрецидивная летальность через год после ТГСК была сопоставима между группами: 5,7% для МД против 6,6% для НМД, p=0,6.

Выводы. На примере данной когорты пациентов, получивших лечение методом аллогенной ТГСК, применение МД являлось безопасным по сравнению с НМД. Более того, при использовании МД отмечена тенденция к снижению частоты бактериемии и тяжелых форм РТПХ. Эти результаты указывают на потенциальные преимущества МД перед НМД для улучшения исходов после ТГСК. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования с бóльшим количеством участников.

Ключевые слова: низкомикробная диета, модифицированная диета.

Конфликт интересов. Оценить инфекционную и иммунологическую безопасность модифицированного рациона без основных ограничений и традиционной низкомикробной диеты.

O252 Инфекция мягких тканей параректальной области у пациентов с нейтропенией

Светлана В. Штыркова, Юлия А. Чабаева, Сергей М. Куликов, Карен И. Данишян, Галина А. Клясова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Штыркова Светлана Витальевна, адрес электронной почты: sv-styrkova@mail.ru

Введение. Инфекция мягких тканей параректальной области (ИМТПО), развивающаяся в условиях тяжелой иммуносупрессии, существенно отличается от классических парапроктитов у иммунокомпетентных больных. Цель исследования: изучить особенности ИМТПО у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и нейтропенией.

Материалы и методы. В проспективном исследовании (2016-2020 годы) было изучено 158 эпизодов ИМТПО у 132 пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, проходивших лечение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Мужчин было 64 (48,5 %), женщин – 68 (51,5 %). Медиана возраста составила 40 лет (18-77 лет). Диагноз острый миелоидный лейкоз был установлен у 55(41,7%) пациентов, острый лимфобластный лейкоз – у 18(13,6%), неходжкинская лифома – у 26(19,7%). Выполнено сравнение эпизодов ИМТПО развившихся в период нейтропении (нейтрофилы≤0,5x10^9/л) и вне этого периода.

Результаты. В период нейтропении развились 116 (73,4%) из 158 эпизодов ИМТПО. Ведущим механизмом развития ИМТПО при нейтропении было проникновение через нарушенные тканевые барьеры: «входными воротами» инфекции чаще были анальные трещины (62,9%); свищи прямой кишки (12,9%), язвы иэрозиикожи(12,1%).Прианализеколичествалейкоцитов у больных с различными источниками инфицирования было установлено, что медиана количества лейкоцитов при источниках инфицирования анальные трещины (0,55x10^9 /л) и язвы (0,48x10^9 /л) была статистически достоверно ниже, чем при источниках инфицирования свищи (1,86x10^9 /л) и крипты (2,00x10^9 /л) (p<<<0,0001). Частота регистрации клинических форм ИМТПО отличалась в группах эпизодов с нейтропенией и без (p<0,0001).

Инфильтраты при нейтропении встречались в 73,3% эпизодов (без нейтропении – в 30,9%); абсцессы – в 10,3% (без нейтропении – в 50%), некрозы 8,6% (без нейтропении – 9,5%). В 7,7% эпизодов при нейтропении признаками ИМПО было только наличие источника инфицирования в сочетании лихорадкой, локальной болью и/или инфекцией кровотока. Вероятность развития инфекций кровотока, ассоциированных с ИМТПО, была максимальной на сроке 5 дней и была значимо выше у пациентов с нейтропенией (10% vs 2%) (p=0,0044). Антибактериальная терапия была основным методом лечения ИМТПО при нейтропении и применялась в 97,4% (113/116) эпизодов, регресс признаков ИМТПО был достигнут в 82,7% (96/116) случаев. В 12,9% (15/116) наблюдений сформировались абсцессы или свищи, потребовавшие хирургического лечения. Длительность антибактериальной терапии была больше в группе оперированных больных с нейтропенией, чем в группе пролеченных консервативно (в среднем 25 дней против 15, p=0,05). Отсутствие эффекта, прогрессирование ИМТПО отмечено у двоих пациентов с длительностью нейтропении более 30 дней.

Выводы. Наличие нейтропении определяло преобладающие механизмы инфицирования, вариант клинической формы ИМТПО, а также вероятность развития инфекции кровотока. Антибактериальная терапия является приоритетным методом лечения ИМТПО в условиях нейтропении. Необходимость оперативного лечения в период нейтропении ассоциирована с увеличением продолжительности инфекционного эпизода и антибактериальной терапии. Увеличение продолжительности нейтропении является неблагоприятным предиктором в лечении ИМТПО.

Ключевые слова: перианальная инфекция, абсцесс, нейтропения.

O253 Возможности и значение проведения кардиореспираторного нагрузочного тестирования в онкологической практике у детей

Валерия Р. Тульцева[1], Алиса Г. Волкова[2], Егор А. Кулагин[3], Юлия Д. Рабик[4], Анна А. Осипова[5], Татьяна А. Быкова[6], Людмила С. Зубаровская[7]

[1. 2. 3. 5. 6. 7.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Тульцева Валерия Рустамовна, адрес электронной почты: ianbukhtina.valeria@mail.ru

Введение. Особенности течения онкологических заболеваний у детей и проводимая терапия влияют на функциональные показатели физического статуса. Настоящее исследование посвящено оценке роли кардиореспираторного нагрузочного тестирования (КРНТ) в обследовании пациентов с различными опухолевыми и орфанными заболеваниями, а также взаимосвязи показателей КРНТ и функции внешнего дыхания (ФВД) у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациентов, медиана возраста – 12 лет (4-17), с различными заболеваниями системы крови: 37 случаев ОЛЛ, 10 – ОМЛ, 9 – ХМЛ, 7 – врожденные анемии, 2 – лимфомы, 1 – МДС. Кроме того, 2 пациента имели солидные опухоли ЦНС. На различных этапах лечения обследуемые выполняли КРНТ на велоэргометре по протоколу с возрастающей линейной нагрузкой 10 Ватт/мин. Оценены тенденции в основных показателях КРНТ у этой группы детей. Проведен корреляционный анализ показателей КРНТ и ФВД с использованием коэффициента Пирсона.

Результаты. У большинства (64 пациентов) при выполнении КРНТ был достигнут анаэробный порог со средним значением 15 мл/кг/мин (3,8-31,4). Пиковое потребление кислорода (VO2) в среднем составило 857 мл/мин (245-2150), средний показатель ЧСС/VO2 – 5,9 уд/мл/кг (1,4-20,9). При оценке корреляции между показателями КРНТ и ФВД были выявлены множественные статистически значимые ($p<0.05$) двусторонние связи: между VO2 и объемными показателями: общей емкостью легких (ОЕЛ), жизненной емкостью легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), а также показателями удельной проводимости дыхательных путей (SGaw) и диффузионной способности легких (DLCO); между минутной вентиляцией легких и ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ; между пиковым минутным объемом и ЖЕЛ, ФЖЕЛ, DLCO; между уровнем пиковой нагрузки и ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и DLCO.

Важно отметить, что показатель дыхательного резерва, обычно отражающий тренированность, показал прямую двустороннюю корреляцию с высокими значениями остаточного объема легких. А показатель минутной вентиляции на высоте нагрузки (ПикVE) при этом имел двустороннюю обратную связь с коэффициентом отношения ООЛ/ОЕЛ. Только эти показатели продемонстрировали взаимосвязь с высокими цифрами ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, отражающими бронхообструктивные нарушении ФВД (в т. ч. при облитерирующем бронхиолите после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Выводы. Показано, что КРНТ может проводиться у детей при отсутствии ограничений по основному заболеванию, а также противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наряду с ФВД, КРНТ представляется важным диагностическим инструментом в оценке как состояния бронхолегочной системы, так и общесоматического статуса, потенциально определяющим прогноз и выбор терапевтической тактики. Снижение функциональных резервов подтверждает актуальность дальнейшего исследования вопроса оценки физического статуса у детей с заболеваниями системы крови и солидными опухолями.

Ключевые слова: кардиореспираторный нагрузочный тест.

O254 Качество жизни онкогематологических пациентов в отдаленном периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови

Дмитрий Э. Выборных[1], Лариса А. Кузьмина[2], Вера А. Васильева[3], Ольга С. Покровская[4], Любовь В. Есина[5], Ольга М. Королева[6]

1-6. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; 5. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Выборных Дмитрий Эдуардович, адрес электронной почты: dvyb@yandex.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения онкогематологических заболеваний, однако высокая частота поздних осложнений (хроническая РТПХ, эндокринопатии, вторичные опухоли) оказывает длительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. Исследования, посвященные КЖ спустя более 5 лет после алло-ТГСК, единичны, что подчеркивает актуальность настоящей работы.

Материалы и методы В проспективное исследование включены 23 взрослых пациента (медиана возраста – 44 года; 78,3% – женщины) спустя не менее 5 лет (медиана – 17 лет) после алло-ТГСК, выполненной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Источником трансплантата являлся костный мозг или периферические стволовые клетки. КЖ оценивалась валидированным опросником WHOQOL-100, охватывающим шесть доменов жизнедеятельности. Непрерывные показатели представлены медианой (IQR); категориальные – числом и долей. Статистический анализ представлен описательной статистикой.

Результаты. Общая субъективная оценка КЖ составила 99,8 балла (диапазон 93,5-106,8), что свидетельствует об удовлетворительной адаптации большинства пациентов. Физическая сфера: средний показатель 14,1 ± 2,7 из 20; наиболее проблемной субсферой оставалась «Физическая боль и дискомфорт» (9,4 ± 3,2), что указывало на персистирование хронического болевого синдрома. Психологическая сфера: 14,7 ± 2,3; высокие уровни тревоги и депрессии коррелировали с низкими физическими и социальными показателями. Уровень независимости: 16,2 ± 3,0; большинство пациентов сохраняли автономию, однако зависимость от длительной лекарственной терапии (14,5 ± 4,4) ограничивала чувство независимости. Социальные взаимоотношения: 14,8 ± 2,7; проблемы отмечены в сфере сексуальной активности и практической социальной поддержки. Окружающая среда: 15,0 ± 1,9; значительные индивидуальные различия связаны с финансовыми ресурсами и доступностью медицинской помощи. Духовная сфера: 14,2 ± 3,4; большинство пациентов демонстрировали устойчивые духовно-ценностные ориентиры.

Выводы. Спустя в среднем 17 лет после алло-ТГСК пациенты демонстрируют удовлетворительное общее качество жизни, сохраняют высокую степень независимости и социальную активность. Ключевыми факторами, ограничивающими КЖ, остаются хроническая боль, усталость и тревожно-депрессивная симптоматика. Результаты подчеркивают необходимость комплексных реабилитационных программ, сочетающих медицинскую, психологическую и социальную поддержку для оптимизации долгосрочных исходов.

Ключевые слова: ТГСК, качество жизни.

O255 VAC-терапия инфекции мягких тканей у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Ольга А. Соболева, Кирилл Р. Сабиров, Василий Е. Мамонов, Галина А. Клясова, Карен И. Данишян

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Соболева Ольга Алексеевна, адрес электронной почты: soboleva31@gmail.com

Введение. Лечение ран отрицательным давлением (VAC-терапия) – эффективный метод, позволяющий контролировать раневой процесс и интенсифицировать заживление. Основным преимуществом является постоянное дренирование раневой поверхности и выраженная стимуляция формирования грануляционной ткани.

Лечение онкогематологических заболеваний сопровождается нейтропенией, что выраженно замедляет процессы репарации раневых дефектов и увеличивает риск генерализации инфекционного процесса. Наличие персистирующих очагов инфекции препятствует проведению противоопухолевой терапии в требуемом объеме. Целью исследования была оценка эффективности и особенностей применения отрицательного давления для лечения инфекции мягких тканей на фоне специфической терапии по поводу онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы. С 2021 по 2024 год VAC-терапия по поводу инфекции мягких тканей проведена 14 больным с онкогематологическими заболеваниями, в 6 случаях – на этапе подготовки к ауто-ТГСК и алло-ТГСК, в 2 случаях – после алло-ТГСК. В двух случаях проводили лечение мукормикоза мягких тканей, в 12 случаях – гнойных заболеваний, вызванных бактериальной инфекцией. В 4 случаях проводилась VAC-терапия после предшествующих оперативных вмешательств, осложнившихся нагноением лапаротомных ран. Первым этапом проводили удаление некротизированных тканей и установку VAC-системы с созданием разрежения от -150 до -70 мм рт. ст. Перевязки проводили каждые 48 часов с увеличением интервала до 3-4 суток после очищения раневого дефекта. При появлении грануляций проводили пластику раневого дефекта местными тканями. В двух случаях при обширном дефекте проведена аутодермопластика. Всем пациентам проводили микробиологические исследования биоптатов тканей из раны с последующим подбором противомикробной терапии. Закрытие раневых дефектов (пластика местными тканями или аутодермопластика) было выполнено после получения отрицательных результатов микробиологических исследований.

Результаты. Во всех случаях на фоне проведения VAC-терапии была получена положительная динамика в течение раневого процесса. В среднем для очищения раны требовалось от 3 до 5 перевязок. В одном случае при лечении мукормикоза мягких тканей на фоне терапии отрицательным давлением отмечено прогрессирование процесса, потребовавшее выполнения повторных санирующих вмешательств. Интраоперационно проводилась срочная микроскопия для определения мицелия грибов в краях резекции. После получения отрицательных результатов микробиологического исследования была продолжена VAC-терапия с последующей аутодермопластикой. В одном случае пациенту с опухолью из плазмоцитоидных дендритных клеток с экстрамедуллярным поражением мягких тканей левой голени алло-ТГСК проведена при наличии хронической длительно незаживающей раны левой голени. В период агранулоцитоза проводились ежедневные перевязки. При восстановлении уровня лейкоцитов через 1 месяц выполнена хирургическая санация раневого дефекта, VAC-терапия с целью стимуляции грануляций и аутодермопластика. В одном случае у пациентки после алло-ТГСК причиной персистирующей инфекции мягких тканей паховой области был нетуберкулезный микобактериоз (M.avium). На фоне антибактериальной терапии с учетом чувствительности была выполнена пластика раневого дефекта местными тканями.

Выводы. VAC-терапия – эффективный метод лечения инфекции мягких тканей у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, позволяющий добиться санации очага инфекции и заживления раневого дефекта. Необходимо микробиологическое исследование биоптатов раны на этапах лечения, при лечении мукормикоза хирургическая тактика должна основываться на данных срочной интраоперационной микроскопии. Закрытие раны возможно при отрицательном результате микробиологического исследования.

Ключевые слова: VAC-терапия, инфекция мягких тканей.

O256 Спектр неврологической патологии у пациентов с злокачественными гематологическими заболеваниями перед аллогенной трансплантацией костного мозга

Алексей Ю. Полушин, Ярослав Б. Скиба, Мария Д. Владовская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полушин Алексей Юрьевич, адрес электронной почты: alexpolushin@yandex.ru

Введение. Профиль токсичности аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) может приводить к осложнениям со стороны различных систем и органов, в том числе, нервной системы. Однако перед применением радикального лечения важно выявить спектр жалоб или симптомов. В случае отсутствия данных о первичных неврологических расстройствах перед алло-ТКМ выявленные неврологические осложнения могут быть ассоциированы с лечением основного заболевания, что может влиять на его терапию, а также ложно завышать эпидемиологию неврологических осложнений трансплантационного центра. Цель исследования – оценить спектр неврологических жалоб и симптомов у пациентов онкогематологического профиля при осмотре перед трансплантацией.

Материалы и методы. В рамках неврологического предтрансплантационного осмотра в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой обследовано 296 человек: 137 (46,3%) женщин и 159 (53,7%) мужчин (средний возраст 38,6±13,7 лет). Все пациенты имели онкогематологическое заболевание, требующее проведения ТГСК по жизненным показаниям: ОМЛ 144 (48,6%), ОЛЛ 62 (20,9%), АА 24 (8,1%), лимфома 18 (6,1%), ХМЛ 12 (4,1%), МДС 10 (3,4%), первичный миелофиброз 7 (2,4%), ХЛЛ 5 (1,7%), другие заболевания 14 (4,7%). Проводился опрос на предмет текущих жалоб, связь симптомов с проводимым лечением основного заболевания, фиксация неврологического дефицита. Оценка распределения выборки проводилась путем определения коэффициента Колмогорова-Смирнова, асимтоматическая (2-сторонняя) значимость составила 0,004 (SPSS 23.0).

Результаты. Среди 296 пациентов, обследованных перед ТКМ, жалобы к неврологу предъявляли более 41,2% (n=122). При этом 67 больных (22,6%) предъявляли хотя бы одну жалобу к неврологу; 2 жалобы – 39 (13,2%), 3 – 7 (2,4%), 4 – (1,7%), 5 и 6 – по 1 (0,3%). Около 30% (n=88) имели жалобы на наличие болевого синдрома: краниалгия 41 (13,9%), дорсалгия 33 (11,1%), боль в конечности 19 (6,4%), люмбалгия 18 (6,1%), цервикалгия 14 (4,7%), боль в суставах 13 (4,4%), боль иной локализации 10 (3,4%). Неболевые синдромы встречались реже: чувствительные нарушения 27 (9,1%), головокружение 8 (2,7%), обмороки (синкопе) 5 (1,7%), тремор/гиперкинез 4 (1,4%), эпиприступы 1 (0,3%), поведенческие нарушения 10 (3,4%), когнитивные 7 (2,4%), речевые нарушения 1 (0,3%), другие жалобы 25 (8,4%).

При предтрансплантационном осмотре неврологическая патология диагностирована у 245 пациентов (82,8%) в виде диагнозов: головная боль 176 (59,5%), дегенеративные заболевания позвоночника 38 (12,8%), невропатия 29 (9,8%), энцефалопатия 26 (8,8%), специфическое поражение ЦНС в анамнезе (нейролейкоз) 26 (8,8%), синкопе 24 (8,1%), полиневропатия 19 (6,4%), костно-мышечная патология 19 (6,4%), тревожно-депрессивное состояние 18 (6,1%), последствия ЗЧМТ 15 (5,1%), инсульт 5 (1,7%), другие заболевания 27 (9,3%).

Выводы. Введение в практику трансплантационного центра осмотра неврологом до ТКМ позволило выявить наличие неврологической патологии у 82,8%. Активные жалобы к неврологу предъявляли 41,2%. Часть жалоб и симптомов адресованы специалистам смежных специальностей: ревматологам, ортопедам, психологам, эндокринологам и т.д. Около 10% пациентов имели жалобы, связанные с поражением суставного аппарата.

Раннее распознавание неврологических осложнений позволит улучшить исход, качество жизни, а также профилактировать хронические (длительные) неврологические осложнения, негативно влияющие на выживаемость трансплантированных пациентов.

Ключевые слова: неврологические осложнения; предтрансплантационный осмотр.

J257 Предтрансплантационная хирургическая санация полости рта у реципиентов ТГСК в условиях тромбоцитопении

Сергей С. Баранов, Ирина Б. Баранова, Полина С. Куга, Андрей И. Яременко, Белла И. Аюбова, Юлия С. Яковлева, Ирина А. Михайлова, Анна Г. Смирнова, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранов Сергей Сергеевич, адрес электронной почты: srg.1710.b@gmail.com

Введение. Лечение пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями включает применение химиотерапии и/или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), сопровождаемых выраженной иммунносупрессией и развитием цитопении, в том числе тромбоцитопении, что повышает риск инфекционных и геморрагических осложнений. Санация очагов хронической инфекции, включая одонтогенные, является обязательной до начала иммуносупрессивной терапии. Однако в реальной клинической практике санация нередко откладывается в виду тяжести состояния больного и может проводиться между курсами химиотерапии или непосредственно перед трансплантацией ТГСК. В условиях тромбоцитопении хирургическое вмешательство сопряжено с риском жизнеугрожающих послеоперационных кровотечений и необходимостью трансфузионной поддержки. Согласно литературным данным, с 1957 по 2023 годы опубликовано не более 75 работ, касающихся хирургической санации полости рта (экстракции зубов) у пациентов с тромбоцитопенией, при этом крайне ограничено количество данных, посвященных пациентам, получающим ТГСК.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 84 историй болезни пациентов, перенесших 105 процедур экстракции зубов в 2019-2024 годы. В исследование включены пациенты в возрасте от 1,25 до 85 лет (медиана – 20 лет), 43% из которых получали ПХТ, а 57% находились на этапе ТГСК, имеющих тромбоцитопению разной степени и показания к экстракции зубов.

Результаты. Хирургическая санация проводилась по поводу наличия очагов хронической одонтогенной инфекции: в 68% (n=71) случаев – хронические периодонтиты; в 11% (n=12) случаев – хронические перикоронариты. В 10% (n=10) случаев – аномалия положения зубов (дистопия 3-х моляров), приводящая к травме слизистых оболочек; в 11% (n=12) случаев – синдром прорезывания зубов у детей (удаление подвижных временных зубов). Экстракции проводились при различных уровнях тромбоцитов: в 50% случаев (n=52) – PLT <100×10⁹/л; в 31% (n=33) – PLT 20-100×10⁹/л; в 19% (n=20) – PLT <20×10⁹/л. Кровотечения из лунок удаленных зубов наблюдались в 8% случаев (n=8), при уровне PLT 6-34×10⁹/л, были клинически умеренными и эффективно контролировались при помощи трансфузии тромбоцитарного концентрата. В целом трансфузионная поддержка применялась в 23% случаев (n=24), преимущественно при PLT <20×10⁹/л. При уровне PLT <20×10⁹/л риск луночкового кровотечения составлял 100%. Максимальный уровень PLT, при котором отмечено кровотечение без трансфузии, составил 34×10⁹/л. Во всех эпизодах экстракций хирургический гемостаз не применялся.

Выводы. Умеренная и тяжелая тромбоцитопения у онкологических и гематологических пациентов не является абсолютным противопоказанием к экстракции зубов в рамках хирургической санации очагов хронической одонтогенной инфекции при условии тщательного планирования вмешательства и возможности проведения трансфузионной терапии. Проведение стоматологической хирургической санации у пациентов, получающих ПХТ или ТГСК и имеющих тромбоцитопению тяжелой степени тяжести, должно осуществляться в условиях специализированного стационара и иметь хорошо организованный мультидисциплинарный подход.

Ключевые слова: тромбоцитопения, экстракция зубов, ТГСК.

O258 Применение капель на основе аллогенного тромболизата из богатой тромбоцитами плазмы в терапии хронической РТПХ глаз, протекающей в виде ксеротического кератоконъюнктивита, резистентного к предшествующим этапам терапии, у реципиентов алло-ТГСК

Наталья В. Чистякова, Дмитрий Э. Певцов, Мария А. Шарапова, Анна Г. Смирнова, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Чистякова Наталья Викторовна, адрес электронной почты: nchistik@mail.ru

Введение. Хроническая РТПХ глаз протекает в виде ксеротического кератоконъюнктивита, характеризуется стойкой нестабильностью и недостаточностью слезной пленки, сопровождается различной степенью эпителиопатии поверхности глаза, воспалением и нейротрофическими изменениями, что вызывает выраженный дискомфорт и нарушение зрения. Лечение хронической РТПХ глаз происходит поэтапно. Первый этап – увлажняющие капли, мази и гели, второй этап –иммуносупрессирующие капли, третий – обтураторы слезных точек и контактные бандажные линзы. Если всех предшествующих этапов недостаточно, то рекомендуют использование в виде глазных капель компонентов крови, которые содержат биологические вещества, имитирующие естественную слезу. Тромболизат содержит эпидермальный фактор роста, фибронектин, трансформирующий фактор роста β, факторы роста нервов, витамин А, IgG, лизоцимы и комплемент. Биологически активные вещества тромболизата при инстилляции на глазную поверхность поддерживают пролиферацию, созревание, миграцию и процесс дифференцировки эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы. В качестве материала для производства капель на основе тромболизата был выбран аллогенный источник крови по причине более доступных сбора и производства, а также оптимизированной стандартизации.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования NCT05311514 30 пациентам с хронической РТПХ глаз в виде диагностированного ксеротического кератоконъюнктивита после алло-ТГСК, резистентного к предшествующей терапии, проводились инстилляции аллогенного тромболизата, разведенного до 50% физиологическим раствором, 8-10 раз в день в течение 6 недель. До и после 6 недель лечения проводился опрос по анкете «Индекс поражения глазной поверхности», тест Ширмера без анестезии, оценивалась степень инъекции конъюнктивы и степень окрашивания флюоресцином роговицы согласно критериям классификации Международной консенсусной группы по хронической глазной РТПХ. Критериями включения были: результат теста Ширмера без анестезии менее 5 мм/5 мин; время разрыва слезной пленки менее 5 секунд; конъюнктивальная инъекция 1-2 балла; точечный кератит (эпителиопатия роговицы) при окрашивании в 2 балла и более; индекс заболевания глазной поверхности (OSDI) более 30; неэффективность комплекса традиционной терапии в течение 2-4-х недель.

Критерии невключения: тяжелый и крайне тяжелый общий статус больного; острая бактериальная, вирусная или грибковая инфекция глаз на момент включения; ксеротические изменения глазной поверхности, ассоциированные с аномалией век.

Результаты. В исследование было включено 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 43,4 года). После 6 недель инстилляций аллогенного тромболизата показатели «Индекса заболевания глазной поверхности» (OSDI) значительно снизились с 71.3 до 44.5; увеличение время разрыва слезной пленки зарегистрировано у 23 пациентов из 30; коэффициент окрашивания роговицы снизился с 2,63 до 1,36. 93,3% пациентов продемонстрировали улучшение показателей на основе применения аллогенного тромболизата. Влияния инстилляций на объем слезопродукции не выявлено, показатели пробы Ширмера оставались крайне низкими.

В ходе инстилляций аллогенным тромболизатом значимых побочных эффектов выявлено не было. Наблюдались следующие нежелательные явления: 1 случай бактериального двухстороннего конъюнктивита, не связанный с применением тромболизата (подтверждено стерильным посевом с флакона) и быстро купированный на фоне местной антибактериальной терапии; 2 случая временного жжения на поверхности глаз в первые дни применения препарата.

Выводы. Применение капель на основе аллогенного тромболизата эффективно и имеет благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: РТПХ глаз, аллогенный тромболизат.

J259 Редкий клинический случай экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип, осложненной присоединением смешанной инфекции. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

Ирина Б. Баранова, Елена С. Качюлене, Андрей И. Яременко, Анна А. Зубарева, Артем А. Гусак, Вадим В. Байков, Сергей В. Лапин, Анна А. Спиридонова, Маргарита В. Маляревская, Ольга В. Лукина, Лилия В. Стельмах, Андрей М. Чекалов, Наталья Ю. Белдовская, Надежда В. Мухина, Юлия А. Роднева, Владислав В. Маркелов, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранова Ирина Бембеевна, адрес электронной почты: irina@acstom.ru

Введение. Актуальность инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и ЛОР-органов, сопровождающихся деструктивными и некротическими изменениями в тканях и не поддающихся стандартным методам лечения, возрастает. Ринит и синусит с длительным течением, без положительного эффекта от применяемой терапии могут быть дебютом таких патологических процессов, как: системные васкулиты с полиангиитом, антиостеокластические остеонекрозы, неопластические процессы, инвазивные микозы (онкогематологические, ковидассоциированные), лимфопролиферативные экстранодальные лимфомы.

Материалы и методы. Анализ клинического случая экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назального типа для определения тактики диагностики и лечения. Комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований и дифференциальная диагностика патологического состояния у больного с остеодеструктивным процессом в средней зоне лица, скрывающимся за маской инфекционно-воспалительного процесса.

Результаты. Первичный осмотр ЧЛХ и ЛОР специалистов: выраженный ихорозный запах из полости носа и рта, гнусавый голос. Объективно: в области твердого нёба в средней и задней третях по средней линии

имеется обнажение некротически измененной костной ткани размерами более 2,0 Х 3,0 см и обширный дефект с некротическими краевыми изменениями (Рисунок 1). Эндоскопический осмотр: слизистая оболочка полости носа покрыта геморрагическими корками с двух сторон, в задних отделах покрыта серым налетом. В полости носа с двух сторон гнойно-некротическое отделяемое. Обнажена некротизированная кость перегородки. Учитывая нестандартное течение риносинусита, наличие дефекта твердого нёба, некротические изменения слизистой оболочки в полости носа проведена дифференциальная диагностика с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями: гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), гранулематоза Стюарта, лимфопролиферативного заболевания (экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы). Проведена инцизионная эндоскопическая диагностическая биопсия полости носа и рта (биоптаты маркированы с учетом анатомических ориентиров), ознакомление патоморфолога с анамнезом заболевания, нетипичным его течением.

В общий комплекс обследования больного входили: МСКТ черепа (признаки остеодеструктивного процесса в области твердого нёба с формированием ороназального сообщения. Деструктивные изменения перегородки полости носа, носовых раковин, остиомеатальных комплексов, продырявленной пластинки решетчатой кости справа, альвеолярного отростка верхней челюсти. КТ-признаки полисинусита, с нарастанием объема изменений слизистой оболочки околоносовых пазух; МСКТ шеи, органов грудной полости, живота, малого таза (без значимых изменений); КЛКТ ОНП с одновременным контрастированием слезоотводящих путей справа (признаки дакриоцистита); микробиологическое (*Pseud. aerug., Staph. aureus, Acinetobacter sp.*), микологическое (*Candida alb*), вирусологическое (ДНК-EBV) исследования мазков и биоптатов из зоны поражения; ФГДС, УЗИ челюстно-лицевой области и шеи, органов брюшной полости, малого таза; клинико-лабораторные исследования биологических жидкостей; лабораторные исследования крови на маркеры аутоиммунных заболеваний, специфических инфекций.

Больной обследован междисциплинарной командой: челюстно-лицевым хирургом, оториноларингологом, офтальмологом, иммунологом, ревматологом, пульмонологом, онкологом, фтизиатром, клиническим фармакологом, инфекционистом. В результате междисциплинарного взаимодействия специалистов, проведенных диагностических мероприятий и комплексной дифференциальной диагностики успешно установлен диагноз Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальный тип, IVB стадия с поражением твердого нёба, клиновидной и решетчатой костей, костной части перегородки носа без поражения костного мозга. Группа промежуточного риска по PINK-E (IV ст., детектируемая ДНК EBV в плазме крови). Определены методы (химиотерапевтический по протоколу S.M.I.L.E., лучевой, хирургический) и этапность лечения в многопрофильном лечебном учреждении. Комбинированное лечение завершено. На момент публикации больной жив, без признаков рецидива заболевания, имеет протез-обтуратор.



Рисунок 1. Некроз твердого нёба.

Выводы. Манифестация редких аутоиммунных, лимфопролиферативных и других онкологических заболеваний может происходить в челюстно-лицевой области и околоносовых пазухах, маскируясь под инфекционно-воспалительных процесс. На основе данного клинического случая определен необходимый комплекс обследования и дифференциальной диагностики заболевания для пациентов с редким лимфопролиферативным заболеванием с поражением срединных структур средней зоны лица, с деструкцией верхней челюсти, структур носа, поражением слезоотводящих путей.

Ключевые слова: экстранодальная NK/T-клеточная лимфома назальная.

O260 Возможности нейропсихологической диагностики в процессе лечения онкологических заболеваний в детском возрасте

Дина Р. Гайнуллина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Гайнуллина Дина Рустемовна, адрес электронной почты: drgaynullina@gmail.com

Введение. Нейропсихологическая диагностика представляет собой вариант исследования высших психических функций (ВПФ), целью которого является квалификация и количественная характеристика состояния последних, а также установление связи дефектов или особенностей с патологией или функциональным состоянием мозга в целом и отдельных его структур в частности (Цыганок, Ковязина, 1998). Актуальность оценки состояния высших психических функций (ВПФ) посредством нейропсихологического обследования на разных этапах лечения онкологических заболеваний в детском возрасте обусловлена, во-первых, необходимостью исследования уровня развития ребенка на момент начала терапии, во-вторых, важностью анализа изменений в реализации психической деятельности во время ее прохождения, а также на фоне ее разнообразных неврологических осложнений, которые возникают в ряде клинических случаев, и, наконец, в-третьих, высокой значимостью изучения отдаленных последствий основного заболевания, его лечения и сопутствующих нарушений, которые, в свою очередь, играют критическую роль в становлении личности ребенка, его обучении и успешном социальном функционировании.

Комплексная нейропсихологическая диагностика тесно связана также с возможностью более точной оценки реабилитационного потенциала пациента, организации дальнейшей нейропсихологической реабилитации, оптимизации и индивидуализации психокоррекционных программ и, как следствие, восстановлением, с одной стороны, отдельных психических функций, с другой – общего функционирования ребенка, что значимо способно повысить качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Для пациентов с (1) ХГЧ-секретирующей герминогенно-клеточной опухолью пинеальной области и (2) поздним комбинированным (костно-мозговым + ЦНС) рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) 13 и 5 лет, соответственно, проходивших в рамках лечения основного заболевания лучевую и полихимиотерапию, а также трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), было проведено комплексное (1) и частичное (2) нейропсихологическое обследование, первично – до ТГСК, в динамике – после нее.

Результаты. В нейропсихологическом статусе пациента с ХГЧ-секретирующей герминогенно-клеточной опухолью пинеальной области на первый план выходят (1) нарушения нейродинамических параметров психической деятельности, (2) нарушения функций программирования, регуляции и контроля за протеканием психической деятельности, (3) нарушения памяти по модально-неспецифическому типу. В результате первичной оценки ВПФ пациента с ОЛЛ были выявлены (1) нарушения функций программирования, регуляции и контроля за протеканием психической деятельности, (2) нарушения устной экспрессивной речи, (3) нарушения нейродинамических параметров психической деятельности. Динамическая нейропсихологическая диагностика показала улучшение состояния ряда психических функций.

Выводы. Нейропсихологическая диагностика является неотъемлемой частью процесса лечения основного онкологического заболевания для отдельных групп пациентов, а также значимой основой для организации и реализации психокоррекционных интервенций в рамках работы мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) локально и восстановления функционирования ребенка глобально, в связи с чем прицельное изучение диагностических методов, вариантов их адаптации для детей, находящихся в процессе комплексного лечения онкологических заболеваний, имеет высокую теоретическую и практическую значимость и становится отдельным, самостоятельным вопросом, требующим активного исследования и дальнейшей разработки.

Особое внимание должно быть уделено, во-первых, возрастному аспекту диагностики, возможностям применения разных методов для разных возрастов, их интеграции и интерпретации в работе медицинского психолога-нейропсихолога, во-вторых, анализу дифференцированного влияния преморбидных особенностей пациента, тактики терапии и ее специфических осложнений на реализацию психической деятельности, и, в-третьих, обсуждению перспектив развития нейропсихологической диагностики в детской онкологии.

Ключевые слова: нейропсихологическая диагностика, нейропсихологическая реабилитация.

O261 Иммунные неврологические осложнения клеточной терапии

Наталья В. Бронина[1], Мария В. Натрусова[2], Евгений А. Бурцев[3], Павел Н. Власов[4], Глеб О. Бронин[5]

[1. 2. 3.] ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; [4.] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [5.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бронина Наталья Витальевна, адрес электронной почты: Nata-dim@mail.ru

Введение. В современных условиях все чаще для лечения как онкологических, так и неонкологических заболеваний используются методы клеточной терапии – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и CAR-T клеточная терапия. Так же продолжается изучение ранних и поздних осложнений указанных методов лечения. Одним из важных аспектов является признание факта наличия острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) центральной нервной системы (ЦНС). Цель данной работы – описать и систематизировать иммунные неврологические осложнения клеточной терапии у детей за 6,5 лет в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (г. Москва).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 444 историй болезни пациентов после ТГСК и 21 после CAR-T клеточной терапии за 6,5 лет. Были изучены результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований пациентов. В исследование включены 11 пациентов с иммунными неврологическими осложнениями от 2 до 18 лет.

Результаты. У пациентов после ТГСК отмечалось 8 случаев развития неврологических иммунных осложнений – 5 до +100 дня (45 ±12,8), которые расценены как «возможная острая РТПХ ЦНС» и 3 после + 100 дня (200 ±47) – «хроническая РТПХ ЦНС». Средний возраст детей 10,4 ± 2,4, из них 5 мальчиков, 3 девочки. У 2 детей осложнения развились после повторной ТГСК, у одного через 3 месяца после CAR-T терапии. Шести детям выполнена гаплоидентичная ТГСК, одному – от совместимого родственного донора, одному – от неродственного. У всех пациентов отмечались неврологические нарушения: судороги – 3/8, нарушение сознания – 3/8, психические нарушения – 3/8, очаговые симптомы – 5/8, боль в глазу как единственный симптом – у одного ребенка. У 6/8 пациентов – изменения на магнитно-резонансной томографии ЦНС, у 3/8 – белково-клеточная диссоциация в спинномозговой жидкости, у 5/8 – синдром активации макрофагов, у 1/8 – тромботическая микроангиопатия, у 1/8 – смешанный химеризм. У 7/8 детей – РТПХ вне ЦНС 2-4 степени. У всех пациентов выполнялись критерии «возможной РТПХ ЦНС». Всем пациентам проводилась иммуносупрессивная терапия – базовая и дополнительная для лечения РТПХ ЦНС. 4/8 пациентам проведен плазмаферез, 5/8 – получили внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), 5/8 – ритуксимаб и циклофосфамид, 1 ребенок – этанерцепт. 3/8 с поддерживающей целью получали микофеноловую кислоту, 1 ребенок – ВВИГ и 1 – руксолитиниб. У 3 пациентов отмечался полный регресс неврологической симптоматики, у двух – частичный. 3 пациента погибли – один от РТПХ вне ЦНС, один – внезапная необъяснимая смерть пациента с эпилепсией, один – от осложнений РТПХ ЦНС. У двух пациентов после CAR-T терапии в раннем периоде отмечалось развитие синдрома нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками 1 степени с хорошим клиническим ответом на антицитокиновую терапию. У двух детей отмечались поздние осложнения – у одного после CAR-T и последующей ТГСК – демиелинизирующее заболевание (волнообразное течение), у другого – токсическая энцефалопатия 4 степени (ребенок погиб от осложнений).

Выводы. Неврологические осложнения с иммунным механизмом являются вероятными после клеточной терапии. Они значительно ухудшают исходы у пациентов – могут приводить к стойкому неврологическому дефициту и посредством необходимости усиления иммуносупрессивной терапии опосредованно влиять на течение основного заболевания и вторичных (в том числе инфекционных) осложнений. Необходимо дальнейшее изучение этих осложнений, разработка оптимальных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: ТГСК, дети, энцефалит, РТПХ.

Реабилитация

O262 Виртуальные миры для реальной нейрореабилитации детей с химиоиндуцированной полинейропатией

Оксана В. Корякина[1], Ольга П. Ковтун[2], Андрей К. Липс[3], Лариса Г. Фечина[4], Екатерина Ю. Москвина[5], Алексей А. Сафронов[6]

[1. 2. 5.] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация; [3. 4. 6.] ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Корякина Оксана Валерьевна, адрес электронной почты: koryakina09@mail.ru

Введение. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) одним из часто встречающихся нейротоксических осложнений противоопухолевой терапии является полинейропатия. Это состояние может привести к формированию отдаленных последствий, негативно влияющих на качество жизни пациентов. На данный момент не существует эффективных методов лечения химиоиндуцированной полинейропатии. В то же время современные цифровые технологии открывают новые перспективы в восстановительном лечении пациентов. За последние годы виртуальная реальность (VR) стремительно вошла в арсенал новых решений в области современной медицины: интерактивные VR-платформы доказали свою эффективность для расширения когнитивных возможностей, контроля равновесия и восстановления двигательных навыков. Однако на данный момент еще не накоплено достаточных доказательств, подтверждающих эффективность применения виртуальных технологий в детской онкологической практике.

Материалы и методы. На базе Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург) проведено нерандомизированное контролируемое пилотное исследование с участием 20 детей с ОЛЛ в возрасте от 7 до 17 лет, имеющих двигательный дефицит в восстановительном периоде химиоиндуцированной полинейропатии. Среди пациентов сформировали две группы: основная (n=10) – пациенты, получавшие виртуальную реабилитацию, и контрольная (n=10) – пациенты, которым виртуальная реабилитация

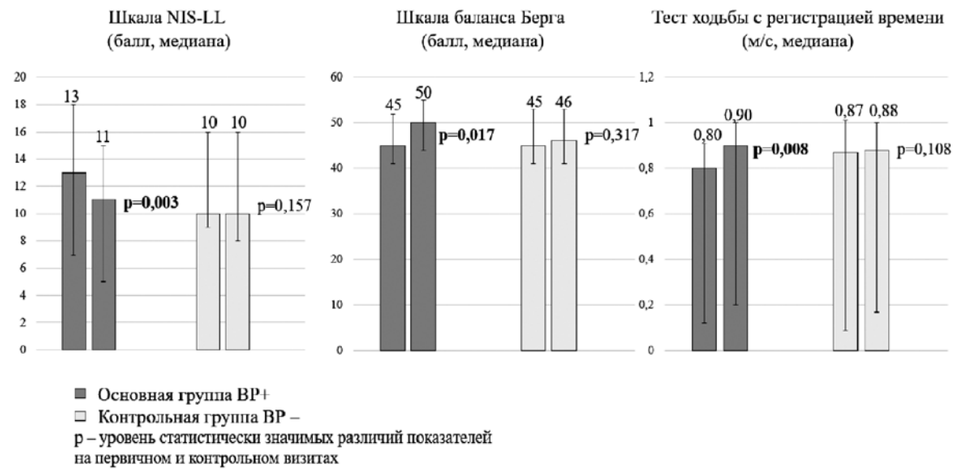


Рисунок 1. Сравнительный анализ показателей пациентов в исследуемых группах (n=20).
Примечание: ВР – виртуальная реабилитация, NIS-LL – Neuropathy Impairment Score-Low Limbs.

не проводилась. В начале исследования в обеих группах не выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу и основным клиническим параметрам. Для создания иммерсивной среды применяли аппаратно-программный комплекс, включающий VR-шлем (HTC Vive Pro, Китай), трекеры для отслеживания движений, а также ноутбук для запуска VR-программ и мониторинга действий пациента в виртуальном пространстве. В целях обеспечения безопасности и снижения риска падений использовался поддерживающий пояс (Bazmed, Россия). Курс реабилитации длился две недели и включал шесть сеансов (по три занятия в неделю с интервалом в один день), продолжительность каждого занятия составляла от 10 до 30 минут.

Результаты. В ходе сравнительного анализа показателей функций нижних конечностей и подвижности у пациентов основной группы до и после применения предложенного нами способа реабилитации была зафиксирована положительная динамика по всем используемым критериям оценки. У детей отмечалось уменьшение общего балла по шкале NIS-LL с 13 (7÷18) до 11 (5÷15) (p=0,003), улучшение равновесия согласно шкале Берга – с 45 (41÷52) до 50 (44÷55) баллов (p=0,017) и увеличение средней скорости передвижения с 0,80 (0,12÷0,91) до 0,90 (0,20÷1,00) м/с (p=0,008). В контрольной группе детей спустя две недели повторного обследования статистически значимых изменений клинических показателей не выявлено ни по одному из параметров (Рисунок 1).

Выводы. Применение способа реабилитации для детей с двигательными нарушениями в восстановительном периоде химиоиндуцированной полинейропатии, основанного на иммерсивной VR, демонстрирует эффективность и значительный потенциал для оптимизации реабилитационных мероприятий в детской онкологической практике.

Ключевые слова: химиоиндуцированная полинейропатия, дети, реабилитация.

O263 Изучение эмоциональной сферы пациентов перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Наталья В. Гладких, Наталья В. Минаева, Наталья А. Зорина, Марина Н. Хоробрых, Мария В. Лагунова

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Гладких Наталья Валентиновна, адрес электронной почты: ngslepaya@gmail.com

Введение. При проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) все пациенты испытывают различные психоэмоциональные нагрузки, которые характеризуется высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности, депрессивными реакциями, снижением психологического благополучия. Следовательно, изучение эмоциональной сферы пациентов является актуальным для обеспечения комплексного подхода к их лечению, психологическому сопровождению и реабилитации.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов клиники КНИИГ и ПК в возрасте от 19 до 65 лет (медиана возраста – 42 года), перед проведением алло-ТГСК. Из них мужчин 15 (50%), женщин 15 (50%). Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались применением общепринятых адаптированных психологических методик. Для тестирования использовались: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала психологического благополучия Рифф, тест на стрессоустойчивость «Я и стресс», тест нервно-психической адаптации И.Н. Гурвич, проективная методика «Дерево». По итогам тестирования сравнение результатов между лицами мужского и женского пола проводилось с использованием U критерия Манна-Уитни.

Результаты. Перед алло-ТГСК 16 (53%) пациентов находились в состоянии выраженной тревоги и депрессии, 6 (20%) – в скрытой депрессии, 8 (27%) – были настроены на положительный исход. Результаты теста на стрессоустойчивость показали, что 5 пациентов (16,6%) обладали высокой степенью сопротивляемости к стрессу, 25 (83,4%) – умеренной. На основании диагностики нервно-психической адаптации И.Н. Гурвич, распределение по группам психического здоровья было следующим: здоровые – 2 (6,6%), практически здоровые с благоприятными прогностическими признаками – 4 (13,3%),практически здоровые с неблагоприятными прогностическими признаками (предпатология) – 11 (36,7%), легкая патология – 12 (40%), с признаками патологии – 1 (3,4%). При сравнении психологических характеристик женщин/мужчин отличия были выявлены только при тестировании по шкале психологического благополучия Рифф по следующим шкалам: «позитивные отношения» 58,46/52,73 (Uэмп=41,5, значимый Критерий Манна-Уитни,), «автономия» 59,86/55,66 (Uэмп=72, значимый), «самопринятие» 60,33/65,46 (Uэмп=72, значимый).

Подтверждены также различия в проявлениях эмоциональной сферы: женщины более эмоциональны, способны к сопереживанию, открыты к взаимодействиям и поддержке со стороны; мужчины чаще сдерживают свои чувства, предпочитают справляться с проблемами самостоятельно, менее критичны к себе, предпочитают предметную беседу, связанную с их целями и планами.

Выводы. Исследование эмоциональной сферы пациентов показало, что психологическое сопровождение необходимо всем пациентам, которым будет проводиться алло-ТГСК. Во время психологической помощи необходимо учитывать различия в эмоциональных проявлениях мужчин и женщин для индивидуального подхода в работе и подбора различных методов психологии и психотерапии.

Ключевые слова: эмоциональная сфера, аллогенная трансплантация.

O264 Опыт психологического сопровождения в комплексной подготовке доноров-сиблингов при ТГСК у детей

Наталья В. Нольд, Сандра В. Митина, Полина С. Куга, Елена В. Ефизова, Елизавета Е. Королева, Глеб С. Дербышев, Олеся С. Юдинцева, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокарь, Алиса Г. Волкова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Нольд Наталья Викторовна, адрес электронной почты: nnv73@mail.ru

Введение. Проблема здоровых сиблингов – одна из актуальных в области детской онкологии. По данным исследований, здоровые сиблинги детей с онкологическими заболеваниями имеют ряд психологических и социальных проблем: они отличаются заниженной самооценкой, склонностью к саморазрушительному поведению, наличием субдепрессивных состояний. Сиблинги, которые являются донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для своих братьев или сестер, переживают как положительные, так и отрицательные эмоции. Их текущее психологическое состояние часто игнорируется родителями, так как речь идет о спасении жизни родного брата или сестры. Непредсказуемость выздоровления реципиента может быть психологическим стрессором для донора. Целью настоящего исследования является разработка и апробация психологического сопровождения в комплексной модели подготовки доноров-сиблингов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 6 семей, имеющих несовершеннолетнего ребенка с онкогематологическим заболеванием (ОЛЛ, ОМЛ, МДС, лимфома) и здорового сиблинга, который стал донором ГСК. Было апробировано полуструктурированное интервью, которое позволяло донорам-сиблингам до процедуры забора ГСК описать свое эмоциональное состояние. Уровень эмоционального дистресса измерялся с помощью градусника дистресса NCCN. Отношения между донорами-сиблингами и реципиентами оценивалось с помощью «Братско-сестринского опросника» (BSQ, адаптация Кравцовой) и «Семейной социограммы» (Эйдемиллер).

Результаты. Собранные в ходе интервью (n=6) данные позволяют очертить круг проблем, с которыми сталкиваются доноры-сиблинги. Наиболее часто встречаются такие эмоциональные переживания как: страх перед медицинскими манипуляциями (n=3); страх перед осложнениями после забора ГСК и беспокойство о влиянии процедуры на их здоровье (n=3), страх одному идти в операционную (n=2). Из положительных эмоциональных эффектов доноры-сиблинги отмечали радость, что они могут быть полезными и спасти жизнь брата или сестры, сопереживание и сопричастность общему делу всей семьи, чувство ответственности за брата или сестру. Наблюдается различие в отношении к донорству у родителей и доноров-сиблингов: родители часто не придают значение сложным эмоциональным переживаниям доноров, фокусируясь больше на цели лечения ребенка-реципиента. С помощью термометра дистресса NCCN измерялся уровень дистресса у доноров-сиблингов до и после интервью. У 3 человек из 6 уровень дистресса изначально был низкий (1-3 баллов) и не изменился после интервью. У 3 доноров уровень дистресса был высоким – 8 из 10 в начале интервью и значительно снизился после беседы с психологом до 2-5 баллов. Анализ результатов BSQ показывает наличие высокого уровня эмпатии в паре сиблингов, отмечается удовлетворенность характером взаимоотношений в семье, своим положением и значимостью.

Выводы. Психологическое сопровождение в рамках работы мультидисциплинарной команды клиники является полезным для снижения уровня стресса и тревоги как у донора-сиблинга, так и у всей семьи. Доноры-сиблинги сталкиваются в процессе донорства ГСК как с положительными, так и с отрицательными переживаниями, являющи-

мися мишенями для психологической работы. Отношения между донором-сиблингом и его реципиентом характеризуются высоким уровнем эмпатии и подлежат дополнительному исследованию. Оптимальный уровень психологического сопровождения как пациентов, так и родственных доноров-сиблингов является сложной задачей, которая требует дальнейшего изучения и совершенствования.

Ключевые слова: донор-сиблинг, ТГСК, психологическое сопровождение.

О265 Компьютеризированный подход в нейропсихологической диагностике у пациентов с ТГСК

Анастасия Г. Путинцева, Анжелика В. Павлик, Ольга В. Ушакова, Алиса Г. Волкова, Иван С. Моисеев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Путинцева Анастасия Георгиевна, адрес электронной почты: blum25-25@ya.ru

Введение. По клиническим рекомендациям EBMT, для максимального восстановления пациента требуется систематически проводить оценку когнитивных функций для улучшения качества психосоциальной помощи и интеграции мультидисциплинарного подхода. По протоколу необходима первичная диагностика когнитивных функций, повторная перед выпиской и систематические скрининги. Оценка должна включать в себя способность к ориентации, внимание, компоненты мышления, краткосрочной и долгосрочной памяти и эмоциональной лабильности. Однако нигде не упоминается описание подхода к диагностике и методическое оснащение. Цель исследования: описание клинического случая с использованием компьютеризированного метода нейропсихологической диагностики.

Материалы и методы. SCHUHFRIED: когнитрон (COG/S4), вербальный NBack (VNB/S1), детерминационный тест (DTRI/S1), интерференционный тест по Струпу (STROOP/S7).

Пациентка 48 лет, ОМЛ, поступившая для выполнения аллогенной ТГСК (режим кондиционирования FluBu10, режим профилактики РТПХ MonoCy), трансфузию трансплантата пронесла удовлетворительно с дальнейшими осложнениями посттрансплантационного периода: постцитостатическая панцитопения (анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст., лейкопения 4 ст., нейтропения 4 ст.). Жалоба на снижение памяти несколько месяцев назад.

Результаты. Представление клинического случая демонстрирует особенности компьютеризированного метода нейропсихологической диагностики SCHUHFRIED. Обе диагностики занимали 38 минут, стимулы автоматически обрабатывает программа. Первичная диагностика (Д-7) продемонстрировала процессы внимания в рамках возрастной нормы, врабатывается, не наблюдается процессов истощения (COG/S4: верно 46, неверно 57, реакция «верные» 44, реакция «неверные» 44), кратковременная память в рамках возрастной нормы (VNB/S1: верно 80, ошибки 65, время 42), скорость обработки информации и реакция в норме (DTRI/S1: верно 55, неверно 64, пропуск 54), интерференция соответствует нормальному восприятию информации при воздействии стрессора (STROOP/S7: интерференция чтения 63, интерференция называния 44).

Повторная диагностика (Д+21) продемонстрировала снижение концентрации и других процессов внимания, нарастание истощения (COG/S4: верно 43, неверно 56, реакция «верные» 41, реакция «неверные» 64), легкая степень снижения кратковременной памяти (VNB/S1: верно 75, ошибки 70, время 44), скорость обработки информации незначительно снижается, психомоторный темп замедляется (DTRI/S1: верно 57, неверно 73, пропуск 63), интерференция нарастает, вызывая затруднения в обработке информации при воздействии стресса (STROOP/S7: интерференция чтения 53, интерференция называния 43).

Выводы. Компьютеризированный метод нейропсихологической диагностики хорошо подходит для фиксированной по времени диагностики. Данный метод также более чувствителен при обработке стимулов, исключая сложности человеческой интерпретации. И, в отличие от классических методов диагностики с бумажным стимульным материалом, доступен к регулярному использованию без необходимости во временном интервале.

Ключевые слова: нейропсихологическая диагностика, когнитивные нарушения.

Конфликт интересов. На раннем посттрансплантационном этапе нарушения во многом могут быть связаны с истощением и слабостью пациента, проявляясь чаще снижением внимания, психомоторных навыков и регуляторных функций, напрямую связанных с эмоционально-волевым компонентом, поэтому необходим скрининг на поздних этапах для подбора реабилитационных программ.

О266 Пилотный проект по оценке тревожных и адаптационных расстройств у пациентов, проходящих процедуру ТГСК, в Республике Беларусь

Ольга А. Мишкова[1], Дарья М. Вольхина[2], Любовь В. Жерко[3], Ольга С. Вшивкова[4], Инесса В. Григорьева[5], Анжелика В. Солнцева[6]

[1. 3. 4. 6.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; [2. 5.] Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Мишкова Ольга Андреевна, адрес электронной почты: volhamishkova@gmail.com

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это единственный возможный способ радикального лечения таких катастрофических заболеваний, как онкологические, гематологические и иммунологические (врожденные ошибки иммунитета) заболевания. Но это также и высокоагрессивное лечение с крайне токсичными побочными эффектами, вызванными жестким режимом кондиционирования, тотальным облучением тела и реакцией «трансплантат против хозяина», существенно увеличивающими риск летального исхода. ТГСК требует длительного нахождения в изоляции (не менее 5 недель) и, в большинстве случаев, длительного восстановления. К этому моменту у большинства пациентов накапливается опыт нескольких неудач лечения и рецидивов основного заболевания. Такие пациенты испытывают физическое и психологическое напряжение еще до ТГСК. В этих условиях изучение спектра тревожных и адаптационных расстройств у пациентов, перенесших ТГСК, является оправданным и перспективным направлением.

Материалы и методы. Пилотный этап проекта по разработке и внедрению метода метод медицинской профилактики тревожных и адаптационных расстройств (F41, F43) у пациентов, проходящих процедуру трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, проводился на базе отделения трансплантации Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в тесном сотрудничестве со специалистами Республиканского научно-практического центра психического здоровья. Применялись клинико-психопатологический, клинико-биографический, экспериментально-психологический и статистический методы исследования.

Результаты. В 2024-2025 годах в пилотном проекте приняли участие 34 (мальчики – 119, девочки – 15) пациента отделения трансплантации в возрасте от 3 до 27 лет (медиана возраста – 11,5 лет), страдающие онкологическими (нейробластома), онкогематологическими (острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, приобретенная апластическая анемия, анапластическая крупноклеточная лимфома), гематологическими (миелодиспластический синдром, анемия Блекфана-Даймонда) и иммунологическими (первичный иммунодефицит) заболеваниями, а также законные представители несовершеннолетних пациентов. Для корректного сопоставления клинико-психологического исследования пациенты были разделены на три возрастные подгруппы: от 3 до 7 лет (8 пациентов), от 8 до 17 лет (19 пациентов) и от 18 до 35 лет (7 пациентов).

Для оценки выраженности дистресса у пациентов до и после ТГСК проводился тест дистресс-термометра (NCCN). Выраженность симптомов у пациентов до и после процедуры ТГСК изучалась с помощью Детского опросника симптомов ТГСК. Степень депрессии диагностировалась с помощью Детского опросника депрессии. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценивала интенсивность боли до и после ТГСК. Изменения показателей качества жизни проводились по опроснику PedsQL 4.0.

На основании анализа тестов были получены данные, подтверждающие, что выраженный дистресс у пациентов является фактором риска, снижающим приверженность лечению. К дополнительным факторам риска тревожности и расстройств адаптации относится некорригированный дистресс во время процедур ТГСК.

Также было показано, что у большинства родителей пациентов не выработаны копинг-стратегии для поддержки своих детей во время ТГСК; отмечена непереносимость неопределенности (страх смерти и потери ребенка), тесно связанная с тревожными симптомами и беспомощностью. Основной причиной такого беспокойства являются неоднозначные прогнозы относительно выживаемости после процедуры ТГСК и течения заболевания в целом.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту дистресса и адаптационных нарушений у пациентов, проходящих ТГСК, и их ближайшего окружения. Эти состояния оказывают существенное влияние на приверженность лечению и общее качество жизни. Выявлена необходимость раннего психопрофилактического вмешательства, направленного на коррекцию тревожных расстройств и поддержку семей пациентов. Разработка и внедрение программ психологического сопровождения является важным направлением повышения эффективности комплексной трансплантационной помощи.

Ключевые слова: ТГСК, тревожные расстройства, адаптация.

O267 Психологическая поддержка родителей и пациентов с достигнутой ремиссией онкологического/ онкогематологического заболевания в ситуации низкого реабилитационного потенциала

Мария А. Евдокимова, Дина Р. Гайнуллина, Алина Е. Хаин

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Евдокимова Мария Алексеевна, адрес электронной почты: Maria.Evdokimova@dgoi.ru

Введение. Динамичное развитие методов лечения онкологических и онкогематологических заболеваний у детей в последние десятилетия существенно улучшило выживаемость пациентов. Высокотехнологичная медицинская помощь позволяет достичь ремиссии пациентам с даже трудно поддающимися лечению формами злокачественных заболеваний. Однако интенсификация и мультимодальность терапии часто сопровождаются побочными эффектами как непосредственно в процессе лечения, так и после его завершения (Уталиева, Качанов 2024; Шаманская, 2023; Tan, 2020). Кроме того, в процессе лечения могут усугубляться сопутствующие заболевания пациента, а непосредственное влияние злокачественного заболевания на детский организм может оказаться очень тяжелым. Поэтому важнейшее значение для физического и психологического благополучия пациента имеют реабилитационные мероприятия, осуществляемые мультидисциплинарной командой специалистов параллельно с лечебным процессом в соответствии с реабилитационными целями и потенциалом. Круг задач медицинского психолога включает в себя как психологическую поддержку пациентов и их родителей, способствующую лучшей адаптации в ситуации длительного лечения и реабилитации, так и профилактику трудностей взаимодействия между семьей и специалистами.

Материалы и методы. В качестве методов психологического сопровождения были использованы клиническая беседа, индивидуальное и семейное психологическое консультирование пациентов и их родителей, находящихся на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, а также интервью с медицинским персоналом.

Результаты. В ходе психологического сопровождения пациентов и их родителей обнаружен ряд особенностей восприятия ими реабилитационного процесса, которые потенциально способны снизить его эффективность. Так, на фоне активного лечения основного заболевания родители часто недооценивают важность своевременных реабилитационных мероприятий, что в ситуации «узкого окна возможностей» у пациента может способствовать ухудшению его состояния и реабилитационного прогноза в дальнейшем. Переживания родителей в связи с плохим самочувствием, настроением или поведенческими проявлениями ребенка часто провоцируют охранительное, гиперопекающее поведение, которое также негативно сказывается на качестве реабилитации. Недостаточный комплаенс со стороны родителя ухудшает комплаенс ребенка, способствует пропуску занятий, игнорированию рекомендаций для самостоятельной работы.

Достижение ремиссии часто подталкивает родителя к оценке успешности лечебного и реабилитационного процесса с точки зрения возможности возвращения ребенка и семьи к привычной жизни. В ситуации, когда ребенок после успешного завершения лечения основного заболевания ввиду различных причин имеет низкий реабилитационный потенциал, родитель способен испытывать сильную фрустрацию, следствием которой могут стать трудности адаптации, нарушение детско-родительского и внутрисемейного взаимодействия, конфликтность по отношению к медицинскому персоналу. Объективные трудности ребенка могут интерпретироваться родителем как проявления лени или негативизма, усилия и компетенции специалистов казаться недостаточными, а окружение восприниматься как враждебное.

В работе представлен клинический случай пациентки 3 лет, проходившей лечение в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с диагнозом «пилоидная астроцитома мозжечка и IV желудочка», с интрамедуллярным поражением спинного мозга на уровне C6-TH11. Множественные осложнения основного диагноза и сопутствующие заболевания пациентки значительно снизили реабилитационный потенциал и существенно затрудняли занятия со специалистами реабилитации, что стало одной из причин хронического психоэмоционального дистресса ухаживающего родителя.

Выводы. В рамках работы в составе реабилитационной команды медицинский психолог сталкивается с широким спектром задач. Психологическая поддержка пациентов и родителей, налаживание взаимодействия между участниками реабилитационного процесса на всех его этапах направлены не только на улучшение индивидуального психологического благополучия и межличностного взаимодействия, но и оказывают влияние на качество реабилитации детей в целом. Дальнейшее исследование данной проблематики поможет усовершенствовать программы поддержки пациентов и их семей, обозначив цели вмешательства, а также выявить психологические факторы риска, способные оказывать негативное влияние на эффективность реабилитационного процесса.

Ключевые слова: детская онкология, реабилитация, ремиссия.

O268 Применение методики Векслера для исследования когнитивных функций у детей с онкогематологическими заболеваниями

Марианна В. Милейко, Наталья В. Нольд, Алиса Г. Волкова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Милейко Марианна Викторовна, адрес электронной почты: marimile@mail.ru

Введение. Применение методики Векслера для исследования когнитивных функций у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В период с мая 2023 по июль 2025 года нами было обследовано 32 пациента с онкогематологическими заболеваниями в возрасте от 5 до 17 лет, из них 15 девочек и 17 мальчиков. Диагноз ОЛЛ имели двадцать шесть человек; ОМЛ – два человека; МДС – три человека, ЮММЛ – один человек; орфанные заболевания – один человек. Исследование когнитивных функций проводилось по методике WISC (тест Векслера, детский вариант). Все дети проходили обследование по методике Векслера перед проведением процедуры ТГСК. Впоследствии по результатам тестирования составлялись рекомендации для педагогов, родителей, воспитателей и других членов реабилитационной команды, участвующих в сопровождении лечебного процесса.

Результаты. Средний возраст обследованных детей – 10,1 лет, медианный – 9,9 лет. При обследовании по методике WISC (детский вариант) выявлено: Общий интеллектуальный показатель (ОИП) у обследованных детей равен 101 баллу, Невербальный интеллектуальный показатель (НИП) равен 104 баллам, Вербальный интеллектуальный показатель (ВИП) равен 97 баллам. Все эти показатели соответствуют возрастной норме интеллектуального развития, по вербальному показателю – нижним границам нормы интеллектуального развития. При рассмотрении показателей по отдельным интеллектуальным функциям отмечается снижение показателей по субъектам Осведомленность – 9 баллов, Арифметический – 10 баллов, Повторение цифр – 7 баллов, Недостающие детали – 9 баллов и Последовательные картинки – 8 баллов. Субтесты Осведомленность и Арифметический исследуют знания и навыки, формирующиеся у детей в рамках дошкольного и школьного образования, а субтест Повторение цифр – объем кратковременной памяти. Снижение объема кратковременной памяти, по данным ранее проведенных исследований, следствие воздействия высокотоксичного лечения. Что касается данных субъектов Арифметический и Осведомленность, то их снижение связано с недостаточным количеством и качеством обучающих программ у детей с лейкозами. Снижение показателей по субтесту Недостающие детали говорит о снижении внимания, характерному для пациентов, получавших химиотерапию. Показатели по субтесту Недостающие детали говорят о сложности понимания социальных контекстов, что может говорить о трудностях социализации таких детей.

Выводы. Интеллектуальные показатели детей с онкогематологическими заболеваниями, исследованные с помощью методики Векслера, соответствуют возрастным и образовательным нормам. Однако Вербальный интеллектуальный показатель находится в нижних границах возрастной нормы за счет снижения показателей по субтестам Осведомленность, Арифметический и Повторение цифр, что говорит о необходимости обязательного включения обучения в рамках реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями. Учебные и реабилитационные программы должны быть построены с учетом особенностей протекания психических процессов у таких детей – снижения объема оперативной памяти и объема и концентрации внимания – и включать в себя мероприятия, направленные на недостаток социализации, а также в целом учитывать особенности интеллектуального профиля.

Ключевые слова: когнитивные функции, онкогематологическая реабилитация.

O269 Кардиореспираторный тест: ключ к персонализированной реабилитации онкологических пациентов

Алиса Г. Волкова[1], Вероника А. Ильина[2], Марья А.Тимофеева[3], Светлана В. Климова[4], Анна А. Колобова[5], Алла А. Потапчук[6]

[1-5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [6.] Кафедра медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Волкова Алиса Георгиевна, адрес электронной почты: alisa-md@inbox.ru

Введение. Онкологические заболевания и их лечение могут приводить к развитию множества побочных эффектов, включая снижение кардиореспираторной функции, мышечной силы и общей физической работоспособности. Это, в свою очередь, негативно сказывается на качестве жизни пациентов, повышает риск осложнений и может влиять на эффективность проводимой терапии. Реабилитация онкологических пациентов является неотъемлемой частью комплексного лечения, направленной на восстановление утраченных функций, улучшение самочувствия и повышение адаптации к повседневной жизни. Однако стандартные программы реабилитации, не учитывающие индивидуальные особенности пациентов, часто оказываются недостаточно эффективными. Оценка потенциала кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ) как инструмента для разработки персонализированных программ реабилитации онкологических пациентов являлась основной целью нашего исследования.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациента, проходившие на разных этапах лечение и наблюдение в клинике по поводу онкогематологического заболевания в возрасте с 4-х до 17 лет, в период с августа 2021 по апрель 2025 года. Все пациенты находились в ремиссии по основному заболеванию. Медиана возраста составила 12 лет. Пациенты с острыми лейкозами (n-44, 69%) составили наибольшую часть в исследуемой группе. Бóльшая часть исследуемых n-51 (80%) были реципиентами трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Часть пациентов, n-13 (25%), прошли диагностику на разных сроках до ТГСК. Каждому пациенту после информирования проводился КРНТ на велоэргометре с использованием протокола с непрерывно возрастающей нагрузкой, адаптированного к его функциональному состоянию. Субъективные ощущения пациента (одышка, усталость ног, сердцебиение) оценивались по адаптированной детской 10-балльной шкале Борга. Одновременно регистрировались показатели легочной вентиляции, сердечно-сосудистой системы и газообмена (концентрации O_2 и CO_2 в выдыхаемом воздухе). На основании этих данных рассчитывались наиболее важные показатели для реабилитационной программы: пиковое значение потребления кислорода, анаэробный порог (АП), метаболический эквивалент, пиковая нагрузка. После получения результатов КРНТ разрабатывалась индивидуальная программа реабилитации каждому пациенту, включающая аэробные тренировки, силовые упражнения и дыхательную гимнастику. Все пациенты прошли предварительное обследование со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем и не имели противопоказаний для нагрузочного тестирования.

Результаты. Состояние всех пациентов на момент исследования было удовлетворительным, при этом показатель индекса массы тела был в пределах нормальных значений только у n-18 (28%) детей, у n-41 (64%) снижен и у n-5 (8%) повышен. КРНТ прошли все исследуемые пациенты, что позволило получить объективную оценку кардиореспираторной функции, выявить индивидуальные ограничения и подобрать оптимальную интенсивность тренировок. Высокого и среднего уровня физической выносливости достигли, соответственно, n-17 (26%) и n-41 (64%) участников. Низкий уровень толерантности к нагрузке был у n-7 (12%) пациентов. Высокие показатели относительного потребления кислорода, выше 22 мл/кг/мин, были определены у n-34 (53%) пациентов, что исключало риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем при назначении интервальных аэробных тренировок. Остальные пациенты n-30 (47%) имели в разной степени выраженности снижение показателей относительного потребления кислорода и сниженный уровень АП. Всем пациентам удалось определить оптимальный режим и уровень физической нагрузки, определяемый по соответствующей величине частоты сердечных сокращений и времени возникновения АП.

Выводы.

· КРНТ является эффективным инструментом для оценки функционального состояния онкологических пациентов.

· Показатели КРНТ позволяют разрабатывать безопасную программу тренировок для повышения выносливости пациентов перед и после лечения онкогематологического заболевания.

· Внедрение КРНТ в практику реабилитации онкологических пациентов является перспективным направлением, способствующим повышению эффективности лечения и улучшению функционирования пациентов.

Ключевые слова: кардиореспираторный тест, онкогематология, дети.

J270 Профессиональное выгорание медицинских специалистов: проблема и решения

Юлия В. Синицына

Благотворительный фонд «Фонд борьбы с лейкемией», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Синицына Юлия Вячеславовна, адрес электронной почты: y.sinitsyna@leikozu.net

Введение. Профессиональное выгорание медицинских работников признано серьезной проблемой во всем мире. Оно оказывает негативное влияние на качество жизни и работы специалистов. Фонд предлагает комплексное решение проблемы: индивидуальная и групповая работа, в том числе в удобном онлайн-формате. В России существует значительный дефицит бесплатных благотворительных программ, направленных на профилактику выгорания и поддержание психологической стабильности медицинских специалистов.

Материалы и методы. Целевые группы: врачи, медицинские сестры. Подход Фонда: программа психологической помощи как один из блоков комплексной поддержки медицинских специалистов, работающих с пациентами с заболеваниями системы крови. Методы оказания помощи: индивидуальное психологическое консультирование; циклы вебинаров по профилактике профессионального выгорания; очные тренинги по профилактике выгорания, управлению стрессом, коммуникативным навыкам (в т. ч. с пациентами и коллегами).

Программы для медицинских специалистов способствуют: преодолению барьера отрицания проблем, связанных со стрессом и выгоранием; формированию культуры открытого обращения за помощью среди врачей и медицинских сестер; развитию навыков самопомощи и взаимоподдержки в коллективах; улучшению психологического климата в медицинских учреждениях. Программы реализуются высококвалифицированными клиническими психологами и психотерапевтами, имеющими специализацию в онкопсихологии и работе с профессиональным выгоранием.

Результаты. В 2024-2025 годах Фонд реализовал цикл мероприятий по профилактике выгорания, в которых приняло участие более 500 специалистов здравоохранения. Врачи и медицинские сестры отмечают важность доступа к таким программам, но опыт Фонда и результаты проведенных опросов показывают, что главная сложность внедрения программ профилактики выгорания в рутинную практику – недостаток времени у специалистов.

Выводы. Профессиональное выгорание медицинских специалистов в онкогематологии – серьезная проблема, требующая системного решения и открытого обсуждения для преодоления стигмы и отрицания. Медицинские специалисты отмечают важность комплексного подхода, направленного на поддержание психологической стабильности, профилактику выгорания и ухода из профессии, но не готовы к активному включению в программы. Фонд считает необходимым продолжать и расширять подобные программы, развивать культуру заботы о психологическом благополучии медицинских специалистов и доступность психологической помощи.

Ключевые слова: психологическая помощь, поддержка медиков.

O271 Реабилитация пациентов с химиоиндуцированной полиневропатией: комплексная оценка результатов лечения с применением клинических шкал и стабилометрии (серия клинических случаев)

Алексей А. Сафронов[1], Оксана В. Корякина[2], Андрей К. Липс[3], Лариса Г. Фечина[4], Ольга В. Кожевникова[5]

[1. 3-5] ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация; [2.] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Сафронов Алексей Александрович, адрес электронной почты: familsaf@yandex.ru

Введение. Отсутствие стандартизированных подходов к оценке результатов реабилитации определяет необходимость разработки комплексных протоколов, интегрирующих клинические шкалы и инструментальные методы исследования, а также возможность описания результатов лечения с применением доме-

нов международной классификации функционирования (МКФ).

Материалы и методы. Проведен анализ трех клинических случаев пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией, получающих лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза. Программа реабилитации включала двухнедельный курс. Реабилитационная интервенция – «Способ реабилитации с применением иммерсивной виртуальной реальности». Занятия проводились 1 раз в день и повторялись через день в течение 2 недель (6 занятий). Оценка параметров осуществлялась до и после лечения, а также через 7-10 дней после завершения реабилитационного курса. За период наблюдения определяли следующие метрики:

1. Общий балл неврологических нарушений при клиническом осмотре (шкала NIS-LL); 2. Функциональные показатели (тест на 6-метровую ходьбу, шкала Берга); 3. Постурографические параметры (стабилометрия, тест Ромберга с закрытыми глазами).

Для описания реабилитационного диагноза были выделены следующие категории МКФ: b7300, b750, b260, b2701, b2702, b289. Во время проведения курса пациенты находились в условиях онкологического стационара и получали химиотерапию по основному заболеванию, других видов реабилитационных процедур и нейрометаболической терапии не проводилось.

Результаты.
Пациент А: увеличение скорости ходьбы (0,67→0,75 м/с) и баланса (53→71 балл). По стабилометрии: существенное улучшение после лечения (длина траектории 96,3→7,5 см), частичный регресс через неделю. Вывод: выраженный, но нестойкий эффект.

Пациент В: улучшение функции (скорость ходьбы 0,36→0,5 м/с). Стабилометрия: парадоксальное ухудшение через неделю (длина траектории 95,4→305,4 см). Вывод: декомпенсация адаптационных механизмов.

Пациент С: устойчивое улучшение всех показателей (ходьба 0,55→0,75 м/с, балл по шкале баланса Берга 49→51 балл). Стабилометрия: стойкая положительная динамика (С90 область 2,1→0,4→0,7 см^2). Вывод: эталонный ответ на терапию.

Выводы. 1. Комбинация клинических и стабилометрических методов позволяет выявлять латентные нарушения постурального контроля; 2. Индивидуальная вариабельность результатов требует персонализированного подхода; 3. Применение двухнедельного реабилитационного курса, основанного на иммерсивной виртуальной реальности, у данных пациентов демонстрирует эффективность, но для поддержания результатов необходимо: увеличение продолжительности реабилитации до 4-6 недель, регулярный стабилометрический мониторинг, разработка поддерживающих программ.

Ключевые слова: химиоиндуцированная полиневропатия, реабилитация, стабилометрия.

P272 Особенности гидрокинезотерапии на санаторно-курортном этапе у детей с онкологическими заболеваниями

Наталья Ю. Соломкина[1], Виктория Ю. Плисецкая[2], Игорь В. Юрков[3], Юрий Н. Туркин[4], Людмила А. Воробьева[5]

[1. 3. 4.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 5.] Детский санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Соломкина Наталья Юрьевна, адрес электронной почты: blum25-25@ya.ru

Введение. Ведение детей с онкологическими заболеваниями на этапе санаторно-курортной помощи включает медикаментозную, в том числе полихимиотерапию (ПХТ) и немедикаментозную терапию. Гидрокинезотерапия (Г) – дифференцированно дозируемая двигательная активность пациента в водной среде, облегчающая восстановление эмоционально волевой сферы и мотивацию к выздоровлению, когнитивные функции, двигательную активность, чувствительность, оптимизирующая вегетативную, метаболическую, иммунную регуляцию.

Материалы и методы. Проведен катамнестический анализ результатов ведения 417 детей в возрасте 3-19-20 лет с онкологическими заболеваниями, получавшими гидрокинезотерапию, поступивших на лечение и реабилитацию в отделение онкогематологии детского санатория «Солнечное» в ремиссии основного заболевания за период 2021-2024 годы. Дети получали гидрокинезотерапию в комплексной реабилитации на санаторно-курортном этапе. У девочек наиболее часто новообразования были локализованы в ЦНС, головном и спинном мозге и области шеи, органах забрюшинного пространства, почках и надпочечниках, остальные локации распределялись равномерно. У мальчиков наиболее частая локализация новообразований отмечена в органах забрюшинного пространства, почках и надпочечниках; ЦНС и системе крови; реже – в печени, поджелудочной железе и лимфоидной системе. Превалирование злокачественных новообразований по сравнению с доброкачественными отмечено вне гендерной зависимости. У всех пациентов диагностирована вегетативная дистония, когнитивные (К): нарушения речи, поведения; метаболические (Ме): ожирение 1-2 ст., гипер- и дислипидемия; иммунные (И): атопический дерматит, частые длительные простудные заболевания, обострение сопутствующей соматической патологии; вторичные нарушения психоэмоциональной сферы; двигательные расстройства отмечены у пациентов с ЗНО ЦНС и поражением конечностей (гемипарез, нарушение осанки, сколиоз, укрощение и асимметрия конечностей, снижение мышечной тонуса; плосковальгусная деформация стоп). Процент охвата детей Г составил от 55 до 81 % с 2021 по 2024 год, соответственно. Относительными временными противопоказаниями к назначению Г были атопический дерматит, повышенная чувствительность к восприятию воды, психологический дискомфорт. У пациентов, продолжающих получать полихимиотерапию (ПХТ), занятия проводились не более 20 минут в комфортном медленном темпе с общеразвивающими упражнениями, на равновесие и минимальную коррекцию контрактур. У пациентов, закончивших ПХТ, продолжительность процедур увеличивалась до 25-30 минут с постепенным повышением нагрузки, упражнениями, направленными на повышение выносливости, эластичности и тургора тканей; у пациентов в длительной ремиссии продолжительность процедур была до 40 минут и включала традиционные три части занятия, заканчиваясь включением элементов игры и упражнениями на расслабление. Реализовали холистический эффект: антигипоксический, седативный/обезболивающий, иммунопротективный эффекты, улучшение равновесия, амплитуды движения, мотивацию к взаимодействию, выносливость к нагрузкам, нормализацию эмоционально-волевой и когнитивной сферы, ритмологической активности. Проводили комплексный стартовый и динамический контроль.

Результаты. На фоне гидрокинезотерапии ухудшения состояния зарегистрировано не было. Все пациенты были мотивированы к сознательному стремлению вылечиться, учиться, умеренно или значительно улучшили показатели функциональных проб на фоне проводимой терапии. Дальнейшее плановое поступление детей сопровождалось желанием продолжить занятия гидрокинезотерапией. Все выписаны с улучшением под наблюдение педиатра-онколога и профильных специалистов.

Выводы. Включение гидрокинезотерапии в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с онкологической патологией на санаторно-курортном этапе способствует улучшению результатов лечения основного заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: дети, онкозаболевания, гидрокинезотерапия, санкурлечение.

O273 Санаторно-курортная реабилитация детей с онкологическими заболеваниями: 5-летний опыт детского санатория «Солнечное»

Людмила А. Воробьева, Юлия К. Семенова, Елизавета А. Галюткина, Рамин Р. Гаджиев, Наталья В. Андриянычева

СПб ГБУЗ «Детский санаторий "Солнечное"», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Воробьева Людмила Анатольевна, адрес электронной почты: dr.bembinova@mail.ru

Введение. Современные методы лечения детских онкологических заболеваний привели к значительному увеличению выживаемости, однако 60-70% пациентов сталкиваются с отдаленными осложнениями (Hudson et al., 2021). Санаторно-курортная реабилитация является важнейшим этапом восстановительного процесса.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 500 медицинских карт пациентов (2-18 лет) за 2019-2024 годы: 341 случай заболеваний крови (68,2%), 159 случаев солидных опухолей (31,8%).

Программа реабилитации включала:
1. Физическую реабилитацию: дозированные физические нагрузки (ЛФК, физиотерапия, гидротерапия), физиотерапевтические процедуры.

2. Психологическую поддержку: когнитивно-поведенческую терапию, семейное консультирование.

Результаты. Физические показатели: увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, увеличение мышечной силы. Психологическое состояние: снижение уровня тревожности по шкале HADS с 14,2+/_2,1 до 8,3+/_ 1,9 баллов. Частота рецидивов: зафиксировано 3 случая (0,6%) за 5 лет. Полученные результаты подтверждают эффективность комплексного подхода: снижение риска осложнений на 20-25% (Kazak et al., 2023), улучшение качества жизни на 30% по шкале PedsQL, экономическая эффективность (в 2-3 раза дешевле стационарной реабилитации).

Выводы. Санаторно-курортная реабилитация является важным этапом восстановительного лечения. Комплексный подход обеспечивает значительное улучшение физического и психологического состояния. Низкий процент рецидивов (0,6%) подтверждает эффективность методики.

Ключевые слова: санаторно-курортный, комплексный, регистр.

Р274 Логопедическая работа с детьми, страдающими онкологическими заболеваниями, в условиях санаторно-курортного лечения

Марианна В. Гараева

СПб ГБУЗ «Детский санаторий "Солнечное"», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гараева Марианна Владимировна, адрес электронной почты: sestro2013@mail.ru

Введение. Речевые нарушения отражаются на формировании всей психической жизни ребенка, что проявляется в затруднении при общении с окружающими; усложнении развития познавательных процессов и навыков; отрицательном влиянии на эмоционально-волевую сферу. Ребенок с онкологическим заболеванием, как правило, по медицинским показаниям не посещает образовательные учреждения и прочие развивающие места. Некоторые дети проходят курс тех или иных занятий в реабилитационных центрах, однако количество посещений невелико и не регулярно, поэтому говорить, что такой малыш полноценно занимается, неуместно. Зачастую знания приобретаются в формате домашнего обучения, что обедняет возможности образовательного и коррекционного процессов.

Материалы и методы. Речевая диагностика проводится в кратчайшие сроки. Задачами логопедического обследования являются выявление особенностей общего и речевого развития детей. Используются экспресс-методы (Тестовая методика диагностики устной речи дошкольного и младшего школьного возраста по методике Т.А. Фотековой; Волкова Г.А. Методика психолого-логопедического обследования детей с нарушениями речи). Курс лечения рассчитан на 21 день, однако большинство пациентов «дублируют» срок пребывания, а также при желании могут повторить курс несколько раз в год. Такая пролонгация позволяет улучшить качество реабилитации. В среднем ребенок получает 10-15 логопедических занятий.

Результаты. При наличии вакантных мест занятия логопеда посещают и сиблинги, т. е. другие дети из семьи онкологического больного. Если обратиться к статистике, то за последние 5 лет за логопедической помощью обратилось 445 детей: 247 детей с профильным (онкологическим) диагнозом (из них 108 получили повторный курс лечения) и 198 с непрофильным диагнозом (сиблинги). Из речевых нарушений у детей с онкологическими заболеваниями было выявлено: общее недоразвитие речи I, II и III уровней – 102 ребенка; дизартрия – 67 детей; лексико-грамматическое недоразвитие речи – 28 детей; фонетико-фонематическое недоразвитие речи – 3 ребенка; нарушения чтения и письма (дисграфия, дислексия) – 10 детей.

Выводы. Анализ организационной и содержательной сторон деятельности логопедической службы санатория выявляет, что при четкой организации она обладает высокой эффективностью коррекционного, профилактического воздействия, играет важную роль в речевой и социальной реабилитации. Модель логопедического кабинета, как логопункта, органично вписывается в систему санаторно-курортного лечения, которая результативна и малозатратна. Большинство детей выписываются не только с улучшением речи, но и с повышением интереса к занятиям и учебе; с позитивным эмоциональным тонусом; что, конечно, способствует успешной адаптации ребенка в обычной жизни.

Ключевые слова: санаторий, онкология, дети, логопед.

О275 Физиотерапия на санаторно-курортном этапе у детей с онкологическими заболеваниями после хирургического лечения

Наталья Ю. Соломкина[1], Виктория Ю. Плисецкая[2], Людмила А. Воробьева[3]

[1.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 3.] СПб ГБУЗ «Детский санаторий "Солнечное"», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Соломкина Наталья Юрьевна, адрес электронной почты: natalya-solomkina@yandex.ru

Введение. Ведение детей с онкологическими заболеваниями сопряжено с рисками ухудшения здоровья вследствие основного заболевания и осложнений от проводимых хирургических мероприятий, лучевой и ПХТ.

Материалы и методы. Проведен катамнестический анализ результатов ведения 60 детей в возрасте 3-19-20 лет с онкологическими заболеваниями после хирургического лечения, поступивших на реабилитацию на санаторно-курортном этапе в детский санаторий «Солнечное» в ремиссии основного заболевания за период 2021-2024 годы. Дети получали физиотерапевтическую (фт) помощь в комплексной реабилитации на санаторно-курортном этапе. Распределение детей по полу: 27 девочек (Д) и 33 мальчика (М) в возрасте от 3 до 19-20 лет. В группе Д преобладал возраст 10-12 лет – 10 человек; 3-6 лет – 4 человека, 7-9 лет – 7, 13-15 лет – 4 и 16-19-20 лет – 2 человека (всего 27 человек). В группе М равномерное распределение пациентов в тех же возрастных группах (3-6, 7-9 и 10-12 лет) – по 9 человек, в 13-15 лет – 2 и старше 16 лет 4 человека (всего 33). Наиболее частой локализацией новообразований в группе Д отмечена ЦНС, головной и спинной мозг и шея (11 человек), и органы забрюшинного пространства, почки и надпочечники (6 человек), остальные локации распределялись равномерно. Наиболее частая локализация новообразований у М – органы забрюшинного пространства, почки и надпочечники (13 человек); ЦНС и система крови (по 7 человек), реже – печень, поджелудочная железа и лимфоидная система (по 1-3 человека). У М и Д превалируют злокачественные новообразования (у 33 М и у 23 из 27 Д). Осложнения вследствие перенесенного хирургического лечения без учета сопутствующей ПХТ и лучевой терапии у детей данного профиля выделить невозможно. У всех детей отмечены вегетативные расстройства, астено-невротический (преимущественно у Д) и астено-депрессивный (преимущественно у М) синдром; когнитивные (К), метаболические (Ме) и иммунные (И) нарушения. К: нарушения речи, поведения (гиперактивность); вторичные нарушения психоэмоциональной сферы. Ме: преимущественно у Д (ожирение 1-2 ст.). Двигательные нарушения отмечены у детей с ЗНО ЦНС, поражением конечностей: гемипарез, нарушение осанки, сколиотическая деформация, укрощение и асимметрия конечностей, снижение мышечной тонуса. У всех детей выявлена плосковальгусная деформация стоп. Почти все дети часто болеющие, с патологией лор-органов. ФТ назначали дифференцированно каждому пациенту для реализации холистических эффектов – антигипоксического, седативного/обезболивающего, иммунопротективного, нормализации ритмологической активности. Назначали гипокситерапию, галотерапию, сухие углекислого ванны, фотохромотерапию (зеленая и синяя полосы оптического диапазона), гидрокинезотерапию, ароматические ванны; постоянное низкочастотное магнитное поле, транскраниальную электростимуляцию, синусоидальные модулированные токи.

Результаты. Проведенные мероприятия без ухудшения и побочных эффектов на фоне проводимой терапии. Все дети выписаны с улучшением под наблюдение педиатра-онколога и профильных специалистов.

Выводы. Дифференцированное включение физиотерапии на санаторно-курортном этапе ведения детей с онкопатологией после хирургического лечения позволяет существенно улучшить результаты лечения основного заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: онкология, хирургическое лечение, физиотерапия.

J276 Особенности реабилитации детей после трансплантации гемопоэтических столовых клеток

Вахтанг Х. Харбедия

ФДРЦ «Кораблик», РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России , Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Харбедия Вахтанг Хвичевич, адрес электронной почты: kharbediya1992@mail.ru

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как метод лечения в детской онкологии и онкогематологии берет свое начало в середине XX века. Первая аллогенная ТГСК у ребенка в России (СССР) была выполнена в Санкт-Петербурге в 1991 году под руководством профессора Б.В. Афанасьева пациенту с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз». На сегодняшний день аллогенные и аутологичные ТГСК превратилась в стандарт лечения для различных рецидивирующих, рефрактерных онкологических и гематологических злокачественных новообразований. Параллельно с развитием ТГСК набирался опыт в комплексной медико-социальной реабилитации, благодаря которому достоверно отмечено снижение смертности и рецидивов заболевания, а также улучшение качества жизни и функционального статуса. Целью данного доклада является представление данных по текущим руководствам и исследованиям в организации медицинской реабилитации детей после ТГСК.

Материалы и методы. Пациенты в возрасте от 1 года до 17 лет с онкологическим диагнозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток проходившие

комплексную программу медицинской реабилитации в условиях ФДРЦ «Кораблик» РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты. В ходе исследования выявлено достоверное улучшение функциональных результатов и качества жизни у детей с онкологическими заболеваниями после курса комплексной медицинской реабилитации.

Выводы. Детям, перенесшим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток по поводу онкологического заболевания, необходимо проведение комплексной медицинской реабилитации. Своевременная индивидуализированная медицинская реабилитация для данной когорты пациентов представляет собой всеобъемлющий процесс, с вовлечением мультидисциплинарной команды врачей.

Ключевые слова: реабилитация, детская онкология, ТГСК.

J277 Опыт включения генетического тестирования по профилю гематологических заболеваний в программу диспансеризации офисных работников

Анна В. Голубева, Ангелина Ю. Коваленко

ФГБУ Российский Научно-Исследовательский Институт Гематологии и Трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Голубева Анна Викторовна, адрес электронной почты: golubevaa_md@mail.ru

Введение. Актуальность генетического тестирования в последние годы значительно возросла, привлекая внимание общественности, медицинских специалистов и академического сообщества. Однако этот рост интереса сопровождается критикой и скептицизмом со стороны экспертов в области медицины и генетики, так как затрагиваются важные вопросы безопасности и целесообразности таких тестов. Персонифицированная медицина обещает изменить подход к медицинской помощи, рассматривая каждого пациента как уникальную биологическую личность. Однако, несмотря на перспективы, этот подход также порождает серьезные опасения, связанные с валидностью генетических тестов, чрезмерной акцентуацией на генетических факторах здоровья, генетическим профилированием, возможной дискриминацией со стороны страховых компаний и юридическими последствиями. В связи с этим специалисты-генетики должны активно участвовать в дискуссиях о генетическом тестировании, что позволит продвигать этические принципы профессии и обеспечит населению доступ к преимуществам генетически ориентированной системы здравоохранения. Целью данных тезисов является обоснование ценностей прямого генетического консультирования в контексте развития персонализированной медицины.

Материалы и методы. Проведен анализ включения генетического тестирования в период 2018-2023 годы. В анализ включено 500 пациентов ((275 женщин, 225 мужчин), Профессиональный профиль: преимущественно офисные работники. Возраст – 25-63 года. Перед началом обследования были собраны информированные согласия и согласия на обработку персональных данных. Включенные в выборку пациенты обращались для комплексного обследования организма по программам чек-апа, включающего ОАК, ОАМ, Б\Х, ФЛГ (МСКТ), УЗИ, МРТ позвоночника, дополнительно консультации невролога, уролога. Координация процедуры обследования осуществлялась терапевтом. Собирался анамнез по плану: перенесенные заболевания, травмы, операции, эпид. анамнез, вредные привычки, наследственность по отцовской и материнской линии. В программу генетического тестирования включались риски по артериальной гипертензии, сахарному диабету, риску развития аневризмы брюшного отдела аорты и др. Миелопролиферативный профиль оценивался на основании анамнеза наследственности у 15 пациентов и на основании собранного анамнеза (заболевание близких родственников), миеломная болезнь у 5 обратившихся.

Результаты. Для подготовки тезисов были проанализированы и обобщены результаты исследований, опубликованных в научных журналах, а также данные из книг и других источников, доступных в электронных и печатных форматах. Критерии включения в анализ основывались на их актуальности, научной значимости и методологической строгости. По риску развития миелопролиферативных заболеваний имеется 12 локусов риска, проанализированы гены CLIC6GTF3C5JAK2KPNA4MECOMMKLN1MRPS31SH2B3SMIM29TERTTET2. По миеломной болезни: количество локусов риска 9, проанализированные гены CBX7CDCA7LCHPF2DNMT3AELL2MYNNPSORS1C2TNFRSF13BULK4. Результаты тестирования предоставлялись в виде отчета, в котором кратко отмечены фенотипические проявления установленного полиморфизма: норма или качественные отклонения, отражающиеся на функции кодируемого белка, и ассоциированные с возможными рисками развития заболевания. Повышенный риск развития миелопролиферативных заболеваний отмечен у двух пациентов, миеломной болезни – у 1 пациента. Клинико-лабораторное обследование у данных пациентов не выявило отклонений от референса. Пациенты получили рекомендации по плану диспансерного наблюдения.

Выводы. В настоящее время не существует рекомендаций по профилактике миелопролиферативных новообразований, поскольку точные причины их возникновения неизвестны. При множественной миеломе лишь немногие случаи связаны с предотвратимыми факторами, что делает профилактику очень сложной. Множественная миелома начинается как моноклональная гаммопатия неопределенного значения или костная плазмоцитома, однако в настоящее время не существует известного способа предотвратить прогрессирование множественной миеломы. Генетическое тестирование – это инструмент для оценки рисков, связанных со здоровьем, а также для выбора оптимальной тактики в процессе выбора программы диспансеризации. Подтверждение повышенного риска способствуют выбору профильной программы и повышает мотивацию пациентов к проведению регулярного обследования по профилю выявленных рисков и ранней диагностики в случае миеломной болезни и миелопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: генетическое тестирование, гематология, диспансеризация.

Фундаментальные исследования и лабораторная диагностика

O278 Роль полногеномного секвенирования в стратификации риска у детей с острым миелоидным лейкозом

Карина Р. Ильясова, Евгений В. Матвеев, Руслан Х. Абасов, Ольга И. Солдаткина, Анна Н. Казакова, Юлия В. Ольшанская, Галина А. Новичкова, Михаил А. Масчан, Елена А. Зеркаленкова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Ильясова Карина Раидовна, адрес электронной почты: carinaisvv0206@icloud.com

Введение. Стратификация риска при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей основана на выявлении специфических хромосомных перестроек. Стандартные молекулярно-цитогенетические методы обеспечивают обнаружение наиболее распространенных и клинически значимых перестроек. Однако эти методы имеют ограниченную точность и могут пропустить криптические, сложные или редкие геномные изменения. В этом контексте полногеномное секвенирование (ПГС) выступает как перспективный метод, позволяющий выявлять как рекуррентные, так и ранее не обнаруженные перестройки, с возможностью детальной характеристики их структуры. В данном исследовании мы оценили возможности полногеномного секвенирования (ПГС) в диагностике рекуррентных, а также новых и криптических хромосомных перестроек при ОМЛ у детей, с анализом его способности точно определять структуру перестроек и соответствия результатам стандартных методов.

Материалы и методы. В исследование было включено 324 пациента (179 мальчиков (55%) и 145 девочек (45%)) с ОМЛ в возрасте от 0 до 18 лет (медианный возраст – 9 лет), диагноз которым устанавливался на основе критериев ВОЗ с применением комплекса диагностических подходов: цитоморфологии, иммунофенотипирования и стандартных молекулярно-цитогенетических методов. Всем пациентам было проведено ПГС на платформе DNBSEQ-T7 с парными прочтениями (150×2); медианной глубиной покрытия 112× и охватом 98,7%. Структурные варианты выявлялись с помощью алгоритма MANTA, проверялись вручную в IGV и подтверждались ПЦР и секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. С помощью ПГС у 230 пациентов (71%) были обнаружены ключевые стратифицирующие транслокации, включая: KMT2A-r (n=92; 41%), PML::RARA (n=51; 22%), RUNX1::RUNX1T1 (n=34; 15%), NUP98-r (n=21; 8%), CBFB-r (n=15; 7%), BCR::ABL1 (n=5; 2%), PICALM::MLLT10 (n=5; 2%), CBFA2T3::GLIS2 (n=4; 2%), NPM1-r (n=3; 1%). Используя ПГС, удалось детализировать структуру хромосомных перестроек и оценить их степень сложности. Во многих случаях были выявлены множественные точки разрыва, дополнительные геномные перестройки и инсерционные события. Особенно сложной структурой отличались перестройки гена KMT2A: в одной трети случаев (n=30; 33%) было обнаружено более двух точек слияния, а в одном случае – целых 17. Дополнительные слияния также были обнаружены при PML::RARA (n=4; 8%), PICALM::MLLT10 (n=2; 40%) и NUP98-ассоциированных перестройках (n=2; 10%). В то же время перестройки RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11и CBFA2T3::GLIS2 демонстрировали более консервативную и стабильную структуру.

ПГС продемонстрировало 100% соответствие результатам стандартных методов диагностики, а также обеспечило дополнительную информацию в 20 случаях (6%). Среди находок, не выявленных традиционными методами, были криптические перестройки KMT2A (n=3; 1%), NUP98 (n=2; 0,6%) и MECOM (n=1; 0,3%). Кроме того, были обнаружены ранее неописанные, новые химерные гены (n=7; 2%): RUNX1::HOXA10, KMT2A::ZNF609, NPM1::6q21, NUP98::KMT2A, NPM1::AKAP1, KMT2A::SORBS1, RFTN2::KSR1. Также выявлены редкие транслокации (n=7; 2%), включая: KAT6A::CREBBP, NIPBL::HOXB9, MED14::HOXA9, ZMYND11::MBTD1, BCL11B::ARID1B, Xq13.1::HOXC9, ERG::HNRNPH1. У 83 пациентов (26%) не удалось обнаружить клинически значимых химерных генов.

Выводы. ПГС эффективно выявляет как рекуррентные, так и структурно сложные и криптические хромосомные перестройки, обеспечивая более полное представление о геномных изменениях, связанных с лейкозом. Эти перестройки одновременно могут служить надежными маркерами минимальной остаточной болезни (MRD), что делает ПГС ценным инструментом для мониторинга заболевания и оптимизации тактики лечения.

Ключевые слова: полногеномное секвенирование, хромосомные перестройки.

O279 Использование данных полногеномного секвенирования пациентов с острым лейкозом для HLA-типирования и выявления потери гетерозиготности (LOH) у опухоли

Медина Х. Гуржиханова, Ольга А. Шрагина, Дмитрий В. Пустошилов, Руслан Х. Абасов, Елизавета В. Меркулова, Елена В. Райкина, Константин В. Северинов, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Гуржиханова Медина Хароновна, адрес электронной почты: medina-gurzhikhanova@yandex.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения острых лейкозов. Внедрение высокоразрешающего (аллель-специфичного) HLA-типирования (Human Leukocyte Antigen) повысило точность подбора доноров и таргетное ДНК-типирование по основным локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) методом NGS является «золотым стандартом» на сегодняшний день. Несмотря на успехи терапии, рецидив заболевания после трансплантации остается главной причиной неудач лечения и существенно ограничивает выживаемость пациентов. Одной из ключевых причин развития рецидива является иммунологическое «ускользание» опухоли от донорских лимфоцитов вследствие потери гетерозиготности (LOH) в регионе короткого плеча шестой хромосомы, с copy-neutral делецией mismatch HLA генов.

Материалы и методы. Для сравнения были использованы результаты HLA-типирования 200 пациентов с острым лейкозом, полученных методом таргетного ДНК-типирования и полногеномного секвенирования (WGS). В рамках проведенного исследования в качестве эталонных были приняты результаты типирования, полученные с помощью набора NGSgo от компании GenDx (Нидерланды). HLA-типирование методом таргетного NGS секвенирования с набором реагентов GenDx, совместимым с платформой Illumina, проводилось в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Полногеномное секвенирование выполнялось на базе ООО «Биотехнологический кампус» на платформе DNBSEQ-T7 (MGI, Китай) методом парно-концевого чтения (150x2) со средней глубиной прочтения не менее 30x. После стандартной биоинформатической обработки данных типирование образцов проводилось с использованием программного обеспечения T1K. Дополнительно были проанализированы данные WGS образцов 15 пациентов, с рецидивом острого лейкоза после проведения гапло-ТГСК, для выявления наличия у опухоли феномена LOH.

Результаты. Сравнение результатов продемонстрировало высокую точность применения данных WGS – результаты HLA-типирования по основным локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) совпали полностью с результатами high resolution типирования у 198 пациентов из 200 (99%). Всего было проанализировано 2000 аллелей, два из них были типированы некорректно, что составляет 0.001%. У обоих пациентов расхождение результатов использования таргетного секвенирования и WGS для HLA-типирования, несовпадение по результатам было отмечено в HLA II класса (HLA-DQB1). Несоответствия у обоих пациентов при этом определялось на уровне второго поля.

Дополнительно были проанализированы результаты типирования по WGS у 15 пациентов, с рецидивом лейкоза после проведения гапло-ТГСК. 6 пациентов – с острым лимфобластным лейкозом, 9 – с острым миелоидным лейкозом. У двух пациентов из 6 (14% от всех) с ОЛЛ было детектирована потеря гетерозиготности (LOH) по анализу HLA региона. При этом у одного пациента размер участка гомозиготности составлял в районе 10 Мб, в то время как у второго пациента отмечалась полная дисомия шестой хромосомы с потерей гетерозиготности всех генетических вариантов на данной хромосоме.

Выводы. На основе анализа полученных данных следует, что применение полногеномного секвенирования (WGS) для HLA-типирования демонстрирует высокую надежность. HLA-типирование с использованием WGS достигает 99% совпадения с эталонными методами таргетного секвенирования, с минимальными расхождениями (несовпадение отмечалось у двух пациентов из 200). Интеграция WGS с полным секвенированием локуса HLA позволяет оценивать потерю гетерозиготности (LOH) — один из ключевых механизмов развития рецидива лейкоза у пациентов после проведения гапло-ТГСК. При дальнейшем повышении точности алгоритмов обработки данных WGS станет возможным использование единого исследования для комплексной диагностики лейкоза и HLA-типирования, что возможно оптимизирует клинические протоколы.

Ключевые слова: HLA-типирование, полногеномное секвенирование.

P280 Иммунологические детерминанты прогрессии рефрактерных миелоидных неоплазий после аллогенной ТГСК

Дария А. Чернышова, Дмитрий К. Жоголев, Юлия Ю. Власова, Анна Г. Смирнова, Елена В. Морозова, Ольга С. Епифановская, Елена В. Бабенко, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Чернышова Дарья Александровна, адрес электронной почты: d.chernyshova01@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным потенциально куративным методом лечения для большинства пациентов с рефрактерными миелоидными опухолями, однако ее эффективность ограничена высокой частотой посттрансплантационной прогрессии. Одним из перспективных подходов для усиления реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) является применение режима профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) с использованием редуцированных доз циклофосфамида в комбинации с бендамустином (ПТЦфБенда). Целью настоящего исследования являлось изучение иммунологических факторов, ассоциированных с устойчивым противоопухолевым ответом, и ранних предикторов прогрессии заболевания после алло-ТГСК с применением ПТЦфБенда.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов с рефрактерными миелоидными опухолями, которым в период с 2021 по 2023 год в НИИ им. Р.М. Горбачевой была выполнена алло-ТГСК с применением режима профилактики РТПХ на основе ПТЦфБенда. Из анализа были исключены пациенты, у которых до +30 дня после алло-ТГСК была зафиксирована прогрессия заболевания (n=2), а также пациенты, умершие до +100 дня ввиду причин, не связанных с основным заболеванием (n=7). Окончательная когорта включала 38 пациентов, разделенных на группы в зависимости от исхода: пациенты с устойчивой ремиссией (n=17) и с последующим развитием рецидива (n=21). Характеристики групп представлены в Таблице 1. Динамика субпопуляций лимфоцитов периферической крови оценивалась методом проточной цитометрии на +30, +60 и +100 дни после трансплантации. Панель включала: CD4+, эффекторные CD4+(Teff), CD4+ эффекторные клетки памяти (Tem), CD4+ клетки памяти (Tcm), CD8+, CD8+ Teff, CD8+ Tem, CD8+ Tcm, Т-регуляторные клетки (Treg), лимфоциты, экспрессирующие PD-L1, PD-L2, B7-H3. Статистический анализ абсолютных значений клеточных популяций ($\times10^9$/л) проводился с использованием критерия Манна-Уитни для межгруппового сравнения и критерия Краскела-Уоллиса для оценки динамики восстановления субпопуляций.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов с устойчивой ремиссией и рецидивом.

	Ремиссия n=17	Рецидив N=21	p
Возраст, медиана (диапазон)	51 (26-58)	44 (18-61)	0,2
Пол, n (%)			0,6
Женский	6 (35,3%)	10 (47,6%)	
ужской	11 (64,7%)	11 (52,4%)	
Диагноз, n (%)			0,03
Острый миелоидный лейкоз	12 (70,5%)	20 (95,24%)	
Хронический миелоидный лейкоз	1 (6%)	1 (4,76%)	
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	1 (6%)	0 (0%)	
Миелодиспластический синдром	3 (17,5%)	0 (0%)	
Тип донора, n (%)			0,01
Полностью совместимый родственный донор	0 (0%)	6 (28,6%)	
Полностью совместимый неродственный донор	8 (50,0%)	8 (38,1%)	
Частично несовместимый неродственный донор	5 (25%)	0 (0%)	
Гаплоидентичный донор	4 (25%)	7 (33,3%)	
Интенсивность режима кондиционирования, n (%)			0,5
Миелоаблативный	0 (0%)	2 (9,5%)	
Немиелоаблативный	17 (100%)	19 (90,5%)	
Количество бластов, медиана (диапазон)	8,5 (3-28)	11 (2-46)	0,7

Результаты. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 25,5 месяцев (диапазон: 3,4-45,5). Кумулятивная частота рецидивов составила 55,3% (95%ДИ: 37,3-69,6) с медианой 5,2 месяца (диапазон: 2-13). У пациентов с рецидивом отмечалось увеличение Treg с +30 дня ($0,012\times10^9$/л) к +100 дню ($0,035\times10^9$/л, p=0,03), рост количества лимфоцитов с экспрессией PD-L1, B7-H3 с +60 дня ($0,1\times10^9$/л; $0,001\times10^9$/л) к +100 дню ($0,15\times10^9$/л; $0,003\times10^9$/л) (p=0,06). У пациентов в ремиссии было отмечено высокое количество CD8+ Tem на +60 день ($0,7\times10^9$/л) с последующим снижением к +100 дню ($0,4\times10^9$/л) (p=0,03), при этом наблюдался рост количества CD8+ Tcm с +60 дня ($0,015\times10^9$/л) к +100 дню ($0,03\times10^9$/л) (p=0,06). При сравнении субпопуляций клеток между группами у пациентов с рецидивом выявлено более высокое количество Treg на +30, +100 дни (p=0,03; p=0,005) и лимфоцитов с PD-L1, PD-L2 на +100 день (p=0,05; p=0,05). Для пациентов в ремиссии отмечалась тенденция к большему уровню CD8+ Teff на +60 день по сравнению с пациентами в рецидиве (p=0,08).

Выводы. У пациентов с рецидивом преобладал иммуносупрессивный клеточный фенотип, характеризующийся выраженным увеличением пула Treg, начиная с +30 дня, что, вероятно, ограничивает эффективность РТПЛ. Повышение молекул истощения на лимфоцитах к +100 дню может отражать как воздействие иммуносупрессивного опухолевого микроокружения при формирующемся рецидиве, так и являться самостоятельным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию миелоидных неоплазий. У пациентов в ремиссии отмечалась тенденция к увеличению количества CD8+ Teff, что указывает на их потенциальную роль в реализации устойчивого противоопухолевого ответа. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения взаимосвязи между иммунологическими изменениями и клиническими исходами.

Ключевые слова: бендамустин, иммунологические предикторы рецидива.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-15-00327.

P281 Влияние луспатерцепта на профиль экспрессии генов мезенхимальных стволовых клеток костного мозга пациентов с миелодиспластическим синдромом до и после аллогенной ТГСК

Полина А. Полищук, Валерия О. Лаушкина, Ксения С. Цвирко, Алена И. Шакирова, Николай Ю. Цветков, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Полищук Полина Анатольевна, адрес электронной почты: polyaa112@gmail.com

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) – это гетерогенная группа клональных заболеваний, связанных с появлением соматических мутаций в гемопоэтической стволовой клетке (ГСК), а также с дисрегулированной функцией микроокружения костного мозга (КМ), в том числе мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Патологические компоненты микроокружения способствуют поддержанию цитопении и дальнейшему неприживлению трансплантата. Предполагается, что луспатерцепт может повлиять не только на восстановление позднего эритропоэза посредством связывания с молекулами TGF-β, но и оказать положительное влияние на строму КМ, увеличивая экспрессию генов молекул адгезии.

Материалы и методы. МСК были получены методом выделения мононуклеаров КМ пациентов (N=10) с МДС в двух временных периодах: первая точка – до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и после алло-ТГСК (вторая точка), и культивированы в среде αMEM с 10% фетальной бычьей сывороткой и антибиотиком. МСК на 2-3-м пассажах рассаживали по 150 тыс. на лунку площадью 8,87 $см^2$ и культивировали 7 дней в стандартной среде в двух повторах: экспериментальный образец (с добавлением 20 мкг луспатерцепта на лунку) и контрольный. Тотальная РНК была выделена по протоколу RNA Solo, комплементарная ДНК была получена с использованием MMLV RT kit (Евроген). Количественная ПЦР в реальном времени была проведена в присутствии специфичных праймеров и SYBR Green. Уровни экспрессии мРНК генов ITGB1, KITLG, CDH2, VCAM1 в экспериментальных и контрольных образцах рассчитывали с помощью метода ΔCt относительно референсного гена ABL1. Сравнение уровней экспрессии этих генов в экспериментальных образцах до и после ТГСК проводили после анализа данных количественной ПЦР по методу ΔΔCt с учетом таковых в контрольных образцах МСК, культивируемых без луспатерцепта, с помощью MS Excel 2019. Статистическую обработку данных проводили в Python с использованием критериев Манна-Уитни и Уилкоксона.

Результаты. Установлено, что уровень относительной экспрессии мРНК всех исследуемых генов статистически значимо повышался при добавлении луспатерцепта (p<0,05). Также было выявлено, что степень повышения экспрессии молекул адгезии увеличивалась в зависимости от временного периода: до алло-ТГСК или после. Так, экспрессия мРНК гена ITGB1, кодирующего интегрин β1, в среднем увеличилась в 4,2 раза до алло-ТГСК и в 7,1 раз после алло-ТГСК. Экспрессия мРНК гена VCAM1, кодирующего молекулу адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, увеличилась в первой точке в 4,1 раза, во второй точке – в 8 раз (p <0,05). Экспрессия CDH2, который кодирует N-кадгерин, увеличилась в 3,9 раз до алло-ТГСК и в 7,3 раза после алло-ТГСК (p <0,05). Экспрессия мРНК гена KITLG, кодирующего лиганд c-Kit (Stem cell factor), увеличилась в 3,5 раза и в 7,4 раза, соответственно (p <0,05).

Выводы. Полученные данные демонстрируют увеличение уровня относительной экспрессии мРНК генов ITGB1, VCAM1, CDH2, KITLG в мезенхимальных стволовых клетках после культивирования с луспатерцептом. Функция вышеописанных генов заключается в поддержании выживаемости гемопоэтической стволовой клетки, улучшении дифференцировки и межклеточных контактов между ГСК и стромой КМ, что способствует усилению эритропоэза и тромбопоэза. Таким образом, потенциальное влияние луспатерцепта может быть направлено на создание благоприятного микроокружения как в рамках подготовки ниши КМ до алло-ТГСК, так и способствовать восстановлению неэффективного гемопоэза, а также может иметь значение в профилактике гипофункции и неприживления трансплантата.

Исследование выполнено при поддержке гранта Ракфонд.

Ключевые слова: МДС, луспатерцепт, МСК.

O282 Параллельный мониторинг посттрансплантационного химеризма и молекулярного маркера FLT3 ITD в свободно циркулирующей ДНК плазмы у пациентов с ОМЛ

Ольга Е. Дубова, Вера А. Васильева, Наталья В. Рисинская, Елена Е. Никулина, Анна А. Юшкова, Наталья А. Северина, Юлия В. Сидорова, Лариса А. Кузьмина, Андрей Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Дубова Ольга Евгеньевна, адрес электронной почты: dubovaolgaa@gmail.com

Введение. Несмотря на радикальность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), частота развития рецидива после нее может достигать 50%. На ранних этапах развития рецидива он может быть купирован реакцией трансплантат против лейкоза (РПТЛ). Состав свободно циркулирующей ДНК плазмы (сцДНК) является отражением происходящих при этом процессов, которые сопровождаются повышением доли реципиента и появлением специфического опухолевого маркера в сцДНК.

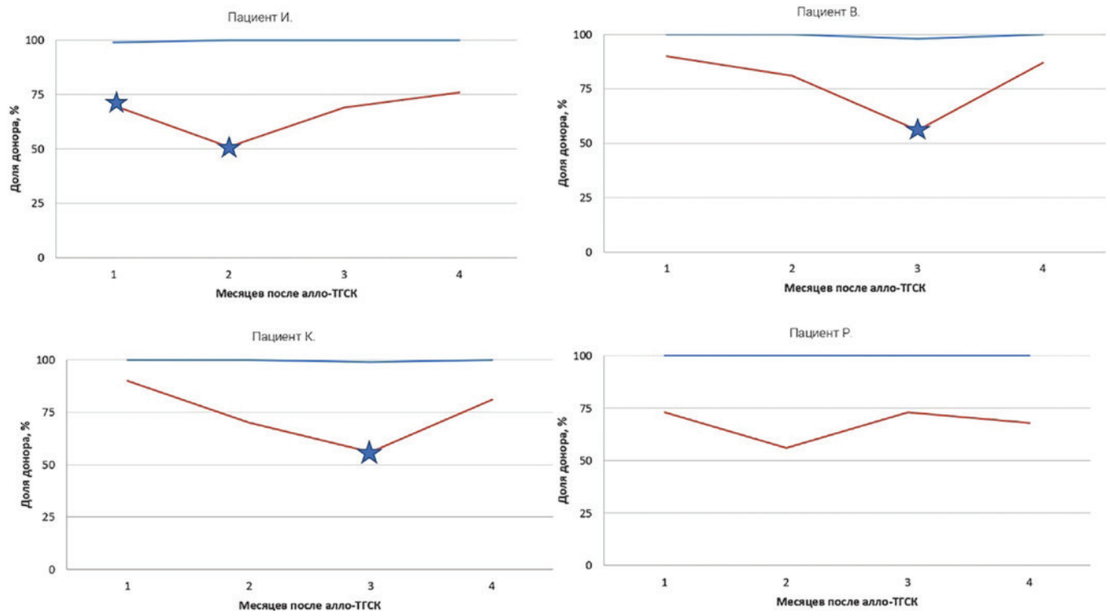


График 1. Динамика пациентов со снижением доли донора в сцДНК плазмы у пациентов с FLT3-ITD в дебюте: синяя – в КМ, красная – в сцДНК, звездочка – дата появления FLT3-ITD в сцДНК.

Таблица 1. Частота аллельного варианта (VAF) мутации FLT3-ITD и доля донора в сцДНК у пациентов со значительным снижением доли донора в сцДНК в одной из контрольных точек.

П.#	Месяцев после алло-ТГСК	сцДНК		ПК		КМ	
		FLT3-ITD VAF(%)	Доля донора (%)	FLT3-ITD VAF(%)	Доля донора (%)	FLT3-ITD VAF(%)	Доля донора (%)
К.	+2	0	90	0	100	0	100
К.	+3	0	70	0	100	0	100
К.	+6	<1%	56	0	99	0	100
К.	+9	0	81	0	100	0	100
И.	+1	<1%	70	0	99	0	100
И.	+2	<1%	51	0	100	<1%	100
И.	+3	0	69	0	100	0	100
И.	+6	0	76	0	100	0	100
Р.	+1	0	73	0	100	0	100
Р.	+2	0	56	0	100	0	100
Р.	+3	0	73	0	100	0	100
Р.	+6	0	68	0	100	0	100
В.	+1	0	90	0	100	0	95
В.	+2	0	81	0	100	0	100
В.	+3	<1%	56	0	98	0	99

Материалы и методы. Образцы ДНК были выделены из периферической крови (ПК), костного мозга (КМ) и плазмы 11 пациентов, прошедших алло-ТГСК в НМИЦ гематологии (Москва, Россия) в период с 15.09.2023 по 10.12.2024 года. Образцы крови были разделены на плазму и мононуклеарные клетки. Клеточная ДНК была выделена модифицированным методом солевой экстракции, а сцДНК – с помощью набора CF Extra 50 (Raissol, Россия). Образцы КМ были взяты одновременно со сбором крови. Профили STR ДНК определяли с помощью набора для ПЦР COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия), химеризм анализировали в программе GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США). Определение внутренних тандемных дупликаций в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3-ITD) проводили с помощью методом ПЦР с двойной меткой с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА). Для ПЦР использовали реактивы ЗАО «Синтол», Москва. Флуоресценцию, площадь пиков и распределение амплификатов по длине оценивали при помощи компьютерной программы GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, USA).

Результаты. У 6 пациентов динамика донорского химеризма в сцДНК была стабильна и ни в одной из точек не опускалась ниже 75%. В этой группе пациентов мы не обнаружили FLT3-ITD ни в одной из контрольных точек во всех материалах. У 4 пациентов было значительное снижение доли донора в сцДНК плазмы (до 56%, 51%, 56%, 56%, соответственно) при полном донорском химеризме в ПК и КМ с последующим восстановлением доли донора. У пациентов К., И. и В. обнаружение FLT3-ITD в сцДНК совпало со снижением доли донора в сцДНК. У пациента Р. FLT3-ITD не определялась ни в одной из точек, на момент снижения доли донора в сцДНК была выявлена панцитопения на фоне противовирусной терапии по поводу ЦМВ (График 1, Таблица 1). Еще у одного пациента (пациент С.) мы наблюдали динамику нарастания доли сцДНК реципиента и опухолевых маркеров в ней перед развитием рецидива. У пациента С. появление FLT3-ITD в сцДНК сопровождалось снижением доли донора в сцДНК. Нарастание аллельной нагрузки FLT3-ITD шло па-

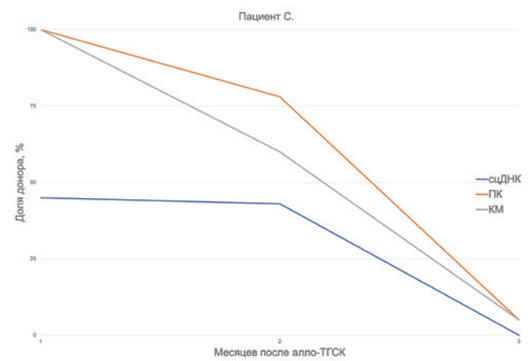


График 2. Динамика химеризма в сцДНК (синяя линия), в КМ (серая линия) и ПК (красная линия) у пациента С. с FLT3-ITD в дебюте, у которого развился рецидив.

Таблица 2. Данные пациента С. с FLT3-ITD в дебюте, у которого развился рецидив, в динамике с соотношением FLT3-ITD VAF (%).

Месяцев после алло-ТГСК	сцДНК		ПК		КМ	
	FLT3-ITD VAF (%)	Доля донора (%)	FLT3-ITD VAF (%)	Доля донора (%)	FLT3-ITD VAF (%)	Доля донора (%)
1	0,26	45	0	100	0	100
2	31,26	43	0	78	37	60
3	12	0	52	5	80	5

раллельно с увеличением доли реципиента в сцДНК и установлением смешанного химеризма в ПК и КМ. В дальнейшем у данного пациента развился развернутый рецидив ОМЛ, и, несмотря на проводимую полихимиотерапию, в том числе таргетными препаратами, пациент погиб (График 2, Таблица 2).

Выводы. Мы показали, что появление опухолевых маркеров в сцДНК у пациентов после алло-ТГСК не обязательно сопровождается развитием рецидива в дальнейшем. Возможное объяснение временного снижения доли донора и временного появления опухолевых маркеров в сцДНК без последующего развития рецидива – контроль развития рецидива реакцией «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ).

Ключевые слова: алло-ТГСК, химеризм, рецидив, онкомаркер.

P283 Разработка платформы на основе циркониевых металлорганических каркасов для доставки терапевтически активных соединений

Дарья Р. Ахметова[1], Юлия А. Тищенко[2], Александр С. Тимин[3], Сергей А. Шипиловских[4]

[1. 4.] ФГБОУ ВПО «СПбНИУ ИТМО», МНОЦ «Физики наноструктур», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», ИБСиБ, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2. 3.] ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», ИБСиБ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Ахметова Дарья Рамилевна, адрес электронной почты: ahmetova.darya1999@yandex.ru

Введение. Эффективное применение терапевтически активных веществ и соединений, будь то химиопрепараты, малые молекулы или нуклеиновые кислоты, является открытой проблемой в сфере разработок, направленных на улучшение методик терапии онкологических заболеваний. Клинические методы лечения зачастую демонстрируют системные негативные эффекты на здоровые ткани и органы, возникающие вследствие неконтролируемого распространения активного вещества вне области интереса. Металлорганические каркасы (МОК) являются перспективным решением данного вопроса, так как они обладают низким профилем токсичности при верном выборе их состава, а также отличаются крайне высокой адсорбционной емкостью, что делает возможным их применение для инкапсуляции и доставки множества соединений и веществ.

Материалы и методы. В данной работе были синтезированы микро- и наноразмерные МОК на основе циркония и охарактеризованы методами динамического светорассеяния (ДСР) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Взаимодействие МОК с опухолевыми клетками линии B16-F10 было исследовано методами AlamarBlue (токсичность) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) (клеточный захват).

Результаты. В результате характеризации МОК было подтверждено формирование кубических конструкций с размерами в диапазоне 1-1.5 мкм для микроМОК и 200-300 нм для наноМОК (Рисунок 1А). Данные in vitro исследований показали, что полученные МОК обладают низкой токсичностью – 90% выживаемости клеток при инкубации с микроМОК и 72% при инкубации с наноМОК. Более низкое значение для наноразмерных МОК может являться следствием их активного захвата клетками по сравнению с частицами большего размера (Рисунок 1Б).

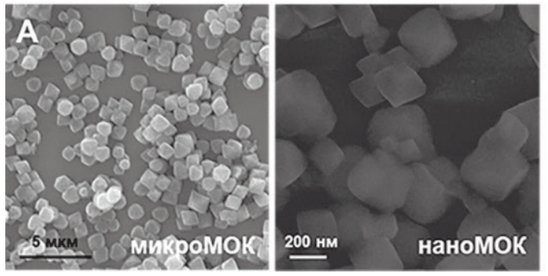


Рисунок 1А. СЭМ изображения микроМОК и наноМОК;

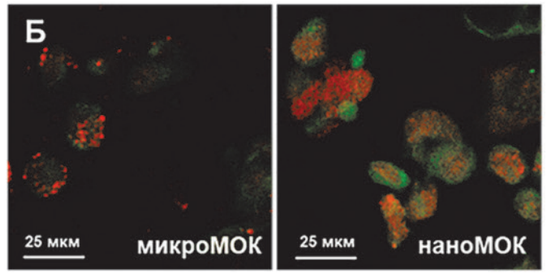


Рисунок 1Б. КЛСМ изображения взаимодействия микроМОК и наноМОК (красный сигнал) с клетками B16-F10 (зеленый сигнал).

Выводы. Данное исследование показало, что полученные циркониевые МОК обладают стабильной морфологией и размерностью, что является необходимым параметром для системы доставки. При этом МОК продемонстрировали низкую токсичность и активно захватываются опухолевыми клетками.

Ключевые слова: металлорганические каркасы, системы доставки.

O284 Сравнение свойств мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из костного мозга больных острыми лейкозами до и после алло-ТГСК

Наталия А. Петинати[1], Александра В. Садовская[2], Нина И. Дризе[3], Ольга С. Покровская[4], Лариса А. Кузьмина[5], Игорь П. Смирнов[6], Георгий П. Арапиди[7], Ольга В. Побегуц[8], Мария А. Лагарькова[9], Елена Н. Паровичникова[10]

[1-5. 10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [6-9.] ФКНЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина

Контактные данные: Дризе Нина Иосифовна, адрес электронной почты: ndrize@yandex.ru

Введение. У больных острыми лейкозами (ОЛ) изменены мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), организующие стромальное микроокружение для стволовых кроветворных клеток (СКК) и участвующие в регуляции кроветворения. После успешной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) кроветворение остается чувствительным к стрессовым воздействиям. Целью работы было изучить изменения основных свойств МСК после алло-ТГСК.

Материалы и методы. МСК из костного мозга 65 пациентов с ОЛ (38 ОМЛ, 27 ОЛЛ) до и после алло-ТГСК и 30 здоровых доноров выделяли и культивировали стандартными методами. Исследовали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов интереса методом ПЦР в реальном времени. Относительное содержание белков определяли методом масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Для определения влияния сыворотки больных МСК здоровых доноров инкубировали в присутствии 10% сыворотки пациентов. Через неделю измеряли оптическую плотность в МТТ-тесте, что отражало уровень метаболической активности МСК и их пролиферативный потенциал. Все данные приведены в Таблице 1.

Результаты. Суммарная клеточная продукция МСК уменьшается после алло-ТГСК и не восстанавливается через 6 месяцев, оставаясь ниже, чем у клеток здоровых доноров и больных до алло-ТГСК. Концентрация МСК в костном мозге, которую отражает время до образования конфлюэнтного подслоя (время до P0), также не восстанавливается, т. е. процедура кондиционирования не только убивает СКК, но и повреждает стромальные предшественники. После алло-ТГСК МСК растут гораздо медленнее, чем до, о чем свидетельствует удлинение времени до P3.

После алло-ТГСК изменяется метаболизм митохондрий в МСК. ОУЭ гена PGC1A, играющего ключевую роль

Таблица 1. Характеристики мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга больных острыми лейкозами до и после алло-ТГСК).

			После алло-ТГСК, месяцы			
Показатель	**Доноры**	**До алло-ТГСК**	**+ 1**	**+ 2**	**+ 3**	**+ 6**
OD сыворотки□	1,42±0,08	0,67±0,04	0,28±0,02	0,52±0,08	0,5±0,06	0,84±0,1
МСК 2 пас, х106	10,20±0,41◊	8,70±0,72 *◊	5,6±1,14◊	6,45±0,96	6,05±1,06◊	6,03±1,8* ◊
время до Р0, дни	13,8±0,17*	14,70±0,4◊	19,48±1,34◊*	15,5±0,64*	17,75±1,04◊*	17,1±1,76*
время до Р3, дни	26,30±0,57◊	30,10±0,74*◊	36,6±2,05*◊	29,37±1,35	35,7±1,78*◊	34,4±3,15◊
mtDNA/nDNA♦	7,85±0,75	8,98±0,38	8,19±0,58	8,38±0,56	7,69±0,77	9,16±2,08
NFE2L2●	3,10±0,16	2,55±0,22	2,78±0,34	3,04±0,34	2,39±0,26	3,36±0,78
NQO1	2,12±0,21	3,78±0,51	2,18±0,33	2,09±0,82	1,68±0,39	3,36±0,78
HO1	5,13±1,27	5,61±1,07	4,21±1,01	2,17±0,36	4,02±1,53	6,41±1,95
GCLC	3,16±0,23	5,19±0,38	2,59±0,43	3,49±0,53	2,50±0,37	3,19±0,83
HIF1A	1,46±0,11	0,87±0,0	1,61±0,28	1,86±0,38	1,23±0,22	1,6±0,64
LDHA	2,39±0,18	2,44±0,27	2,4±0,43	3,44±0,3	2,91±0,48	3,4±0,69
PGC1A	0,04±0,01 ◊	0,005±0,001	0,005±0,003	0,004±0,001	0,004±0,003	0,003±0,002
PDGFRA	2,07±0,23	1,77±0,35	1,73±0,20	1,65±0,17	1,43±0,37	1,58±0,40
PDGFRB	0,53±0,07	0,53±0,08	0,69±0,17	0,48±0,13	0,48±0,05	0,34±0,08
FGF2	5,23±1,01	5,01±0,87	10,55±2,95	6,53±1,12	6,85±1,97	11,7±3,26
FGFR1	0,59±0,06	0,53±0,06	0,61±0,05	0,51±0,05	0,66±0,1	0,48±0,08
FGFR2	1,13±0,17	0,87±0,21	0,81±0,13	0,68±0,18	0,76±0,34	1,87±0,51
ANG1	1,34±0,21	2,32±0,38	2,13±0,47	1,55±0,82	1,98±0,8	1,88±0,71
VEGFA	1,49±0,14	1,82±0,17	1,65±0,21	1,91±0,42	1,67±0,4	2,8±0,60

□ OD оптическая плотность
◊ достоверные различия по отношению значения у доноров
* достоверные различия по о тношению к значению больных до алло-ТГСК
♦ Соотношение митохондриальной и ядерной ДНК
● Относительный уровень экспрессии

в биогенезе митохондрий, снижается. ОУЭ гена NFE2L2, регулирующего антиоксидантный ответ, не изменяется, как и генов некоторых основных его мишеней – NQO1, GCLC, однако экспрессия гена гем-оксигеназы HO1 значительно уменьшается и восстанавливается только через 6 месяцев после успешной алло-ТГСК. Изменяется спектр рибосомальных белков митохондрий: после алло-ТГСК увеличивается представленность MRPS5, MRPS7, MRPS16, MRPL4 и MRPL19, однако их количество остается ниже, чем в МСК доноров. Снижены в МСК больных ОЛ по сравнению с клетками доноров белки MRPS21, MPRL14, MPRL17, MPRL22, MPRL27, MPRL40 и MPRL45. Это указывает на изменения в митохондриальном метаболизме МСК, важном для выполнения их функций.

ОУЭ генов, участвующих в формировании кроветворного микроокружения, изменяется после алло-ТГСК. Возрастает ОУЭ ростового фактора FGF2, что может говорить об индукции восстановления поврежденных стромальных предшественников, однако ОУЭ генов рецепторов к нему (FGFR1 и FGFR2) существенно не изменяется.

Инкубирование МСК здоровых доноров в присутствии сыворотки пациентов выявило угнетение роста МСК сыворотками больных как до, так и после алло-ТГСК. В сыворотке крови больных либо не хватает ростовых факторов, либо есть ингибитор. При этом сыворотка больных после алло-ТГСК поддерживает рост донорских МСК хуже, чем до, даже спустя полгода после трансплантации. Это указывает на системные изменения в организме после алло-ТГСК и влияние этих изменений на строму костного мозга.

Выводы. Алло-ТГСК вызывает угнетение функциональных свойств МСК, большинство из которых не восстанавливается даже через полгода после трансплантации. Необходимо дальнейшее изучение и поиск веществ, способствующих восстановлению стромального микроокружения пациентов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, лейкоз, МСК, митохондрии.

O285 Обнаружение парциальной тандемной дупликации гена KMT2A (KMT2A-PTD) методом хромосомного микроматричного анализа у больных ОМЛ группы промежуточного риска

Наталья В. Рисинская[1], Дмитрий К. Бессмертный[2], София Э. Старченко[3], Алина С. Пономарева[4], Илья В. Канивец[5], Залина Т. Фидарова[6], Анастасия И. Кашлакова[7], Ирина А. Лукьянова[8], Сергей М. Куликов[9], Андрей Б. Судариков[10], Елена Н. Паровичникова[11]

[1-3. 6-11.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[4. 5.] Лаборатория молекулярной патологии, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Рисинская Наталья Владимировна, адрес электронной почты: risinska@gmail.com

Введение. Парциальная тандемная дупликация гена KMT2A (KMT2A-PTD) встречается в 10-15% случаев ОМЛ и связана с худшим прогнозом, особенно у пациентов с нормальным кариотипом. Было показано, что KMT2A-PTD вызывает сверхэкспрессию генов HOX, что предполагает возможное применение таргетной терапии ингибиторами менина. Поиск KMT2A-PTD может помочь выявить пациентов, подходящих для такой терапии. Размер вставки варьирует по разным данным от 10 до 30 тысяч пар нуклеотидов, поэтому обнаружение KMT2A-PTD является сложной задачей. Размеры этого скрытого внутригенного изменения не позволяют обнаружить его с помощью обычного кариотипирования или флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Кроме того, длина этих внутригенных дупликаций превышает амплификационные возможности ПЦР. В нашем исследовании молекулярного кариотипа генома опухоли у больных ОМЛ группы промежуточного риска методом ХМА мы обнаружили KMT2A-PTD достаточно случайно, максимально снизив пороговое значение размера детектируемых аберраций при анализе в программном обеспечении в Chromosome Analysis Suite (ChAS v.4.5.0.34).

Материалы и методы. В исследование было включено 35 больных de novo ОМЛ из группы промежуточного прогноза. Все больные наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2024 год. Критерием отбора больных была их принадлежность к группе промежуточного риска ОМЛ и доступность образцов костного мозга, взятых в дебюте заболевания. У большей части больных (n=27) определялся нормальный кариотип, у 3 больных аномальный кариотип не относился ни к благоприятному, ни к неблагоприятному. У остальных больных (n=5) кариотип не удалось определить ввиду отсутствия митозов, однако при

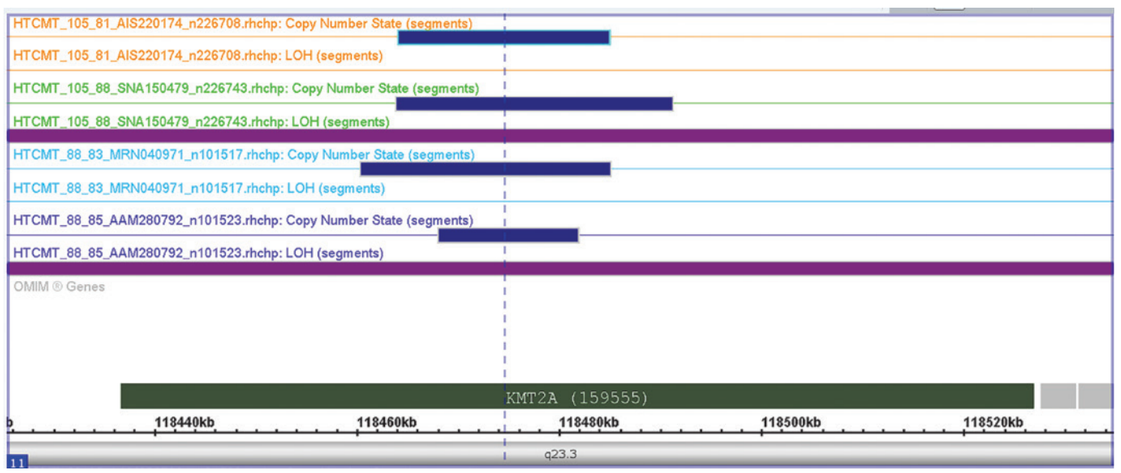


Рисунок 1. Геномный профиль дупликации и потери гетерозиготности в локусе KMT2A в четырех образцах ДНК больных ОМЛ. Синим обозначены участки дупликации ДНК, фиолетовым – участки потери гетерозиготности. На оси X даны геномные координаты 11-й хромосомы, положение гена KMT2A обозначено зеленым. Изображение получено в программе ShAS v. 4.5.0.34.

FISH исследовании были исключены благоприятные и неблагоприятные перестройки: inv(16); t(8;21); inv(3); -5/del(5q); -7. ХМА проводили на платформе CytoScan™ HT-CMA 96F array (Thermo Fisher Scientific, Santa Clara, CA, USA) в соответствии с протоколом производителя. Экспериментальные процедуры проводились в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва, Россия). Данные были проанализированы с использованием Chromosome Analysis Suite (ShAS v. 4.5.0.34, Thermo Fisher Scientific).

Результаты. Геномная позиция KMT2A chr11:118,436,456-118,526,832 (GRCh38/hg38), размер гена более 90 тысяч п.н. У четверых пациентов (11,4%) нами были обнаружены дупликации внутри данного гена: 13795 п.н. (11q23.3(118,467,902_118,481,696), 25 SNP-маркеров), 20807 п.н.(11q23.3(118,464,031_118,484,837), 32 SNP-маркера), 24695 п.н. (11q23.3(118,460,233_118,484,927), 39 SNP-маркеров), 27263 п.н. (11q23.3(118,463,757_118,491,019), 45 SNP-маркеров). У двоих из этих пациентов ген KMT2A находился в области копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cnLOH) длиной 3.7 млн п.н. и 45 млн п.н. (Рисунок 1). Еще у двоих пациентов мы также не обнаружили гетерозиготных вариантов SNP в границах аберрации (32 и 39 маркеров соответственно). Похоже, что дупликации во всех случаях предшествовала потеря гетерозиготности. Еще у одного пациента выявлена дупликация 11q23.3 1401.076 тысяч п.н. (11q23.3(117,139,758_118,540,833), 831 SNP-маркер), вместе с KMT2A было вовлечено 33 гена, дупликация также находилась внутри cnLOH длиной 2 млн п.н. Анализ общей выживаемости с использованием метода Каплана-Майера показал различие выживаемости в группах cKMT2A-PTD и без нее, при этом лог-ранговый тест показал пограничную статистическую значимость (p=0,05). Вероятно, отсутствие более выраженной значимости связано с небольшим объемом выборки (n=35).

Выводы. KMT2A-PTD можно обнаружить методом ХМА с последующим анализом аберраций от 10 тысяч п.н. (в диагностике обычно рассматриваются аберрации копийности от 50 тысяч п.н.), при этом с высокой вероятностью будет обнаружена потеря гетерозиготности на этом же участке. Для подтверждения ассоциации KMT2A-PTD с худшей выживаемостью необходимо расширение выборки больных ОМЛ.

Работа поддержана Национальным гематологическим обществом (Москва, Россия).

Ключевые слова: ОМЛ, KMT2A-PTD, ХМА.

O286 Опыт разработки синтетических клеточных стандартов для оценки относительной экспрессии химерного транскрипта BCR::ABL1 p190

Ильдар М. Бархатов[1], Андрей А. Зелинский[2], Иннокентий И. Потапенко[3], Екатерина В. Никифорова[4], Дмитрий С. Буг[5], Виктория И. Арзамазова[6], Иван С. Моисеев[7], Александр Д. Кулагин[8]

[1. 3-8.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2.] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Бархатов Ильдар Мунерович, адрес электронной почты: i.barkhatov@inbox.ru

Введение. Точная и стандартизированная оценка относительной экспрессии транскрипта BCR::ABL1p190 (e1a2) необходима для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) при Ph-позитивном остром лифобластном лейкозе и при выявления данного типа транскрипта у ряда пациентов с хроническим миелолдейкозом. Несмотря на наличие международной шкалы для варианта p210, стандартизация оценки транскрипта p190 остается нерешенной задачей, особенно в контексте межлабораторного сравнения. Целью исследования являлись разработка и валидация клеточных стандартов на основе линии HEK 293T, экспрессирующей транскрипт BCR::ABL1p190, с целью последующего использования в межлабораторных сличительных испытаниях.

Материалы и методы. Амплифицируемая область химерного гена BCR::ABL1(e1a2) была клонирована в вектор pLenti-EGFP под контролем промотора PGK. Полученный лентивирусный вектор использовали для трансдукции клеток HEK 293T, после чего отбирались экспрессирующие клетки по eGFP-сигналу с использованием метода иммунофлюоресцентного сортинга. Селектированные трансдуцированные клетки разводились с линией HL60 для получения стандартов с различными уровнями экспрессии (от 10% до 0,001%). После лиофилизации образцы анализировали методом ОТ-ПЦР и dPCR.

Результаты. Созданы и охарактеризованы три клеточных стандарта (M1, M2, M3) с различной относительной экспрессией BCR::ABL1p190. Показана стабильность и воспроизводимость результатов между флаконами и при повторной амплификации. Коэффициенты вариации между флаконами одного разведения не превышали 10%. Коэффициенты эффективности амплификации находились в пределах 90-110%, коэффициенты детерминации R^2 были выше 0,98. Проведено межлабораторное исследование с участием 10 российских лабораторий, выполняющих оценку уровня экспрессии химерного транскрипта. В исследовании использовались три стандартных образца с различной долей экспрессии BCR::ABL1p190. Все лаборатории корректно идентифицировали положительные образцы при уровнях от 10% до 0,01%, подтвердив высокую чувствительность методов. Разброс значений относительной экспрессии между лабораториями составил 0,5–1,5 log, что объясняется различиями в используемых контрольных генах (ABL или GUSB), протоколах амплификации и используемых реагентов. Стандарты, пересчитанные на ABL, демонстрировали меньшую межлабораторную вариабельность по сравнению с GUSB.

Выводы. Разработанные клеточные стандарты, полученные на основе трансдуцированных HEK 293T, являются перспективным инструментом для стандартизации оценки уровня транскрипта BCR::ABL1p190. Применение данных стандартов позволяет обеспечить контроль качества, валидировать чувствительность тест-систем и корректировать факторы конверсии при межлабораторных сличениях. Межлабораторные результаты подтвердили их применимость для многоцентровых исследований и потенциальное использование в формировании международной шкалы для транскрипта BCR::ABL1p190.

Ключевые слова: BCR::ABL1 p190, стандартизация.

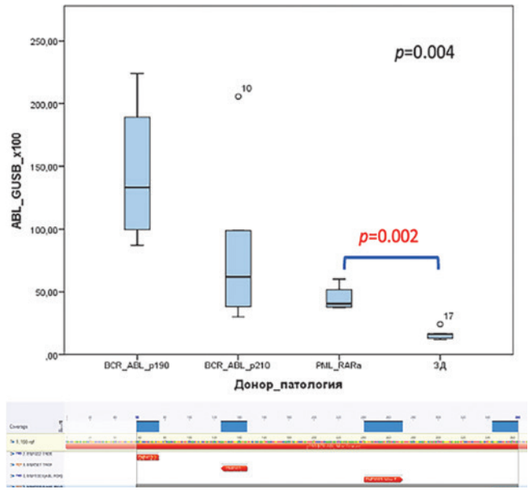


Рисунок 1. Соотношение экспрессии ABL/GUSB у пациентов с различными типами химерных транскриптов и здоровых доноров.

O287 Карбапенемы и Г-КСФ в периоде нейтропении после ауто-ТГСК ассоциированы с изменением количества клеток-супрессоров миелоидного происхождения у больных множественной миеломой

Егор В. Баторов[1], Тамара В. Тыринова[2], Татьяна А. Аристова[3], Вера В. Денисова[4], Дарья С. Баторова[5], Светлана А. Сизикова[6], Галина Ю. Ушакова[7], Елена Р. Черных[8]

[1-8.] ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» Новосибирск, Российская Федерация;
[1. 2.] Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Баторов Егор Васильевич, адрес электронной почты: ebatorov@gmail.com

Введение. Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), по-видимому, играют важную роль в патогенезе многих онкологических заболеваний и рассматриваются в качестве перспективных мишеней для терапевтического вмешательства, в том числе при множественной миеломе (ММ). Целью нашего исследования была оценка взаимосвязи между циркулирующими MDSC и клиническими факторами на этапе нейтропении у пациентов с ММ после высокодозной химиотерапии (ВХ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование были включены 65 пациентов с ММ, которым была проведена ВХ (мелфалан 140-200 мг/м^2) с ауто-ТГСК (CD45+CD34+ 5,3×10^6/кг (2,3-13,1×10^6/кг) в отделении гематологии и трансплантации костного мозга НИИФКИ с сентября 2018 по март 2025 года. Оценивали осложнения в периоде цитопении (инфекционные, мукозит, энтеропатия), проведенное лечение (антибактериальная терапия, метронидазол, инъекции Г-КСФ), относительное и абсолютное содержание Lin–HLA-DR–CD33+CD66b+ полиморфноядерных (PMN-MDSC) и CD14+HLA-DR$^{low/-}$ моноцитарных M-MDSC на этапе восстановления лейкоцитов.

Результаты. В период посттрансплантационной цитопении после ВХ и реинфузии аутотрансплантата у большинства пациентов наблюдались токсические и инфекционные осложнения, и им проводилась соответствующая терапия. Относительное и абсолютное количество M-MDSC на этапе выхода из лейкопении не отличалось у пациентов с лихорадочными эпизодами, оральным мукозитом и энтеропатией или без них в период нейтропении. Стандартными антибиотиками второй линии для эмпирического лечения инфекционных осложнений были карбапенемы. Частота PMN-MDSC была значимо ниже у пациентов, получавших карбапенемы (n=15), по сравнению с остальными (т. е. лечившимися только антибиотиком первой линии или без какой-либо антибактериальной терапии, n=30): 0,11 % (0,006-0,25 %) против 0,54 % (0,029-1,10 %); PU=0,044; M-MDSC значимо не отличались: (2,60 % (1,7-3,5 %, N=22) против 3,15 % (2,20-5,92 %, N=42), PU=0,13). Абсолютное количество M-MDSC было значимо снижено в группе карбапенемов: 16 /мкл (9-35 /мкл, N=22) против 25 /мкл (14-69 / мкл, N=43); PU=0,043; PMN-MDSC значимо не отличались 0,6 /мкл (0,1-3,0 /мкл) против 3,4 /мкл (0,7-10,5 / мкл); PU=0,083. Различий в изученных популяциях клеток между пациентами, получавшими и не получавшими метронидазол, не выявлено.

В исследовании 14 пациентов получали Г-КСФ в период цитопении, большинству (N=11) была сделана одна инъекция (использовались только непегилированные препараты). Несмотря на короткий курс лечения, относительное и абсолютное количество M-MDSC было значимо увеличено у пациентов после введения Г-КСФ по сравнению с лицами, не получавшими данную терапию (N=51): 9,02 % (2,7-12,9 %) против 2,55 % (1,8-3,5 %), PU=0,0019, и 79 /мкл (19-255 /мкл) против 19 /мкл (13-31 /мкл); PU=0,010. Абсолютное содержание M-MDSC и продолжительность терапии Г-КСФ значимо коррелировали: rS= 0,33, p=0,0066; N=65.

Выводы. После ВХ с ауто-ТГСК на этапе выхода из лейкопении MDSC были ниже у пациентов, получавших карбапенемы в период нейтропении. По литературным данным, при алло-ТГСК подобная взаимосвязь ассоциирована со снижением разнообразия кишечного микробиома. Введение Г-КСФ было связано с увеличением M-MDSC. Влияние терапевтических вмешательств на MDSC после ауто-HSCT требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: MDSC, миелома, ауто-ТГСК, карбапенемы.

Конфликт интересов. Исследование выполнено по проекту РНФ № 20-75-10132-П.

O288 Ингибиторные чекпойнт-рецепторы PD-1 и TIM-3 на моноцитарных клетках при множественной миеломе: новые аспекты регуляции иммунной реконституции

Полина А. Серпенинова, Тамара В. Тыринова, Егор В. Баторов, Марина А. Тихонова, Татьяна А. Аристова, Дарья С. Баторова, Светлана А. Сизикова, Галина Ю. Ушакова, Вера В. Денисова, Елена Р. Черных

ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Серпенинова Полина Андреевна, адрес электронной почты: p.serpeninova@alumni.nsu.ru

Введение. На сегодняшний день активно обсуждается подход к лечению множественной миеломы (ММ) с применением ингибиторов иммунных чекпойнт-рецепторов, в том числе для сохранения ответа на терапию после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Наряду с Т-клетками мишенями терапии могут быть и миелоидные клетки, которые также экспрессируют ингибиторные чекпойнт-рецепторы (PD-1, CTLA-4, TIM-3 и др.). Целью исследования явилось изучение экспрессии рецепторов PD-1 и TIM-3 на моноцитах и моноцитарных супрессорных клетках миелоидного происхождения (М-МС) и их возможной роли в регуляции ранней иммунной реконституции у больных ММ после ВДХТ и ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 пациентов с ММ в фазе ремиссии, забор крови осуществлялся до ВДХТ и после ауто-ТГСК на этапе выхода из лейкопении (лейкоциты>1×10^9/л; Me 12 дней). Мононуклеарные клетки выделяли в градиенте плотности фиколла-верографина и методом проточной цитометрии оценивали содержание классических (HLA-DR+CD14++CD16–), промежуточных (HLA-DR+CD14++CD16+) и неклассических (HLA-DR+CD14low/–CD16+) моноцитов и М-МС (HLA-DRlow/–CD14+), а также экспрессию PD-1 и TIM-3 с использованием моноклональных антител. Цитокинпродуцирующую активность моноцитов и М-МС оценивали по внутриклеточному содержанию цитокинов в цельной крови методом проточной цитометрии. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 и GraphPadPrism 8.0.

Результаты. На этапе выхода из лейкопении абсолютное и относительное содержание всех субпопуляций моноцитов было сопоставимо с предтрансплантационными значениями, тогда как относительное содержание М-МС значимо повышалось (p=0,004). После ауто-ТГСК возрастало содержание TIM-3+клеток среди промежуточных (p=0,047) и неклассических (p=0,041) моноцитов. В серии экспериментов in vitro гомеостатические цитокины (IL-2 100ЕД/мл, IL-7 100нг/мл, IL-15 100нг/мл) увеличивали содержание промежуточных моноцитов (p=0,04) и М-МС (p=0,06), а также стимулировали экспрессию PD-1 на классических моноцитах и TIM-3 на промежуточных и неклассических моноцитах у пациентов с ММ в фазе ремиссии. Установлено, что содержание промежуточных и неклассических моноцитов обратно коррелировало с содержанием CD8+Т клеток на этапе выхода из лейкопении. Экспрессия TIM-3 на моноцитах и М-МС прямо коррелировала с содержанием регуляторных CD4+CD25+CD127–FoxP3+Т клеток. Экспрессия PD-1 и TIM-3 на моноцитах и М-МС ассоциировалась с более высокой продукцией противовоспалительного цитокина IL-10 (для всех p<0,05) и меньшей продукцией провоспалительного цитокина TNFα (для М-МС; p<0,05) на этапе выхода из лейкопении.

Выводы. Обнаруженная взаимосвязь экспрессии TIM-3 на клетках моноцитарного ряда на этапе выхода из лейкопении с показателями восстановления кроветворения и иммунной реконституции может свидетельствовать о возможной роли миелоидных клеток, в том числе экспрессирующих чекпойнт рецепторы, в регуляции энграфтинга и гомеостатической пролиферации Т-клеток. При этом более высокая IL-10-секреторная активность (и сниженная секреция TNFα для М-МС) в PD-1- и TIM-3-позитивных моноцитах и М-МС может являться одним из механизмов иммуномодуляции на этапе иммунной реконституции.

Работа выполнена в рамках плановой темы НИР ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» Минобрнауки России № 125012300675-6.

Ключевые слова: множественная миелома; иммунная реконституция.

O289 Экспрессия TIM-3 на Т-лимфоцитах как прогностический маркер рецидива после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами

Любовь А. Цветкова, Ольга С. Епифановская, Алексей В. Евдокимов, Ильдар М. Бархатов, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокарь, Анна А. Осипова, Елена В. Бабенко, Людмила С. Зубаровская

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Цветкова Любовь Александровна, адрес электронной почты: tsvetluibov@mail.ru

Введение. Экспрессия рецепторов иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3, играет важную роль в иммунном ускользании солидных опухолей и части гематологических злокачественных новообразований. Прогностическое значение экспрессии TIM-3 было продемонстрировано на Т-клетках костного мозга при первоначальной диагностике риска рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей (ОЛЛ) [Franziska Blaeschke et al.]. Описана роль PD-1hiTIM-3+ Т-лимфоцитов в прогнозировании рецидива ОМЛ после алло-ТГСК у взрослых пациентов [Y Kong et al.]. Однако значение экспрессии TIM-3 при рецидиве после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами не ясна. Целью данного исследования было определение экспрессии PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 в периферической крови у детей с острыми лейкозами после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Проведен анализ экспрессии ко-ингибирующих рецепторов на поверхности Т-клеток (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) 147 проб периферической крови у 52 пациентов после алло-ТГСК (26 пациентов с В-ОЛЛ, 9 пациентов с Т-ОЛЛ, 16 пациентов с ОМЛ, 1 пациент с МДС). Медиана возраста пациентов на момент алло-ТГСК составила 10 лет (1-17 лет). Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена 44-м (85%) пациентам, от совместимого родственного донора – 4 (8%), от полностью совместимого неродственного донора – 4 (8%). На момент алло-ТГСК первая ремиссия заболевания наблюдалась у 26 (50%) пациентов, вторая ремиссия заболевания – у 16 (31%), отсутствие ремиссии – у 10 (19%). Приживление трансплантата было достигнуто у 50 (96%) пациентов. Рецидив заболевания произошел у 19 (37%) пациентов, медиана времени развития рецидива составила 221 день после алло-ТГСК. Изолированный костномозговой рецидив развился у 46 (88%) пациентов, комбинированный рецидив – у 4 (8%), экстрамедуллярный рецидив – у 2 (4%). Экспрессия определялась с использованием панели, содержащую 8 флуоресцентных меток к CD16, CD56, CD152 (CTLA-4), CD279 (PD-1), CD366 (TIM3), CD3, CD223 (LAG3), CD45. Мы определили экспрессию молекул иммунных контрольных точек на всех ядросодержащих клетках, моноцитах, лимфоцитах и Т-клетках перифери-

ческой крови. Чтобы выявить влияние экспрессии ко-ингибирующих рецепторов на риск развития рецидива, было выполнено два анализа. В первый анализ вошли 47 пациентов, с медианой с медианой забора пробы в 33 дня (27-60) после алло-ТГСК. Во второй анализ включены 34 пациента с медианой забора пробы 101 день (67-125) после алло-ТГСК. Все пациенты на момент анализа находились в ремиссии заболевания.

Результаты. При сравнении абсолютных значений уровня экспрессии молекул контрольных точек было выявлено значимое увеличение числа Т-клеток (CD3+), экспрессирующих TIM3 во второй точке (100 сутки) у пациентов, в последующем развивших рецидив после алло-ТГСК, p=0.017. В точке на 30-е сутки ассоциацию с дальнейшим рецидивом имела экспрессия CD279 (PD1) на CD3+ и лимфоцитах, p=0.051, p=0.055, соответственно. ROC-анализ также показал высокую чувствительность (85%) и специфичность (66%) определения TIM3, AUC=0.79.

Выводы. Наши данные показывают, что экспрессия TIM-3 на Т-клетках периферической крови коррелирует с рецидивом острого лейкоза, в том числе лимфобластного лейкоза, после алло-ТГСК. Таким образом, экспрессия TIM3 может быть ассоциирована с истощенным Т-клеточным фенотипом у детей с острыми лейкозами и может рассматриваться в качестве фактора, определяющего риск рецидива после алло-ТГСК.

Ключевые слова: алло-ТГСК, острый лейкоз, TIM-3.

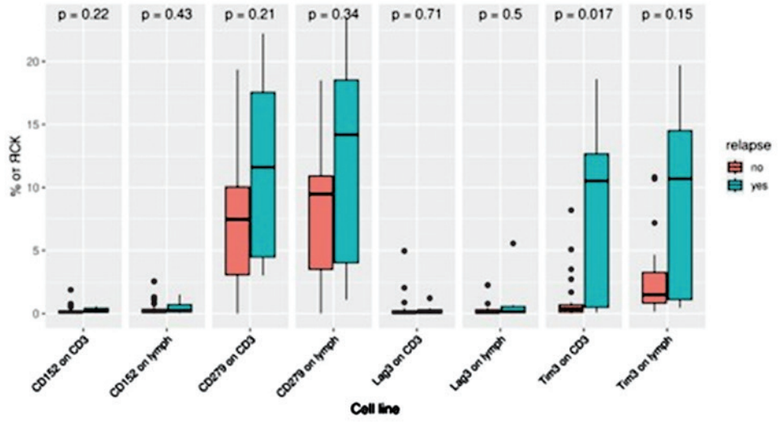


Рисунок 1. **Экспрессия иммунных контрольных точек на CD3+ и лимфоцитах на 100-е сутки после алло-ТГСК в зависимости от риска развития рецидива.**

O290 Применение технологии высокопроизводительного секвенирования в прогностической стратификации больных острыми миелоидными лейкозами

Екатерина В. Мотыко[1], Анна Н. Кириенко[2], Дарья В. Кустова[3], Ирина В. Леппянен[4], Татьяна Н. Герт[5], Дмитрий В. Моторин[6], Елена В. Карягина[7], Сергей В. Сидоркевич[8], Ирина С. Мартынкевич[9]

[1-6. 8. 9.] ФГБУ Российский Научно-Исследовательский Институт Гематологии и Трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [7.] СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Контактные данные: Мотыко Екатерина Вадимовна, адрес электронной почты: katteerina@mail.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее распространенной формой острого лейкоза у взрослых, причем его частота возрастает с увеличением возраста и сопровождается ухудшением прогноза. Генетические изменения оказывают значительное влияние на течение и исход заболевания, однако влияние отдельных аберраций на эффективность терапии до конца не изучено. Углубленное исследование патогенеза позволяет выявлять новые прогностические маркеры, что открывает перспективы для создания таргетных препаратов, особенно для пациентов с высоким риском.

Материалы и методы. Исследование охватило 30 пациентов с ОМЛ, отнесенных к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям ELN 2022. Возраст пациентов варьировал от 27 до 79 лет (медиана – 60 лет); среди них 11 мужчин (36,7%) и 19 женщин (63,3%). У 14 человек (46,7%) был диагноз de novo ОМЛ, у 16 (53,3%) – вторичный ОМЛ, развившийся на фоне МДС или МПН. Цитогенетический анализ показал у 5 пациентов комплексные кариотипы, у 3 – моносомные; выявлена дел (7) у одного пациента, +8 – у одного, -7 – у двух, а у оставшихся 18 был нормальный кариотип. Для генетического анализа использовалось NGS на панели TruSight Myeloid Sequencing Panel (Illumina, США), охватывающей 118 генов. Оценка клинической значимости мутаций проводилась с использованием баз данных COSMIC, ClinVar и Varsome.

Результаты. В ходе исследования обнаружено 137 мутаций в 58 из 118 исследованных генов; в 34 генах мутации повторялись более двух раз. Мутации были выявлены у всех пациентов (от 1 до 9). По функциональным группам распределение мутаций было следующим: 21,9% – в 15 генах сигнальных путей, 17,5% – в 10 генах транскрипционных факторов, 13,1% – в 7 генах-хроматиновых модификаторах и 6 генах метилирования ДНК, 8% – в 5 генах-супрессорах опухолей и 3 генах сплайсинга РНК, 5,1% – в 3 регуляторах клеточного цикла, дифференцировки и пролиферации, 0,7% – в одном гене, связанном с когезией, и 12,4% – в 9 прочих генах. Наиболее часто встречающиеся мутации были идентифицированы в генах ASXL1 (34,5%), DNMT3A (27,6%), PTPN11 и SRSF2 (20,7%), TP53 (17,2%), а также RUNX1, SF3B1, IDH2, APC, BCR, FAT1, CUX1 (13,8%), IDH1, NF1, BCOR, KMT2C/D (10,3%). Мутации PTPN11 чаще встречались совместно с мутациями DNMT3A, сопровождаясь повышенным уровнем лейкоцитов (p=0,063 и p=0,037, соответственно). Мутации TP53 были связаны с комплексным кариотипом (p=0,004), а наличие мутаций в ASXL1 ассоциировалось с IDH1мут и SRSF2мут (p=0,029 и p=0,051, соответственно).

При анализе связи между числом мутаций и выживаемостью выявлено, что пациенты с шестью и более мутациями имели существенно худший прогноз по общей выживаемости по сравнению с пациентами с меньшим количеством мутаций (10 мес. против 29 мес., p=0,052). Наличие мутаций в ASXL1 и SRSF2 также ассоциировалось с худшей ОВ (p=0,09 и p=0,04, соответственно).

Выводы. У пациентов с ОМЛ из группы высокого риска выявляется значительная гетерогенность молекулярно-генетических аберраций. Чаще всего обнаруживаются мутации в генах, связанных с активацией сигнальных путей. Высокое количество мутаций (более 6), а также наличие мутаций в ASXL1 и SRSF2 отрицательно влияют на выживаемость. Использование молекулярно-генетического профилирования позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и подбирать таргетную терапию.

Ключевые слова: ОМЛ, генетические аберрации, прогноз.

P291 Исследование гуморального иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Дарья Г. Дрокова, Наталья Н. Попова, Елена Б. Рыбкина, Кира А. Лавришинец, Екатерина И. Захарько, Ольга С. Ускова, Наталья А. Петрова, Наталья П. Соболева, Салия А. Марьина, Михаил Ю. Дроков, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Валентина Н. Двирнык, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Дрокова Дарья Геннадьевна, адрес электронной почты: drokowad@yandex.ru

Введение. В-лимфоциты (Влф) играют центральную роль в гуморальном иммунитете, направленно действуя против внеклеточных инфекционных патогенов. Восстановление В-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) занимает несколько лет, что сопряжено с рисками инфекционных осложнений. С целью профилактики у больных после алло-ТГСК, особенно на ранних сроках, используют поливалентные внутривенные иммуноглобулины (Ig). Показанием к их использованию является снижение концентрации IgG менее 50 МЕ/мл, что, однако, имеет низкую доказательную базу (уровень доказательности BII). Цель работы: проанализировать субпопуляции В-лимфоцитов (Влф) и концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов после алло-ТГСК на +30, +90, +180, +365 дни.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с гемобластозами после алло-ТГСК с июня 2021 по январь 2023 года. Медиана возраста 38 (18-64) лет. У всех пациентов констатировано приживление трансплантата. Группа контроля включала 50 доноров, медиана возраста 34,5 (21–54) лет. Многоцветной проточной цитометрией исследованы субпопуляции Влф: транзиторные; CD21low; наивные; непереключенные, переключенные и атипичные Влф памяти; плазмобласты; IgA; IgG Влф. С целью количественного определения сывороточных Ig проводили иммунохимическое исследование методом нефелометрии.

Результаты. Сравнение показателей пациентов и доноров представлены в Таблице 1. На +30, +90 и +180 дни определялось сниженное число Влф. При оценке пула Влф на +365 день отмечался нормальный уровень общего количества, сопоставимый с уровнем Влф у доноров. Среди В-клеточных субпопуляций на +90 день и далее наблюдалось повышение числа транзиторных Влф. CD21low Влф снижались на +90 и на +180 дни и восстановились количественно на +365 день. Популяция наивных Влф оказалась преобладающей, отмечено снижение на +90 день, однако далее на +180, +365 дни уровень соответствовал норме. Отмечалось снижение Влф памяти на всех этапах исследования. Плазмобласты оставались пониженными у пациентов на +90 и достигли нормы на +180 день. Определение количества IgA и IgG Влф показало сниженные уровни IgA Влф на +90, +180 дни с нормализацией на +360 день. Значимых различий по уровню IgG Влф не наблюдалось. При иммунохимическом исследовании сывороточных IgA, IgM, IgG отмечалось снижение концентрации IgG и IgA только на +90 день. В других контрольных точках отклонений не выявлено.

Выводы. Проведенное исследование показало различия в субпопуляционном составе циркулирующего пула Влф при сравнении пациентов в ранние сроки после алло-ТГСК и здоровых доноров. Однако клинически значимого снижения концентрации сывороточного IgG не наблюдалось, что ставит под сомнение рутинное использование поливалентных внутривенных Ig с целью профилактики возможных инфекционных осложнений. Для более точной оценки динамики восстановления В-клеточного звена иммунитета у пациентов после алло-ТГСК требуется дальнейшее наблюдение и развитие методов оценки гуморального иммунитета у данной группы пациентов.

Ключевые слова: В-лимфоциты, трансплантация, гематология.

Таблица 1. Значения параметров пациентов после алло-ТГСК и доноров.

Пациенты	+30, N = 53	+90, N = 44	+180, N = 43	+365, N = 33	Доноры, N=50
Общее количество Влф, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	67 (9 – 107)	109 (54 – 209)	204 (88 – 345)	206 (137 - 256)
Транзиторные Влф, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	8 (3 – 15)	10 (4 – 22)	9 (3 – 19)	5 (2 - 7)
CD21low Влф, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	1 (0 – 3)	5 (2 – 15)	10 (7 – 22)	9 (6 - 11)
Наивные Влф, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	58 (9 – 98)	93 (34 – 186)	143 (40 – 271)	109 (73 - 146)
Непереключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	3 (1 – 6)	4 (2 – 8)	9 (5 – 19)	36 (22 - 57)
Переключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0 – 0)	1 (0 – 3)	5 (2 – 8)	11 (6 – 19)	39 (25 - 57)
Атипичные Влф памяти, Медиана (интервал)	0.0 (0.0 – 0.1)	0.7 (0.2 – 1.4)	5.4 (1.4 – 8.6)	5.4 (2.5 – 12.5)	6 (3 - 8)
Плазмобласты, Медиана (интервал)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.6 (0.1 – 2.1)	4.2 (1.0 – 8.6)	2.3 (1.3 – 4.2)	3 (2 - 4)
IgA Влф, Медиана (интервал)	0.00 (0.00 – 0.01)	0.09 (0.02 – 0.55)	0.56 (0.20 – 1.27)	1.25 (0.42 – 2.69)	1.0 (0.5 – 1.5)
IgG Влф, Медиана (интервал)	0.00 (0.00 – 0.01)	0.25 (0.06 – 0.82)	0.45 (0.15 – 0.84)	0.30 (0.18 – 0.62)	0.7 (0.3 – 1.2)
					ИХ, норма МЕ/мл
IgG в сыворотке, Медиана (интервал)	103 (77 – 137)	82 (64 – 122)	102 (68 – 144)	118 (89 – 155)	95 -235
IgA в сыворотке, Медиана (интервал)	78 (38 – 128)	53 (20 – 138)	60 (33 – 120)	55 (40 – 97)	55 – 250
IgM в сыворотке, Медиана (интервал)	65 (30 – 117)	61 (36 – 96)	107 (59 – 165)	110 (71 – 144)	60 – 405

P292 Опыт создания ксенографтной модели лимфомы Бёркитта с использованием мышей линии NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc

Елена В. Соболева, Елена А. Попонина, Светлана В. Попова, Анастасия О. Пестрикова, Наталья В. Исаева, Дмитрий А. Дьяконов, Виталий А. Росин, Мария В. Сарпова, Константин А. Воробьев

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Соболева Елена Вячеславовна, адрес электронной почты: soboleva@niigpk.ru

Введение. Моделирование злокачественных новообразований на лабораторных животных in vivo является важным этапом исследований по разработке средств противоопухолевой терапии. В качестве реципиента для создания ксенотрансплантата опухоли человека часто используются иммунодефицитные мыши. Цель эксперимента – оценить возможность использования мышей линии NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc для создания ксенографтной модели лимфомы Бёркитта.

Материалы и методы. Использовали трех самцов иммунодефицитных мышей линии NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc (НПП «Питомник лабораторных животных», Пущино). Мыши этой линии несут мутации, вызывающие тяжелый комбинированный иммунодефицит, имеют нормальные размеры, без значительных физических и поведенческих отклонений, с высокой вероятностью приживления человеческих клеток и длительной их персистенцией. Животных содержали в виварии SPF (specific pathogen free) в индивидуально вентилируемых клетках. Работы проводили в соответствии с ГОСТом 33216-2014 и принципами Рекомендаций Европейской комиссии по эвтаназии экспериментальных животных. Опухолевую линию лимфомы Бёркитта (клеточная линия Raji), экспрессирующую маркер CD20, вводили подкожно в количестве 1X106 клеток (n=2). Контрольной мыши вводили 0,9% раствор NaCl (n=1). У животных регистрировали динамику роста опухоли. Эффективность приживления опухоли оценивали визуально, измеряя новообразование штангенциркулем и вычисляя объем по формуле: (длина х ширина 2) / 2. Эвтаназию животных осуществляли, учитывая их физическое состояние, поведение, размер опухоли: на 36-е сутки от начала эксперимента мыши № 1 и на 38-е – мыши № 2. Препарировали органокомплекс: почки, печень, сердце, легкие, селезенка, желудок, кишечник, поджелудочная железа, головной мозг, опухолевое образование, костный мозг. Проводили иммунофенотипирование (ИФТ) клеток периферической крови методом проточной цитофлюориметрии (BD FACSCantoTM II, BD Biosciences, США), выполняли патолого-анатомические, иммуногистохимические (ИГХ) и молекулярно-генетические (флуоресцентная гибридизация in situ, FISH) исследования органов и тканей.

Результаты. Впервые визуализировали новообразование у мыши № 1 на 26-е сутки эксперимента (введения опухолевых клеток), у мыши № 2 – на 23-и сутки. На момент окончания эксперимента объем образования составил 1152 мм^3 и 1568 мм^3, соответственно. В периферической крови мышей обнаружены CD45+ клетки человека: 1,83% у мыши № 1 и 0,6% у мыши № 2, из них CD20+ клеток человека 85,7% и 88,9%, соответственно. При анализе гистологической и ИГХ картины опухолевой ткани, а также вовлеченных в патологический процесс органов (почки, печень, селезенка, желудок, тонкий и толстый кишечник, костный мозг) выявлено наличие крупных опухолевых клеток, экспрессирующих CD20, CD10, Ki-67, c-MYC, соответствующих специфическому поражению лимфомой Бёркитта, впоследствии подтвержденное FISH-методом (в клетках выявлена t(8;14)(q24;q32)). В сердце, легких, поджелудочной железе и головном мозге специфических изменений не обнаружено. У контрольной мыши не выявлено роста новообразования и гистологических изменений в органах, не определено наличие опухолевых клеток человека в крови.

Выводы. Приживление введенных клеток линии Raji достигнуто у обоих животных. Успешная трансплантация опухоли подтверждена наличием характерного субстрата в периферической крови, пораженных органах и тканях мышей методами ИФТ, ИГХ и FISH. Это демонстрирует возможность использования мышей линии NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc для создания ксенографтной модели лимфомы Бёркитта.

Ключевые слова: ксенографтная модель, лимфома Бёркитта.

O293 Клиническое значение оценки минимальной остаточной болезни при аллогенной ТГСК у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Ильдар М. Бархатов, Сергей Н. Бондаренко, Виктория И. Арзамазова, Елена В. Бабенко, Белла И. Аюбова, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Бархатов Ильдар Мунерович, адрес электронной почты: i.barkhatov@inbox.ru

Введение. Минимальная остаточная/определяемая болезнь (МОБ) признана одним из важнейших прогностических факторов при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), особенно в контексте аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Своевременное выявление МОБ позволяет прогнозировать риск рецидива, стратифицировать пациентов и корректировать посттрансплантационную терапию. Целью исследования являлась оценка влияния выявления МОБ на вероятность развития посттрансплантационных рецидивов после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 79 пациентов с ОМЛ, находившихся в первой (n=59) или второй (n=20) ремиссии перед проведением аллоТГСК. Возраст пациентов варьировал от 18 до 70 лет (медиана – 36 лет), медиана периода наблюдения составила 23 месяца (от 4 до 167 месяцев). МОБ-статус определялся с помощью ПЦР-анализа химерных транскриптов (RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA), а также методом проточной цитометрии. Помимо этого, у всех пациентов проводился анализ посттрансплантационного химеризма и оценка уровня относительной экспресии генов WT1 и BAALC.

Результаты. МОБ была выявлена у 15 пациентов, остальные имели отрицательный статус МОБ на момент трансплантации. Пациенты с положительным МОБ-статусом демонстрировали достоверно более высокую частоту рецидивов после ТГСК. В общей выборке рецидив наблюдался у 36% пациентов в группе МОБ+ против 22% в группе МОБ– (p=0,002). Во второй ремиссии частота рецидивов составляла 66% у МОБ+ против 17% у МОБ– (p=0,03). Безрецидивная выживаемость у пациентов с МОБ была достоверно ниже. При миелоаблативном режиме кондиционирования (МАК) выживаемость составила 50% в группе МОБ+ против 70% в группе МОБ– (p <0,001). У ряда пациентов с ОМЛ в посттрансплантационном периоде наблюдалась длительная персистенция химерных транскриптов RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11. При этом длительное выявление химерных транскриптов после ТГСК (медианное время – 100 дней) ассоциировалось с более высоким риском рецидива. Гиперэкспрессия WT1 и BAALC до трансплантации предсказывала развитие рецидива: WT1 (p<0.05), BAALC (p<0.05). Сходные закономерности наблюдались и при мониторинге WT1 и BAALC в посттрансплантационном периоде. Дополнительно было показано, что снижение уровня донорского химеризма в посттрансплантационном периоде достоверно коррелировало с повышенным риском рецидива (p=0,004). При этом снижение донорского химеризма и появление гиперэкспрессии генов WT1 и BAALC обладало ограниченными предиктивными характеристиками в отношении развития посттрансплантационных рецидивов. Медиана периода, предшествующего развитию рецидива при изменении данных показателей, составила 10 дней.

Выводы. Наличие МОБ до алло-ТГСК является значимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ОМЛ в аспекте развития посттрансплантационных рецидивов. Персистенция транскриптов и снижение уровня химеризма после ТГСК также предсказывают высокий риск рецидива. Комплексная оценка МОБ, включая маркеры, донорский химеризм и экспрессию генов WT1 и BAALC, должна быть интегрирована в клинический алгоритм ведения пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, ОМЛ.

P294 Иммунофенотипическая гетерогенность ETP-ALL у детей: роль 10-цветной проточной цитометрии в выявлении диагностических и терапевтических маркеров

Шухрат Шавкат угли Рустамов, Фарход Жамолиддин угли Халиков, Гулрух К. Ботиралиева, Бахтигул Р. Алланазорова, Комила Б. Аллаева, Юлдуз Турдимурод кизи Хазраткулова, Саида Шухрат кизи Абдурасулова, Саида Хайит кизи Мансурова, Мукаррам Мухаммаджон кизи Абдуфаттоева, Мадина А. Абдувалиева

Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Рустамов Шухрат Шавкат угли, адрес электронной почты: shuhrat.rustamov.97@mail.ru

Введение. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (ETP-ALL) является редким подтипом Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), составляющим около 5-10% случаев Т-ОЛЛ у детей. ETP-ALL характеризуется агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к стандартным протоколам химиотерапии, что обусловлено его уникальным иммунофенотипом. Отличительными чертами ETP-ALL являются отсутствие или слабая экспрессия типичных Т-клеточных маркеров (CD1a, CD8, CD5) в сочетании с экспрессией стволовых и миелоидных маркеров, таких как CD34, CD33, CD13 и CD117. Точная и своевременная диагностика ETP-ALL имеет критическое значение для стратификации риска и разработки персонализированных терапевтических подходов, включая таргетные методы лечения, такие как моноклональные антитела против миелоидных антигенов. Современная 10-цветная проточная цитометрия обеспечивает высокую чувствительность и специфичность в анализе иммунофенотипа, что делает ее ключевым инструментом для идентификации ETP-ALL. Целью данного исследования было изучение иммунофенотипической гетерогенности ETP-ALL у детей с использованием 10-цветной проточной цитометрии для выявления диагностически и терапевтически значимых маркеров.

Материалы и методы. Исследование проводилось в период с декабря 2024 по июнь 2025 года в лаборатории при Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Узбекистан. В исследование включены 224 пациента с диагнозом острого лейкоза, из которых 169 (75,4%) имели острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). ETP-ALL был подтвержден у 9 детей (4,02% от всех острых лейкозов и 5,33% от ОЛЛ) на основании критериев AIEOP-BFM (отсутствие экспрессии CD1a и CD8, отсутствие или слабая экспрессия CD5 [CD5–/dim] при наличии миелоидных или стволовых маркеров). Иммунофенотипирование выполнялось методом 10-цветной проточной цитометрии на аппарате Sysmex XF-1600 с помощью программного обеспечения VenturiOne. Анализировались следующие маркеры: CD7 PE, цитоплазматическая CD3 (cCD3) AF700, CD34 APC, CD33 PE-Cy7, CD117 PerCP-Cy5.5, CD13 PerCP-Cy5.5, HLA-DR PB, CD2 APC, CD5 PB, CD11c PE-Cy7, CD56 PED и CD4 PE-Cy7. Данные обрабатывались в соответствии со стандартными протоколами анализа проточной цитометрии, обеспечивающими точность и воспроизводимость результатов.

Результаты. Результаты исследования подтверждают выраженную иммунофенотипическую гетерогенность ETP-ALL у детей. Все пациенты (100%) демонстрировали экспрессию CD7 и цитоплазматической CD3, что соответствует Т-клеточной природе заболевания. Высокая частота экспрессии стволового маркера CD34 (88,9%) и миелоидных маркеров, особенно CD33 (55,6%), подчеркивает потенциал применения таргетной терапии, включая моноклональные антитела, такие как анти-CD33 препараты. Экспрессия CD117 (44,4%), CD13 (22,2%), HLA-DR (55,6%), CD2 (33,3%) и CD5 (слабая, 33,3%) также свидетельствует о фенотипической вариабельности. Низкая частота экспрессии CD11c, CD56 и CD4 (по 11,1%) подчёркивает уникальность ETP-ALL.

Выводы. Проведенное исследование подтверждает значительную иммунофенотипическую гетерогенность острого лимфобластного лейкоза из ранних предшественников Т-клеток (ETP-ALL) у детей, что отражается в разнообразии экспрессии ключевых маркеров. Метод 10-цветной проточной цитометрии продемонстрировал высокую диагностическую ценность, обеспечивая точную идентификацию ETP-ALL. Для оценки прогностической значимости выявленных маркеров и их роли в стратификации риска необходимы дальнейшие исследования, включая анализ корреляции экспрессии маркеров с клиническими исходами и ответом на терапию.

Ключевые слова: ETP-ALL, проточная цитометрия, иммунофенотип.

O295 Измерение концентрации активного антитимоцитарного глобулина (аАТГ) при аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) у пациентов с врожденными дефектами иммунитета (ВДИ) методом проточной цитометрии

Татьяна А. Созонова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Созонова Татьяна Алексеевна, адрес электронной почты: tania_heurly@mail.ru

Введение. Антитимоцитарный глобулин (АТГ) используется в режимах кондиционирования перед трансплантацией для обеспечения успешного приживления трансплантата и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Мониторинг концентрации АТГ после проведения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) имеет ключевое значение для оптимизации иммуносупрессивной терапии. Фармакокинетика АТГ характеризуется наличием двух фракций: общий АТГ (период полувыведения ~30 дней), определяемый методом иммуноферментного анализа (ИФА), и активный АТГ (аАТГ) – только эта фракция способна специфически связываться с поверхностными антигенами лейкоцитов и реализовывать иммуносупрессивный эффект. В нашем исследовании концентрацию активного АТГ измеряли методом проточной цитометрии. Клинически значимый терапевтический уровень аАТГ составляет ≥1 мкг/мл.

Методика исследования основана на модифицированном протоколе Regan и соавт. (2001).

Материалы и методы. Мы проанализировали образцы 20 пациентов с ВДИ, перенесших алло-ТКМ от неродственных (n=15) и родственных (n=5) доноров. Режим кондиционирования включал АТГ (тимоглобулин, 5 мг/кг/сутки, дни -5-3), треосульфан, флударабин, тиотепа, руксолитиниб и циклофосфамид. Мы разработали методику с использованием образцов с известными концентрациями аАТГ. Наши данные демонстрируют линейную корреляцию между Log(MFI) и Log(аАТГ) ($R^2 > 0,99$), что позволило применить линейный регрессионный анализ. Интенсивность флуоресценции (MFI) меченных FITC анти-кроличьих антител (Invitrogen, США) на CD3+ Т-клетках анализировали на цитометре Cytoflex (Beckman Coulter, США). Измерения концентрации аАТГ проводили в следующие временные точки: -6 день до трансплантации (до введения АТГ), -3 день (день последнего введения АТГ), день трансплантации, +7, +14, и +28 день после трансплантации. Стадию РТПХ определяли в соответствии с клиническими диагностическими критериями, предложенными H. Glucksberg и D. Przepiorka.

Результаты. Медианы пиковых концентраций аАТГ составили 1,98 мкг/мл (диапазон 0,62-1,98 мкг/мл) у пациентов, получивших 2 введения препарата, и 1,98 мкг/мл (1,12-3,91 мкг/мл) при 3 введениях (p=0,95). У 85% пациентов (16 из 10) концентрация аАТГ в день трансплантации была ниже терапевтического уровня (1 мкг/мл). Исключение составил пациент P5 (1,1 мкг/мл) и P11 (1 мкг/мл). Корреляция между уровнями аАТГ на -3 и 0 дни и количеством CD3+, CD4+, CD8+ клеток (30-120 дни) была незначима (CD3+ на 30 день, p=0,95). Анализ выживаемости Каплана-Майера не выявил значимых различий в частоте РТПХ при сравнении групп с уровнем аАТГ>/ <1,95 мкг/мл на день -3 (p=0,94) и>/ <0,45 мкг/мл на день 0 (p=0,71).

Выводы. Метод определения аАТГ, использованный в данном исследовании, представляет собой высокочувствительный и практичный подход, позволяющий существенно оптимизировать дозировку и временные параметры введения АТГ. Хотя статистически значимых различий в оценке взаимосвязи между концентрациями аАТГ и частотой развития РТПХ выявлено не было, требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: антитимоглобулин.

P296 Оценка спектра мутаций экзонов 8-13, 17 и 18 гена KIT у пациентов с ОМЛ

Вадим А. Большаков, Екатерина В. Денисова, Юлия В. Сидорова, Белла В. Бидерман, Анна П. Дробинина, Ирина А. Лукьянова, Андрей Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Большаков Вадим Александрович, адрес электронной почты: vadimbol99@gmail.com

Введение. Ген KIT кодирует трансмембранный белок – рецепторную тирозинкиназу. Она активируется посредством связи с фактором стволовых клеток (SCF), вследствие чего происходит передача сигнала и активация путей, играющих важную роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и выживания. Большинство изменений гена KIT связаны с мутациями, которые приводят к постоянной активации KIT независимо от SCF. Такие мутации обнаруживаются при многих видах новообразований, включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Наиболее часто мутации гена KIT выявляются при CBF-лейкозах (в 30-40% случаев), считаются факторами неблагоприятного прогноза и служат мишенью для применения таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 24 первичных образца костного мозга взрослых больных ОМЛ с t(8;21) и inv 16, проходивших диагностику или лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2021 по 2024 год. Было разработано 6 пар праймеров к 8-13, 17 и 18 экзонам гена KIT. Таргетное высокопроизводительное секвенирование проводилось на приборе MiSeq (Illumina).

Результаты. Из 24 пациентов мутации были обнаружены у 7 (29%). У троих были обнаружены точечные замены D816V и N822K, которые являются наиболее распространенными онкогенными мутациями гена KIT, описанными в литературе. Еще одна выявленная миссенс мутация F522C имеет неясное значение. 5 из 9 выявленных мутаций представляли собой инсерции и делеции в 8 и 11 экзоне, не приводящие к сдвигу рамки считывания. Интересно, что у одного пациента (№ 4, Таблица 1) было выявлено сочетание мутаций в данных экзонах.

Выводы. Мутации гена KIT в нашем исследовании выявлены почти у трети пациентов с CBF-лейкозами и демонстрируют широкий спектр генетических изменений, в том числе делеции и инсерции в области 8, 11 экзонов. Высокая частота выявляемости мутаций в данных экзонах при CBF-лейкозах подтверждается данными литературы, что ставит вопрос о необходимости их исследования при первичной диагностике и дальнейшего изучения влияния данных мутации на исходы ОМЛ.

Ключевые слова: KIT, ОМЛ, NGS.

Таблица 1. Обнаруженные генетические варианты гена KIT. Аннотация проведена по референсной последовательности NCBI NM_000222. VAF (%) – частота вариантного аллеля. Приведены классификации по критериям ACMG (American College of Medical Genetics) и AMP (Association for Molecular Pathology).

№	Генетический вариант	VAF,%	ACMG	AMP
1	exon17:c.A2447T:p.D816V	42,7	Вероятно патогенный	Tier 1
2	exon17:c.A2447T:p.D816V	26,6	Вероятно патогенный	Tier 1
3	exon17:c.T2466A:p.N822K	0,9	Патогенный	Tier 1
4	exon10:c.T1565G:p.F522C	3	Неопределенного значения	Tier 3
	exon8:c.1253_1254insCTTTTT:p.Y418_D419insFF	3,5	Неопределенного значения	Tier 3
	exon11:c.1672_1673insGCCCGAGGG:p.K558delinsSPRE	21,2	Вероятно патогенный	Tier 1
5	exon11:c.1708_1709insACATAGACCCAACACAACTTCCTTATGATC:p.H580_K581insIDPTQLPYDH	26,7	Неопределенного значения	Tier 1
6	exon8:c.1252_1258delinsCGCT:p.Y418_R420delinsRW	40,7	Неопределенного значения	Tier 3
7	exon8:c.1253_1255del:p.D419del	42,4	Неопределенного значения	Tier 3

P297 Влияние источника опухолевых клеток пациентов и различного времени инкубации с раствором WST-1 на результаты WST-1 теста. Эффект переинкубации

Мария А. Колесникова[1], Марина А. Зенкова[2], Александра В. Сенькова[3]

[1.] ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» Новосибирск, Российская Федерация
[2.3.] ФГБУ «ИХБФМ СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Колесникова Мария Александровна, адрес электронной почты: marija.com.ka@mail.ru

Введение. Возможность определения чувствительности опухолевых клеток in vitro к используемым лекарственным препаратам значимо для индивидуального подбора протоколов терапии пациентам. Важным моментом при исследовании чувствительности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам in vitro является информативность материала и время жизни культур.

Материалы и методы. Всем пациентам был выполнен стандарт обследования, в том числе проточная цитофлуорометрия клеток костного мозга и периферической крови. Опухолевые клетки выделяли из костного мозга и периферической крови пациентов по стандартной методике и оценивали их чувствительность к цитостатическим препаратам с помощью WST-1 теста.

Результаты. Отдельно нами было исследовано различное время экспозиции опухолевых клеток, полученных как из костного мозга (КМ), так и из периферической крови (ПК) пациента с ОМЛ (лейкоциты в периферической крови – 7,79 тыс., бласты в периферической крови – 72%, бласты в костном мозге – 96%), с раствором WST-1 с последующим определением IC50. Значения IC50 для цитарабина в зависимости от времени экспозиции опухолевых клеток, выделенных их костного мозга и периферической крови пациента с ОМЛ, с раствором WST-1: периферическая кровь, IC50, мкмоль/л через 1 час экспозиции с раствором WST-1 – 44,9±22,5, через 2 часа – 11,1±2,1, через 3 часа – 29,45±54, через 4 часа – 20,68±45,74; костный мозг, IC50, мкмоль/л через 1 час экспозиции с раствором WST-1 – 0,4±0,2, через 2 часа – 0,3±0,1, через 3 часа – 2,2±1,2, через 4 часа – 2,3±1,4. Полученные данные демонстрируют, что при оценке чувствительности к цитарабину опухолевых клеток, полученных как из ПК, так и из КМ, оптимальное время инкубации с раствором WST-1 составляет 2 часа, на 3-м и 4-м часе мы видим эффект переинкубации: значения IC50 нарастают по сравнению с предыдущим результатом, а также что существует разница в значениях IC50 для различных источников опухолевых клеток: IC50 для цитарабина в ПК составляет 11,1±2,1 мкмоль/л, а IC50 для цитарабина в КМ составляет 0,3±0,1 мкмоль/л. Можно предположить, что для материала, полученного из КМ, чувствительность метода выше. Далее мы решили оценить время экспозиции опухолевых клеток пациента с ОМЛ с раствором WST-1 при использовании различных цитостатических препаратов. Значения IC50 для цитарабина и даунорубицина для бластов, выделенных из костного мозга пациента с ОМЛ, в зависимости от времени экспозиции с раствором WST.

Выводы. Таким образом, с целью оптимизации условий проведения WST-1 теста для получения наиболее точных результатов по оценке чувствительности опухолевых клеток гематологического происхождения к цитостатическим препаратам in vitro было определено оптимальное время экспозиции с раствором WST-1 (2-3 часа) при условии высаживания клеток на планшет через 24 часа после получения первичной культуры.

Ключевые слова: WST1, лейкоз, даунорубицин, цитарабин.

P298 Стабильное и относительно эффективное приживление стромальных клеток костного мозга в мышиной модели сингенной и аллогенной трансплантации костного мозга

Алексей Е. Бигильдеев[1], Евгений А. Бигильдеев[2], Евгения С. Булыгина[3], Светлана В. Цыганкова[4], Роман В. Миронов[5], Никита И. Забелин[6], Елена Б. Рыбкина[7], Ольга И. Илларионова[8], Ольга Н. Шевелева[9], Ирина В. Лядова[10]

[1. 6. 7.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [2.] ООО «АРБ-Консалтинг»; [3. 4.] ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация; [5.] ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация; [8.] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [9. 10.] ФГБУН Институт биологии развития им. А.К. Кольцова РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Бигильдеев Алексей Евгеньевич, адрес электронной почты: bigildeev.ae@yandex.ru

Введение. Трансплантация костного мозга (ТКМ) показана при ряде злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови, включая острые лейкозы, агрессивные лимфомы, апластическую анемию и миелодиспластический синдром. Мобилизованные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) сегодня все чаще используются в качестве источника трансплантата вместо первичного костного мозга (КМ). Использование мобилизованных ГСК имеет ряд преимуществ перед первичным КМ, поскольку обеспечивает более быстрое приживление трансплантата и восстановление кроветворения, однако исключает трансплантацию стромы КМ. Трансплантация стромы КМ от здорового донора является актуальной задачей, поскольку у пациентов с лейкозами она модифицирована опухолевыми клетками, защищает их от апоптоза при воздействии химиотерапии, а также повреждена этой терапией. Это может обуславливать неприживление трансплантата, неэффективное восстановление кроветворения и рецидивы основного заболевания. Более широкое использование мобилизованных ГСК связано с убеждением, что трансплантация стромы КМ невозможна. Целью данной работы было разработать модель для стабильного и относительно эффективного приживления донорских стромальных клеток-предшественниц в мышиной модели сингенной (син-ТКМ) и аллогенной ТКМ (алло-ТКМ).

Материалы и методы. Мыши-реципиенты – самки линии B10 и CBF1 (F1[CBA x C57Bl/6]) – были облучены гамма-квантами цезия-137 в дозах 13 Гр, 6,5 Гр и 0 Гр (необлученный контроль). В день облучения их восстанавливали сингенным или аллогенным первичным КМ мышей-самцов линий B10 или B10.GFP, соответственно, в дозе 30 х 106 клеток КМ/мышь. При алло-ТКМ на +44 день оценивали донорский химеризм в периферической крови (ПК) с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии. Реципиенты были подвергнуты эвтаназии на +30 и +50 день после введения сингенной и аллогенного КМ, соответственно. КМ, бедренные и большеберцовые кости были выделены от каждого реципиента, из них выделяли ДНК. КМ был дополнительно использован для получения колониеобразующих единиц фибробластных (КОЕф). Донорский химеризм (ДХ) измеряли в CD45neg клетках, отсортированных из КОЕф, в КМ и очищенных костях с помощью генетического подхода на основе цифровой ПЦР и ПЦР в режиме реального времени на Y-сцепленный ген Prssly и аутосомный ген Gapdh.

Результаты. Результаты как син-, так и алло-ТКМ были очень похожи. При син-ТКМ у необлученных реципиентов не было обнаружено ДХ ни в КОЕф, ни в костях. Облучение в полулетальной дозе 6,5 Гр не дало никакого или дало незначительный эффект: ДХ был менее 1% в нескольких образцах в этой группе. Увеличение дозы облучения до 13 Гр привело к увеличению ДХ до 11% и 14% в КОЕф двух выживших животных, а медиана ДХ в костях составила 15%. При алло-ТКМ полный хозяйский химеризм (отсутствие донорского химеризма) наблюдался в ПК, ВМ и костях в необлученной когорте. У облученных 6,5 Гр реципиентов медиана[диапазон] ДХ в ПК, КМ и костях составили 9,0% [0,02; 71,0], 1,6% [0; 93,3] и 3,2% [0; 22,7], соответственно. У облученных 13 Гр реципиентов ДХ в ПК, КМ и костях составил 97,3% [32,3; 100], 74% [68; 88] и 38% [23; 50], соответственно.

Выводы. Значительное повреждение стромы КМ реципиентов является условием для стабильного и относительно эффективного приживления стромальных клеток-предшественниц донора. Это шаг к новым протоколам комбинированной трансплантации стромальной и кроветворной тканей КМ, который потенциально может вывести алло-ТКМ на новый уровень эффективности.

Ключевые слова: алло-ТКМ, облучение, трансплантация, dPCR.

P299 Разработка прогностической модели определение необходимости профилактики дислипидемии у пациентов с острыми лейкозами, получивших патогенетическую терапию, включавшую аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Вера О. Дзидзария[1], Юлия С. Китаева[2], Евгений А. Праскурничий[3], Татьяна С. Константинова[4]

[1.3.] Государственный научный центр Российской Федерации – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация;
[2.4.] ГАУЗ СО "СОКБ №1", Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Дзидзария Вера Отаровна, адрес электронной почты: vera-dzidzaria@mail.ru

Введение. Распространенность гемобластозов в России составляет 5,7% от всех злокачественных заболеваний. Внедрение современных протоколов противоопухолевой терапии, включающих высокодозную химиотерапию (ВДХТ) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), значимо повысило выживаемость пациентов с острым лейкозом (ОЛ): до 89% – при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и до 61% – при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ). Вместе с тем применение противоопухолевой терапии ОЛ сопровождается целым рядом дисметаболических эффектов, способных в отдаленном периоде индуцировать развитие осложнений, в том числе кардиоваскулярных. В качестве подобного нарушения выступает дислипидемия у пациентов с ОЛ после проведения патогенетической терапии, включавшей алло-ТГСК.

Увеличение риска развития поздних осложнений в посттрансплантационном периоде, обусловленных влиянием патогенетической терапии, в частности являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, требует разработки современных протоколов и подходов ранней диагностики и профилактических мероприятий. В этой связи обосновано использование прогностических моделей у пациентов с ОЛ, обеспечивающих персонифицированный подход к профилактике подобных осложнений. Цель работы: оценить липидный профиль, создание модели прогнозирования необходимости профилактики дислипидемии у пациентов с ОЛ после патогенетической терапии, включавшей ВДХТ и алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 39 пациентов с установленным диагнозом ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую ВДХТ и алло-ТГСК. Наблюдение пациентов проводилось с момента установления диагноза до завершения патогенетической терапии. Всем пациентам проведено определение липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПН), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), коэффициента атерогенности), клинического анализа крови и биохимических маркеров функции печени. На основании результатов анализа полученных данных с использованием методов машинного обучения у пациентов с ОЛ была построена математическая модель прогноза развития дислипидемии, индуцированной патогенетической терапией, включавшей алло-ТГСК.

Результаты. В исследуемой группе после проведения патогенетической терапии, включавшей алло-ТГСК, отмечалось статистически значимое повышение ОХС, ТГ, ХС ЛОНП, ХС ЛПН в сравнении с группой контроля. При корреляционном анализе показателей функции печени и параметров липидного обмена отмечалась положительная связь между уровнем АЛТ, АСТ и значениями ОХС и ХС ЛПН. Также при корреляционном анализе гемограммы и параметров липидного спектра выявлена положительная связь гемоглобина и ОХС, ХС ЛВП, ХС неЛВП, ХС ЛПН. Эритроцитарные индексы (MCV, MCH) имели положительную корреляционную связь с ОХС, а тромбоциты с ТГ, ЛОНП и коэффициентом атерогенности. На основании полученных данных построена модель прогноза, имеющая вид «дерева решений». Данная модель позволяет прогнозировать развитие дислипидемии у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую ВДХТ и алло-ТГСК, на основании лабораторной оценки параметров липидного спектра и значения гемограммы. Построенная модель обладает высокими параметрами точности, чувствительности и специфичности.

Выводы. Прогностическая модель развития дислипидемии у пациентов с ОЛ после патогенетической терапии, разработанная с использованием методов машинного обучения, позволяет рационально определить необходимость проведения профилактических мероприятий дислипидемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую ВДХТ и алло-ТГСК.

Ключевые слова: острый лейкоз, дислипидемия, алло-ТГСК.

P300 Особенности иммунофенотипической верификации бластных клеток при морфологической мимикрии зрелых гранулоцитов: опыт РСНПМЦГ Республики Узбекистан при диагностике гипергранулярного подтипа острого промиелоцитарного лейкоза

Фарход Жамолиддин угли Холиков, Шухрат Шавкат угли Рустамов, Юлиана Ю. Ассесорова, Зилола А. Ражабова, Назокат Ш. Абдуллаева, Шухрат Зокиржон угли Абороров, Афзалбек Акмал угли Омонов, Жамшид Сахобиддин угли Худайбердиев, Сардор Б. Мухаммадиев, Шохрух Равшан угли Шавкатов, Саида Шухрат кизи Абдурасулова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Республики Узбекистан, Лаборатория молекулярной генетики, FISH и проточной цитометрии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Холиков Фарход Жамолиддин угли, адрес электронной почты: farhodspb95@mail.ru

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) – особая форма острого миелоидного лейкоза, характеризующаяся химерным онкогеномPML-RARα, который определяет специфическую биологию заболевания, клиническую картину и чувствительность к терапии ретиноидами. При гипергранулярном подтипе возможна морфологическая мимикрия зрелых нейтрофилов, что затрудняет диагностику методом многоцветной проточной цитометрии, в связи с чем не имеется единого стандарта определения бластных клеток. Настоящее исследование направлено на анализ экспрессии маркеров зрелости (CD11c, CD11b, CD15, CD16) и других миелоидных антигенов на бластных клетках у пациентов с гипергранулярным вариантом острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Целью исследования являлась дифференциальная диагностика бластных клеток от зрелых гранулоцитов, что имеет важное значение для создания единого стандарта определения гипергранулярного варианта ОПЛ методом проточной цитометрии.

Материалы и методы. Обследованы 15 пациентов с верифицированным диагнозом ОПЛ, находившихся на лечении в РСНПМЦГ РУз. Диагноз подтвержден с использованием FISH-анализа и методом-ПЦР, выявивших транслокацию (15;17) и ген PML-RARα за период с января 2024 по июнь 2025 года. Установлена характерная иммунофенотипическая картина, позволяющая отличить бласты от зрелых гранулоцитов даже при морфологическом сходстве. Иммунофенотипирование проведено методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате BD FACSLyric. Анализировалась экспрессия следующих антигенов: CD117, CD33, CD64, CD13, CD34, HLA-DR, CD15, CD11b, CD11c, CD16. Также были использованы следующие маркеры, входящие в состав скрининговых панелей: CD45, CD7, CD3, CD36, CD14, CD38, CD10, CD19, CD20). Особое внимание уделено маркерам зрелости (CD11c, CD11b, CD15, CD16) и их роли в дифференциации бластных клеток от зрелых форм.

Результаты. У 14 (77,78%) из 18 пациентов выявлена положительная (гетерогенная) экспрессия CD117, что подтверждает бластную природу клеток. Маркеры CD33 и CD64 экспрессировались во всех случаях, тогда как CD13 в 16 (88,89%) из 18 случаев. У 4 (22,22%) из 18 пациентов наблюдалась экспрессия CD34, тогда как HLA-DR был отрицателен у всех. Маркеры зрелости – CD11c, CD15, CD16 – не экспрессировались на бластных клетках ни у одного пациента, несмотря на гипергранулярную морфологию, сходную с нейтрофильной, при этом CD11b имел гетерогенную экспрессию у 3 (16,67%) пациентов. Это подтверждает, что внешняя зрелость клеток не сопровождается функциональной зрелостью на уровне поверхностных антигенов. Морфологически 14 (77,78%) пациентов имели картину промиелоцитоза, в то время как у 4 (22,22%) пациентов определялись бласты.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют характерный иммунофенотипический профиль бластных клеток при ОПЛ: высокая частота экспрессии CD117 и классических миелоидных маркеров, сочетание с отсутствием антигенов зрелости CD11b, CD11c, CD15 и CD16. Наличие CD34 у части пациентов свидетельствует о возможной гетерогенности популяции бластов в рамках гипергранулярного варианта. Несмотря на морфологическое сходство со зрелыми гранулоцитами, выявленный иммунофенотип позволяет надежно отличать бластные клетки. Эти данные подчеркивают значимость многоуровневой диагностики, особенно в случаях атипичных проявлений ОПЛ. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации диагностических алгоритмов и повышения точности идентификации клеточных популяций при первичной диагностике.

Ключевые слова: гипергранулярный острый промиелоцитарный лейкоз.

P301 Характеристика клеточной сенесценции с использованием молекулярно-иммунологических методов

Мария Д. Другова[1], Раян Р. Норкин[2], Лейсан А. Хусаинова[3], Валерия В. Соловьева[4], Альберт А. Ризванов[5], Алексей С. Пономарев[6]

[1.] ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация;
[2-6.] НИЛ «Генные и клеточные технологии», Казань, Российская Федерация

Контактные данные: Другова Мария Дмитриевна, адрес электронной почты: mddrugova@gmail.com

Введение. Клеточная сенесценция представляет собой сложный биологический процесс, играющий ключевую роль в регуляции жизнедеятельности клеток, тканей и организма в целом. Изучение клеточной сенесценции мезенхимных стволовых клеток (МСК) приобретает особую актуальность в контексте современных исследований в области биологии старения, онкологии и регенеративной медицины. Понимание молекулярных и иммунологических механизмов, лежащих в основе этого процесса, открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на управление клеточным циклом. Следовательно, целью работы является оценка, насколько прогрессирующая сенесценция МСК ассоциируется с изменениями экспрессии маркеров старения.

Материалы и методы. Выделенные МСК из жировой ткани человека культивировались в стандартной полной среде DMEM/F12 с 20% содержанием FBS и 4 ммоль/л L-глутамина. Для количественной оценки экспрессии мРНК генов, регулирующих клеточный цикл (SIRT1иCDKN2A), генов стволовости (POU5F1иNANOG) и гена, кодирующего теломеразу (TERT), была проведена полимеразная цепная реакция в реальном времени, где контрольной группой были МСК нулевого пассажа. Количество цитокинов интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 10 (IL-10), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определялось методом иммуноферментного анализ (ИФА).

Результаты. Количественная оценка экспрессии генов с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени показала снижение экспрессии генов SIRT1, POU5F1, NANOG, TERT и увеличение экспрессии CDKN2A на двенадцатом пассаже, что свидетельствует о прогрессирующей клеточной сенесценции. С помощью иммуноферментного анализа было показано, что количество продуцируемого провоспалительного интерлейкина 6 увеличивается к 12 пассажу в 8,25 раз, а секреция фактора роста эндотелия сосудов наоборот снижается в 2,44 раза. Уровень противовоспалительных интерлейкина 4 и 10 не имеет четкой корреляции с пассажем мезенхимных стволовых клеток.

Выводы. Таким образом, в результате данного исследования была выявлена зависимость между генетическими маркерами старения и сенесценцией. Иммунологические маркеры старения, такие как IL-6 и VEGF, также подтверждено ассоциированы со старением МСК.

Ключевые слова: МСК-ЖТ, сенесцениция, старение.

J302 Мониторинг изменений гемограммы и уровней цитокинов у детей с острым лейкозом на этапах терапии

Никзан Н. Ходжаева[1], Наимжон М. Содиков[2], Азими Махфузуллах[3]

[1. 3.] Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан;
[2.] Медицинский центр «Фараби», Душанбе, Республика Таджикистан

Контактные данные: Содиков Наимжон Махмадаминович, адрес электронной почты: n.sodikov@gmail.com

Введение. Сравнить показатели гемограммы и уровней цитокинов у детей с острыми лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) в динамике терапии, выявить возможные корреляции и оценить их значение в мониторинге эффективности лечения.

Материалы и методы. Проведено проспективное клинико-лабораторное исследование 50 детей с впервые диагностированными острыми лейкозами, госпитализированных в детское гематологическое отделение НМЦ Республики Таджикистан в 2023-2025 годах. В выборку вошли 30 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 20 пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). У всех пациентов проводилось динамическое наблюдение с забором крови на трех этапах – при поступлении, на 14-й и 28-й дни терапии. Оценивались показатели общего анализа крови (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин и др.) и уровни цитокинов (IL-6, IL-10, TNF-α) в сыворотке крови с использованием биохимических и иммунохемилюминесцентных (ИХЛА) методов. Данные анализировались с использованием методов описательной и сравнительной статистики.

Результаты. У пациентов с ОЛЛ и ОМЛ на момент поступления наблюдались выраженные изменения в ОАК, включая лейкоцитоз/лейкопению, тромбоцитопению и анемию различной степени. Уровни провоспалительных цитокинов (особенно IL-6 и TNF-α) были значительно повышены в начале лечения и постепенно снижались к 28 дню терапии, что отражало снижение воспалительной активности. Показатели IL-10 демонстрировали различную динамику в зависимости от типа лейкоза. Обнаружены достоверные корреляции между уровнем отдельных цитокинов и степенью цитопений, что может свидетельствовать об их роли в патогенезе и восстановлении кроветворения. У детей с ОМЛ уровень цитокинов был выше, чем у пациентов с ОЛЛ, особенно в ранние сроки лечения.

Выводы. Динамическое определение уровней цитокинов наряду с общим анализом крови предоставляет ценные сведения о течении и ответе на терапию у детей с острыми лейкозами. Цитокиновый профиль может служить дополнительным прогностическим маркером и индикатором эффективности лечения. Результаты исследования подтверждают необходимость комплексного лабораторного мониторинга в процессе терапии острых лейкозов у детей.

Ключевые слова: гемограмма, цитокины, лейкозы.

Трансфузиология, донорство и организация здравоохранения

O303 Внедрение технологии HLA типирования на платформе Oxford Nanopore в рутинную практику лаборатории тканевого типирования

Наталья Е. Иванова[1], Ирина Е. Павлова[2], Светлана С. Тяпушкина[3], Светлана В. Мерзлякова[4], Вероника В. Ермолина[5], Вера В. Позднякова[6], Вера А. Хвощ[7], Александр Д. Кулагин[8]

[1,3-8.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[2.] ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Иванова Наталья Евгеньевна, адрес электронной почты: nivanova_78@bk.ru

Введение. Развитие технологии нового поколения секвенирования ДНК, Oxford Nanopore, позволяющей осуществлять длинные прочтения нуклеиновых кислот с быстрым анализом, продемонстрировало высокий потенциал для HLA-типирования с аллельным разрешением по 11 локусам в течение короткого времени. Благодаря длинным цепям секвенирования уменьшаются неоднозначности фазирования при отжиге ДНК, что позволяет достигать аллельного уровня разрешения с минимальным числом неоднозначностей. Цель настоящего исследования: оценить эффективность применения технологии нанопорового секвенирования в лаборатории тканевого типирования для определения HLA-фенотипа реципиентов и доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов: 45 взрослых – ОМЛ (19), МДС (6), ХМЛ (6), ХЛЛ (3), ПМФ (2), АА (4), ОЛЛ (3), ХГБ (1), Т-клеточная лимфома (1), 11 пациентов детского возраста – ОМЛ (1), МДС (2), АЛД (2), АА (5), нейробластома (1) и 64 родственных донора ГСК. ДНК выделяли из ядросодержащих клеток периферической крови. Для HLA-типирования использовали валидированный ранее (2024 г.) в лаборатории тканевого типирования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой метод нанопорового секвенирования, успешно зарекомендовавший себя при выполнении международного внешнего контроля качества в 2024 году. Использовали набор реагентов HLA LR11 (Protrans GmbH, Германия), позволяющий типировать 11 генов: HLA-A, -B, -C, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5и секвенатор MinION с ячейками MinION. Для анализа использовалось программное обеспечение SeqPilot (JSI-medisys GmbH, Германия) с базой данных IMGT/HLA Database версии 3.53. Всего было проведено 5 постановок, каждая из которых включала 24 образца ДНК. В 83 случаях выполнено первичное HLA-типирование, для 37 образцов – подтверждающее.

Результаты. С помощью набора реагентов LR11 получены результаты аллельного уровня разрешения, подтвержденные покрытием минимум 100 прочтений и средним значением длины фрагментов прочтений 1800 нуклеотидов, что позволило исключить ошибки фазирования при выравнивании относительно референс-генома. Покрытие генов HLA по горизонтали разрешило включить в анализ не только экзоны E2-3, но и другие экзоны и промоторы, что позволило исключить нулевые аллели (обязательное условие при обследовании донора и реципиента ГСК согласно стандартам Европейской федерации иммуногенетики). Время «ручной» работы при каждой постановке до получения файлов FASTQ составило около 2 часов, для анализа полученных результатов потребовалось 90 минут. В результате выполненного иммуногенетического обследования доноров и реципиентов было установлено 42 аллеля гена HLA-A, 64 аллеля гена HLA-B, 49 аллелей гена HLA-C, 18 аллелей гена HLA-DPA1, 27 аллелей гена HLA-DPB1, 15 аллелей гена HLA-DQB1, 10 аллелей гена HLA-DQA1, 47 аллелей гена HLA-DRB1. Во всех случаях были исключены нулевые аллели. Все результаты подтверждающего HLA-типирования совпали с результатами первичного обследования, выполненного методом NGS с использованием MiSeq (Illumina).

Выводы. Новая технология HLA-типирования, нанопоровое секвенирование с использованием набора реагентов N5 LR11, продемонстрировала существенные преимущества: чувствительность и воспроизводимость, простота выполнения, исключение нулевых аллелей в рутинной практике лаборатории, выполняющей иммуногенетическое обследование доноров и реципиентов ГСК.

Ключевые слова: секвенирование, нанопор, трансплантация, HLA.

P304 Портрет реального донора гемопоэтических стволовых клеток по данным центра заготовки ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России

Вера А. Васильева, Елена О. Фирсова, Феруза А. Омарова, Юлия В. Борисова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Караваева, Любовь С. Овсянникова, Александра А. Гавриленко, Юлия А. Чабаева, Лариса Н. Кузьмина, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Васильева Вера Алексеевна, адрес электронной почты: vasilievava4@mail.ru

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным методом лечения заболеваний кроветворной системы. Несмотря на рост числа гаплоидентичных доноров, особенно заметный после пандемии COVID-19, доля алло-ТГСК от неродственных доноров остается значимой – по данным НМИЦ гематологии, она составляет 30-40%. Федеральный регистр доноров костного мозга насчитывает более 311 тысяч доступных для поиска доноров. Согласно данным диссертационного исследования Т.В. Гапоновой, расширение регистра до 1 миллиона позволит обеспечить подбор 5 и более совместимых неродственных доноров для 80% реципиентов. Настоящее исследование посвящено анализу работы центра заготовки (ЦЗ) НМИЦ гематологии с неродственными донорами из российского регистра, донировавшими гемопоэтические стволовые клетки (ГСК).

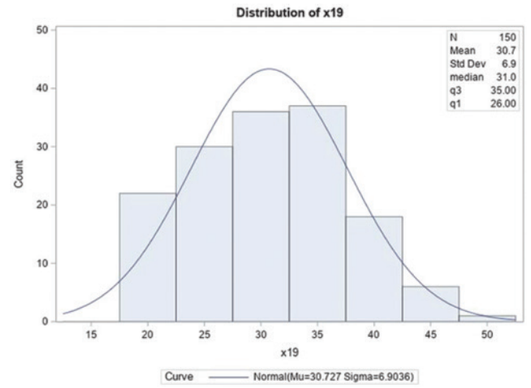


Рисунок 1. Распределение возраста донора на момент вступления в регистр среди всех реальных доноров ГСК.

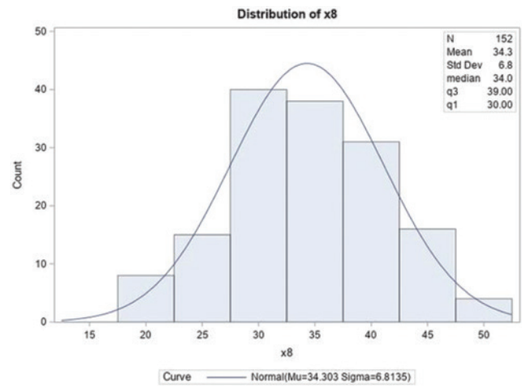


Рисунок 2. Распределение возраста донора на момент донации среди всех реальных доноров ГСК.

Материалы и методы. С января 2020 по декабрь 2024 года 152 донора были допущены к донации ГСК после анкетирования и комплексного обследования. В исследование были включены только первые донации. Метод донации определялся донором, с учетом предпочтений трансплантационного центра. Все донации были успешно завершены, случаев отказа или прерывания не зафиксировано.

Результаты. Из 152 неродственных доноров 136 (89,5%) были из регистра НМИЦ гематологии, 16 (10,5%) –

Таблица 1. Характеристика доноров разного пола.

Параметр		Доноры мужчины (n=77)	Доноры женщины (n=75)
Распределение по возрасту на момент донации	До 30 лет	16 (20,7%)	20 (26,7%)
	30-39 лет	40 (51,9%)	40 (53,3%)
	40 и старше	21 (27,4%)	15 (20%)
Медиана возраста вступления в регистр (от-до), лет		32,5 (18-48)	29,5 (18-43)
Среднее время нахождения в регистре, мес		38,6	45
Медиана возраста на момент донации (от-до), лет		35 (20-51)	33 (21-48)

из других регистров РФ. Мужчины составляли 50,7% (n=77), женщины – 49,3% (n=75). Медиана возраста донора на момент вступления в регистр составила 31 год (18-48), распределение по возрастам представлено на Рисунке 1, 75% квантиль распределения составляет 35 лет, т. е. 25% заготовок было реализовано от доноров, которые вступили в регистр в возрасте старше 35 лет. Медиана возраста донора на момент донации составила 34 года (20-51) распределение по возрастам представлено на Рисунке 2, 75% квантиль распределения составляет 39 лет, т. е. 25% заготовок было реализовано от доноров, которые на момент заготовки были старше 39 лет. Среднее время нахождения в регистре (от дня вступления до дня донации) составило 41,8 мес. (от 4,6 до 106,5 мес.).

Характеристика доноров в зависимости от пола представлена в Таблице 1.

Выводы. 25% всех заготовок было осуществлено от доноров, которым старше 35 лет на момент вступления в регистр и старше 39 лет на момент заготовки. Портрет реального донора ГСК: это мужчины и женщины примерно в равном соотношении, вступившие в регистр в 31 год, и донировавшие спустя чуть более 3 лет, в возрасте 34 лет. Доноры продемонстрировали высокую мотивацию и ответственность: все донации завершены успешно, что говорит о качественной подготовке, медицинском сопровождении и доверии к системе донорства.

Ключевые слова: неродственный донор, Российская Федерация.

J305 Каталог распространенных и хорошо документированных HLA-аллелей русской популяции: версия ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Екатерина Г. Хамаганова, Елена П. Кузьминова, Евгений А. Леонов, Станислав П. Хижинский, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Хамаганова Екатерина Георгиевна, адрес электронной почты: ekhamag@mail.ru

Введение. Распределение HLA-аллелей значительно варьирует между этносами, а также внутри них. Сведения о распределении HLA-аллелей в разных популяциях важны, так как для неродственной трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток достаточно часто привлекаются зарубежные доноры. Каталоги распространенных и хорошо документированных HLA-аллелей, первый из которых был создан Американским обществом гистосовместимости и иммуногенетики (ASHI – American Society of Histocompatibility and Immunogenetics) в 2007 году, широко используются в качестве референсных при анализе результатов HLA-типирования для разрешения неоднозначностей, а также для исследования распространенности любых HLA-аллелей в разных регионах мира. Цель работы – составить каталог распространенных (Com) и хорошо документированных (WD) HLA-аллелей русской популяции в соответствии с критериями каталога ASHI 2.0, сравнить с данными каталога Европейской федерации иммуногенетики – EFI-CWD.

Материалы и методы. В исследование включены 10 795 доноров Федерального регистра доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток, самоопределившихся как русские, которые были HLA-типированы в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 в высоком разрешении методом NGS (MiSeq, Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителей. 5273 донора рекрутированы в Нижнем Новгороде и Нижегородской области; 2577 доноров – в Москве и Московской области; 1968 доноров – в других областях Центрального федерального округа, 977 доноров – в разных областях России, не вошедших ни в одну из трех вышеперечисленных выборок. Установленные HLA-аллели отнесены к Com, если они были определены с частотой не менее трех раз в каждой из первых трех выборок. WD аллели отвечали одному из двух критериев: первый – выявление не менее пяти раз в общей совокупности доноров (при этом они не соответствовали распространенным аллелям), второй – выявление не менее трех раз в общем HLA-гаплотипе.

Результаты. На основании полученных данных составлен каталог CWD HLA-аллелей русской популяции. Из 412 выявленных у русских HLA-аллелей к Com относился 101 аллель, из которых 91 являлся Com в каталоге EFI-CWD, т. е. 90% распространенных аллелей русских совпадали с таковыми в EFI-CWD. Из 192 CWD HLA-аллелей русских более 75% относились к таковым в EFI-CWD. Однако у русских отсутствовали некоторые аллели, относящиеся к Com в EFI-CWD, в основном это было аллели, характерные для популяций неевропейского происхождения. Также у русских имелись Com и WD аллели, не относящиеся к таковым в EFI-CWD. Полученные нами данные указывают как на HLA-генетическую близость русских с другими европейскими популяциями, так и на то, что каталог EFI-CWD не может использоваться в качестве суррогатного для русской популяции и для русских нужен собственный каталог CWD HLA-аллелей.

Выводы. Создан каталог распространенных и хорошо-документированных аллелей HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 русских. Только около 90% распространенных и 75% распространенных и хорошо документированных аллелей совпали с таковыми в европейском каталоге EFI-CWD, что указывает на необходимость иметь собственный каталог распространенных и хорошо документированных HLA-аллелей для русской популяции.

Ключевые слова: HLA-аллели, распространенные, хорошо документированные.

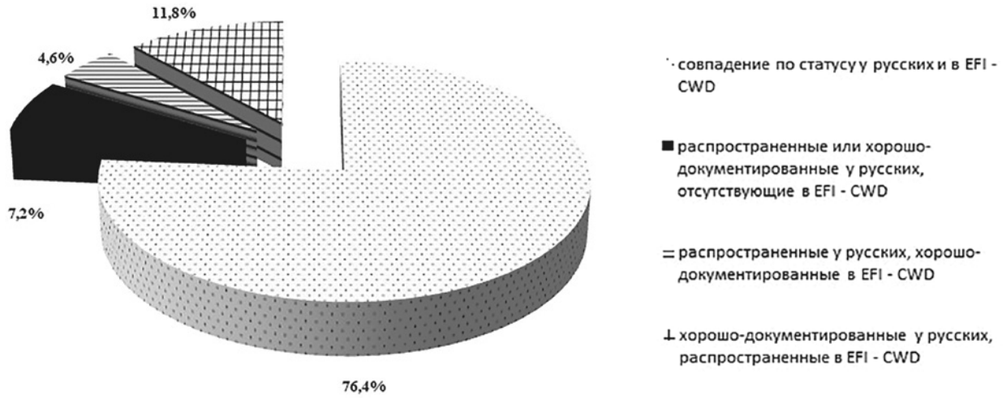


Рисунок 1. Совпадение/расхождение статуса CWD-аллелей у русских и в каталоге EFI-CWD.

O306 Клинический случай химеризма эритроцитов при АВ0-несовместимой трансплантации стволовых гемопоэтических клеток

Ольга С. Калмыкова, Игорь В. Дубинкин, Елена С. Демидова, Татьяна В. Абрамова, Екатерина Е. Рукавишникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Дубинкин Игорь Владимирович, адрес электронной почты: ivdub@yandex.ru

Введение. АВ0-несовместимость донора и реципиента при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) не является лимитирующим фактором при проведении аллогенной ТГСК, но требует разных режимов кондиционирования и предъявляет высокие требования к профилактике иммунологических осложнений и сопроводительной трансфузионной терапии. АВ0-несовместимость бывает «большой», «малой» и «смешанной». Кросс-матч АВ0-типирование антигенов и изогемагглютининов в этих случаях даже при установлении 100% химеризма может давать противоречивые результаты. Обеспечение иммунологической безопасности трансфузий требует в ряде случаев проведения уточняющего генотипирования по системе АВ0.

Материалы и методы. Больной С. с диагнозом «острый миелобластный лейкоз» в стадии клинико-гематологической ремиссии в Центре проведена алло-ТГСК от HLA- идентичного неродственного донора. Реципиент: A, Rh+CcDee, MN, kk; донор: B, Rh+CCDee, MM, kk. Проведено кондиционирование в режиме пониженной интенсивности (флударабин + бусульфан). В качестве индуктора толерантности был введен циклофосфамид, циклоспорин А и мофетил микофенолат. На срок +1 месяц 100% донорская химера по данным молекулярного исследования костного мозга и фенотипирования периферических эритроцитов, а затем наблюдалось нарастание собственного кроветворения. На срок +3 месяца – оттор-

жение трансплантата и молекулярный химеризм 91% собственного гемопоэза реципиента. Выполнена повторная алло-ТГСК от того же донора. Проведено кондиционирование: флударабин + мелфалан. Проведено кондиционирование: флударабин + мелфалан. В качестве индуктора толерантности был введен циклофосфамид, циклоспорин А и мофетил микофенолат. На срок +2 месяца минимальная остаточная болезнь не выявлена, 100% донорский химеризм. Пациентка выписана в стабильном состоянии под наблюдением гематолога. Иммуногематологические исследования проводились с использованием гелевых карточек Bio-Rad, генотипирование групп крови проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови больной С. на анализаторе Нанофор 05.

Результаты. Через 5 лет после второй алло-ТГСК прямая проба Кумбса отрицательная, а при фенотипировании эритроцитов отмечается группа крови АВ и полное отсутствие изогемагглютининов в плазме периферической крови. При этом сила реакции с анти-А была +2, а с анти-В на +4 (Рисунок 1). Таким образом, плотность экспрессии антигенов А реципиента на эритроцитах ниже, а плотность экспрессии антигенов В донора выше. Молекулярное АВ0 типирование показало 100% донорский гемопоэз, другие антигенные маркеры эритроцитов также полностью соответствовали донорскому фенотипу: Rh+CCDee, MM, kk (Рисунок 1). Вероятным объяснением наличия антигена группы крови А на поверхности эритроцитов донорского эритропоэза группы В в организме реципиента следует считать высокую активность трансферазы А, присутствующей в других клетках и биологических жидкостях реципиента, что позволяет часть молекул-предшественников донорского гемопоэза конвертировать в антиген А.

Выводы. При АВ0-несовместимой алло-ТГСК целесообразно проведение уточняющего генотипирования групповой принадлежности, и для правильной интерпретации результатов иммуногематологических исследований и корректного подбора иммунологически совместимых компонентов донорской крови необходимо учитывать информацию о проведенной АВ0-несовместимой ТГСК.

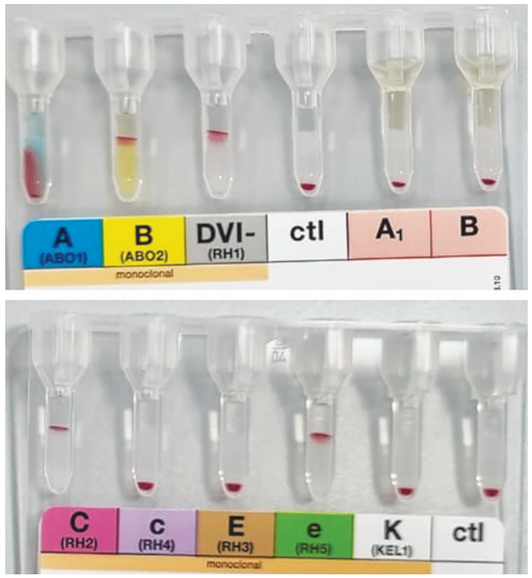


Рисунок 1. Химеризм пациентки С. через 5 лет после АВ0-несовместимой алло-ТГСК.

Ключевые слова: иммуногематология, трансфузиология, группы крови.

О307 Рекрутинговый центр доноров костного мозга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова: вклад среднего медицинского персонала в развитие Федерального регистра доноров костного мозга

Наталья С. Мамонова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Отделение переливания крови, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Мамонова Наталья Сергеевна, адрес электронной почты: romahka-2008@bk.ru

Введение. В России заболеваниями крови страдают около 1,5 млн человек, из которых у 65% – патология неопухолевой природы: анемии, тромбоцитопении, лейкопении, коагулопатии. Число таких пациентов в 2023 году достигло 1,22 млн человек, и 35% – злокачественная патология, включающая лейкозы, миелому, лимфомы и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из эффективных методов лечения, так как с ее помощью можно достичь полного излечения пациента. На данный момент существует проблема поиска неродственного донора для выполнения ТГСК, что связано с низкой вероятностью генетического совпадения между пациентом и донором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Создание регистра доноров костного мозга увеличивает шанс выполнить ТГСК от HLA-совместимого донора.

Материалы и методы. Все привлеченные в регистр потенциальные доноры являются донорами крови и ее компонентов отделения переливания крови и городской станции переливания крови. Доноров информируют о цели вступления в регистр, определяют противопоказания и объясняют возможные дальнейшие действия. Донор заполняет согласие на обработку персональных данных и анкету для вступления в регистр. Во время заготовки крови и ее компонентов у донора берется дополнительный образец крови, который отправляется в лабораторию HLA-типирования. Донору присваивается уникальный идентификационный номер (УИН), под которым он заносится в базу Федерального регистра доноров костного мозга. В настоящее время имеется два основных вида заготовки ГСК – донация методом афереза с помощью сепаратора клеток крови и эксфузия костного мозга из тазовых костей под общим наркозом.

Результаты. С 2022 года по настоящее время силами рекрутингового центра отделения переливания крови ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в регистр вступило более 6000 человек.

Выводы. Создание единого Федерального регистра доноров костного мозга увеличивает доступность метода ТГСК за счет большей вероятности нахождения HLA-совместимого донора, снижения финансовых затрат и времени на его поиск и активацию. Учитывая вовлеченность медицинских сестер в работу с донорами на разных технологических этапах, они должны знать базовые теоретические и практические аспекты ТГСК.

Ключевые слова: ТГСК, рекрутинг, донор, регистр.

J308 Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток Республики Беларусь: проблемы и перспективы

Елена В. Глаз, Ольга А. Мишкова, Наталья М. Ковшик

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

Контактные данные: Глаз Елена Викторовна, адрес электронной почты: zumgluckja@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения ряда гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний. В Республике Беларусь с 2009 года функционирует Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. С каждым годом растет потребность в расширении базы доноров для удовлетворения поисковых запросов для пациентов, нуждающихся в трансплантации, особенно при отсутствии совместимых родственных доноров. Однако реестр сталкивается с рядом организационных и технических вызовов, влияющих на его эффективность.

Материалы и методы. Анализ проведен на базе данных реестра доноров с 2009 по первую половину 2025 года, включая динамику численности доноров, количество запросов на поиск и число выполненных аллогенных трансплантаций с использованием неродственных доноров. Рассмотрены основные проблемы, связанные с проведением HLA-типирования, а также внешние социально-экономические и эпидемиологические факторы, оказывающие влияние на пополнение и использование реестра.

Результаты. С момента формирования реестр вырос с 601 потенциального донора в 2009 году до 105 205 доноров по состоянию на первую половину 2025 года. Максимальный прирост наблюдался до 2019 года, после чего отмечается снижение темпов из-за пандемии COVID-19, дефицита реагентов для HLA-типирования, сложностей закупки и высокой стоимости лабораторных компонентов, а также оттока молодежи и ухудшения здоровья населения. Дефицит реагентов существенно ограничивает возможности массового скрининга и проведения типирования, что сказывается на скорости обновления и пополнения базы доноров.

С 2018 по 2025 год в реестр поступило 739 запросов на поиск доноров: 277 из Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, 340 – из Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, 111 из Российской Федерации и 11 – из других стран. Динамика запросов показывает рост с 80 в 2018 году до 128 в 2024-м.

В первой половине 2025 года уже обработано 79 запросов, что дает основания предполагать, что по итогам года показатель превысит предыдущие значения.

Всего от белорусских неродственных доноров выполнено 35 трансплантаций. Их число постепенно увеличивается: с 1 процедуры в 2014 и 2015 годах до 10 процедур за первые шесть месяцев 2025 года. Такой рост свидетельствует о постепенном укреплении потенциала национального реестра и повышении его значимости в системе аллогенных трансплантаций. Несмотря на это, доля трансплантаций с использованием доноров из Беларуси остается относительно небольшой, что связано с ограниченным числом полностью совместимых доноров и необходимостью учитывать широкий географический охват донорских баз для удовлетворения потребностей пациентов. Увеличение числа процедур в последние годы также отражает улучшение координации между медицинскими учреждениями, совершенствование логистики и повышение качества HLA-типирования, что способствует более успешному подбору доноров внутри страны. В то же время сохраняется необходимость дальнейшего расширения базы доноров и повышения осведомленности населения о донорстве для обеспечения устойчивого роста количества успешных трансплантаций от отечественных доноров.

Выводы. Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток Республики Беларусь демонстрирует устойчивый рост и активное использование, однако развитие ограничено рядом факторов: дефицитом реагентов для HLA-типирования, логистическими и экономическими трудностями, а также социальными и демографическими вызовами. Для повышения эффективности работы реестра необходимы меры по обеспечению устойчивых поставок лабораторных материалов, совершенствованию системы донорского информирования и поддержке национальных доноров. Увеличение количества трансплантаций от белорусских доноров – положительный тренд, подтверждающий потенциал дальнейшего развития и самообеспечения страны в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, реестр доноров.

J309 Внешний контроль качества иммуногенетических исследований, выполняющихся при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ирина Е. Павлова, Елена В. Кузьмич, Татьяна В. Глазанова, Людмила Н. Бубнова

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Павлова Ирина Евгеньевна, адрес электронной почты: pavlova@niigt.ru

Введение. Результаты иммуногенетических исследований, выполняемых при алло-ТГСК, помогают выбрать наиболее оптимального донора, снизить риск посттрансплантационных иммунологических осложнений, что в итоге повышает эффективность алло-ТГСК. Контроль качества иммуногенетических исследований обеспечивает точность и надежность этих результатов. Цель исследования - обобщение отечественных и международных стандартов иммуногенетического обследования донора и реципиента при алло-ТГСК и анализ внешнего контроля качества иммуногенетических исследований, выполняемых в России.

Материалы и методы. Анализ международных стандартов Европейской федерации иммуногенетики, отечественных нормативных документов, регламентирующих иммуногенетическое обследование донора и реципиента при алло-ТГСК, и результатов внешнего контроля качества иммуногенетических исследований в России в 2023-2024 годах.

Результаты. Основной метод иммуногенетических исследований – определение HLA-фенотипа (HLA-генотипа), позволяющее оценить идентичность или степень совместимости донора и реципиента. Согласно международным стандартам, при выполнении родственной алло-ТГСК необходимо типирование генов HLA- A, -B, -DRB1. Уровень разрешения и определение дополнительных генов HLA зависит от конкретной клинической ситуации (возможность полного семейного обследования и установление генотипической идентичности донора и реципиента). При алло-ТГСК от неродственного донора минимально необходимо высокоразрешающее типирование генов HLA- A, -B, -C, -DRB1. Практически все лаборатории нашей страны, выполняющие иммуногенетические исследования, участвуют в международном внешнем контроле качества HLA-типирования. В 2023-2024 годах успешное HLA-типирование на уровне базового разрешения было у 100% лабораторий, но у двух лабораторий выявлено по одной ошибке при определении гена HLA-DRB1 (является допустимым по международным правилам внешнего контроля). Базовый уровень разрешения достаточен только при полном семейном обследовании с определением четырех семейных гаплотипов при родственной алло-ТГСК. Во остальных случаях необходимо высокоразрешающее типирование генов HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1. Качество высокоразрешающего HLA-типирования, соответствующего международным стандартам, продемонстрировали в 2023-2024 годах 93% лабораторий. Ошибки были допущены при типировании генов HLA-A и HLA-DPB1.

Определение анти-HLA антител у реципиента, согласно международным стандартам, обязательно при трансплантации от частично совместимого донора. В ряде лабораторий это исследование проводится, но без внешнего контроля качества. Индивидуальная перекрестная проба на совместимость при алло-ТГСК должна выполняться, если это регламентировано трансплантационным протоколом. Как правило, это исследование, также как и внешний контроль качества, в наших лабораториях не проводится.

Выводы. Контроль качества всех обязательных при алло-ТГСК иммуногенетических исследований важен для успеха трансплантации, позволяет получать надежные и точные результаты, способствующие своевременному и обоснованному выбору донора и мероприятий, предотвращающих возможные осложнения. Регулярный контроль HLA-типирования способствует выявлению ошибок и определению их причины, минимизирует риск выдачи неверных результатов. Отсутствие отечественных программ внешнего контроля качества и сложности с получением контрольных образцов из-за рубежа не позволяют лабораториям эффективно контролировать выполняемые исследования.

Ключевые слова: алло-ТГСК, контроль качества, HLA-типирование.

J310 Применение тромбоконцентрата с раствором PAS: оценка эффективности хранения и функциональной сохранности тромбоцитов

Афзалбек А. Омонов

НИИ гематологии и трансфузиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Омонов Афзалбек Акмалович, адрес электронной почты: afzal.omonov.98@mail.ru

Введение. Тромбоконцентраты критически важны для терапии тромбоцитопений и кровотечений. Однако их хранение ограничено 5-7 сутками из-за активации тромбоцитов и накопления метаболитов. Растворы для добавления к тромбоцитам (PAS), такие как T-PAS, могут замедлять деградацию. Цель исследования – оценить влияние T-PAS на функциональность и срок годности тромбоконцентрата.

Материалы и методы. Исследованы 40 образцов тромбоконцентрата, разделенных на две группы:

- Контроль: хранение в плазме (n=20).
- Эксперимент: замена 70% плазмы на T-PAS (n=20).
- Оценка проводилась на 1, 5 и 7 сутки при +22°C:
- Количество тромбоцитов (анализатор Sysmex).
- pH и уровень лактата (газоанализатор).
- Маркеры активации (CD62P, проточная цитометрия).
- Функциональность (агрегация с АДФ/коллагеном).

Результаты.
К 7-му дню в группе T-PAS:

- pH сохранялся в норме (7,1±0,2 vs 6,5±0,3 в контроле; p<0,01).
- Уровень CD62P+ тромбоцитов — 12±3% vs 35±5% (p<0,001).
- Агрегация с АДФ: 78±4% vs 45±6% (p<0,05).
- Лактат: 4,2±0,5 ммоль/л vs 10,1±1,2 ммоль/л (p<0,01).
- Жизнеспособность тромбоцитов в группе T-PAS оставалась выше 80% к 7-му дню.

Выводы.
Добавление T-PAS к тромбоконцентрату:

- Снижает метаболический стресс и активацию тромбоцитов.
- Поддерживает функциональность на уровне, пригодном для клинического использования, до 7 суток.
- Позволяет сократить объем плазмы, минимизируя риски аллергических реакций.
- Метод рекомендован для внедрения в банки крови для улучшения качества трансфузионных сред.

Ключевые слова: раствор PAS, хранение тромбоцитов.

P311 Подбор доноров тромбоцитов пациентам с рефрактерностью по генотипу: анализ возможности

Светлана В. Гавровская, Ирина И. Кробинец, Наталия Н. Бодрова

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гавровская Светлана Викторовна, адрес электронной почты: Gavrovskaya@niigt.ru

Введение. Развитие иммунной рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов связано с присутствием у реципиента аллоантител к представленным на тромбоцитах донора антигенам систем АВО, Левис, I, i, P, HLA (Human Leukocyte Antigen) класса I и к тромбоцит-специфичным антигенам HPA (Human Platelet Antigens). Основной причиной отсутствия прироста тромбоцитов в крови и гемостатического эффекта у пациентов с множественными трансфузиями считается наличие HLA-A и/или HLA-B-антител, однако у 3-9% рефрактерных пациентов встречаются HPA-антитела. Клинически значимы HPA1a-, HPA5b-, HPA3a- и HPA3b-антитела. При подборе донорских тромбоцитов антигенный состав тромбоцитов донора и реципиента не учитывается. Вероятность совместимости пары донор/реципиент, выбранной без учета генотипа, невелика: частота аллелей большинства генов системы HPA отклоняется в сторону «a» аллеля, гомозиготы по «b» составляют от 0 до 15%. Возможность подбора донора по генотипу позволит достичь лечебного эффекта при трансфузиях тромбоцитов у пациентов с редко встречающимися аллельными вариантами гена HPA.

Материалы и методы. 4 пациента с рефрактерностью к трансфузиям тромбоконцентрата типированы по аллелям локусов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе FluoVista, с использованием набора реактивов HPA-FluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% K2ЭДТА. Возможность подбора пар донор/реципиент, совместимых по антигенам тромбоцитов оценивали, сравнивая генотипы пациентов с генотипами доноров из базы доноров крови, типированных по аллелям локусов HPA, созданной в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2018-2024 годах.

Результаты. Распределение аллелей генов HPA у пациентов с рефрактерностью показано в Таблице 1.

Пациенты Б и Л гомозиготны по аллелю «b» локуса HPA3, что значительно сокращает возможность подбора, так как встречаемость генотипа HPA3b/b у белой расы составляет около 19%. В имеющейся базе доноров встречаемость такого генотипа 9,2%. Пациентка С. гомозиготна по аллелю «b» локуса HPA15, встречаемость в базе 19,1%.

Таблица 1. Распределение аллелей генов HPA (Human Platelet Antigens) у обследованных пациентов.

Обследуемые	Аллели генов HPA							
	HPA1	HPA2	HPA3	HPA4	HPA5	HPA6	HPA9	HPA15
Пациентка Б	ab	aa	bb	aa	ab	aa	aa	ab
Пациентка С	ab	aa	aa	aa	aa	aa	aa	bb
Пациент Б	aa	aa	aa	aa	aa	aa	aa	aa
Пациентка Л	ab	aa	bb	aa	aa	aa	aa	ab

Таблица 2. Количество доноров (%), совместимых с реципиентами по антигенам тромбоцитов.

Обследуемые	Количество доноров (%)	
	совместимые	идентичные
Пациентка Б	1,9	0,21
Пациентка С	0,42	0,22
Пациент Б	064	064
Пациентка Л	0,85	0,21

Результат сравнения обнаруженных у пациентов локусов генов HPA с данными доноров базы с учетом АВО и резусной принадлежности представлен в Таблице 2.

Выводы. Проанализирована возможность подбора пары донор/реципиент, используя имеющуюся базу доноров. Для 4 пациентов совместимы от 0,42 до 1,9% доноров. Необходима дальнейшая работа по расширению базы типированных доноров, что увеличит вероятность подбора донора тромбоцитов по генотипу и результативность терапии у рефрактерных пациентов.

Ключевые слова: тромбоцитопения, рефрактерность, генотип.

P312 Рефрактерность к трансфузиям концентрата тромбоцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Ирина И. Кробинец, Елена Б. Хромова, Елизавета В. Ким, Наталья Н. Бодрова, Светлана В. Гавровская, Ангелина Ю. Коваленко, Сергей В. Сидоркевич

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Коваленко Ангелина Юрьевна, адрес электронной почты: 13vitamortem13@gmail.com

Введение. Тяжелая тромбоцитопения наблюдается у значительной части онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию. Таким пациентам требуется многократная трансфузионная поддержка концентратом тромбоцитов (КТ). Серьёзным осложнением многократных трансфузий является рефрактерность к трансфузии тромбоцитов (РТТ), характеризующаяся неэффективностью трансфузии. К РТТ могут приводить иммунные и неиммунные причины. К неиммунным факторам, на которые приходится 80% случаев РТТ, относятся причины повышенного потребления тромбоцитов: острые воспалительные заболевания, спленомегалия, ДВС. К иммунным факторам, на которые приходится 20%, относится продукция ало- или аутоантител, направленных против антигенов АВО, HLA класса I (HLA-I) и HPA. РТТ повышает риск кровотечений, увеличивает потребность в переливании КТ, срок пребывания в стационаре, увеличивает затраты на лечение. Цель исследования: анализ причин РТТ у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись образцы крови 209 пациентов, получавших высокодозную полихимиотерапию, которым были перелиты КТ (1852 дозы), заготовленные на растворе SSP+. Трансфузии осуществлялись только с учетом АВО. Антитела IgG к антигенам АВО определяли методом агглютинации в геле (anti-IgG Coombs, BIO-RAD), антитела к HLA определяли с помощью HISTO SPOT HLA AB Screen ID BAG DIAGNOSTICS. Индивидуальный подбор осуществляли методом проточной цитометрии. Причину рефрактерности определяли на основании оценки скорректированного прироста числа тромбоцитов через 1 час после переливания (CCI-1h) – иммунный механизм; и через 24 часа после переливания (CCI-24h) – неиммунный механизм.

Результаты. Количество тромбоцитов до переливания было менее 10×10^9/л. Пациенты считались рефрактерными, если у них было 2 последовательных CCI-1h после переливания менее 10×10^9/л. Рефрактерность наблюдалась у 12 (5,7%) пациентов. Иммунный механизм наблюдался у 4 (1,9%) пациентов. У 2 пациентов были обнаружены антитела класса IgG против антигенов АВО и полиспецифические антитела класса I против HLA. У одного пациента были обнаружены только антитела против HLA, у другого – аутоантитела к антигенам тромбоцитов. Лечение пациентов с РТТ включает в себя предоставление более свежих тромбоцитов, совместимых по АВО, по HLA на основе антигенов HLA-A и HLA-B реципиента, тромбоцитов с перекрестной совместимостью или тромбоцитов, не содержащих антигенов HLA-A или HLA-B, к которым пациент имеет аллоиммунизацию. У одного пациента с аутоантителами переливание тромбоцитарного концентрата было прекращено и начата терапия кортикостероидами. После адекватной терапии – тромбоциты 170×10^9/л. Неиммунный механизм наблюдался у 8 (3,9%) пациентов. Неиммунные причины включали лекарственные препараты, реакцию «трансплантат против хозяина», геморрагический синдром, инфекцию и лихорадку.

Выводы. При подозрении на РТТ у пациентов, получающих многократные переливания КТ, необходимо незамедлительно выявить возможные причины. В нашем исследовании рефрактерность была вызвана неиммунными причинами у 3,9% пациентов и наличием антител класса IgG против антигенов АВО и HLA класса I у 1,9% пациентов. Клинически это решается путем выбора тромбоцитов, совместимых по HLA или прошедших перекрестную пробу. Если неиммунная РТТ не диагностирована и не лечится должным образом, последующие переливания КТ могут увеличить риск образования аллоантител, приводящих к иммунной РТТ.

Ключевые слова: РТТ, тромбоциты, аллоантитела, аутоантитела.

P313 Опыт применения метода иммуно-магнитной деплеции CD3+ Т-лимфоцитов в подготовке трансплантата гемопоэтических стволовых клеток

Светлана Ю. Глушкова, Виктория А. Ведмедская, Мария С. Фадеева, Эльвира Я. Мусаева, Оюна Б. Лодоева, Татьяна А. Созонова, Елизавета А. Самыкина, Андрей В. Руссиянов, Мария А. Игонина, Владислав Е. Бельчиков, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченок, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Е. Першин, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Глушкова Светлана Юрьевна, адрес электронной почты: rizoiu.svetlana@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии тяжелых форм как злокачественных, так и незлокачественных заболеваний. Для снижения токсичности алло-ТГСК, в первую очередь – риска реакции «трансплантат против хозяина», были разработаны методы удаления из трансплантата Т-лимфоцитов (Т деплеции). Наиболее распространенным методом Т деплеции является иммуно-магнитная деплеция αβ+ Т-лимфоцитов. Альтернативой является деплеция CD3+ Т-лимфоцитов. В данном исследовании CD3+ деплеция была оценена как метод подготовки трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В период с июня 2024 по апрель 2025 года в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева была проведена ex vivo подготовка 21 трансплантата методом CD3+ деплеции. Обработка трансплантата проводилась методом прямой (одностадийной) магнитной сепарации, в закрытой, стерильной системе с использованием магнитных антител CytoSinct™ CD3 Nanobeads, human (GenScript, Китай) и одноразового набора магистралей CytoSinct™ 1000 Depletion Tubing Set (GenScript, Китай). Количество реагентов рассчитывалась согласно инструкциям производителя CytoSinct™ CD3 Nanobeads, human (GenScript, Китай). Иммуно-магнитное разделение клеток осуществлялось на приборе CliniMACS® Plus (Miltenyi Biotec, Германия) с использованием стандартной программы Depletion 3.1.

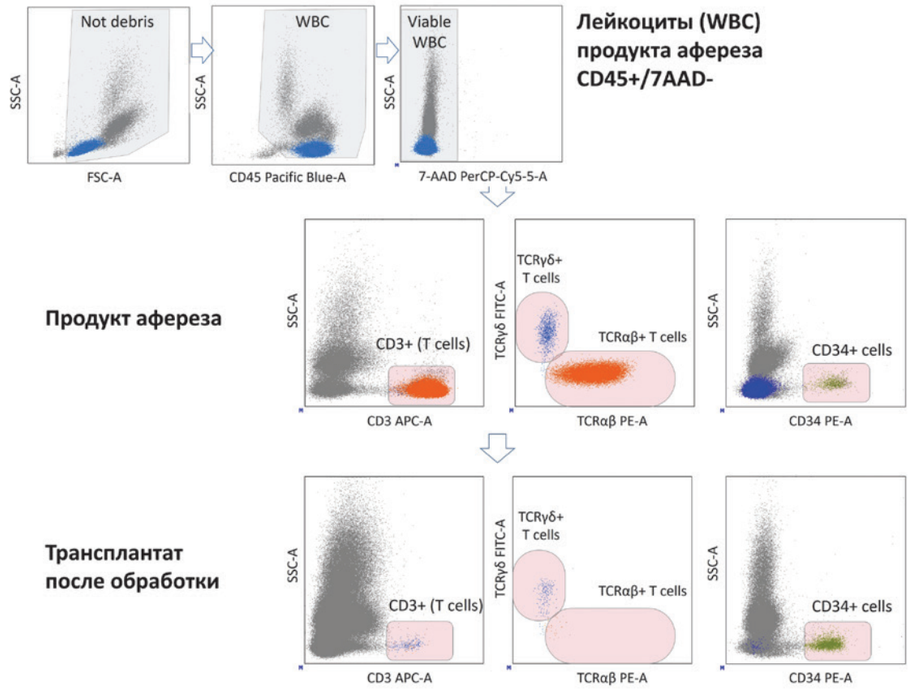


Рисунок 1. Стратегия последовательного гейтирования клеточных популяций на проточном цитофлуориметре для оценки контроля качества состава трансплантата в ходе проведения иммуно-магнитной деплеции CD3+ клеток.

Таблица 1. Состав трансплантата.

	NC, 10^8/кг	ГСК (CD34), 10^6/кг	Т-клетки (CD3), 10^6/кг	TCRαβ+ Т-клетки, 10^6/кг	TCRγδ+ Т-клетки, 10^6/кг	NK-клетки (CD56), 10^6/кг	B-клетки (CD19), 10^6/кг
Количество пациентов	19	19	19	19	19	19	19
Медиана	**8,23**	**9,11**	**0,110**	**0,016**	**0,067**	**24,10**	**37,40**
Интерквар-тильный размах	5,52; 12,18	7,87; 11,67	0,050; 0,406	0,005; 0,037	0,042; 0,343	16,00; 38,68	20,95; 60,35
Минимум; максимум	1,68; 17,90	5,38; 14,85	0,003; 7,150	0,000; 0,196	0,003; 7,007	3,10; 123,00	10,40; 122,00

19 из подготовленных трансплантатов были использованы для ТГСК пациентам с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 9,8 лет (от 1 до 18). Трансплантации были проведены как от родственных гапло-совместимых доноров (14 ТГСК), так и от полностью совместимых неродственных доноров (4 ТГСК). Один пациент получил ТГСК от полностью совместимого родственного донора. В качестве трансплантата во всех случаях использовали гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), заготовленные при помощи метода афереза лейкоцитов периферической крови. Лабораторный контроль стимуляции ГСК, определение клеточного состава лимфоцитов продукта лейкоафереза, контроль качества CD3+ деплеции (Рисунок 1) проводились методом проточной цитофлуориметрии лейкоцитов периферической крови.

Результаты. Метод CD3+ деплеции продемонстрировал высокую воспроизводимость: для 21 клеточного продукта (100%) обработка была успешно выполнена в полном объеме, без технических сбоев или нарушений внутренних регламентов GMP. Лейкоциты трансплантатов после обработки отличались высокой жизнеспособностью, медиана доли жизнеспособных клеток составила 96% (93-99%). Данный метод деплеции показал эффективное удаление CD3+ Т-клеток, медиана логарифма деплеции составила 3,5 (2,3-5,0). Медиана остаточной дозы CD3+ клеток в трансплантате составила 110×10^3/кг, медиана дозы ГСК (CD34+) $9{,}11\times10^6$/кг, состав трансплантата приведен в таблице 1. В большинстве случаев, в остаточной популяции Т-клеток преобладали TCRγδ+ Т-клетки, тогда как содержание TCRαβ+ клеток было минимальным. Выход ГСК (CD34+) клеток был высоким, медиана 89,8% (58,6-99%). Медианы сроков приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения составили: 16,5 (10-25) и 16 (9-25) дней, соответственно.

Выводы. Методика CD3+ деплеции с использованием реагента CytoSinct™, одноразового набора магистралей CytoSinct™ 1000 Depletion Tubing Set на приборе CliniMACS® Plus является выполнимой, обеспечивает получение высококачественного продукта и может рассматриваться как альтернатива иммуно-магнитной деплеции αβ+ Т-клеток. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочных результатов ТГСК.

Ключевые слова: ТГСК, деплеция Т-лимфоцитов.

P314 Прогнозирование эффективности заготовки аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у неродственных доноров на этапе активации

Наталья В. Минаева, Наталья А. Зорина, Марина Н. Хоробрых, Мария В. Лагунова, Филипп С. Шерстнев, Наталья В. Исаева, Игорь В. Парамонов

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Минаева Наталья Викторовна, адрес электронной почты: mnvgem@gmail.com

Введение. Для успешного приживления трансплантата требуется не менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг массы тела реципиента, а для дальнейшей стабильной функции трансплантата – не менее 5×10^6 CD34+ клеток/кг. Прогнозирование эффективности заготовки аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у неродственных до-

норов на этапе активации будет способствовать оптимизации процесса планирования донаций, выбору неродственного донора с наилучшими характеристиками.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов первого афереза гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у 321 неродственного донора, из них мужчин – 214 (66,7%), женщин – 107 (33,3%), рекрутированы в результате массовых акций – 140 (43,6%), являлись регулярными донорами крови и ее компонентов – 181 (56,4%). Для мобилизации ГСК применяли филграстим в дозе 10 мкг/кг ежедневно в течение 4-5 дней. Первый аферез ГСК проводили на 4-й день стимуляции с использованием клеточного сепаратора Spectra Optia. Содержание жизнеспособных CD34+ в продукте оценивали методом проточной цитофлюорометрии, руководствуясь протоколом Международного общества гематотерапии и трансплантационной инженерии (ISHAGE). Учитывая результаты первого афереза, доноров разделили на 3 группы: с оптимальной клеточностью трансплантата – более 5×10^6 CD34+ клеток/кг массы тела реципиента (группа 1, n=199), субоптимальной – $2\text{-}5\times 10^6$ CD34+клеток/кг (группа 2, n=70), недостаточной – менее 2×10^6 CD34+клеток/кг (группа 3, n=52).

Результаты. Медиана содержания CD34+ в клеточном продукте у доноров группы 1 составила 6,8 (5,4; 10,38), группы 2 – 3,1 (2,5;3,7), группы 3 – 1,5 (0,9;1,9) $\times10^6$/кг, количество циркулирующих CD34+ в периферической крови в день афереза составило 55 (40;76), 30 (19;42) и 19 (14;27) клеток/мкл, соответственно (p <0,0001). Группа 1 характеризовалась более высокими индексами массы тела (ИМТ) доноров, соотношениями массы тела в парах реципиент/донор <0,9, преобладанием мужчин и регулярных доноров крови и ее компонентов по сравнению с группами 2 и 3 (p <0,0001).

При проведении анализа методом ранговой корреляции Спирмена установлено наличие прямой статистически значимой корреляционной связи между абсолютным количеством CD 34+ в трансплантате и весом (r=0,5), ИМТ (r=0,46) и площадью тела доноров (r=0,47), обратной – между CD 34+ клеток ($x10^6$/кг) и соотношением массы тела донор/реципиент. Путем комбинации изученных факторов (вес донора >75 кг, вес реципиента <65 кг, соотношение веса реципиент/донор <0,9, S тела $м^2$ >1,9, мужской пол донора, регулярные доноры крови и ее компонентов, ИМТ донора >30) сформированы 4-х, 5-, 6- и 7-факторные прогностические модели, использование которых позволяет рассчитать вероятность получения трансплантата с оптимальной клеточностью за однократный лейкоцитаферез. Характеристики факторов представлены в Таблице 1. Оптимальной по качественным критериям признана 6-факторная модель, включающая в себя вышеперечисленные показатели, исключая S тела доноров, за наличие каждого фактора присваивается один балл. При получении значения ≥3 прогнозируется высокая вероятность достижения оптимального количества CD 34+ клеток за один лейкоцитаферез (Таблица 2).

Выводы. Разработанная модель расчета эффективности заготовки аллогенных ГСК за однократный лейкоцитаферез применима на этапе активации неродственных доноров в целях планирования донаций, оценки вероятности повторных процедур и может быть рекомендована к внедрению в центрах заготовки ГСК и трансплантирующих клиниках.

Ключевые слова: неродственные доноры, модель, прогнозирование.

Таблица 1. Характеристика показателей моделей прогнозирования получения трансплантата с оптимальной клеточностью.

Фактор	Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Чувствительность	Специфичность	Эффективность	Хи-квадрат	Уровень P (df=1)
Соотношение веса реципиент/донор <0,9	42,9 (33,5; 52,3) %	2,56 (2,00; 3,29)	68,26%	74,47%	71,37%	65,0920	<0,0001
Вес донора >75 кг	32,2 (22,2; 42,2) %	2,24 (1,63; 3,07)	80,84%	48,40%	64,62%	33,3996	<0,0001
S тела $м^2$ >1,9	30,6 (20,6; 40,5) %	1,95 (1,53; 2,47)	64,67%	65,96%	65,31%	33,2172	<0,0001
Мужской пол донора	26,7 (16,4; 37,0) %	1,91 (1,42; 2,56)	78,44%	45,74%	62,09%	22,9393	<0,0001
ИМТ* донора >30	31,6 (18,0; 45,2) %	1,74 (1,41; 2,15)	20,96%	93,62%	57,29%	16,3560	<0,0001
Вес реципиента <65 кг	18,7 (8,5; 28,9) %	1,49 (1,19; 1,88)	58,68%	60,11%	59,39%	12,4966	0,0004
Неродственный регулярный донор крови	16,8 (6,2; 27,5) %	1,41 (1,14; 1,75)	44,31%	71,28%	57,79%	9,3206	0,0023

*индекс массы тела

Таблица 2. Качество моделей прогнозирования получения трансплантата с оптимальной клеточностью.

Количество факторов	Количество баллов, необходимое для успешной заготовки	Отношение шансов	ДИ95% ОШ	AuROC	Чувствительность	Специфичность	Эффективность	Хи-квадрат	Уровень P (df=1)
7	≥ 3,0	5,32	(3,28; 8,63)	0,78	81,44%	54,79%	68,11%	49,3864	<0,0001
6	**≥ 3,0**	**6,10**	**(3,83; 9,70)**	**0,79**	**75,45%**	**66,49%**	**70,97%**	**62,4824**	**<0,0001**
5	≥ 2,0	5,32	(3,28; 8,63)	0,78	81,44%	54,79%	68,11%	49,3864	<0,0001
4	≥ 2,0	5,21	(3,30; 8,23)	0,78	74,25%	64,36%	69,31%	53,0514	<0,0001

Прогнозная ценность положительного результата 69,46%.
Прогнозная ценность отрицательного результата 79,86%.

P315 Частота встречаемости HLA-гаплотипов у жителей города Санкт-Петербурга

Елена Б. Хромова, Екатерина В. Побединская, Вероника Р. Шевелина, Ирина И. Кробинец

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Хромова Елена Борисовна, адрес электронной почты: hromova@niigt.ru

Введение. HLA-типирование является одним из основных исследований, проводимых при организации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Гены HLA-системы характеризуются высоким разнообразием вариантов аллелей. Жители мегаполиса представляют собой целевую группу для проведения рекрутинга потенциальных доноров КМ и ГСК, которая включает в себя генетические особенности как коренного населения, так и достаточно большой миграционный поток аллелей. В исследовании проведена оценка наиболее часто встречающихся гаплотипов среди жителей города Санкт-Петербурга, вступивших в Федеральный регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ФРДКМ).

Материалы и методы. Выполнено генетическое типирование методом NGS 3009 жителей г. Санкт-Петербурга, вступивших в ФРДКМ в 2023-2024 годах по локусам: A, B, C, DRB1, DQB1 в разрешении на уровне 3-го поля. В качестве материала для исследования использовали венозную кровь с ЭДТА. Выделение ДНК из представленных образцов проводили с использованием реагентов Protrans Agatha DNA Box (Protrans, Германия). Анализ данных выполнен с помощью алгоритма максимизации математического ожидания в программном обеспечении Hapl-o-Mat.

Результаты. В исследуемой группе выявлено 2235 уникальных гаплотипов. Из них для 6 установлена частота встречаемости более 1% (hf≥ 1,0 %), данные представлены в Таблице 1.

Эти же гаплотипы являются самыми частыми в основных европейских популяциях и других мегаполисах РФ.

Таблица 1. HLA-гаплотипы, выявленные у жителей города Санкт-Петербурга, вступивших в ФРДКМ, с частотой более 1% (Hf-haplotype frequency).

Гаплотип	Hf, %
A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01	4,24
A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01	2,61
A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01	2,58
A*02:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01	2,09
A*25:01:01~B*18:01:01~C*12:03:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01	1,80
A*02:01:01~B*13:02:01~C*06:02:01~DQB1*02:02:01~DRB1*07:01:01	1,55

Анализ показал, что 39 человек были определены как гомозиготы по I классу (A*~B*~C*) и 191 человек - по II классу (DRB1*~DQB1*). Количество гомозиготных генотипов по 5 локусам составило 17 (0,56% от общего числа доноров). При этом 3 человека были гомозиготны по генотипу *A*02:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01,* 3 человека - *A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01,* 2 человека - *A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01.* В остальных случаях генотипы не повторялись. Все гомозиготы были дополнительно типированы по локусу DPB1. В результате установлено три шестилокусных гомозиготных генотипа: *A*23:01:01~B*44:03:01~C*04:01:01~DQB1*02:02:01~DRB1*07:01:01~DPB1*02:01:02; A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01~DPB1*04:02:01; A*02:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01~DPB1*05:01:01.*

Выводы. Частота встречаемости основных пятилокусных гаплотипов генов HLA-системы у доноров ФРДКМ, проживающих в СПб, соотносится с данными о представленности этих аллелей в мегаполисах РФ и европеоидной популяции. В то же время наиболее распространенный гаплотип *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01* при гомозиготном генотипе не является преобладающим. В исследуемой группе обнаружено 17 человек, гомозизотных по 5 локусам и 3 человека по 6 локусам.

Ключевые слова: HLA, NGS, гаплотип.

J316 Алгоритм донорского поиска и динамика выполнения алло-ТГСК в Республике Беларусь: 2018–2025 годы

Ольга А. Мишкова[1], Елена В. Глаз[2], Наталья М. Ковшик[3]

[1.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь;
[2. 3.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Мишкова Ольга Андреевна, адрес электронной почты: volhamishkova@gmail.com

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается ключевым методом лечения ряда злокачественных и незлокачественных гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний. В последние годы наблюдается устойчивое расширение показаний к проведению данной процедуры, в том числе за счет включения новых нозологий и возрастных категорий пациентов. Однако при этом сохраняется стабильный процент пациентов, не имеющих совместимого родственного донора, что подчеркивает важность совершенствования системы поиска неродственных доноров как одного из приоритетных направлений развития трансплантационной службы. Цель исследования: оценить эффективность реализуемого в Республике Беларусь алгоритма поиска неродственных доноров, а также проанализировать динамику выполнения алло-ТГСК за 2018-2025 годы.

Материалы и методы. В исследование включены 398 алло-ТГСК, выполненные в период с 2018 по первую половину 2025 года на базе двух учреждений: Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (пациенты до 18 лет и отдельные категории до 30 лет) и Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (взрослые пациенты 18-60 лет). Анализ проводился с учетом источника трансплантата (родственный/неродственный), географии доноров и динамики ежегодных показателей.

Результаты. Из 398 выполненных алло-ТГСК 156 (39%) были родственными, 242 (61%) – неродственными. Среди родственных трансплантаций 66% (n=104) были полностью совместимыми, 34% (n=52) – гаплоидентичными. При этом большинство гаплотрансплантаций (n=50) приходилось на педиатрических пациентов, что объясняется более широким спектром потенциальных частично совместимых доноров в этой группе. Гаплоидентичная трансплантация, как правило, рассматривается как резервный вариант при невозможности получения полностью совместимого трансплантата. Неродственный донорский поиск осуществляется поэтапно: сначала задействуется Центральный реестр доноров ГСК (на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии), затем регистры Российской Федерации и Казахстана, при отсутствии подходящих доноров – международный реестр DKMS (Германия) и другие WMDA-регистры. Из 242 неродственных алло-ТГСК 35 (14,5%) были выполнены от доноров из Центрального реестра, остальные 207 (85,5%) – с участием зарубежных партнеров: Германия (n=138), Польша (n=59), а также единичные случаи из РФ, Великобритании, Нидерландов и Армении.

Внешние факторы оказали значительное влияние на динамику выполнения алло-ТГСК от неродственных доноров. В 2020 году резкое снижение (до 16 процедур) было связано с пандемией COVID-19, сопровождавшейся ограничением международного транспортного сообщения, закрытием границ, нехваткой авиационных рейсов для доставки трансплантатов, а также временным приостановлением деятельности некоторых зарубежных регистров. В 2022-2023 годах спад был обусловлен ухудшением геополитической обстановки: введением экономических санкций, в том числе ограничением международных банковских переводов, усложнением взаимодействия с зарубежными логистическими операторами, закрытием воздушного пространства ряда стран, а также значительным сокращением возможностей получения шенгенских виз для сопровождающих лиц и доноров. Эти факторы существенно затруднили как поиск, так и доставку трансплантатов из международных реестров. Однако за счет усовершенствования алгоритма поиска и расширения коечного фонда в 2024 году был достигнут рекорд – 45 процедур, а за первое полугодие 2025 года выполнено уже 36 трансплантаций, что превышает уровни 2018-2023 годов.

Выводы. Последовательная реализация алгоритма поиска доноров, эффективное использование логистических возможностей и расширение клинической инфраструктуры позволяют стабильно увеличивать объемы выполнения алло-ТГСК в Республике Беларусь. В перспективе ожидается дальнейший рост за счет включения новых показаний (например, наследственные болезни обмена) и ввода в эксплуатацию новых мощностей, включая корпус Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2026 году.

Ключевые слова: алло-ТГСК, координация, донорский поиск.

P317 Выявление статуса активации концентрата тромбоцитов

Галина В. Гришина, Дарья В. Ласточкина, Андрей Д. Касьянов, Ирина С. Голованова, Ольга А. Смирнова

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гришина Галина Викторовна, адрес электронной почты: reger201309@mail.ru

Введение. Развитие аллоиммунизации и в последующем рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов значительно осложняет проведение адекватной современной терапии у онкогематологических больных. HLA-иммунизация приводит к разрушению антителами перелитых донорских тромбоцитов, что обуславливает необходимость увеличения кратности трансфузий и появление риска развития кровотечения у реципиента. Микрочастицы (МЧ) дополняют функции тромбоцитов в гемостазе, тромбозе, онкологическом процессе и воспалении. Количество МЧ в тромбоцитах увеличивается в результате активации коагуляционного каскада или системы комплемента, а также под действием апоптотических сигналов. Особый интерес вызывает возможность нового подхода к планированию трансфузии концентрата тромбоцитов (КТ) с учетом статуса активации тромбоцитов на основе скрининга МЧ.

Материалы и методы. Исследован статус активации по тромбоцитарным микрочастицам (ТМЧ) в 56 – КТ, 25 образцов КТ–на плазме, 31 – в растворе SSP + (MacoPharma), на сроках хранения. Образцы КТ заготавливались цитаферезом на Trima Accel (Terumo BCT, США) и MCS+ (Haemonetics, США). Количество ТМЧ анализировали на CytoFlex (Beckman Coulter) с Anti-Hu CD41 – APC (Clone MEM-06) . Параметры метаболизма измеряли на анализаторе ABL-800 FLEX (Radiometer Medical ApS). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Количество тромбоцитов в КТ в день заготовки значимо не отличалось: в плазме $959,5\times10^9$ (504-1759) против $996,3\times10^9$ (581-1588) в SSP+. На 5-е сутки количество тромбоцитов также находилось на одном уровне $962,2\times10^9$ против $979,2\times10^9$. При оценке метаболического профиля в х КТ установлено, что в плазме pH был почти постоянным в течение 5 дней (7,101 против 6,996). Однако при заготовке КТ в SSP+, к концу хранения отмечалось снижение pH на 5,3 % (7,101 против 6,731). pH ниже принятых стандартов лабораторной оценки качества (<6,4) было в 3-х случаях, 1 – на плазме, 2 – в SSP+. Характеризуя уровень глюкозы в КТ, отметим, что параметр значительно снижался независимо от среды: в 1,5 раза (19,9 против 12,38 ммоль/л) при заготовке на плазме и более чем 2,5 раза (7,46 против 2,67 ммоль/л) в SSP+. Вероятно, глюкоза может быть более информативным маркером качества КТ, так как ее содержание показывает наличие питательного (энергетического) субстрата на сроках хранения, который необходим для поддержания процессов метаболизма. Значение МЧ в КТ на плазме после заготовки было на уровне 9209,9 против 17531 в SSP+ ($p=0,059$). Внутри групп к концу срока хранения также отмечалось повышение МЧ ($p < 0,001$). При заготовке КТ на Trima Accel содержание МЧ существенно превышало значение, чем при MCS+ ($p=0,003$). Вероятно, при заготовке на MCS+ активированных тромбоци-

тов образуется меньше ввиду большего объема центрифугируемой крови и меньшего повреждения клеток. Количество ТМЧ к концу срока хранения в обоих группах значительно возрастало: 35 570 (10 780-74 905) в плазме против 45 656 (13 616-89 451) в SSP+, (p=0,006), что свидетельствует об активации тромбоцитов. Исследование подчеркивает необходимость планирования трансфузий тромбоцитов с учетом активации и скрининга МЧ у доноров.

Выводы. Оценка статуса активации КТ по уровню содержания МЧ позволит улучшить качество и эффективность проводимой терапии. Скрининг МЧ в концентратахтромбоцитовдаствозможностьрационального управления запасами компонента донорской крови и перспективного планирования трансфузий.

Ключевые слова: микрочастица, цитаферез, цитофлуориметр.

P318 Динамика продукции цитокинов у доноров после мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна Н. Рыболовлева, Наталья В. Минаева, Мария Л. Морозова, Наталья В. Исаева, Елена Л. Назарова, Филипп С. Шерстнев

ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Контактные данные: Рыболовлева Татьяна Николаевна, адрес электронной почты: cveti-kirov@rambler.ru

Введение. Для стимуляции выхода гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костномозговой ниши в периферическую кровь у доноров применяются препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Известно, что эффективность мобилизации ГСК и абсолютное количество ГСК в заготовленном трансплантате напрямую коррелируют с индексом массы тела (ИМТ) донора. Несмотря на доказанную клиническую эффективность и безопасность Г-КСФ, в литературе представлено ограниченное количество исследований об изменении уровня цитокинов при его введении, принимающих участие в реализации иммунного ответа и воспалении.

Материалы и методы. Обследован 281 донор ГСК с медианой возраста 33 (Q1-Q3: 28-39) года: из них 181 (64,4%) мужчина, 100 (35,6%) женщин. Лабораторные исследования выполнены перед началом введения Г-КСФ и до первого афереза клеток (4-5 день введения Г-КСФ). ИМТ доноров рассчитывали по общепринятой формуле. Сывороточные уровни цитокинов IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Россия), с регистрацией результатов с помощью полуавтоматического анализатора Tecan (Австрия). Абсолютное количество CD34+ клеток в крови определяли методом проточной цитометрии. Количественные данные представлены в виде медиан (Me) с интерквартильным размахом (Q1-Q3). Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и корреляционного анализа по методу Спирмена. Значимость различий уровней цитокинов до и после введения Г-КСФ устанавливали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Достоверными считали различия при p <0,05.

Результаты. В день афереза ГСК установлено повышение уровней IL-1β с 0,6 (0-1,5) до 1,4 (0-2,8) пг/мл (p<0,001), IL-6 – с 2,2 (1,4-3,4) до 2,8 (1,7-3,8) пг/мл (p<0,001), IL-10 – с 2,1 (0,7-3,9) до 5,3 (3,3-7,7) пг/мл (p<0,001) и снижение концентрации IL-8 с 5,4 (3,9-7,3) до 2,9 (2,0-4,2) пг/мл (p<0,001) по сравнению с показателями до введения Г-КСФ (Рисунок 1 А). Изменений содержания цитокинов IL-2, IL-4 и TNF-α (0; 0,8; 1,9 пг/мл, соответственно) не выявлено. Показано, что у доноров с повышенным ИМТ после мобилизации CD34+ клеток наблюдается более выраженное увеличение концентраций IL-6 (p=0,021) и IL-10 (p=0,015). Так, у лиц с ИМТ<25 уровни IL-6 и IL-10 составили 2,1 и 4,2 пг/мл, с ИМТ от 25 до 30 – 2,5 и 5,7 пг/мл, с ИМТ>30 – 3,4 и 6,4 пг/мл, соответственно (Рисунок 1 Б). До введения Г-КСФ такой зависимости не установлено. После мобилизации медиана концентрации ГСК в крови доноров составляла 32 (19-50) клетки/мкл. Взаимосвязи изменения уровня цитокинов с содержанием CD34+ клеток в 1 мкл не выявлено.

Выводы. Мобилизация ГСК под влиянием Г-КСФ сопровождается увеличением уровней IL-1β, IL-6, IL-10 и снижением IL-8. Высокий ИМТ у доноров ассоциируется с более выраженным ростом концентраций IL-6 и IL-10 после введения Г-КСФ. Взаимосвязи изменения уровней цитокинов с абсолютным количеством CD34+ клеток не установлено.

Ключевые слова: цитокины, ИМТ, доноры ГСК.

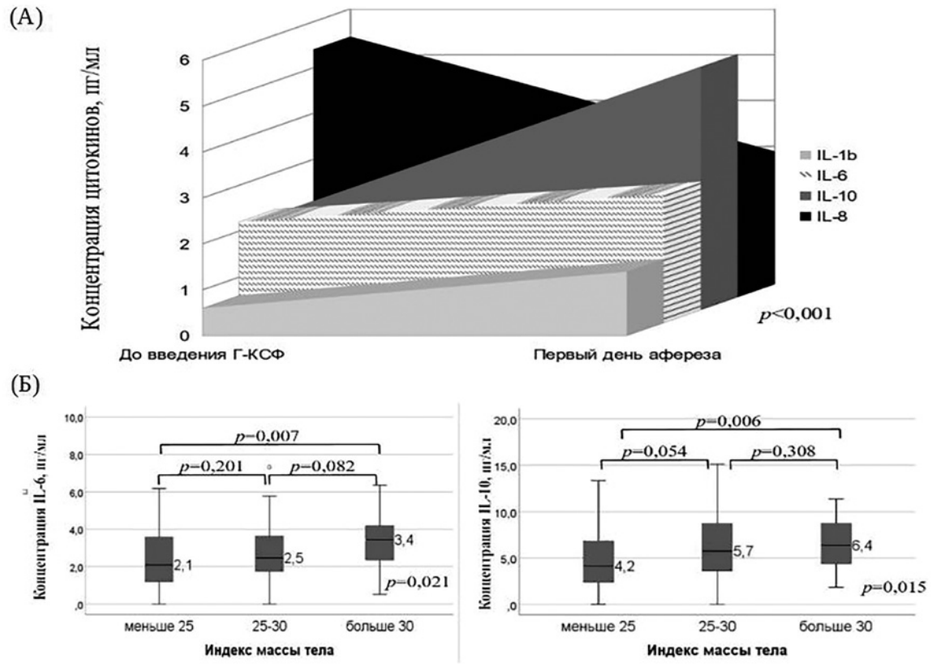


Рисунок 1. **(А) Динамика уровней IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 при введении Г-КСФ.**
(Б) Диаграмма распределения уровней IL-6, IL-10 у доноров с различным ИМТ после мобилизации ГСК.

J319 Анализ эффективности различных мобилизационных режимов (высокодозный циклофосфамид, высокодозный этопозид и противорецидивные курсы) у пациентов, проходивших лечение в гематологическом стационаре ГКБ № 52

Виталий Н. Якимец, Леонид О. Хорджасов, Евгения И. Желнова, Елена Н. Мисюрина, Елена А. Барях

ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Якимец Виталий Николаевич, адрес электронной почты: vitaly.yackimets@yandex.ru

Введение. Низкая эффективность мобилизации стволовых кроветворных клеток (СКК) является значимой проблемой при подготовке к аутологичной трансплантации костного мозга (ТГСК). Повторные попытки мобилизации увеличивают риск неудачи и общую стоимость терапии. Ограниченное количество CD34+ клеток делает проведение аутоТГСК невозможным, поэтому необходимы оптимальные мобилизационные режимы, особенно для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. Мы оценили эффективность различных мобилизационных режимов (высокодозный циклофосфамид, высокодозный этопозид и противорецидивные курсы) у пациентов, проходивших лечение в гематологическом стационаре ГКБ № 52.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое включены данные 215 пациентов (медиана возраста 58 лет; мужчины – 42,7%, женщины – 57,3%), проходивших сбор CD34+ клеток в ГКБ №52 в 2023-2024 годах. Диагностическое распределение пациентов: множественная миелома 63.7% (135 чел.), фолликулярная лимфома 5% (11 чел.), лимфома зоны мантии 4.6% (10 чел.), ДВВКЛ 8.7% (19 чел.), первичная лимфома ЦНС 1.3% (3 чел.), лимфома Ходжкина 9.7% (21 чел.), Т-клеточная лимфома 3% (7 чел.), здоровые доноры 3.2% (7 чел.), ОЛЛ 0.8 % (2 чел.). Эффективность сборов анализировалась с помощью U-критерия Манна-Уитни с коррекцией Бонферрони.

Результаты. Наиболее эффективными мобилизационными режимами были высокодозный этопозид (медиана CD34+ 8,55×10⁶/кг) и высокодозный циклофосфамид (медиана 8,25×10⁶/кг). Оба режима статистически значимо превосходили противорецидивные курсы (медиана 4,54×10⁶/кг). Диагноз существенно влиял на эффективность мобилизации: медианные значения CD34+ для множественной миеломы (8,6×10⁶/кг) были достоверно выше, чем у пациентов с ДВВКЛ (4,58×10⁶/кг) и лимфомой зоны мантии (3.72×10⁶/кг). Значимо различалась также эффективность в зависимости от статуса заболевания: пациенты в статусе ОЧХР имели существенно более высокие показатели CD34+ (медиана 9,45×10⁶/кг), чем пациенты с частичной ремиссией (7,28×10⁶/кг) или полной ремиссии (6,47×10⁶/кг), но стоит учесть, что, вероятно, данные результаты обусловлены предлеченностью пациентов (проведенное количество линий для достижения ПР, ЧР, ОХЧР).

Выводы. На основании проведенного ретроспективного анализа установлено, что высокодозный циклофосфамид и этопозид являются наиболее эффективными мобилизационными режимами для сбора CD34+-клеток. Использование данных схем существенно повышает шансы на успешное проведение аутоТГСК, особенно у пациентов с предшествующим интенсивным лечением или при неблагоприятных диагнозах. Для дальнейшего совершенствования подходов к мобилизации необходимо продолжение исследований с использованием других потенциально эффективных режимов (среднедозный цитарабин, плериксофор и мобилизация на стабильном кроветворении).

Ключевые слова: множественная миелома, мобилизация, этопозид.

O320 Трансфузиологическая тактика в сопроводительной терапии детей с онкогематологическими заболеваниями: опыт ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга

Вера Н. Дьяченко, Анна В. Мельник, Любовь В. Вялых, Лариса Г. Фечина

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Дьяченко Вера Николаевна, адрес электронной почты: DyachenkoVN@mis66.ru

Введение. Трансфузионная терапия у детей с онкогематологическими заболеваниями играет ключевую роль в сопроводительном лечении, направленном на коррекцию анемии, тромбоцитопении и коагулопатии, возникающих вследствие основного заболевания или химиотерапии. Внедрение в терапию онкогематологических заболеваний новых протоколов лечения, увеличение пациентов с аллогенными трансплантациями гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) влияет и на трансфузионную поддержку реципиентов, ставит перед трансфузиологами новые задачи для поиска передовых технологий с целью повышения мер безопасности и индивидуального подхода для минимизации гемотрансфузионных рисков и поддержания качества жизни пациентов.

Материалы и методы. За 5 лет, с 2020 по 2024 год, в Центре детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «ОДКБ» было пролечено 12 906 детей, проведено 203 трансплантации ГСК, из них 167 алло-ТГСК. Первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями среди детей и подростков в Свердловской области за 2020-2024 годы составила 694 пациента, распределение по возрастной структуре: от 0 до 1 года – 6%, от 1 года до 14 лет – 78%, от 15 до 17 лет – 16% от общего числа заболевших. В структуре первичной заболеваемости по онкогематологии наиболее распространены: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 57%, лимфома Ходжкина – 15%, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 8%. На протяжении последних лет в нашем центре наблюдается увеличение количества трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток и рост удельного веса алло-ТГСК в частности.

При оказании трансфузионной поддержки у детей с онкогематологическими заболеваниями мы обеспечиваем:

Индивидуальный подход: учитываются возраст, вес, клиническое состояние, степень цитопении, наличие кровотечений или инфекций, скорость инфузии и инактивации донорских клеток (облучение, отмывание, патогенредукция).

Безопасность трансфузий: 100% лейкоредукция, патогенинактивация концентрата тромбоцитов, облучение компонентов крови (предотвращение реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов по системе ABO, Rh, Kell с контролем в непрямом антиглобулиновом тесте (НАГТ).

Строгие критерии для коррекции цитопений:

Коррекция анемии – эритроцитная взвесь.

Показания: Hb < 70-80 г/л (при хронической анемии), < 100 г/л (при острой кровопотере или тяжелой гипоксии).

Доза: 10-15 мл/кг (у детей), медленная инфузия под контролем витальных функций. Коррекция тромбоцитопении – концентрат тромбоцитов (аферезным методом на растворе)

Профилактически: при уровне тромбоцитов < 10-20 × 10^9/л.

При кровотечении или инвазивных процедурах: < 50 × 10^9/л.

Доза: 10-15 мл/кг (1 доза/10 кг повышает уровень на ~30–50 × 10^9/л).

Коррекция коагулопатии – свежезамороженная плазма (СЗП)

При ДВС-синдроме, гипофибриногенемии (< 1,5 г/л), удлинении МНО > 1,5–2,0.

Доза: 10-15 мл/кг.

Криопреципитат: при гипофибриногенемии (< 1,0 г/л).

Результаты. На протяжении пяти лет потребность центра во всех компонентах крови возрастала: потребление эритроцитов увеличилось на 63%, СЗП – в три раза, криопреципитата – на 40%, трансфузии концентрата тромбоцитов – на 30%.

В процессе работы выявлена основная сложность: при сопроводительной трансфузионной терапии сталкиваемся с недостаточным приростом тромбоцитов после трансфузии тромбоцитов. Идентифицировать причину рефрактерности к тромбоконцентрату пока не удается. Возможные причины рефрактерности:

1. Иммунные механизмы (наиболее частая причина):

- Аллоиммунизация к антигенам тромбоцитов (Human Leukocyte Antigens (HLA-I), реже Human Platelet Antigens (HPA).
- Аутоантитела при аутоиммунной тромбоцитопении.
- Лекарственно-индуцированные антитела, в том числе на фоне химиотерапии.

2. Неиммунные механизмы:

- Кровотечение, ДВС-синдром, спленомегалия (секвестрация тромбоцитов).
- Лихорадка, инфекция, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ).
- Ряд лекарственных препаратов.

Выводы. Требуется внедрение инновационных подходов для коррекции тромбоцитопении – HLA, HPA-подобранные тромбоциты – при рефрактерности к стандартным трансфузиям концентрата тромбоцитов.

Ключевые слова: трансфузиология, рефрактерность.

O321 Трансфузиологические аспекты заготовки гемопоэтических стволовых клеток у доноров

Елена В. Глаз, Наталья М. Ковшик, Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Анатолий Л. Усс

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Глаз Елена Викторовна, адрес электронной почты: zumgluckja@gmail.com

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является эффективным методом лечения широкого спектра онкогематологических и иммунологических заболеваний. Успех трансплантации во многом зависит от качества и количества заготовленных ГСК. Заготовка ГСК от доноров сопряжена с определенными рисками и осложнениями, связанными с процедурой стимуляции и сбора клеток, а также с потенциальным воздействием на гемопоэтическую систему донора.

Материалы и методы. Анализ результатов забора ГСК, проведенных на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. Основным источником ГСК явилась периферическая кровь, альтернативным источником ГСК был костный мозг. Стимуляция доноров проводилась на базе центра с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (Г-ГСФ – Филграстим) и Плериксафора, в случае недостаточного ответа на Г-КСФ. Во время афереза в качестве антикоагулянта использовался цитрат натрия. Медицинское обследование доноров ГСК и забор клеток проводились на базе центра. Рассмотрены основные проблемы, связанные с мобилизацией Г-КСФ и процедурой забора.

Результаты. С 2014 года выполнена 41 трансплантация ГСК от неродственного донора из Национального реестра доноров Республики Беларусь и 103 трансплантации от родственных доноров. В группе неродственных доноров у 4 был проведен забор костного мозга, у 37 забор ГСК из периферической крови. Ни у одного из 37 неродственных доноров не были отмечены осложнения, связанные с процедурой афереза. При этом у всех зафиксированы боли в костях или спине во время мобилизации на 4-5 день, которые купировались приемом ненаркотических анальгетиков. У 20 доноров отмечалось поднятие температуры тела до 37,5 °С. Тромбоэмболических и инфекционных осложнений, тромбоцитопений и анемий не было выявлено. Среди 4 доноров костного мозга тромбоэмболических и инфекционных осложнений

не отмечалось, при этом у 1 донора была сильная головная боль, связанная с применением общего наркоза.

Из 57 родственных доноров ГСК, которым проводилась мобилизация с применением Г-КСФ, в 50 случаях отмечались боли в костях или спине во время мобилизации на 4-5 день, в 43 случаях отмечалось поднятие температуры до субфебрильных цифр. Во время процедуры афереза осложнений не было. Тромбоэмболические и инфекционные осложнения, тромбоцитопении и анемии после афереза отсутствовали. Из 46 родственных доноров костного мозга у 1 донора был отмечен гиповолемический шок после забора. Тромбоэмболические и инфекционные осложнения не выявлены.

Выводы. Тщательная оценка состояния донора, мониторинг гематологических показателей, а также профилактическое лечение анемий необходимы для минимизации рисков и осложнений, связанных с мобилизацией и аферезом. Также необходимо оценка иммунологических аспектов заготовки ГСК (степень совместимости по HLA-системе, наличие анти-HLA антител, антиэритроцитарных антител, инфекционных агентов) и электролитных нарушений с целью снижения риска развития осложнения у донора и реципиента.

Ключевые слова: донор, мобилизация, аферез, осложнения.

J322 Частота встречаемости аллеля HLA-B*73:01 у жителей города Санкт-Петербурга

Елена Б. Хромова, Екатерина В. Побединская, Вероника Р. Шевелина, Ксения В. Стаканова, Виктория А. Юдина

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Хромова Елена Борисовна, адрес электронной почты: hromova@niigt.ru

Введение. Согласно данным литературы, аллель HLA-B*73:01 считается дивергентным аллелем, который отличается от других аллелей HLA-B нуклеотидными заменами в позиции 44-77. Они включают множественные замены в домене альфа-3 и дупликацию-делецию в трансмембранной области, что увеличивает длину HLA-B*73:01 по сравнению с другими тяжелыми цепями HLA-B. Некоторые исследователи считают, что современные люди приобрели аллель HLA-B*73 в Западной Азии в результате смешения с архаичными людьми, известными как денисовцы, которые, вероятно, были родственной группой неандертальцев. Это подтверждается увеличением частоты встречаемости этого аллеля в западноазиатских популяциях в среднем до 0,5%, в то время как в европейских не превышает 0,2%. В исследовании проведена оценка частоты встречаемости аллеля HLA-B*73:01 и его вероятное сцепление с другими HLA-генами среди жителей города Санкт-Петербурга, вступивших в Федеральный регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ФРДКМ).

Материалы и методы. Выполнено генетическое типирование методом NGS 3009 жителей города Санкт-Петербурга, вступивших в ФРДКМ в 2023-2024 годах, по локусам: A, B, C, DRB1, DQB1 в высоком разрешении. В качестве материала для исследования использовали венозную кровь с ЭДТА. Выделение ДНК из представленных образцов проводили с использованием реагентов Protrans Agatha DNA Box (Protrans, Германия). Анализ данных выполнен с помощью алгоритма максимизации математического ожидания в программном обеспечении Arlequin v. 3.5.2.2.

Результаты. Согласно полученным данным, в исследуемой группе жителей города Санкт-Петербурга вариант аллеля B*73:01 обнаружен у 7 доноров из 3009 (gf – 0,1164%). Во всех случаях установлено неравновесное сцепление (p <0,05) с аллелем C*15:05, который также считается денисовским. У 5 доноров установлено сцепление гаплотипа B*73:01~C*15:05 с аллелями II класса DRB1*04:05 и DQB1*02:02, формирующее классический (анцестральный) гаплотип B*73:01~C*15:05~DRB1*04:05~DQB1*02:02 (Hf=0.08%). У двух человек, имеющих гаплотип B*73:01~C*15:05, аллели II класса были представлены другими вариантами. При анализе частоты встречаемости пятилокусных гаплотипов у 3 человек обнаружен гаплотип A*02:01~B*73:01~C*15:05~DRB1*04:05~DQB1*02:02 (Hf=0.05%) и у 2 человек – гаплотип A*11:01~B*73:01~C*15:05~DRB1*04:05~DQB1*02:02 (Hf=0.03%).

Выводы. Частота встречаемости аллеля HLA-B*73:01(gf) у доноров ФРДКМ, проживающих в Санкт-Петербурге, составляет 0,12%, что соответствует средней частоте в европейских популяциях и, как правило, наблюдается в составе анцестрального гаплотипа B*73:01~C*15:05~DRB1*04:05~DQB1*02:02.

Ключевые слова: HLA, NGS, HLA-B*73:01, денисовцы.

P323 HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток популяций славян Восточно-Европейской равнины

Екатерина Г. Хамаганова, Елена П. Кузьминова, Евгений А. Леонов, Станислав П. Хижинский, Юлия В. Васильева, Дарья Е. Казикова, Татьяна В. Гапонова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Хамаганова Екатерина Георгиевна, адрес электронной почты: ekhamag@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток – широко применяемая терапия пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями системы крови. Подбор HLA-совместимого неродственного донора затрудняет чрезвычайный полиморфизм HLA-генов. На частоты HLA-аллелей в популяции значительно влияет ее географическое положение. Восточно-Европейская равнина, простирающаяся от побережья Балтийского моря (условной западной границей служит река Висла) до Уральских гор, от Баренцева и Белого морей – до Черного, Азовского и Каспийского, характеризуется отсутствием значительных географических факторов, в прошлом препятствующих миграциям. Цель работы – изучить HLA-генетические дистанции (Г.Д.) между донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) славянских популяций Восточно-Европейской равнины, а также некоторыми другими славянскими и евразийскими популяциями.

Материалы и методы. Для вычисления Г.Д. были привлечены 1968 доноров ГСК Федерального Регистра России, самоопределившиеся как русские, рекрутированные во всех областях Центрального федерального округа (ЦФО) России, за исключением Москвы и Московской области, и HLA-типированные в отделении тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с помощью метода секвенирования следующего поколения (NGS), а также данные по частотам групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 у доноров ГСК некоторых российских и зарубежных популяций из открытых источников: русские Вологды, русские Ростова-на-Дону, белорусы, украинцы ЦФО, украинцы Казахстана, татары, башкиры, буряты, осетины, чеченцы, поляки, чехи, сербы, македонцы, румыны, турки, немцы, финны, саамы. Г.Д. определяли по методу Нея при помощи компьютерной программы Phylip (версия 3.69). Чем меньше Г.Д., тем больше генетическое родство изучаемых популяций.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали значительную HLA-генетическую близость популяций русских центральных областей России, белорусов, поляков, а также южных русских (Г.Д. от 0,065 до 0,083). Северные русские, представленные донорами ГСК из Вологды, отличались от этих популяций более значительно (Г.Д. от 0,290 до 0,453). Южные славяне – сербы и македонцы – отделялись от других славянских популяций, включенных в исследование, наиболее значительно (Г.Д. от 0,370 до 0,836). Из популяций, включенных в исследование, наиболее удаленными от других являлись буряты – Г.Д. от 1,971 (с татарами) до 3,789 (с саамами), и саамы – Г.Д. от 1,584 (с финнами) до 4,633 (с чеченцами).

Выводы. Славянские популяции Восточно-Европейской равнины характеризуется как относительной HLA-генетической однородностью, так и региональными особенностями. При планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных доноров ГСК в регистры следует учитывать, что северные русские – HLA-генетически более удалены от других популяций славян Восточно-Европейской равнины, а Г.Д., разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют, что говорит о необходимости включения в регистры доноров ГСК представителей разных этносов и популяций с учетом регионального разнообразия.

Ключевые слова: HLA-гены, доноры, генетические дистанции.

P324 Роль генетического профиля донора в прогнозировании нежелательных реакций на метотрексат у реципиентов после алло-ТГСК

Татьяна Н. Герт, Виталий Е. Солдатенков, Артем В. Разумный, Дмитрий В. Моторин, Екатерина В. Мотыко, Анна Н. Кириенко, Дарья В. Кустова, Полина В. Широких, Ирина В. Леппянен, Ирина С. Мартынкевич

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Герт Татьяна Николаевна, адрес электронной почты: tynisa@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сопровождается риском развития осложнений, связанных с генетическими факторами риска донора и реципиента. Особое значение имеют полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла, которые могут влиять на повышение рисков и эффективность терапии, включая применение метотрексата. Цель исследования: оценить влияние донорских и реципиентных генетических профилей на развитие нежелательных реакций при терапии препаратом «Метотрексат» после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Геномную ДНК пациента до и после алло-ТГСК выделяли из 10 мл венозной крови, экстракция осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции. Молекулярно-генетическое исследование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с инструкцией производителя («РеалБест-Генетика Гемостаз (12)» АО «Вектор-Бест») на приборе CFX96. Оценивались корреляции между генетическими профилями и клиническими исходами, включая развитие нежелательных реакций при терапии метотрексатом.

Результаты. Выполнено исследование полиморфизма системы гемостаза до и после алло-ТГСК пациентки Я.И.Б., жен., 1983 г. р., с диагнозом В-ОЛЛ. Успешная алло-ТГСК проведена в апреле 2024 года, на момент исследования подтвержденный 100% донорский химеризм.

Генетический профиль пациентки

До трансплантации:
Норма: FII (G20210A), FV (G1691A), FVII (G10976A), ITGB3 (T1565C), MTHFR (C677T), MTR (A2756G);
Гетерозигота: FGB (G455A), FXIII (G103T), ITGA2 (C807T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G);
Мутация: PAI-1 (4G -675 5G).

После трансплантации (изменения):
PAI-1 (4G -675 5G) → гетерозигота;
FXIII (G103T) и ITGA2 (C807T) → норма;
MTRR (A66G) → норма;
MTHFR (C677T) → гетерозигота (приобретенный донорский полиморфизм).

До трансплантации (октябрь 2023 года) пациентка получала метотрексат в высоких дозах (1600 мг внутривенно и 60 мг интратекально), что вызвало развитие нежелательных реакций: токсической энцефалопатии, дизартрии, вестибуло-атактического синдрома и периферической полинейропатии 1 степени. После трансплантации (август 2024 года) повторное введение препарата в дозах, сниженных на два порядка, вызвало аналогичные нежелательные реакции, в сочетании с развитием тяжелых системных осложнений – гематологической токсичности 4 степени и мукозита 2 степени.

Метотрексат является мощным ингибитором метаболизма фолиевой кислоты. Усиление токсичности на фоне сниженных доз после трансплантации может быть связано с приобретением донорского полиморфизма MTHFR (C677T) в дополнение к исходным генетическим особенностям пациентки – гетерозиготным вариантам MTHFR (A1298C) и MTRR (A66G). Приобретенный донорский вариант MTHFR (C677T), вероятно, усугубил дисфункцию фолатного цикла, что может объяснять реакцию на низкие дозы метотрексата.

Выводы. Выявлена ассоциация между наличием полиморфизмов в генах фолатного цикла у доноров и повышенным риском развития нежелательных реакций при применении метотрексата у реципиентов. Приобретение донорского MTHFR (C677T) на фоне исходных полиморфизмов – ключевой фактор повышенного риска. Своевременное генетическое тестирование и комбинация генетических профилей донора и реципиента может служить инструментом для персонализации терапии после аллоТГСК, позволяя прогнозировать индивидуальную чувствительность к терапии и снижая риск осложнений. Интеграция генетических данных в клиническую практику способствует улучшению исходов трансплантации.

Ключевые слова: метотрексат, алло-ТГСК, гемостаз.

P325 Трансфузионные реакции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: предикторы и профилактика

Афзалбек А. Омонов

Республиканский специализированный гематологический, научно-практический медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактные данные: Омонов Афзалбек Акмалович, адрес электронной почты: afzal.omonov.98@mail.ru

Введение. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) часто требуют массивных трансфузий компонентов крови, что повышает риск реакций (от 10% до 25%). Наиболее опасны аллергические, гемолитические и трансфузионно-ассоциированные поражения легких (TRALI). Цель исследования – выявление предикторов реакций и оценка эффективности профилактических мер.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 620 трансфузий (эритроциты, тромбоконцентрат) у 150 пациентов (2020-2023 годы):

Группы: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, n=70), неходжкинская лимфома (НХЛ, n=50), миелодиспластический синдром (МДС, n=30).

Критерии оценки: тип и частота реакций, связь с диагнозом, предтрансфузионной терапией (антигистаминные, глюкокортикоиды), уровнем HLA-антител.

Методы: иммуноферментный анализ (HLA-антитела), статистический анализ (SPSS 26.0).

Высокий уровень HLA-антител класса I (>80% позитивность) у пациентов с TRALI (p<0,01).

Предшествующая аллогенная трансплантация (ОШ=3,2; 95% ДИ:1,8–5,1).

Использование эритроцитарной массы сроком хранения >25 дней (ОШ=2,1; p<0,05).

Профилактика: Премедикация глюкокортикоидами снижала риск аллергических реакций на 40% (p<0,01).

Лейкофильтрация эритроцитов уменьшила частоту лихорадки с 22% до 8% (p<0,05).

Результаты.
Частота реакций: 18% (112/620):
Аллергические – 65% (75 случая).
Лихорадка негемолитического типа – 22% (27).
TRALI – 0% (0).
Гемолиз – 5% (7).

Выводы. Основные предикторы трансфузионных реакций: HLA-сенсибилизация, длительное хранение компонентов и наличие трансплантации в анамнезе.

Эффективные меры профилактики:
- Обязательная премедикация у пациентов с ОМЛ и МДС.
- Использование лейкоредуцированных компонентов.
- Скрининг доноров на HLA-антитела для групп риска.

Ключевые слова: трансфузионные реакции, онкогематология, предикторы.

J326 Современное состояние трансфузиологии в Узбекистане: донорство крови, компонентная терапия и применение у гематологических больных

Афзалбек А. Омонов, Мухайёхон М. Обидова

НИИ гематологии и трансфузиологии, Ташкент, Узбекистан

Контактные данные: Омонов Афзалбек Акмалович, адрес электронной почты: afzal.omonov.98@mail.ru

Введение. Трансфузиология в Узбекистане играет ключевую роль в лечении гематологических пациентов, однако развитие системы донорства и внедрение современных протоколов остаются приоритетными задачами. Несмотря на усилия государства, сохраняется дефицит регулярных доноров, неравномерное распределение ресурсов между регионами и необходимость улучшения качества скрининга крови.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 15 региональных центров крови (2020-2023 годы), опрос 500 доноров и анкетирование 120 гематоло-

гов. Использованы статистические методы (SPSS 26.0), оценка эффективности программ МЗ РУз по популяризации донорства и аудит применения компонентов крови (эритроциты, тромбоконцентрат, плазма) у 850 пациентов с анемиями, лейкозами и коагулопатиями.

Результаты. Донорство: за три года число добровольных доноров выросло на 25%, но только 40% из них сдают кровь регулярно. Внедрение мобильных пунктов увеличило охват сельских регионов на 30%. Компонентная терапия: 92% центров крови освоили технологию сепарации. Потребность в эритроцитах удовлетворена на 78%, в тромбоконцентрате – на 65%, с выраженным дефицитом в отдаленных областях. Клинические результаты: своевременная трансфузия снизила смертность пациентов с апластической анемией на 22%, а геморрагические осложнения при лейкозах – на 18%.

Выводы. Для устойчивого развития трансфузиологии в Узбекистане необходимо: расширить программы мотивации доноров (социальные льготы, цифровые платформы для записи); унифицировать стандарты подготовки компонентов крови; внедрить телемедицинские консультации для оптимизации распределения ресурсов. Междисциплинарное взаимодействие и международное сотрудничество (например, с ISBT) ускорят интеграцию мировых практик.

Ключевые слова: трансфузиология, донорство крови, Узбекистан.

О327 Опыт организации работы в Федеральном регистре доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Татьяна С. Константинова[1], Александр В. Виноградов[2], Юлия В. Свешникова[3], Инна В. Анисимова[4], Юлия С. Китаева[5], Игорь М. Трофимов[6]

[1-6.] ГАУЗ СО «СОКБ №1», Екатеринбург, Российская Федерация; [1. 2. 5.] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Контактные данные: Виноградов Александр Владимирович, адрес электронной почты: vinogradov-av@ya.ru

Введение. Трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ) выполняются на базе гематологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) с 1997 года. Всего начиная с 2002 года выполнены 243 аллогенные ТКМ, из них родственные совместимые – 127, гаплоидентичные – 90, неродственные совместимые – 26. Последние приобретают особое значение для повышения эффективности лечения взрослых больных онкогематологического профиля, не имеющих родственных доноров. При этом если в европейском регистре неродственные ТКМ по итогам 2022 года составили 51,9%, то в ФГБУЗ «НМИЦ гематологии» – 32,9%, а в Свердловском областном гематологическом центре – лишь 11,2%. Это отражает фактические возможности центров ТКМ при подборе трансплантатов от неродственных доноров для пациентов из групп неблагоприятного и промежуточного прогноза и корреспондирует со сложностью организации работы с Федеральным регистром доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (Федеральный регистр) в медицинских организациях регионального уровня. Цель работы: проанализировать опыт организации работы в Федеральном регистре в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Материалы и методы. Проанализированы законы Российской Федерации, нормативные правовые акты Министерства здравоохранения Свердловской области, приказы ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», регламентирующие проведение неродственной ТКМ и их практическое внедрение в якорной медицинской организации региона по профилю «онкогематология».

Результаты. Федеральным законом от 01.05.2022 № 129-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в статью 47 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ внесены дополнения, предусматривающие ведение Федерального регистра. В соответствии с этим в рамках реализации программ высокотехнологичной медицинской помощи, установленных приказом Министерства здравоохранения Свердловской области от 02.01.2022 № 2-п «Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями», издан приказ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» от 15.09.2023 № 207-п «О подключении ГАУЗ СО «СОКБ № 1» к информационной системе Федерального регистра». Отделом информационных технологий были обеспечены рабочие места с защищенным доступом к Федеральному регистру, в том числе в центре ТКМ отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга стационара, лаборатории HLA-типирования, в центре рекрутинга неродственного донора, гематологическом отделении консультативно-диагностической поликлиники и т. д.

В процессе реализации приказа проведена декомпозиция работ по проведению неродственной аллогенной трансплантации и определены функциональные роли структурных подразделений и конкретных сотрудников медицинской организации, участвующих в их реализации на том или ином этапе (Таблица 1). Представленные в таблице данные свидетельствуют о значительной сложности работ, так как на некоторых этапах в реализации мероприятий одновременно участвуют до 12 структурных подразделений учреждения. В связи с этим с координирующей целью в структуре медицинской организации был создан отдел сопровождения и мониторинга гематологической службы Свердловской области.

Выводы. Таким образом, в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» как якорной медицинской организации региона по профилю «гематология» были реализованы организационные технологии проведения неродственной ТКМ в новых условиях нормативно-правового регулирования, включая работу с Федеральным регистром доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с нормами Федерального закона от 01.05.2022 № 129-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Ключевые слова: трансплантация, Федеральный регистр, регулирование.

Р328 Особенности выполнения экстракорпорального фотофереза на новой технологической платформе у 15 детей после аллогенной ТГСК: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024-2025 годах

Мария Д. Малова, Нара Г. Степанян, Рамиль Р. Фатхуллин, Дарья С. Смирнова, Теймур Зейнал оглы Алиев, Ирина О. Костарева, Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Вероника С. Ермакова, Татьяна И. Потемкина, Ирина Ю. Трушкова, Юрий В. Лозован, Елена Б. Мачнева, Владимир В. Жогов, Ольга И. Илларионова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Малова Мария Дмитриевна, адрес электронной почты: maria_malova@bk.ru

Введение. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является эффективным методом терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у детей и взрослых. Применение ЭКФ позволяет добиться выраженного иммуномодулирующего эффекта. В настоящее время в РФ актуальным является внедрение новых технологических платформ ЭКФ. Целью работы является представить опыт проведения ЭКФ на новой технологической платформе «ЛюмиЛайт» у детей в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Всего в 2024-2025 годах терапию РТПХ на платформе «ЛюмиЛайт» в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина получили 15 детей. Для выполнения ЭКФ применялся клеточный сепаратор «Спектра Оптиа», для проведения сеансов облучения – аппарат «ЛюмиЛайт». В качестве сенсибилизирующего агента использовался 8-метоксипсорален (8-МОП). Сбор лимфоцитов (CD3+) осуществлялся с использованием автоматизированной программы сбора мононуклеаров (МНК), обрабатывая 1-3 объема циркулирующей крови пациента во время каждой процедуры. Все полученные фракции лимфоцитов были облучены с помощью устройства «ЛюмиЛайт» в соответствии с инструкциями производителя. Устройство полностью автоматизировано: происходит автоматический расчет объема 8-МОП, который необходимо добавить для достижения концентрации 340 нг/мл, расчет количества 0,9% раствора хлорида натрия исходя из веса пациента и объема продукта, степени гематокрита, расчет общего количества энергии облучения.

Результаты. У 13 детей показанием к ЭКФ явилось течение хронической стероидрезистентной РТПХ, а у 2-х – острой. Медианный показатель числа сеансов составил – 19 (10-70). Серьезных побочных явлений на процедуре сбора продукта и после трансфузии не отмечено. Клиническая эффективность: у 10 пациентов ответ расценивался как хороший, у 3 – как частичный. Два пациента были переведены на другую терапию.

Выводы. ЭКФ на новой технологической платформе «ЛюмиЛайт» является эффективным и безопасным методом терапии РТПХ у детей. Его применение может существенно улучшить исходы лечения и качество жизни после аллогенной ТГСК. Технологически применение платформы отличается легкостью в освоении.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, дети.

J329 Опыт создания образовательных программ медицинских мультидисциплинарных команд для выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Алина А. Витрищак, Максим А. Кучер, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Витрищак Алина Александровна, адрес электронной почты: coordinatorbmt@mail.ru

Введение. В связи с расширением показаний и, как следствие, возрастающей потребностью в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в Российской Федерации в 2025 году отмечается увеличение количества трансплантационных центров до 38. В данных реалиях особую значимость приобретает вопрос подготовки высококвалифицированных специалистов, включая смешанные медицинские специальности. В тоже время в ряде исследований обсуждаются недостатки существующих образовательных программ в системе профессиональной подготовки специалистов, задействованных при реализации метода ТГСК. Современные вызовы в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) требуют слаженного взаимодействия специалистов различного профиля, что обуславливает необходимость формирования мультидисциплинарных команд. В связи с этим ключевой приоритет образовательных организаций заключается в создании эффективных условий для подготовки таких команд, обеспечивающих высокий уровень профессиональной кооперации и качество медицинской помощи.

Материалы и методы. На основании анализа современных технологических этапов ТГСК и спектра наиболее частых посттрансплантационных осложнений обоснована необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода при курации пациентов. Оптимальный состав такой команды должен включать гематолога, онколога, трансфузиолога, специалиста клинической лабораторной диагностики, анестезиолога-реаниматолога, врача физической реабилитационной медицины, психолога и квалифицированный средний медицинский персонал. Коллективом кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. Б.В. Афанасьева (кафедра ГТТ) разработана модель подготовки мультидисциплинарных команд, в которой предлагается инновационный подход к усовершенствованию образовательных программ и клинической практики в области трансплантологии.

Результаты. В рамках отработки модели, включающей в себя программы повышения квалификации в формате индивидуальных стажировок, подготовлены мультидисциплинарные команды специалистов, среди которых гематолог, детский онколог, детский онколог-гематолог, трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, врач клинической лабораторной диагностики, лаборант и медицинская сестра для подразделений ТГСК целого ряда медицинских организаций России и стран СНГ: ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург (2022); ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск (2023); ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск (2023); ГБУ «Ростовская областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону (2024); Центр детской онкологии, гематологии и хирургии, Уфа (2024). Также обучены команды специалистов для ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан (2024); Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан (2024).

Выводы. Независимая оценка практической работы специалистов мультидисциплинарной команды, прошедших обучение на кафедре ГТТ ПСПбГМУ, подтвердила высокий уровень теоретических знаний и практических умений в области ТГСК. Предлагаемая модель образовательных программ требует дальнейшего усовершенствования с учетом динамического развития метода ТГСК и может стать основой для разработки новых стандартов профессиональной подготовки специалистов данного профиля.

Ключевые слова: мультидисциплинарная команда, трансплантация, обучение.

P330 Применение электронного дневника самочувствия пациента «ЭД-Сам» для мониторинга состояния онкогематологических больных при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Татьяна П. Никитина[1], Владимир Я. Мельниченко[2], Денис А. Федоренко[3], Владислав О. Саржевский[4], Анна Е. Банникова[5], Владимир С. Богатырев[6], Айсель А. Мамедова[7], Никита Е. Мочкин[8], Анастасия К. Панченко[9], Анатолий А. Рукавицын[10], Анастасия А. Самойлова[11], Никита С. Шорохов[12], Наталья М. Порфирьева[13], Татьяна И. Ионова[14]

[1. 14.] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[2-12.] ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [13.] Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Никитина Татьяна Павловна, адрес электронной почты: tnikitina_74@mail.ru

Введение. При проведении ауто-ТГСК большое значение имеет контроль состояния больного после выписки для мониторинга побочных эффектов, определения объема сопроводительной терапии и оценки степени восстановления пациента. Цель данной работы – изучение динамики качества жизни и симптомов у онкогематологических больных после ауто-ТГСК с помощью электронной системы «ЭД-Сам».

Материалы и методы. Анализ данных проведен в группе онкогематологических больных, которым проведена ауто-ТГСК в отделении гематологии и химиотерапии с блоком ТКМ и ГСК в период с марта 2023 по ноябрь 2024 года. Пациенты заполняли опросники на основе «ЭД-Сам» перед ауто-ТГСК и при выписке, а также дистанционно в разные сроки после выписки. «ЭД-Сам» представляет собой защищенное вэб-приложение на основе стандартизированных опросников HM-PRO и HADS. HM-PRO позволяет оценить физическое функционирование (ФФ), социальное функционирование (СФ), эмоциональное функционирование (ЭФ) и проблемы, связанные с изменением режима приема пищи и питья (РПП), а также определить выраженность 18 симптомов. Опросник HADS разработан для оценки уровня тревоги и депрессии. Данные, полученные при использовании «ЭД-Сам», применяли для анализа динамики показателей по HM-PRO и HADS и выявления их значимых изменений в разные сроки после выписки.

Результаты. Анализировали данные 119 пациентов (средний возраст – 43 года; мужчины/женщины – 55/64), из которых больных ЛХ – 48%, ММ – 31%, НХЛ – 21%. До ауто-ТГСК 56% пациентов имели значительное нарушение ЭФ, 42% – ФФ, 40% – РПП и 20% – СФ. У 40% пациентов симптомы оказывали значительное влияние на их состояние. Чаще всего пациенты указывали на выраженную усталость (69%), недостаточный уровень энергии (65%) и выпадение волос (43%). У 14% и 10% пациентов был пограничный/повышенный уровни тревоги и депрессии. После выписки 38% пациентов заполняли «ЭД-Сам» дистанционно (максимальная длительность мониторинга – 22 мес.). Большинство из них имели улучшение (или отсутствие значимого ухудшения) качества жизни (71%) и значимое снижение (или отсутствие) влияния симптомов на состояние (84%) на последнем сроке наблюдения по сравнению с показателями при выписке. Также было отмечено снижение уровня тревоги (85%) и депрессии (76%) или их отсутствие как при выписке, так и на последнем сроке наблюдения. В конце периода наблюдения почти у трети пациентов (29%) выявлена значимая отрицательная динамика качества жизни, у 16% – значимое увеличение влияния симптомов. У 16% и 24% происходило нарастание тревоги и депрессии, соответственно. Также у части пациентов фиксировали ухудшение тех или иных показателей в ходе мониторинга: у 38% – по общему показателю качества жизни, у 18% – по влиянию симптомов на состояние; у 18% и 27% – нарастание тревоги и депрессии. Дополнительно был проведен опрос 7 врачей отделения в отношении информативности и полезности применения «ЭД-Сам» в повседневной клинической практике. Лечащие врачи использовали данные «ЭД-Сам» и осуществляли на их основании взаимодействие с пациентами. В ряде случаев пациенты были приглашены на внеочередной визит, некоторым проведена корректировка сопроводительной терапии или назначена консультация смежных специалистов.

Выводы. Применение «ЭД-Сам» у онкогематологических больных, которым проводится ауто-ТГСК, может быть полезно для своевременного взаимодействия с пациентом и может способствовать реализации пациент-ориентированной помощи.

Ключевые слова: ауто-ТГСК, качество жизни, мониторинг.

O331 Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с апластической анемией в Республике Беларусь: опыт одного центра

Оксана М. Морозова, Наталья Ф. Миланович, Юрий С. Стронгин, Анатолий Л. Усс, Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Елена В. Дзюба

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

Контактные данные: Морозова Оксана Михайловна, адрес электронной почты: o_morozova2305@mail.ru

Введение. Показанием для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при апластической анемии (АА) является тяжелая и сверх тяжелая форма АА с наличием клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) или без него при отсутствии противопоказаний для выполнения аллогенной ТГСК как в первой линии терапии, так и в качестве альтернативного метода терапии при отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты алло-ТГСК, выполненные в отделении трансплантации костного мозга МНПЦ Х, Т и Г с 2015 по 2024 год включительно. В течение исследуемого периода была выполнена 21 алло-ТГСК у пациентов с АА: 7 от родственного полностью совместимого донора и 14 – от неродственного донора (12 от полностью HLA-совместимого 10/10 донора и 2 от частично совместимого 9/10 донора). В качестве источника ГСК при родственной трансплантации в 6 из 7-ми случаев был использован костный мозг (КМ), а при неродственной ТГСК – ГСК из периферической крови во всех 14 случаях. При использовании КМ в качестве источника ГСК количество CD34+ составило от 0,53 до 2,29x10^6/л., при использовании ГСК из периферической крови количество CD34+ составило от 6,58 до 19,94x10^6/л. В качестве протокола кондиционирования был использован протокол EndFluATG (циклофосфамид, флударабин, антитимоцитарный глобулин). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) осуществлялась только циклоспорином (CSA) в группе родственной ТГСК и циклоспорин+микофнолата мофетил (CSA+MMF) в группе ТГСК от неродственного донора. Клон ПНГ (от 0,1% до 56%) до трансплантации был выявлен у 4-х пациентов из 21.

Результаты. Первичное приживление трансплантата и отстройка кроветворения наблюдались у всех 21 пациента. Из 21 пациента умерли 5 (23,8%), 2 из них в сроки до 100 дней от инфекционных осложнений (инфекция кровотока, системный аспергиллез), 1 – причина не связана с ТГСК (травма), еще двое пациентов погибли от инфекции в срок после 100 дней после ТГСК (ковид-инфекция, системный аспергиллез). Из 16 пациентов отторжение трансплантата с восстановлением собственного кроветворения наблюдалось у 2-х пациентов (12,5%), у них же появился клон ПНГ после ТГСК (до ТГСК не был выявлен), у 1 пациента наблюдается смешанный «химеризм». Из 4-х пациентов с клоном ПНГ до ТГСК, клон сохранился после ТГСК только у 1 пациента (до ТГСК – 56%, после – 0,1%). У 2-х пациентов развилась острая и хроническая РТПХ (в обоих случаях частично несовместимый донор 9/10), которая была купирована использованием руксолитиниба, трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток.

Выводы. Алло-ТГСК при тяжелой и сверхтяжелой АА является высокоэффективным методом терапии. Наличие совместимого сиблинга не обязательно, т. к. в качестве донора может быть выбран как родственный совместимый, так и неродственный полностью или частично совместимый донор. Наличие клона ПНГ не является противопоказанием для алло-ТГСК независимо от его выраженности.

Ключевые слова: алло-ТГСК, апластическая анемия.

P332 Выживаемость взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь

Татьяна М. Талако, Оксана В. Нечай, Оксана М. Морозова, Елена В. Дзюба, Юрий С. Стронгин, Елена В. Глаз, Анна В. Мельникович, Александр Е. Оводок, Наталья Ф. Миланович, Анатолий Л. Усс

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

Контактные данные: Талако Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: tanya_talako@mail.ru

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) крови является эффективным, а в ряде случаев безальтернативным методом лечения части пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Эффективность алло-ТГСК существенно снижается при ее выполнении в рецидиве заболевания. Цель работы: оценить выживаемость пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) после алло-ТГСК с учетом статуса заболевания и режима кондиционирования.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 68 пациентов с ОМЛ, которым была проведена алло-ТГСК на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с 2014 по 2020 год.

Результаты. В исследование включено 38 мужчин (55,9%) и 30 женщин (44,1%), медиана возраста 37 лет (от 18 до 55 лет). Алло-ТГСК выполнена в ремиссии ОМЛ (n= 61, 89,7%) и в рецидиве (n=7, 10,3%). При предтрансплантационной подготовке использован миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) у 10 пациентов (14,7%): бусульфан с циклофосфаном, режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) - у 58 пациентов (85,3%): флударабина фосфат с треосульфаном или бусульфаном. Источниками гемопоэтических стволовых клеток являлись костный мозг (n=15, 22%) и периферические стволовые клетки (n=53, 78%). 35 пациентам (51,5%) проведена алло-ТГСК от родственного донора, 33 (48,5%) – от неродственного. Медиана общей выживаемости (ОВ) среди всех пациентов с ОМЛ не достигнута, 3-летняя ОВ составила 70,0%, 5-летняя – 68,1%. Статистически значимо лучшая ОВ (p=0,001) отмечена при выполнении алло-ТГСК в ремиссии ОМЛ – медиана ОВ не достигнута, 3- и 5-летняя выживаемость – 76,5% против медианы ОВ – 8 месяцев, 3-летней ОВ – 35,7% и 5-летней – 17,9% в случае выполнения алло-ТГСК в рецидиве ОМЛ. При анализе данных пациентов в ремиссии на момент алло-ТГСК медиана ОВ при использовании МАК (n=6) составила 12 месяцев, 5-летняя выживаемость – 50%, в случае РИК (n=55) – медиана ОВ не достигнута, 5-летняя выживаемость – 76,5%. Реакция «трансплантат против хозяина», рецидив ОМЛ, инфекционные осложнения, трансплантат-зависимая тромботическая микроангиопатия, немедицинские причины (бытовая травма) были причинами смерти пациентов при выполнении алло-ТГСК в ремиссии ОМЛ. Причинами смерти пациентов, трансплантированных в рецидиве, явились инфекционные осложнения и рецидив ОМЛ.

В случае отсутствия совместимого по HLA-системе родственного и неродственного донора альтернативой является гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК). К настоящему времени нами выполнено 3 гапло-ТГСК пациентам с острыми лейкозами: одному с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (HLA-совместимость 9/10 от брата), двум пациентам с ОМЛ (6/10 от дочери и 9/10 от брата). 1-й пациент трансплантирован в рецидиве ОЛЛ и умер в течение 6-ти месяцев после гапло-ТГСК, двое других пациента живы (6 и 12 месяцев наблюдения).

Выводы. Алло-ТГСК, выполненная в период ремиссии с применением режимов со сниженной интенсивностью кондиционирования, характеризовалась лучшей общей выживаемостью у взрослых пациентов с ОМЛ. Дальнейшие исследования позволят расширить применение гапло-ТГСК и улучшить ее результаты у пациентов с ОМЛ.

Ключевые слова: трансплантация, острый миелоидный лейкоз.

J333 Опыт применения тотального облучения тела у детей в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Василий А. Григоренко, Егор С. Раннев, Евгений И. Шириков, Екатерина О. Санникова, Татьяна А. Крылова, Сергей С. Хромов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Григоренко Василий Андреевич, адрес электронной почты: OncoGrigorenko@yandex.ru

Введение. Пациенты детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) высокой группы риска продолжают представлять сложную терапевтическую задачу. Современные протоколы лечения, включающие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с режимом кондиционирования на основе тотального облучения тела (ТОТ), демонстрируют значительное улучшение показателей выживаемости. В данной работе мы представляем обновленные клинические данные, отражающие наш опыт применения ТОТ у педиатрических пациентов с ОЛЛ высокой степени риска.

Материалы и методы. Шестьдесят один пациентам проведен ТОТ в рамках режима кондиционирования перед аллогенной трансплантацией стволовых клеток с февраля 2022 года. Пятьдесят семь пациентов с ОЛЛ, трое с ОМЛ и один с анапластической анемией. Все пациенты имели отрицательный статус минимальной остаточной болезни перед алло-ТГСК. Подготовительный режим включал тотальное облучение тела в суммарной дозе 12 Гр за 6 фракций 2 раза в день, при необходимости перед этапом трансплантации подводился буст на зону интереса (мошонка, головной мозг). Пациенту с анапластической анемией проводился один сеанс ТОТ в дозе 2 Гр.

Результаты. Острые побочные эффекты включали орофарингеальные мукозиты, тошноту и рвоту. У пяти пациентов развился лучевой пульмонит в течении 4 месяцев после ТОТ. Общая выживаемость составила 83,7%, безрецидивная выживаемость – 75,4%. Медиана наблюдения – 15,3 месяца.

Выводы. Результаты подтверждают высокую клиническую эффективность режимов кондиционирования с использованием тотального облучения тела при подготовке к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Используемая в нашем центре методика ТОТ продемонстрировала хороший профиль безопасности и удовлетворительную переносимость у педиатрических пациентов.

Ключевые слова: ТОТ, тотальное облучение тела.

O334 Доступность трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток взрослому населению Российской Федерации

Елизавета С. Малолеткина, Ольга В. Лазарева, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Малолеткина Елизавета Сергеевна, адрес электронной почты: maloletkinaes@list.ru

Введение. В структуре показаний для выполнения трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ/ТГСК) заболевания системы крови (ЗСК) составляют 99%, что подтверждает ее важность как этапа при проведении программной терапии ЗСК. Одним из принципов охраны здоровья, лежащих в основе организации медицинской помощи на уровне государства, является доступность и качество медицинской помощи (323-ФЗ). В настоящее время в Российской Федерации (РФ) выполняется около 200 ТКМ/ТГСК на 10 млн населения, но оптимальные цифры составляют 400-600. Целью работы было проанализировать доступность выполнения ТКМ/ТГСК в РФ в разрезе медицинских организаций (МО), их территориального расположения и финансового обеспечения.

Материалы и методы. В исследовании использовали информацию Портала Высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) Минздрава России и МО, выполняющих ТКМ/ТГСК (трансплантационные центры,



Рисунок 1. Маршрутизация пациентов на ТКМ/ТГСК в разрезе федеральных округов.

ТЦ) взрослому населению за период 2019-2024 годы. На основании этих данных рассчитан показатель выполнения (ПВ) ТКМ/ТГСК взрослому населению каждого субъекта РФ на 100 тысяч населения, исключая новые субъекты РФ, с формированием рейтинга по 85 субъектам РФ и ФО.

Результаты. ТКМ/ТГСК на 01.01.2025 года выполняли в 31 МО 14 субъектов РФ, где федеральные организации составляют 17 МО (55%). Большинство МО-ТЦ расположены в городах Москва (9 МО) и Санкт-Петербург (7 МО), где сосредоточены федеральные клиники 13 (16 МО). Аллогенную ТКМ/ТГСК выполняют 15 МО (48%), аутологичную – 31 МО. Выполнение ТКМ/ТГСК не организовано в МО субъектов Дальневосточного (ДФО) и Северо-Кавказского (СКФО) федеральных округов (ФО). ПВ по РФ составляет 1,98. Самые низкие значения показателя в рейтинге ПВ отмечены в ДФО (1,26), СКФО (1,27), Южном ФО (ЮФО) и Уральском ФО (УФО) по 1,36; субъектах РФ: Республики Тыва, Адыгея, Ингушетия, Мордовия, Саха (Якутия) и Курганская область; высокие в Центральном ФО и Северо-Западном ФО по 2,79, из субъектов РФ: города федерального значения Москва и Санкт-Петербург, Иркутская и Калужская области, Удмуртская Республика. Таким образом, отсутствие ТЦ в ДФО, СКФО, ЮФО значимо снижает доступность этапа программной терапии – ТКМ/ТГСК, что еще раз подтверждает постулат: только максимальное приближение медицинской помощи к месту жительства пациента может обеспечить высокую её доступность. Низкие позиции УФО в рейтинге ПВ при наличии ТЦ в 4 субъектах ФО вероятно связано с недостатком выделяемых квот, мотивационной и финансовой составляющей у пациентов для лечения за пределами своего региона. Закономерного распределения пациентов между ТЦ выявлено не было, а их маршрутизация (Рисунок 1), скорее всего, связана с наличием квот в ТЦ, личными профессиональными контактами лечащего врача с ТЦ и возможностью пациента. Недостаток финансирования ВМП в части ТКМ/ТГСК не позволяет загружать ТЦ на полную мощность, что негативно сказывается на результатах ранее проведенного лечения. За анализируемый период (2019-2024 годы) число квот на выполнение ТКМ/ТГСК выросло на 55%.

Выводы. Вопросы доступности ТКМ/ТГСК не теряют своей актуальности в связи с необходимостью обеспечения технологической цепочки лечебного процесса – 78% регионов имеют ПВ ниже уровня РФ и требуют организационных решений: создание ТЦ в ДФО, СКФО, ЮФО; увеличение финансирования этого вида ВМП, подготовка медицинских кадров, организация диспансерного наблюдения после проведенной ТКМ/ТГСК с выполнением необходимых лабораторных исследований.

Ключевые слова: гематология, трансплантация костного мозга.

J335 Организационно-методическая работа и статистика в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой: оптимизация документооборота и повышение доступности медицинской помощи

Алина А. Витрищак, Елизавета П. Васильева, Екатерина В. Лезина, Катерина В. Травина, Светлана А. Охотникова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Витрищак Алина Александровна, адрес электронной почты: coordinatorbmt@mail.ru

Введение. Отделение организационно-методической работы и статистики клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Отделение) выполняет широкий спектр задач, соответствующих актуальным требованиям деятельности методических подразделений медицинских учреждений. Основное внимание уделено системному подходу к организации документооборота, обеспечивающему своевременное оказание медицинской помощи пациентам посредством различных каналов финансирования, включая высокотехнологичную (ВМП), специализированную медицинскую помощь (СМП) и помощь из средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования.

Материалы и методы. В течение переходного периода (2022-2026 годы) согласно действующим Федеральным конституциональным законам (№№ 5-ФКЗ, 6-ФКЗ, 7-ФКЗ, 8-ФКЗ от 04.10.2022), регламентирующим организацию системы документооборота в сфере охраны здоровья в части ведения медицинской документации в форме электронных документов, отделение активно участвует в организации медицинской помощи жителям вновь присоединенных территорий, обеспечивая документационное сопровождение оказания услуг по всем ключевым направлениям, включая ВМП, СМП, ОМС и бюджетное финансирование согласно действующим правовым актам в электронной форме.

Результаты. За период 2023-2024 годы сотрудниками отделения были оформлены пакеты медицинских документов для 73 пациентов вновь присоединенных территорий по каналу ВМП n=17 (2023 г. – 2, 2024 г. – 15); ОМС n=39 (2023 г. – 6, 2024 г. – 33); по каналу «Бюджет» n=17 (2023 г. – 8, 2024 г. – 9) были оказаны услуги по заготовке трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (n=8, 2024 г.) и компонентов донорской крови (n=9). В настоящее время реализуется программа оптимизации документооборота с активным внедрением современных медицинских информационных систем, что способствует повышению эффективности работы учреждения. Результатом данной работы стало значительное улучшение доступности, своевременности и обеспечение прозрачности оказания федеральной медицинской помощи для населения, что подтверждается статистическими данными и положительной динамикой показателей качества оказания медицинских услуг – оптимизация выбора канала финансирования в зависимости от этапа курации пациента, сокращение сроков ожидания документов для госпитализации, снижения количества методических ошибок при формировании пакета организационных медицинских документов.

Выводы. Отделение организационно-методической работы и статистики выполняет обязательный и трудоемкий для пациента этап обеспечения документооборота в онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. С целью оптимизации работы клиники и улучшения обслуживания пациентов в практику отделения внедряются цифровые технологии и совершенствуется методическое обеспечение клинической деятельности, а также апробируются новые практические подходы в организации технологического процесса работы отделения.

Ключевые слова: медицинская информационная система, документооборот.

J336 Экосистема Фонда борьбы с лейкемией: от адресной помощи к системной поддержке

Ануш К. Овсепян

Благотворительный фонд «Фонд борьбы с лейкемией», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Овсепян Ануш Константиновна, адрес электронной почты: ovsepyan@leikozu.net

Введение. Фонд борьбы с лейкемией, созданный в 2014 году, является одной из немногих в России организаций, специализирующихся на помощи взрослым пациентам (18+) с заболеваниями системы крови. В 2024 году Фонд вышел на новый уровень, дополняя адресную помощь пациентам системными программами для медицинских специалистов, разработанных с участием ведущих экспертов в области онкогематологии, направленными на повышение квалификации медицинских сестер и онконастороженности врачей первичного звена в регионах.

Материалы и методы. Целевые группы: взрослые пациенты (18+) с заболеваниями системы крови, их родственники, врачи первичного звена и медицинские сестры.

Подход Фонда: реализация комплексных программ, охватывающих все ключевые группы, вовлеченные в процесс лечения, ухода и обучения:

- программа поддержки клиник,
- адресная помощь пациентам,
- социальная помощь пациентам,
- информационно-просветительская программа.

И системная поддержка медицинских специалистов:
- программа онконастороженности для врачей первичного звена,
- образовательные программы для медсестер,
- профилактика профессионального выгорания медицинских специалистов.

Результаты. С 2014 года помощь Фонда получили более 10 000 пациентов. Организация оказывает помощь по следующим направлениям:

- собирает средства и оплачивает лекарственные препараты и услуги, связанные с подбором доноров гемопоэтических стволовых клеток, заготовкой клеток и доставкой донорского материала; реагенты и расходные материалы,
- предоставляет возможность проживания в арендованных Фондом квартирах рядом с федеральными центрами иногородним пациентам,
- проводит циклы вебинаров по профориентации и адаптации к трудовой деятельности после завершения лечения,
- равные консультанты поддерживают пациентов и их близких на всех этапах лечения,
- выпускает информационные материалы для пациентов,
- проводит фестивали, спортивные, образовательные и благотворительные мероприятия, направленные на привлечение внимания и поддержку пациентов с заболеваниями системы крови.

С 2024 года Фонд реализует программы поддержки медицинских специалистов:

- обучение по программе онконастороженности для врачей первичного звена и обучающей программы для медицинских сестер прошли более 225 врачей и 94 медсестры из 14 регионов России, более 500 человек приняли участие в мероприятиях программы психологической поддержки и профилактики выгорания.

Выводы. Фонд борьбы с лейкемией предлагает решения, формируя экосистему поддержки для пациентов с заболеваниями системы крови. Фонд создает устойчивую модель, которая включает в себя: поддержку пациентов на всех этапах лечения; проекты по созданию доверительных отношений и улучшению диалога между врачами и пациентами; комплекс программ обучения и поддержки медицинских специалистов; формирование культуры помощи взрослым пациентам с опухолевыми заболеваниями.

Ключевые слова: адресная помощь, обучение медиков.

J337 Практика внедрения электронного медицинского документа в МИС клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Алина А. Витрищак, Екатерина А. Цебровская, Евгений А. Коробенков, Людмила Ф. Саенко

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Витрищак Алина Александровна, адрес электронной почты: coordinatorbmt@mail.ru

Введение. В настоящее время продолжается активное развитие использования дистанционных технологий в организации системы здравоохранения. С каждым годом отмечается рост спроса на телемедицинские консультации и мониторинг состояния здоровья. Приказ № 193н МЗ РФ «Об утверждении порядка организации и оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» от 11.04.2025 года и вступающего в силу 01.09.2025 года регламентирует в том числе и вопросы стандартизации процессов для минимализации медицинских, социальных и административных рисков при оказании медицинской помощи. Одним из подходов к реализации требований законодательных актов в области телемедицины является обеспечение защиты персональных данных.

Материалы и методы. Практическим шагом к организации телемедицинской системы в медицинском учреждении с соблюдением положений действующих нормативно-правовых положений может стать разработка и утверждение ключевых внутренних нормативных актов учреждения. Среди них Положение о телемедицинских консультациях, Инструкции по работе с телемедицинскими платформами, Порядок дистанционного мониторин-

га, Регламент защиты данных, а также Форма внесения заключения по итогам телемедицинской консультации в электронную медицинскую историю болезни.

Результаты. В ПСПбГМУ им. акад. Павлова ТМКС осуществляется в формате врач-врач с использованием «Телемедицинской системы дистанционных консультаций федерального и регионального уровней» Федерального центра медицины катастроф ФГБУ «НМХЦ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Согласно действующему законодательству результатом ТМК является медицинское заключение или протокол консилиума, который также должен быть отражен и зафиксирован в МИС МО. Электронная история болезни ПСПбГМУ реализуется в системе qMs. Одним из условий оптимальной организации медицинской деятельности с использованием ТМ технологий является возможность отправки электронных медицинских документов, формируемых в МИС МО в РЭМД, т. е. соответствие формируемого электронного заключения или протокола – формату СЭМД ТМК (СЭМД 227).

В ходе телемедицинской консультационной деятельности экспертов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой разработана и в настоящее время встраивается в МИС (qMs) форма заключения (протокола) ТМК. В разработанную форму включены основные параметры и опции, регламентируемые СЭМД ТМК (СЭМД 227). МИС qMs позволяет частично автоматизировать ее заполнение и формирование, а также реализовать возможность подписания электронного документа электронной подписью сотрудника или участников консилиума.

Выводы. Внедрение электронной формы заключения ТМК позволит соблюдение требований действующего законодательства и повысить доступность и качество медицинской помощи в клинике НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой.

Ключевые слова: телемедицина, МИС, СЭМД.

J338 Оптимизация и преимущества ранних сроков выполнения аллогенной трансплантации костного мозга в отделении общего гематологического профиля

Лилия Г. Горенкова, Михаил Ю. Дроков, Ольга А. Гаврилина, Мария А. Моздон, Валерия К. Лучкина, Даниил Ю. Ерошенков, Елизавета О. Терехова, Василий А. Дедяев, Вера В. Троицкая, Татьяна В. Гапонова, Ольга В. Лазарева, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Горенкова Лилия Гамилевна, адрес электронной почты: l.aitova@mail.ru

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на современном уровне организации здравоохранения – необходимый этап терапии более чем 70% гемобластозов/опухолевых заболеваний системы крови. Одним из ключевых моментов является срок ее выполнения. Считается, что алло-ТГСК должна быть реализована в первой полной ремиссии (ПР1) в срок до полугода от начала специфической терапии. Потенциально внедрение «малых» блоков трансплантации в обычные отделения гематологии в сочетании с хорошо воспроизводимыми технологиями самой трансплантации позволит достичь этого.

Материалы и методы. С июля 2023 по май 2025 года в отделении гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом с блоком трансплантации костного мозга было пролечено 230 пациентов, осуществлено 1138 госпитализаций для проведения интенсивных курсов химиотерапии, а также выполнено 25 алло-ТГСК: 10 (40%) пациентам с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 2 (8%) с хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (ХМЛ) , 4 (16%) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 6 (24%) больных с нодальными Т-клеточными лимфомами и 3 (12%) пациентам с кожными лимфомами. Алло-ТГСК в ПР выполнена 17 (68%) пациентам, вне ремиссии – 8 (32%). Медиана (Me) возраста составила 35 лет (19-54 года), мужчин – 15 (60%), женщин – 10 (40%). У 13 (52%) пациентов донор был полностью совместимый родственный, у 3 (12%) – полностью совместимый неродственный, у 9 (36%) – родственный гаплоидентичный. Кондиционирование у 12 (48%) пациентов проводилось в миелоаблативном режиме (МАС), у 13 (52%) – в режиме пониженной интенсивности (RIC). Для профилактики грибковых осложнений, в связи с отсутствием HEPA-фильтров в палатах, использовался микафунгин в профилактической дозе 50 мг/сут, для профилактики вирусных инфекций – валацикловир 1000 мг/сут. Профилактика РТПХ: циклофосфамид 25 или 50 мг/кг (+3, +4 дни), микофенолата мофетил (с+5 дня), циклоспорин 3 мг/кг/сут.

Результаты. Алло-ТГСК была выполнена 25 пациентам, из них у 17 (68%) сохраняется ПР заболевания, медиана времени наблюдения после алло-ТГСК – 8 месяцев (1-21). У 7 пациентов развился ранний рецидив основного заболевания. Медиана развития рецидива – 3 месяца. Рецидивы зарегистрированы у 4 пациентов с острыми лейкозами, у 3 пациентов с Т-клеточными лимфомами. Из 7 пациентов с рецидивами у 5 алло-ТГСК выполнена вне ремиссии. При разделении пациентов на группы в зависимости от инициального места проведения терапии было показано, что у тех пациентов, у кого индукция и алло-ТГСК проводилась в одном отделении, медиана составила 4,6 месяцев, если индукция и алло-ТГСК проводилась в разных отделениях – 10,22 месяцев (Рисунок 1).

В исследуемой группе общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составила 63% и 60%, соответственно. Ранняя летальность не зарегистрирована (Рисунок 2).

Выводы. Принцип работы отделения с использованием непрерывного технологического процесса, то есть реализация всего этапа терапии от индукции до выполнения непосредственно алло-ТГСК, показал свою результативность. В первую очередь отмечено сокращение сроков от начала терапии до выполнения трансплантации, что положительно влияет на результаты современных протоколов гемобластозов. Также не отмечено увеличение показателей неблагоприятных событий, связанных с трансплантационной токсичностью.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, ранняя интеграция.

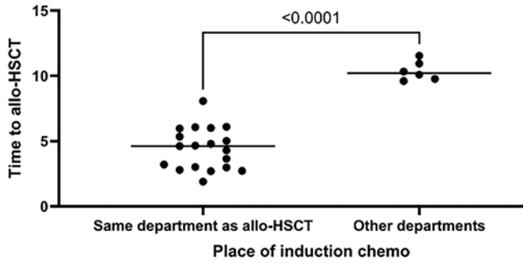


Рисунок 1. Медиана времени от начала терапии до алло-ТГСК в зависимости от отделения.

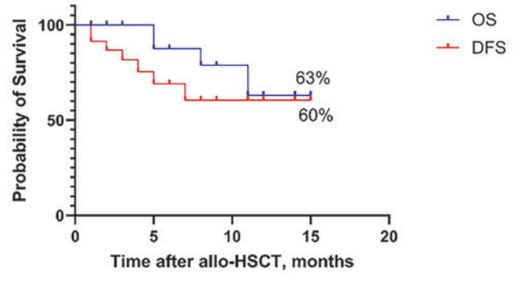


Рисунок 2. Общая и бессобытийная выживаемость.

P339 Результаты долгосрочного наблюдения за реципиентами трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в Ставропольском крае

Яна М. Марченко, Марет А. Мурзабекова, Ирина В. Лесечко, Сергей Ю. Тяско, Ольга А. Зубцова, Полина В. Михайлова, Александр О. Каракулов, Анастасия Е. Зубенко, Виктория А. Дейкун

ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Российская Федерация

Контактные данные: Марченко Яна Михайловна, адрес электронной почты: yandex2005@mail.ru

Введение. Несмотря на активное развитие таргетной терапии, клеточных технологий и иммуномодулирующих препаратов, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для больных злокачественными заболеваниями системы крови остается в ряде случаев терапией выбора. Благодаря росту числа трансплантационных центров, а также появлению объединенной базы неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) локальных регистров в Российской Федерации увеличивается возможность для проведения алло-ТГСК у пациентов из регионов. Цель исследования: проанализировать структуру нозологий и результаты долгосрочного наблюдения за реципиентами трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в Ставропольском крае.

Материалы и методы. Проведен анализ алло-ТГСК, выполненных пациентам Ставропольского края за период с 2019 по 2025 год. Определены показания к трансплантации, сроки направления, трансплантационные центры, посттрансплантационные осложнения, выживаемость пациентов после трансплантации.

Результаты. За период с 2019 по 2025 год из Ставропольского края в трансплантационные центры Российской Федерации направлено 25 человек. Средний возраст составил 39±7 лет, мужчин – 19, женщин – 6. Диагнозы направле-



Рисунок 1. Диагнозы направления на аллогенную трансплантацию костного мозга.

ния представлены на рисунке и включали острые лейкозы (острый миелоидный (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкозы), составляющие более половины случаев, а также миелопролиферативные (хронический миелолейкоз (ХМЛ), первичный и постполицитемический миелофиброз, миелоидная саркома и миелодиспластический синдром) и лимфопролиферативные (лимфома Ходжкина (ЛХ), Т-лимфобластная лимфома) заболевания. Средний срок от момента постановки диагноза до алло-ТГСК составил 12±3 месяца. Основными трансплантационными центрами стали: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой – 15 трансплантаций и Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова – 6 трансплантаций. При трансплантации использовались HLA-идентичные родственные гемопоэтические стволовые клетки в 7 (28%) случаях, гаплоидентичные родственные – в 11 (44%) случаях и неродственные – в 7 (28%). Обращает на себя внимание преобладание гапло-алло-ТГСК, что связано с этническим разнообразием и, следовательно, сложностью подбора донора в Российском регистре. Трем пациентам (двум с ОМЛ и одному с ХМЛ) выполнена гапло-алло-ТГСК дважды с интервалом в год. Результаты алло-ТГСК показали, что отторжение трансплантата наблюдалось у 4 (16%) пациентов, при этом все пациенты были из группы гапло-алло-ТГСК. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) имела место у 10 (40%) больных, при этом в большинстве случаев успешно контролировалась введением глюкокортикоидов на фоне иммуносупрессивной терапии. 4 (16%) пациента (два с ОМЛ, один с ОЛЛ и один с ЛХ) развили рецидив заболевания в течение 3 лет после алло-ТГСК. На момент публикации живы 17 (68%), умерли 8 (32%) пациентов.

Выводы. Продемонстрирована важность совместной курации пациентов с Федеральными центрами, своевременность направления, а также последующего мониторинга после выполнения алло-ТГСК. В связи с особенностями этнической структуры населения необходимо расширение Российского регистра за счет рекрутирования доноров в Ставропольском крае.

Ключевые слова: алло-ТГСК, Ставропольский край, регионы.

О340 Эффективность аутологичной трансплантации костного мозга пациентов онкогематологического профиля в Челябинской областной клинической больнице

Егор А. Коробкин, Михаил А. Любченко, Александр В. Коробкин

ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

Контактные данные: Коробкин Егор Александрович, адрес электронной почты: Doktore77@yandex.ru

Введение. Лимфомы представляют собой онкогематологические заболевания, занимающие значимое место в структуре онкологической заболеваемости. Множественная миелома (ММ) – вторая по распространенности злокачественная опухоль крови среди лимфом. Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ), представляет собой важный этап в лечении ММ и некоторых лимфом. Первый этап заключается в мобилизации собственных гемопоэтических стволовых клеток пациента и их криоконсервирование. На следующем этапе, после подготовки пациента при отсутствии противопоказаний, производится кондиционирование. В нашем центре используется два стандартных режима кондиционирования: для лимфом – BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), а для ММ – высокодозный мелфалан. После кондиционирования аутотрансплантат вводится внутривенно с соблюдением правил асептики и антисептики. Приживление аутотрансплантата оценивается по клиническому анализу крови. Обычно приживление регистрируется на 15-20-й день. На заключительном этапе оценивается эффект от проведенной процедуры путем оценки клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При ММ ауто-ТКМ рассматривается как стандарт лечения у пациентов в удовлетворительном общем состоянии и возрасте 65-70 лет.

У пациентов с лимфомами, особенно при рецидивах или рефрактерных формах, ауто-ТКМ также является эффективной терапевтической опцией. После достижения частичной или полной ремиссии на фоне химиотерапии пациенту проводится ауто-ТКМ как метод консолидации, повышающий вероятность долгосрочного контроля заболевания. Таким образом, ауто-ТКМ остается одним из ключевых инструментов интенсификации терапии у определенных категорий пациентов с лимфомами и ММ.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Челябинской областной клинической больницы, на 32 пациентах, которым была показана ауто-ТКМ, подписавшие информированное согласие. Группу 1 составили 18 пациентов с ММ, группу 2 – 14 пациентов с лимфомами.

Результаты. По данным нашего исследования, группа 1 отличалась преобладанием пациентов мужского пола 12 (66%) против 6 (34%), тогда как в группе 2 соотношение пациентов по полу было одинаковое. Всем пациентам в группе 1 проводилось кондиционирование высокодозным мелфаланом. В группе 2 в качестве режима кондиционирования использовали BEAM. В группе 1 миелотоксическая аплазия кроветворения развивалась на 5-й день после ауто-ТКМ, а в группе 2 – на 4-й. Восстановление миелопоэза в группе 1 наблюдалось на 14-е сутки после ауто-ТКМ, а в группе 2 – на 17-е сутки. В период аплазии кроветворения у 90% пациентов во всех группах наблюдались инфекционные осложнения.

После констатации приживления трансплантата все пациенты были направлены на амбулаторное наблюдение. На 30-е сутки после ауто-ТКМ в группе 1 у 82% пациентов констатирована полная ремиссия (ПР), у 12% очень хороший частичный ответ (ОХЧО), у 6% – частичная ремиссия (ЧР), в группе 2 у 70% пациентов достигнут ОХЧО, у 22% достигнута ЧР, у 8% – стабилизация.

Выводы. Аутологичная трансплантация костного мозга представляет собой высокоэффективный метод интенсифицированного лечения при множественной миеломе и рецидивных/рефрактерных формах лимфом. Она позволяет добиться глубокой ремиссии, увеличить безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с химиотерапевтическими схемами.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация костного мозга.

Лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T): доклинические исследования

O341 Высокая эффективность PGCT-002, анти-CD19 CAR-T нового поколения, в лечении индуцированного CD19+ злокачественного новообразования in vivo

Владислав С. Сергеев[1], Иван Н. Гапоненко[2], Владислав В. Маркелов[3], Арина В. Коротаева[4], Алена И. Шакирова[5], Кирилл В. Лепик[6], Марина О. Попова[7], Альберт Р. Муслимов[8], Марина Л. Васютина[9], Яна Г. Торопова[10], Александр Д. Кулагин[11]

[1-7. 11.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [8.] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [9. 10.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Сергеев Владислав Сергеевич, адрес электронной почты: sergeev.vlad@gmail.com

Введение. PGCT-002 – аутологичный БМКП/ВТЛП анти-CD19 CAR-T нового поколения, концепция которого разработана сотрудниками ПСПбГМУ им И.П. Павлова. Особенностями PGCT-002 являются усовершенствованная архитектура CAR scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3zYFF, предотвращающая чрезмерный уровень активации лимфоцитов, и технология CAR-express, в соответствии с которой Т-клетки продукта не подвергаются экспансии ex vivo. Ниже представлены результаты исследования PGCT-002 в модели индуцированного CD19+ злокачественного новообразования in vivo.

Материалы и методы. Для получения продуктов использовался процесс, соответствующий разрабатываемому промышленному технологическому регламенту производства PGCT-002. Концентрат лейкоцитов получен от здорового донора-добровольца. Были заморожены образцы продуктов PGCT-002, «CAR-стандарт» и немодифицированных Т-лимфоцитов. Ключевым отличием «PGCT-002» от «CAR-стандарт» являлось время криоконсервации: для PGCT-002 – до фазы логарифмической экспансии, для «CAR-стандарт» – на Д+9.

Для исследования in vivo использовались 32 мыши линии NBSGW, которые были распределены на 4 равные группы. Новообразования индуцировались у всех мышей путем внутривенного введения 500 тыс. клеток линии Raji-luc, свежеизолированных из культуры на пике жизнеспособности и пролиферации. Через 7 дней (Д0) проводилось размораживание и внутривенное введение клеток различных типов продуктов: группа 1 – 2 млн CAR+ клеток PGCT-002, группа 2 – 0.5 млн CAR+ клеток PGCT-002, группа 3 – 2 млн CAR+ клеток «CAR-стандарт», группа 4 – 10 млн Т-лимфоцитов. Прижизненная визуализация хемилюминесценции, используемая для оценки объема опухолевой массы, проводилась на дни 0, +7, +10, +14, +21, +28. Образцы крови получали на дни +6, +13, +20 и +28. Определение абсолютного количества лейкоцитов осуществлялось импедансным методом на гематологическом анализаторе. С помощью проточной цитометрии определялись лейкоциты мыши (mCD45) и человека (hCD45), CAR+ Т-клетки (hCD45/CD3+/FMC63+).

Результаты. На Д+28 исследования в группах 1 и 2 были живы 100% особей, в группе 3 – 50% особей, в группе 4 – 0% (p = <0.001 при сравнении групп 1-2 и 4, p=0.026 при сравнении групп 3 и 4). В группе 4 наблюдалось устойчивое увеличение уровня хемилюминесценции с достижением критических значений в период Д+10 – Д+14 с выбыванием животных. В группе 3 увеличение опухолевой массы было замедленно в сравнении с группой 4 (p=0.024 между группами 3 и 4 на Д+14). Тем менее у половины животных были достигнуты критические значения с их последующим выбыванием в период Д+14 – +21. В группах 1 и 2 после короткой фазы увеличения опухолевой массы (пик Д+7 для группы 1, Д+10 для группы 2) наблюдалось устойчивое снижение уровней хемилюминесценции вплоть до базовых значений (Д+21 для группы 1, Д+28 для группы 2), при которых присутствие опухолевой массы больше не могло быть подтверждено. Пик концентраций CAR+ Т-лимфоцитов в группах 1 и 2 наблюдался на Д+13 и достигал 22453 и 36802 тыс./мкл, соответственно, тогда как в группе в группе 3 на Д+13 – 654 кл/мкл (p=0.029 при сравнении групп 1 и 3, 2 и 3), достигая наибольшей разницы между группами 2 и 3 в 56 раз. В соответствии со снижением уровней хемилюминесценции вплоть до базовых значений к Д+28, свидетельствующее об эрадикации опухолевой массы, уровни CAR+ клеток у крови у мышей групп 1 и 2 уменьшились до 935 и 2466 кл/мкл, соответственно.

Выводы. Данные исследования свидетельствуют о превосходном потенциале PGCT-002 к пролиферации и эрадикации CD19+ злокачественных новообразований. При этом PGCT-002 может быть использован как минимум в 4 раза меньших дозах.

Ключевые слова: анти-CD19, CAR-T, Raji-luc, мыши NBSGW.

ЛИМФОЦИТЫ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR-T): ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

P342 Оценка пролиферации и клональности Т-лимфоцитов продукта PGCT-002 в исследовании in vivo

Иван Н. Гапоненко, Валерия О. Лаушкина, Владислав С. Сергеев, Алексей В. Евдокимов, Владислав В. Маркелов, Ильдар М. Бархатов, Марина О. Попова, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гапоненко Иван Николаевич, адрес электронной почты: ivangaponenko1999@mail.ru

Введение. На базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова был разработан анти-CD19 CAR-T клеточный продукт PGCT-002. Помимо усовершенствованной структуры CAR (scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3zYFF) он характеризуется особенностями производства – сокращением производства до нескольких суток (до фазы логарифмической экспансии ex vivo). С учетом данных о том, что интенсивность экспансии CAR-T-клеток после введения связана с ответом на терапию (Nobles et al., 2019), в качестве дополнительных параметров в исследовании специфической активности и биораспределения мы решили оценить динамику пролиферации PGCT-002 в сравнении с идентичной структурой химерного антигенного рецептора, произведенного по стандартному протоколу в течение 9 дней, а также исследовать клональность лимфоцитов у животных после введения PGCT-002 методом фрагментного анализа TCR.

Материалы и методы. Опухолевая линия Raji привита 32 мышам линии NBSGW, после чего животные были рандомизированы на три экспериментальные и одну контрольную группу. Первым двум группам вводился продукт PGCT-002 в дозах $0,5\times10^6$ и 2×10^6 клеток. Третья получала препарат стандартного цикла производства, а контрольная – немодифицированные Т-клетки (10×10^6). Забор крови проводился из ретроорбитального синуса на дни +6, +13, +20 и +28. Выполнялся подсчет абсолютного числа лейкоцитов на гематологическом анализаторе, а также иммунофенотипирование с использованием антител к CD45, CD3, CD8, FMC63. Из образцов первой и второй группы на Д+13 и Д+28 проводилась экстракция ДНК с последующим фрагментным анализом перестроек TCR-гена согласно протоколу BIOMED II для оценки клонального состава Т-клеточной популяции.

Результаты. На день +7 количество $CD3^+$ клеток составило 99,7 ± 50 и 22,7 ± 11,6, CAR^+ – 2,9 ± 1,5 и 0,53 ± 0,47 кл/мкл (группы 2×10^6 и $0,5\times10^6$, соответственно). На день +13: $CD3^+$ – $77,1\times10^3$ ± $37,0\times10^3$ и $103,9\times10^3$ ± $34,9\times10^3$; CAR^+ – $22,5\times10^3$ ± $10,3\times10^3$ и $36,8\times10^3$ ± $9,6\times10^3$ кл/мкл. На день +20: $CD3^+$ – $9,8\times10^3$ ± $2,7\times10^3$ и $8,1\times10^3$ ± $2,3\times10^3$; CAR^+ – $3,1\times10^3$ ± $1,0\times10^3$ и $2,8\times10^3$ ± $0,9\times10^3$ кл/мкл. На день +28: $CD3^+$ – $13,2\times10^3$ ± $16,1\times10^3$ и $2,5\times10^3$ ± $1,6\times10^3$; CAR^+ – $1,7\times10^3$ ± $1,7\times10^3$ и $0,7\times10^3$ ± $0,4\times10^3$ кл/мкл. В третьей группе $CD3^+$ клеток на Д+7 составило 1,38 ± 0,42, CAR^+ – 0,3 ± 0,2 кл/мкл. На день +13: $CD3^+$– $1,4\times10^3$ ± $0,5\times10^3$; CAR^+ – $0,7\times10^3$ ± $0,3\times10^3$ кл/мкл. На день +20: $CD3^+$ – $3,6\times10^3$ ± $0,4\times10^3$; CAR^+ – $1,7\times10^3$ ± $0,5\times10^3$ кл/мкл. На день +28: $CD3^+$ – $9,5\times10^3$ ± $6,2\times10^3$; CAR^+ – $5,6\times10^3$ ± $3,6\times10^3$ кл/мкл. Статистически значимое различие между 1 и 2 группами наблюдалось исключительно на раннем этапе (день +7). Также имеются статистически значимые различия на день +13 между первыми двумя группами и третьей группой по количеству $CD3^+$ и CAR^+ клеток (p <0,05). Для последующих точек достоверных различий не наблюдалось. Фрагментный анализ продемонстрировал поликлональную экспансию смеси Т-клеток и CAR-Т-клеток в периферической крови мышей первых двух групп на день +13 без выделения отдельных доминирующих клонов по критериям BIOMED II. Однако на Д+28 в обеих группах наблюдались признаки олигоклональности, а у некоторых мышей в группе с большой дозой PGCT-002 были признаки моноклональности.

Выводы. Данное исследование продемонстрировало, что PGCT-002 характеризуется кратно более высокой экспансией Т-клеток и CAR-Т-клеток после введения по сравнению со стандартным протоколом производства CAR-T. У некоторых животных отмечалось преобладание отдельных клонов, однако без признаков злокачественной трансформации, что соответствует ранее опубликованным данным, полученным в доклинических моделях.

Ключевые слова: CAR-T, репертуар TCR, мыши NBSGW.

O343 Функциональная активность CAR-T, полученных по ускоренным протоколам: экспериментальное сравнение трех стратегий производства

Владислав В. Маркелов[1], Иван Н. Гапоненко[2], Ольга С. Коптева[3], Константин В. Арабули[4], Арина В. Коротаева[5], Михаил В. Зюзин[6], Марина О. Попова[7], Алена И. Шакирова[8], Владислав С. Сергеев[9], Кирилл В. Лепик[10], Александр Д. Кулагин[11]

[1-3. 5. 7-11.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4. 6.] ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО» Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Маркелов Владислав Витальевич, адрес электронной почты: marckelov.vladislav5@mail.ru

Введение. Результаты доклинических и клинических исследований, демонстрируют преимущество Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T), произведенных по быстрым протоколам производства, занимающих <3 дней, в сравнении со стандартными протоколами, требующими ≥ 7 дней [J.Yang et al., 2022]. Разрабатываются протоколы, позволяющие произвести продукт за 24 часа за счет исключения или сокращения этапа активации. Однако на сегодняшний день литературные данные о целесообразности такого подхода ограничены. Целью исследования являлась оценка функциональной активности CAR-T, созданных за 24 часа, в сравнении с более продолжительными производственными протоколами.

Материалы и методы. CD4+ и CD8+ Т-клетки были получены из крови здоровых доноров. В ультрабыстром (УБП) производственном протоколе анти-CD19 CAR-T, Т-клетки 24 часа инкубировали совместно с лентивирусным вектором (LV) и активационными частицами, после чего происходила их заморозка. В группах быстрого (БП) и стандартного (СП) производственных протоколов Т-клетки сперва активировались в течение 48ч, после чего следовал этап 24-часовой трансдукции LV. В группе БП Т-клетки замораживались до входа в фазу логарифмической экспансии, а в группе СП заморозка происходила через 7 дней после завершения трансдукции. Уровень трансдукции оценивался методом проточной цитофлуорометрии (ПЦМ) с помощью анти-CAR антител. Для этого, во избежание получения ложнопозитивных результатов, обусловленных псевдотрансдукцией, часть Т-клеток в каждой группе не замораживали, а продолжали культивировать, давая им пройти несколько раундов клеточного деления. Для оценки цитотоксической активности CAR-T размораживались, после чего 24 часа культивировались в среде. Также часть клеток, произведенных по УБП, после разморозки культивировалась 96 часов, составив группу продленного культивирования.

Для оценки цитотоксической активности к CAR-T в соотношении эффектор-мишень 1:4 добавлялись клетки линии NALM6. Через 96 часов производился забор образцов для выполнения ПЦМ и иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. После теста цитотоксичности доля CD3+ клеток в группе УБП составила 74,3%±33,6 (n=5), что было ниже в сравнении с группой БП – 98,6%±0,9 (n=5) (p=0.029) и группой СП – 98,4%±1,5 (n=5) (p=0.036). В группе УБП с продленным культивированием уровень CD3+ клеток по окончанию теста цитотоксичности равнялся 94,8%±7,6 (n=4), что было сопоставимо с результатами в группах с более длительными производственными протоколами. Количество CAR-T клеток после стимуляции NALM6 увеличилось в 2,1 раза ±2,2 в группе УБП, в 9,1 раз ±8,8 в группе БП, в 4,1 раз ±2,6 в группе СП и в 11,3 раз ±10,5 в группе УБП с продленным культивированием. CAR-T с фенотипом клеток центральной памяти (CCR7+CD45RO+) были доминирующей субпопуляцией при использовании УБП (50,5%±42,2) и БП (55%±34,5) протоколов. Напротив, CAR-T с фенотипом эффекторной памяти (CCR7-CD45RO+) преобладали в протоколе СП (56%±29,6) и в протоколе УБП с продленным культивированием (95,2%±0,7). По данным ИФА, уровни TNFa и IFNy по окончанию теста цитотоксичности были сопоставимы, равняясь в группе УБП 163 пг/мл±158 и 983±716,8, соответственно, 55,3±13,9 и 983±716,8 в БП, 129±36,1 и 398,7±234 в СП и 473,5±563,6 и 1184,5±672,5 в УБП с продленным культивированием.

Выводы. CAR-T, произведенные за 24 часа в in vitro тесте, характеризуются более слабой цитотоксической активностью в сравнении с CAR-T из групп БП и СП. Однако они сохраняют фенотип с доминированием Т-клеток центральной памяти. Увеличение этапа предварительного культивирования после разморозки с 24-х до 96 часов, позволило достичь в группе УБП сопоставимого с другими группами уровня цитотоксичности. Данный результат обусловлен необходимостью временного интервала для функционального созревания CAR-T лимфоцитов после трансдукции, что подчеркивает принципиальную важность in vivo экспериментов в исследованиях такого рода.

Ключевые слова: CAR-T, one-day manufacturing.

O344 Дизайн и функциональная оценка анти-CD30 химерных антигенных рецепторов (CAR) с новым гуманизированным однодоменным антителом

Вероника П. Андронова[1], Семен А. Дубовик[2], Михаил А. Шапиро[3], Татьяна М. Дорошенко[4], Александр Н. Мелешко[5], Николай А. Катин[6], Дмитрий О. Дормешкин[7]

[1-3. 7.] Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь;
[4.] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;
[5.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь;
[6.] Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Республика Беларусь

Контактные данные: Дормешкин Дмитрий Олегович, адрес электронной почты: Dormeshkin@gmail.com

Введение. Т-клеточная терапия на основе химерных антигенных рецепторов (CAR) демонстрирует высокую эффективность при лечении рецидивирующих и рефрактерных форм гематологических злокачественных заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз и В-клеточные лимфомы. Разработка новых антигенсвязывающих доменов является ключевым направлением повышения специфичности и эффективности CAR. В этом контексте однодоменные антитела (VHH) представляют собой перспективную альтернативу традиционным scFv благодаря компактной структуре, высокой стабильности, низкой иммуногенности и низкому уровню тонического сигнала в составе CAR. В данной работе представлена стратегия создания и оценки характеристик химерных антигенных рецепторов второго поколения, основанных на новых однодоменных антителах к CD30, валидированной терапевтической мишенью при лимфоме Ходжкина.

Цель исследования: сравнительная оценка конструкций CAR, содержащих новое синтетическое однодоменное антитело к CD30, анализ их функциональной активности на клеточной модели активации и цитотоксичности Т-клеток.

Материалы и методы. Гуманизированное однодоменное антитело F9, специфичное к CD30, было получено методом фагового дисплея из синтетической библиотеки VHH4.0_DD с последующим аффинным созреванием. На его основе были собраны три варианта CAR второго поколения:

- F9.S.BB.z-короткий шарнирный регион «хинж» (IgG4), трансмембранный домен CD8α, ко-стимулирующий домен 4-1BB;
- F9.28.z-шарнирный регион и трансмембранная области CD28, ко-стимулирующий домен CD28;
- F9.CD28H\TM.BB.z- шарнирный регион и трансмембранная области от CD28, ко-стимулирующий домен 4-1BB;

В качестве контроля выступал следующий вариант:

- hHRS3.CD8H.BB.z-шарнирный регион CD8α и ко-стимулирующий домен 4-1BB, scFv hHRS3.

Конструкции CAR были внесены в клетки Jurkat.NFAT с помощью лентивирусной трансдукции. Активация анализировалась по индуцируемой экспрессии репортёра при взаимодействии с опухолевыми клеточными линиями HDLM-2, KM-H2, L428, THP-CD30^{+} и контрольной линией THP-CD30^{-}.

Сравнительный анализ цитотоксичности трансдуцированных первичных Т-клеток проводился в ко-культуре с опухолевыми линиями, экспрессирующими CD30 (KM-H2, HDLM2) и контрольной линией (Raji), с использованием флуориметрического анализа гибели клеток-мишеней. В качестве отрицательного контроля CAR использовались нетрансдуцированные Т-клетки (Mock).

Результаты. Все конструкции CAR с однодоменным антителом F9 продемонстрировали специфическую активацию при контакте с CD30^{+} клетками. Наиболее выраженный уровень активации был зафиксирован у конструкцииF9.CD28TM.BB.z.

В тесте цитотоксичности конструкты с F9 индуцировали специфическое уничтожение CD30+ клеток в дозозависимой манере при соотношениях эффектор:мишень от 1:1 до 9:1, с высокой эффективностью лизиса по сравнению с отрицательным контролем. Лучшие показатели специфического лизиса наблюдались у конструкции F9.28.z и hHRS3.CD8H.BB.z.

При этом важно отметить, что в отличие от контрольного CAR, основанного на клинически используемом дизайне HRS3, некоторые CAR на основе полученного на-

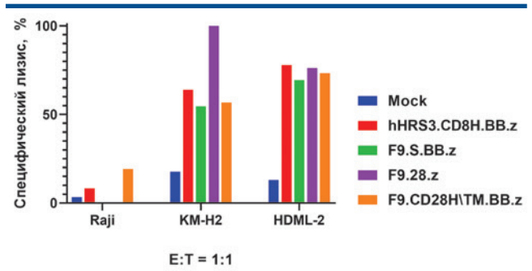


Рисунок 1. Результаты цитотоксического теста разработанных CAR.

ми антитела F9 не показывали неспецифического лизиса в отношении контрольной линии Raji, что указывает на его большую специфичность и высокий потенциал дальнейшего исследования.

Выводы. Полученные данные подтверждают перспективность использования синтетических однодоменных антител в составе CAR для терапии опухолей с экспрессией CD30. Сравнительный анализ вариантов рецепторов показал, что структура внеклеточных и сигнальных доменов оказывает выраженное влияние на свойства CAR. Полученные данные служат основой для дальнейшей оптимизации CAR на основе VHH для терапии опухолей с высоким уровнем экспрессии CD30.

Ключевые слова: CAR-T, CD30, наноантитела.

O345 Применение цифровой капельной ПЦР для контроля качества CAR-T клеточного продукта

Дарья С. Осипова, Анастасия А. Дудорова, Екатерина А. Малахова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Осипова Дарья Сергеевна, адрес электронной почты: d_ossipova@mail.ru

Введение. Цифровая капельная ПЦР (ddPCR) представляет собой высокочувствительный метод количественного анализа нуклеиновых кислот, который может существенно повысить точность контроля качества клеточных продуктов, таких как CAR-T клетки. В данной работе рассматривается применение ddPCR для оценки титра вирусного вектора, функционального титра (TU/мл), оценки числа копий встроенного вируса на геном (VCN), а также для выявления способного к репликации вируса (RCR/RCL) на различных этапах производства CAR-T клеточного продукта.

Материалы и методы. Для определения TU/мл использовали клеточную линию HEK293T. $0{,}3\times10^6$ клеток трансдуцировали 150 мкл вирусного вектора в различных серийных разведениях, инкубировали 72 часа, после чего обрабатывали бензоназой (50 Ед/мл) и выделяли ДНК. Для определения титра вирусного вектора выделяли РНК после обработки бензоназой (50 Ед/мл), проводили обработку ДНКазой (2 Ед/мкл), обратную транскрипцию и последующую ddPCR. При постановке ddPCR использовали специфичные зонды к RRE-элементу лентивируса или LTR элементу ретровируса, а также к референсному гену RPP30. Для контроля RCR/RCL использовали зонды к оболочечному гену (env), отсутствующему в составе терапевтического конструкта. Расчеты выполняли по формулам: VCN=2×копии RRE/копииRPP30; TU/мл=VCN×$0{,}3\times10^6$×D/0,15, где D – степень разведения; титр рассчитывали по формуле: T= (R×C×D×1000)/V , где T – титр, геномные копии/мл, R – объем ПЦР реакции (20 мкл), C – концентрация (копий/мкл), D – коэффициент разведения вируса,V – объем образца в реакции (8 мкл).

Результаты. При оценке RCR/RCL в вирусном продукте процент вируса, способного к репликации составил 0,04% (0,00-0,17, N=24). При этом RCR/RCL в клеточном CAR-T продукте не детектировался. Значения VCN варьировали от 0,65 до 5,6, медиана составила 2,27 (N=49). Для оценки TU/мл было проанализировано 19 образцов вирусного вектора. Значения TU/мл варьировали от $1{,}27\times10^6$ до $9{,}17\times10^7$, медиана составила $1{,}79\times10^7$ TU/мл. При этом для всех вирусов значения TU/мл оказались ниже значений титра вирусного вектора, варьировавших от $2{,}61\times10^7$ до $1{,}07\times10^9$, медиана $1{,}38\times10^8$.

Выводы. Метод цифровой капельной ПЦР позволяет эффективно контролировать ключевые параметры как вирусных векторов, так и готового CAR-T клеточного продукта. Проведенная оценка показала, что функциональный титр вируса (TU/мл) соответствует требованиям GMP-производства. Отмеченные различия между титром вируса и его TU/мл подчеркивают, что TU/мл является более важной характеристикой, отражающей функциональную активность и трансдуцирующую способность вирусных частиц. Уровень интеграции вируса в геном (VCN) находится в допустимом диапазоне, а способный к репликации вирус (RCR/RCL) в готовом клеточном продукте не выявлен. Таким образом, ddPCR эффективно обеспечивает контроль качества на всех этапах производства, а полученные данные подтверждают, что CAR-T клетки обладают стабильными и соответствующими требованиям контроля качества характеристиками.

Ключевые слова: CAR-T, контроль качества.

O346 Доклиническая оценка функциональной активности анти-GD2 CAR-T клеток

Дмитрий В. Луцкович[1], Анна-Мария В. Ерофеева[2], Марина А. Корнеева[3], Светлана В. Маньковская[4], Екатерина С. Луцкович[5], Мария А. Керезь[6], Дмитрий О. Дормешкин[7], Александр Н. Мелешко[8]

[1. 5. 6. 8.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; [2-4.] Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь; [7.] Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Луцкович Дмитрий Викторович, адрес электронной почты: Lutskovichdm@gmail.com

Введение. Нейробластома (НБ) – типичная опухоль детского возраста. Частота встречаемости составляет 7-10 % от всех злокачественных новообразований у детей. В Республике Беларусь ежегодно диагностируются 16-18 первичных пациентов. У детей из групп высокого риска пятилетняя бессобытийная выживаемость составляет менее 50%, несмотря на агрессивную мультимодальную терапию. Клеточная терапия с использованием химерных антигенных рецепторов (CAR) показала высокую эффективность в гематологии и рассматривается в качестве перспективной для нейробластомы.

Материалы и методы. Синтетические последовательности ДНК рецептора человека были клонированы в лентивирусный вектор pWPXL, последовательности ДНК рецептора мыши в ретровирусный вектор pCLNCX методом рестрикции и лигирования. Тестировали CAR против антигена GD2, на основе двух антител, 14G2a и 8B6, с вставочными иммуноглублиновыми доменами – длинная форма L, короткая S, все с 4-1BB и CD3z сигнальными доменами. Получение лентивирусных и ретровирусных частиц проведено путем ко-трансфекции клеток HEK293T. Выделение Т-клеток человека производили набором EasySep Human (Stemcell) из периферической крови донора, Т-клеток мыши EasySep Mouse (Stemcell) из фильтрата клеток селезенки здоровой мыши. Активацию Т-клеток производили частицами CD3/CD28 Dynabeads Human/Mouse (Thermo Fisher). Трансдукцию активированных Т-клеток производили при помощи RetroNectin (Takara Bio) с множественностью инфекции 10. Для постановки функционального (цитотоксического) теста использовали GD2+ клетки-мишени LAN-1 и NXS-2, и GD2- клетки-мишени 143B. Прямой цитотоксический тест CAR-T человека поводили в соотношениях эффектор:-мишень = 2:1,1:1,1:2 с окраской мертвых клеток 7-AAD и записью результатов на проточном цитофлуориметре. Для проверки in vivo на сингенной мышиной модели CAR-T клетки вводили однократно в хвостовую вену на 9-й день после приживления 1,5 млн NXS2 клеток. В качестве контроля эффективности использовали не модифицированные Т-клетки в количестве пропорционально введенных CAR-T.

Результаты. Все варианты CAR-T человека показали выраженную доза-зависимую цитотоксическую активность против GD2+ линии LAN-1, но не GD2- линии 143B. Цитотоксическая активность (ЦТА) рецептора 14G2a-BBz(L) превосходит 14G2a-BBz(S), достоверно для соотношения 2:1(p=0,013). ЦТА рецептора 8B6-BBz(L) также превосходит вариант 8B6-BBz(S) (p <0,03 для соотношений 2:1 и 1:1). Длинный вариант 14G2a-BBz обладает достоверно более высокой ЦТА чем 8B6-BBz(L). Все варианты мышиных CAR-T аналогичным образом показали выраженную доза-зависимую ЦТА против GD2+ клеточной линии NXS2. Статистически значимых различий между рецепторами не наблюдается. В тесте in vivo установлено, что оба варианта мышиных CAR-T клеток сдерживают рост опухолевого узла по сравнению с нетрансдуцированными клетками. Примечательным является то, что CAR-T 14G2a-BBz лучше контролировал рост опухолевого узла у самок до 30 дней, а CAR-T 8B6-BBz контролировал рост опухолевого узла одинаково для самцов и самок вплоть до 40-х суток. Морфологический анализ опухоли для всех вариантов мышиных CAR-T показал, что в центральных отделах опухоли наблюдались признаки регрессивных изменений, на долю которых приходится более 50% всей площади.

Выводы. Доклиническая проверка анти-GD2 CAR-T клеток на основе антител 14G2a и 8B6 показала сопоставимую противоопухолевую активность in vitro и in vivo в формате длинного варианта со вставочными иммуноглобулиновыми доменами.

Ключевые слова: CAR-T, нейробластома, сингенная модель.

O347 Разработка CD30 CAR T-клеток ко-экспрессирующих химерный switch-рецептор анти-PDL1.CD28 для лечения CD30+ лимфоидных неоплазий

Николай А. Катин[1], Анна В. Клыч[2], Александр Н. Мелешко[3], Дмитрий О. Дормешкин[4], Татьяна М. Дорошенко[5], Наталья Е. Конопля[6]

[1.] Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Республика Беларусь; [2. 3.] РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; [4.] Институт биоорганической химии НАН, Минск, Республика Беларусь; [5. 6.] РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Катин Николай Александрович, адрес электронной почты: katin@mail.com

Введение. CD30 является валидированной терапевтической мишенью при лимфоме Ходжкина (ЛХ), особенно в рефрактерных и рецидивирующих случаях. Иммунотерапия на основе химерных антигенных рецепторов (CAR) Т-клеток, нацеленных на CD30, демонстрирует многообещающую клиническую активность. Однако ингибиторные сигналы, опосредованные PD-1/PD-L1, могут ограничивать стойкость ответа. В данной работе мы исследуем влияние коэкспрессии химерного switch-рецептора (CSR), направленного против PD-L1, на пролиферативную и цитотоксическую активность CD30-CAR Т-клеток второго поколения.

Материалы и методы

Оценивались следующие CAR-конструкции:

1. hHRS3.S-BBζ.EGFRt – короткий хинж регион (IgG4), scFv hHRS3;

2. SGN30.S-BBζ.EGFRt – аналогичная конструкция с scFv SGN30 (антиген-связывающий фрагмент аналогичен scfv брентуксимаба ведотин);

3. hHRS3.L-BBζ.EGFRt – длинный хинж регион (CH2-CH3) с двумя точенными мутациями L235E, N297Q и α-tag для детекции и селекции CAR с помощью анти-α-tag наноантитела;

4. hHRS3.S-BBζ.KN035-CD28 – CAR с CSR, связывающим PD-L1 и CD28-сигналингом.

Т-клетки от здоровых доноров активировали через CD3/CD28 и трансдуцировали соответствующими лентивирусами. Экспансия проводилась в течение 15 дней в присутствии IL-7, IL-15 и IL-21. Для оценки устойчивости ответа применяли rechallenge-модель: $CD30^+$ опухолевые клетки HDLM-2 ($CD30^+$/$PD\text{-}L1^+$) и KM-H2 ($CD30^+$/$PD\text{-}L1^-$) добавляли каждые 3-4 дня в течение 5 раундов. Анализ включал количественную оценку CAR Т-клеток, опухолевой массы и расчет AUC-пролиферации и цитотоксичности.

Результаты. Клеточная линия HDLM-2 ко-экспрессировала CD30 и PD-L1, тогда как KM-H2 экспрессировала только CD30. Среди исследуемых конструкций наиболее выраженную экспансию на HDLM-2 индуцировали CAR.CSR Т-клетки (hHRS3.S-BBζ.KN035-CD28), демонстрируя 17-кратный прирост к 21 дню. Остальные конструкции достигали пикового прироста (5-10 раз) к 10-му дню с последующим снижением. В условиях стимуляции PD-L1-негативной линией (KM-H2) различия в активности между CAR.CSR и базовыми CAR были менее выражены.

CAR с длинным хинжем (hHRS3.L-BBζ.EGFRt) демонстрировал наихудшие показатели как по экспансии, так и по контролю мишеней. Фенотипический анализ выявил, что только CAR.CSR Т-клетки поддерживали популяции как $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-клеток с преобладанием центральных и эффекторных клеток памяти, в отличие от других конструкций, преимущественно сохранявших $CD4^+$ эффекторные клетки памяти. Для остальных вариантов характерно сохранение исключительно популяции $CD4^+$ Т-клеток с фенотипом $CD45RA^-CCR7^-$, соответствующим эффекторным клеткам памяти.

Выводы. CD30-CAR Т-клетки, ко-экспрессирующие химерный switch-рецептор KN035.CD28 (CAR.CSR), продемонстрировали устойчивое пролиферативное преимущество и улучшенный контроль $PD\text{-}L1^+$ опухолевых клеток in vitro. Результаты подтверждают потенциал CSR-усиления в преодолении PDL1-опосредованной иммуносупрессии и поддержании функциональной стойкости CAR Т-клеток для терапии $CD30^+$ лимфом и целесообразность проведения клинических исследований 1/2 фазы.

Ключевые слова: CD30, CAR Т-клетки.

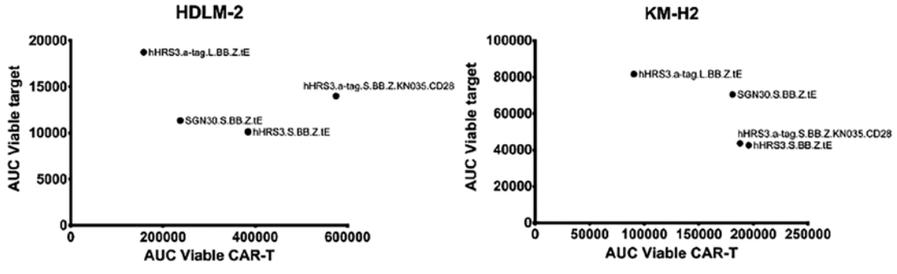


Рисунок 1. Сравнение пролиферативной и цитотоксической активности различных дизайнов CD30 CAR Т-клеток (hHRS3.S-BBζ.EGFRt, SGN30.S-BBζ.EGFRt, hHRS3.L-BBζ.EGFRt, hHRS3.S-BBζ.KN035-CD28) после кокультивации с опухолевыми клеточными линиями ЛХ HDLM2 (CD30+PDL1+) и KMH2 (CD30+PDL1-).

O348 Клонирование Т-клеточных рецепторов специфичных к опухолевым антигенам и характеристика противоопухолевой активности ген-модифицированных TCR-Т-клеток

Сергей В. Сенников, Алрхмун Салех, Марина С. Фишер, Роман Ю. Перик-Заводский, Юлия А. Лопатникова, Юлия А. Шевченко, Ольга Ю. Перик-Заводская, Марина О. Волынец, Василий В. Курилин, Кирилл В. Назаров, Юлия Г. Филиппова, Полина А. Шаньгина, Александр Н. Силков

ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Российская Федерация

Контактные данные: Сенников Сергей Витальевич, адрес электронной почты: sennikov_sv@mail.ru

Введение. Клеточные технологии иммунотерапии, основанные на использовании ген-модифицированных антигенспецифических Т-клеток, находят все более широкое применение в лечении при онкологических и аутоиммунных заболеваниях. Прогресс в этой области зависит от эффективности клонированных антиген-специфических Т-клеточных рецепторов (TCR). В исследовании представлена инновационная технология клонирования антиген-специфических Т-клеточных рецепторов и приведены данные по оценке противоопухолевой активности ген-модифицированных TCR-Т клеток, специфичных против опухоль-ассоциированных антигенов HER2/neu, MAGE A3, PRAME, MART-1 и опухоль-специфических антигенов и неоантигенов (мутация p53 (SNP Y220C) и HPV-16 белки E6, E7) в различных тестах in vitro и in vivo в экспериментальных моделях на животных.

Материалы и методы. Технология клонирования состоит из нескольких этапов. На первом этапе определяют частоту встречаемости антигенспецифических клонов у доноров, после этого in vitro с помощью пептидов опухолевых антигенов, дендритных клеток и цитокинов проводят экспансию антигенспецифических Т клеточных клонов. Далее с помощью технологии Flex-T выделяют антигенспецифические CD8 Т-лимфоциты и проводят секвенирование единичных клеток на платформе BD Rhapsody. После обработки данных секвенирования и выявления доминирующих клонотипов Т клеточных рецепторов выявляют наиболее перспективные Т-клеточные рецепторы, которые клонируют в лентивирусный вектор. Трансдуцированные генетическими конструкциями Т-клеточных рецепторов лимфоциты были охарактеризованы по фенотипу и функциональной активности в различных тестах, в том числе по экспрессии цитотоксических молекул и цитокинов, по транскриптомной активности клеток после их активации клетками мишенями, в цитотоксическом тесте против клеток мишеней и в тестах с противоопухолевой активностью в модели ксенотрансплантата опухолевых клеток у иммунодефицитных мышей.

Результаты. В ходе экспансии антигенспецифических клонов Т-клеток in vitro удалось обогатить исследуемую популяцию клеток в 200-1000 раз в зависимости от используемого эпитопа опухолевого антигена. Анализ Т-клеточных рецепторов позволил получить для разных эпитопов до 1000 различных клонотипов, из которых были выбраны доминирующие Т-клеточные рецепторы и проклонированы в лентивирусном векторе. Для ген-модифицированных TCR-Т клеток специфичных к эпитопам HER2/neu, MAGE A3, PRAME проведены доклинические испытания. Показана экспрессия цитотоксических молекул (перфорин, гранзим A, B, гранулизин), цитокинов (ФНО, ИФН-г, ИЛ-2), цитотоксическая активность против клеток мишеней. В тестах in vivo в модели ксенотрансплантата показана противоопухолевая активность для ген-модифицированных Т-клеток специфичных к эпитопам HER2/neu и MAGE A3.

Выводы. Разработана инновационная технология клонирования антигенспецифических Т-клеточных рецепторов, которая позволила получить антиген-специфические Т- клеточные рецепторы против эпитопов опухоль-ассоциированных антигенов (HER2/neu, MAGE A3, PRAME, MART-1) и неоантигенов

O349 Разработка технологии получения CAR-T лимфоцитов IV поколения к ROR1 человека и характеристика их цитотоксических свойств in vitro

Татьяна М. Дорошенко[1], Дмитрий О. Дормешкин[2], Игорь Н. Северин[3], Михаил А. Шапиро[4], Алексей А. Белеевский[5], Надежда М. Боброва[6], Юрий Г. Давыдовский[7], Наталья Е. Конопля[8], Анна С. Портянко[9]

[1. 3. 5-9.] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; [2. 4.] Институт биоорганической химии НАН РБ, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Дорошенко Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: dor_t_m@mail.ru

Введение. CAR-T терапия показала свою высокую эффективность в онкогематологии, на сегодняшний день официальный статус имеют 6 CAR-T клеточных продуктов для лечения острых и хронических В-лейкозов, В-клеточных лимфом, миеломы, однако одобренной регуляторами клеточной терапии солидных новообразований пока нет. В постнатальном периоде эмбриональный белок ROR1 экспрессируется на высоком уровне в злокачественных клетках как солидных, так и гематологических опухолей и вовлечен в активацию сигнальных белков, обеспечивающих выживание, пролиферацию и миграцию, что делает его не только перспективным биомаркером, но и терапевтической мишенью. В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова выполняется работа по получению CAR-T лимфоцитов IV поколения к ROR1 человека. Цель исследования: разработка технологии получения универсальных CAR-T лимфоцитов IV поколения к гематологическим и солидным опухолям, нацеленным к ROR-1, и характеристика их цитотоксических свойств in vitro.

Материалы и методы. ROR-1 CAR были сконструированы на основе химерного антитела R12, трансмембранного домена CD28, сигнальных доменов 4-1BB, CD3z, c-jun или ИЛ-7/ CCL19 и трансдуцированы в Т-лимфоциты в составе лентивирусного вектора S4. CAR-T лимфоциты был получены из продукта афереза путем сепарации и раздельного процессинга CD4- и CD8-лимфоцитов в присутствии интерлейкина-7 и интерлейкина-15. Оценка количества модифицированных CAR+ лимфоцитов производилась меченным белком ROR1-AF488 методом проточной цитофлуориметрии. После экспансии и контроля качества CAR-T лимфоциты брались в эксперименты по оценке цитотоксичности против клеточной линии, экспрессирующей ROR-1 (NIH:OVCAR-3, аденокарцинома яичников) и контрольной, не экспрессирующей (ZR-75, рак молочной железы) при различном соотношении мишень: эффектор (от 1:1 до 1:8) в течение 24 часов. Оценка результатов цитотоксического теста проводилась методом проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентного красителя Zombie Green для анализа жизнеспособности клеток-мишеней и антитела против CD45 для разделения популяции эффекторов и мишеней.

Результаты. Антитело R12 представляет собой высокоаффинный scFv, нацеленный на внеклеточный Ig-подобный/Frizzled-домен ROR1, что делает его перспективным кандидатом для создания CAR. Для преодоления устойчивости солидных опухолей к CAR-T, разработано несколько анти-ROR1 конструкций IV поколения: с секретируемым интерлейкином-7 и хемокином CCL19 (R12 IL7) или конститутивно-экспрессирующие транскрипционный фактор c-jun (R12 c-jun) и, наряду с CAR II поколения (R12), были использованы для получения CAR-T лимфоцитов (Рисунок 1).

Эффективность генетической модификации (содержание CAR+ лимфоцитов) составила 87,92±7,85%. Все CAR-T клетки показали высокую специфическую цитотоксическую активность против ROR1+ мишеней (NIH:OVCAR-3, аденокарцинома яичников), особенно при высоком содержании CAR-T лимфоцитов, в то же время отсутствие активности в отношении отрицательного контроля, не экспрессирующих ROR1 клеток (ZR-75, рак молочной железы) (Рисунок 2).

Выводы. Созданные CAR-T лимфоциты II и IV поколения к ROR1 с применением генетических конструкций CAR на основе химерного антитела R12, трансмембранного домена CD28, сигнальных доменов 4-1BB и CD3z, c-jun или ИЛ-7/ CCL19 обладают высокой избирательной цитотоксической активностью in vitro против опухолевых клеток, несущих на своей поверхности белок ROR1.

Ключевые слова: TCR-T-клетки, противоопухолевая активность.

Ключевые слова: CAR-T, ROR1.

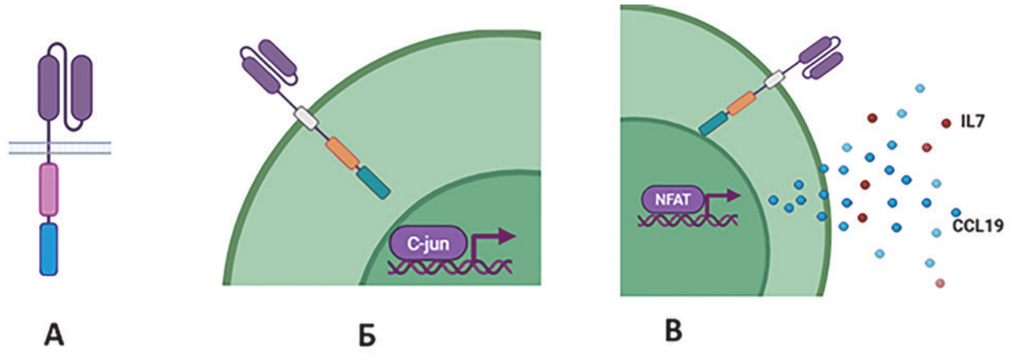


Рисунок 1. Схематически дизайн анти-ROR1 CAR II поколения (А), IV поколения с c-Jun (БА) или с секрецией CCL19\IL7 (БВ).

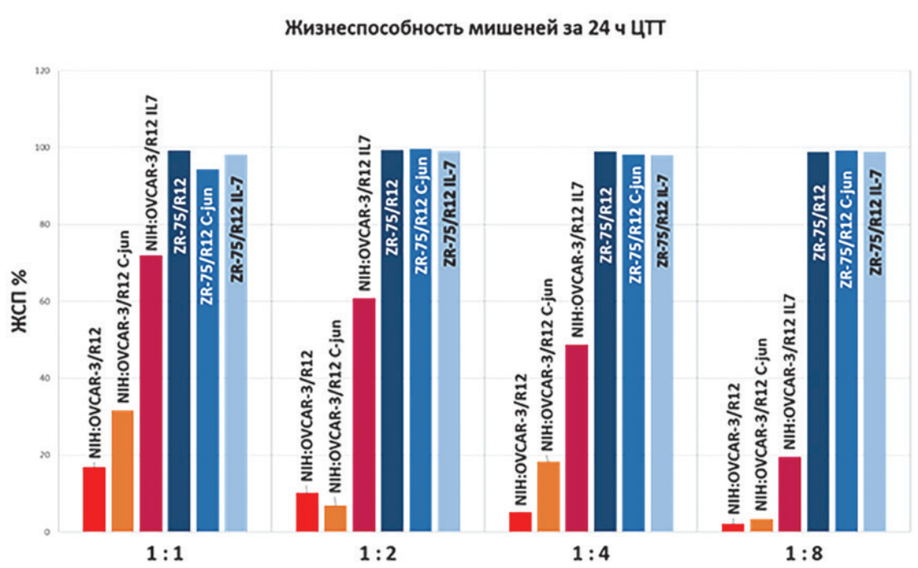


Рисунок 2. Цитотоксический тест различных вариантов анти-ROR-1 CAR-T лимфоцитов с клеточной линией, экспрессирующей ROR1 (NIH:OVCAR-3) и не экспрессирующей (ZR-75) при различном соотношении мишень: CAR-T.

P350 Сравнительная оценка вирусной и невирусной доставки анти-CD19 CAR в Т-лимфоциты: CAR экспрессия, цитотоксичность и активация

Ильдус И. Патеев, Ольга Ю. Битюкова, Василий В. Решетников, Роман А. Иванов, Максим В. Баранов

Научный центр трансляционной медицины, направление «Медицинская биотехнология», Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Российская Федерация

Контактные данные: Патеев Ильдус Илдарович, адрес электронной почты: pateev.ii@talantiuspeh.ru

Введение. Химерные антигенные рецепторы (CAR) к CD19 стали ключевой платформой терапии В-клеточных злокачественных новообразований, включая острый лимфобластный лейкоз (B-ALL) и диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). Вирусные векторы, особенно лентивирусы (LV), широко применяются для генерации CAR-T-клеток, однако их клиническое применение сопряжено с рядом ограничений: высокая стоимость, продолжительность производства и риск неконтролируемой интеграции вирусной ДНК в геном, что потенциально может привести ко вторичному канцерогенезу. В качестве альтернативы активно исследуются платформы доставки на основе мРНК, обеспечивающие транзиентную экспрессию CAR и потенциально более безопасный профиль.

Материалы и методы. Лентивирусная доставка: лентивирусные векторы, кодирующие кассету CAR на основе клона FMC63 с костимуляторными доменами CD28 или 4-1BB, были получены путем ко-трансфекции клеток HEK293T тремя упаковочными плазмидами (pMDLg/pRRE, pRSV-Rev и pMD2.G) и экспрессионной плазмидой с использованием трансфецирующего агента PEI. Функциональный титр лентивирусов определялся путем трансдукции клеток линии Jurkat и оценки CAR-положительных клеток методом проточной цитофлуориметрии.

мРНК-доставка: при синтезе всех вариантов мРНК in vitro в роли матрицы выступал линеаризованный плазмидный вектор pSmart, содержащий соответствующую целевую вставку (FMC63 с костимуляторными доменами CD28 или 4-1BB). Транскрипцию проводили с помощью T7 РНК-полимеразы с использованием аналога структуры кэпа 1 (кэп AG) и модифицированного нуклеотида (N1-метилпсевдоуридин). Трансфекцию преактивированных (anti-CD3/CD28 beads + IL-2) PBMC осуществляли методом электропорации (Neon). Также проводилась ко-трансфекция мРНК IL-15. Целостность и длина полученных мРНК была охарактеризована методом капиллярного гель-электрофореза.

Оценка экспрессии, цитотоксичности и активации: экспрессия CAR оценивалась по уровню GFP и с использованием антитела, специфично связывающегося с внеклеточным элементом CAR-конструкта (линкер 218) и конъюгированного с красителем Alexa Fluor 647, методом проточной цитофлуориметрии. Цитотоксичность полученных CAR-T клеток тестировалась в ко-культуре с CD19+ клеточными линиями (Daudi, Nalm-6) при различных E:T соотношениях. Оценивались маркеры активации (CD25), истощения (PD-1, TIM-3), а также уровни цитокинов (IL-2, IFNγ, TNFα) методом количественной ПЦР-РВ.

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало возможность успешного получения анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов из PBMC человека с использованием двух альтернативных подходов: классического вирусного и перспективного невирусного методов доставки. Экспрессия CAR после LV-трансдукции составляла 20-30% и сохранялась длительно. После мРНК-трансфекции экспрессия достигала 80%, но была транзиентной (снижение к 72 ч). Цитотоксичность в отношении таргетных клеток Nalm-6 и Daudi была сопоставимой у обеих платформ, достигая 80-90% специфического лизиса при соотношении эффекторных и мишеневых клеток 2.5:1 через 72 часа инкубации. Ко-трансфекция IL-15 усиливала экспрессию CAR и пролиферацию Т-клеток, а также поддерживала экспрессию до 96 часов. Наблюдалось увеличение уровня экспрессии CD25 и снижение уровней экспрессии PD1/TIM3 в группе мРНК-CAR по сравнению с LV-CAR.

Выводы. Платформа на основе лентивирусных векторов обеспечивает стабильную экспрессию, однако обладает ограниченной гибкостью регулировки ее уровня и требует сложного производственного процесса. Платформа на основе мРНК обеспечивает высокую транзиентную экспрессию CAR (до 80%), позволяет гибко модифицировать продукт (например, ко-трансфекция с цитокинами или крио-сохранение CAR продукта) и демонстрирует функциональную цитотоксичность не ниже, чем LV-CAR. Влияние метода доставки проявляется в различиях профилей активации, экспрессии и истощения, что важно при выборе платформы для терапии. Платформы на основе мРНК могут быть перспективны при многократных инфузиях, при этом обладать сниженным риском развития побочных эффектов, таких как ICANS и CRS.

Ключевые слова: CAR-T, мРНК, лентивирусы, иммунотерапия.

P351 Разработка технологии получения CAR-T лимфоцитов к BCMA для терапии пациентов с множественной миеломой

Игорь Н. Северин, Алексей А. Белеевский, Надежда М. Боброва, Татьяна М. Дорошенко, Анна С. Портянко, Наталья Е. Конопля

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Дорошенко Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: dor_t_m@mail.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) является злокачественным заболеванием плазматических клеток, на долю которого приходится 13% всех гематологических злокачественных новообразований. Традиционные методы лечения, основанные на применении ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов и моноклональных антител, в настоящее время достигают предела своей эффективности. Новый подход клеточной иммунотерапии, известный как терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) открывает новые возможности терапии ММ, особенно для пациентов с исчерпанными терапевтическими опциями. Одной из наиболее изученной и эффективной мишенью для CAR-T терапии ММ является антиген созревания В-клеток (BCMA), член суперсемейства факторов некроза опухоли.

Материалы и методы. Синтетические последовательности ДНК рецептора (Synbio, Китай) были клонированы в лентивирусный вектор pWPXL методом рестрикции/лигирования. Получение лентивирусных частиц проведено путем ко-трансфекции клеток HEK293-FT. Выделение Т-клеток (CD4+, CD8+) производили коммерческим набором Dynabeads (ThermoFisher) из периферической крови донора путем позитивной селекции. Активацию Т-клеток производили частицами CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher). Трансдукцию активированных Т-клеток производили при помощи RetroNectin (TakaraClontech, США) с множественностью инфекции 10. Т-клетки культивировали в среде IMDM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, а также IL-7, IL-15, IL-21. Для постановки функционального теста использовали трансгенную клеточную линию K562 с гетерологической экспрессией GFP-BCMA, GFP использовался для отделения мишеней от эффекторов, 7-AAD для окраски мертвых клеток. Цитотоксический тест проводился в трех соотношениях эффектор:мишень – 2:1, 1:1 и 1:2. В качестве отрицательного контроля использовали стандартную клеточную линию K562.

Результаты. Был получен вариант CAR второго поколения с антигенсвязывающим антительным доменом B38M и с 4-1BB и CD3z сигнальными доменами к мишени BCMA. Функционально активный титр псевдотипированных лентивирусных частиц составил: 47% на 1 мл вирусного супернатанта. Популяционный состав исходного Т-клеточного продукта составил: Tnaive+Tscm – 37%, Tcm – 49,3 %, Tem+TeffRA – 13.7%. Эффективность трансдукции составила 35±7%. Популяционный состав конечного продукта: Tnaive+Tscm – 11±5,5%, Tcm – 24,7±12,1 %, Tem+TeffRA – 64,3±14,8%. Эффективность цитотоксического теста выражалась как разница цитотоксической активности CAR-T клеток и отрицательного (нетрансдуцированного) контроля и составила против положительных клеток мишеней: – 73±8%, 61±7% и 44±7% при соотношениях 2:1, 1:1 и 1:2, соответственно.

Выводы. В тесте in vitro анти-BCMA CAR-T клетки на основе антитела B38M в качестве таргетирующего модуля показали высокую специфическую цитотоксическую активность и отсутствие неспецифической активности в отношении клеточной линии без экспрессии BCMA.

Ключевые слова: множественная миелома, CAR-T терапия.

P352 Создание платформы для проведения доклинических исследований препаратов генной и клеточной терапии на основе ксенотрансплантации генетически модифицированных опухолевых клеток человека иммунодефицитным лабораторным животным

Дарья С. Кульчановская[1], Мария О. Неруш[2], Екатерина Ю. Подъячева[3], Кирилл В. Лепик[4], Яна Г. Торопова[5], Альберт Р. Муслимов[6]

[1. 2. 6.] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, Центр молекулярных и клеточных технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3. 5.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [4.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Кульчановская Дарья Сергеевна, адрес электронной почты: darya.kulchanovskaya@spcpu.ru

Введение. Рак предстательной железы остается одной из наиболее распространенных и сложных для лечения форм онкологии, особенно в случаях андроген-независимого рака. Для создания новых методов генной и клеточной терапии, в том числе CAR-T, необходимо использовать релевантную экспериментальную модель in vivo. В связи с этим разработка модели на основе ксенотрансплантации генетически модифицированных клеток аденокарциномы предстательной железы человека может стать универсальной платформой для оценки специфической фармакологической активности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов. Исследования, проведенные с использованием ксенографтов аденокарциномы предстательной железы, воспроизводят ключевые аспекты опухолевого роста и могут предоставить важные данные для преодоления существующих ограничений клеточной терапии солидных новообразований и оптимизации этого перспективного подхода.

Материалы и методы. Клеточная линия PC3 была генетически модифицирована с использованием лентивирусного вектора второго поколения для стабильной гиперэкспрессии люциферазы и репортерного белка GFP, с последующим проведением селекции трансдуцированных клонов и созданием моноклональных линий методом лимитирующего разведения. Для in vivo исследований были отобраны моноклональные линии с наиболее высоким уровнем экспрессии люциферазы (in vitro анализ люциферазной активности) и GFP-белка (проточная цитофлуориметрия). В исследование были включены иммунодефицитные мыши линии NBSGW. Экспериментальная модель аденокарциномы предстательной железы была создана путем подкожного введения опухолевых клеток (5 млн клеток / мышь) в боковую часть тела. Приживление и динамика роста опухоли оценивались клинически, а также с помощью системы IVIS Lumina III на протяжении семи недель после проведения гетеротопической ксенотрансплантации клеток лабораторным животным. По завершении эксперимента мыши подвергались эвтаназии с последующей эксцизией опухолевой ткани для гистологического исследования. Все процедуры были выполнены в строгом соответствии с международными и локальными этическими стандартами работы с лабораторными животными.

Результаты. Проведена генетическая модификация клеточной линии PC3, которая подтверждена методами проточной цитофлуориметрии и анализа люциферазной активности. В результате in vitro и in vivo исследований был отобран моноклон, который продемонстрировал высокий уровень экспрессии люциферазы светлячка и стабильный рост опухоли. Проведение гетеротопической ксенотрансплантации мышам продемонстрировало успешную приживаемость опухоли с однородным ростом и воспроизводимыми результатами. Биолюминесцентная визуализация позволила проводить неинвазивный мониторинг опухолевого роста в режиме реального времени. Гистологический анализ подтвердил морфологические признаки аденокарциномы, характерные для исходной опухоли. Разработанная модель показала короткий период опухолеобразования (3-4 недели) и экономическую эффективность по сравнению с трансгенными аналогами.

Выводы. Разработанная экспериментальная модель на основе ксенотрансплантации генетически модифицированных клеток PC3 иммунодефицитным мышам NBSGW демонстрирует высокую воспроизводимость, короткий период опухолеобразования и применимость для неинвазивного мониторинга с помощью биолюминесцентной визуализации. Универсальность платформы позволяет использовать ее для проведения исследований по оценке безопасности и специфической фармакологической активности новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: ксенографт, биолюминесценция, люцифераза, мыши NBSGW.

P353 Экспрессия белка ROR1 опухолевыми клеточными линиями: выбор мишеней для клеточных тестов с CAR-T лимфоцитами

Татьяна М. Дорошенко[1], Дмитрий О. Дормешкин[2], Игорь Н. Северин[3], Михаил А. Шапиро[4], Алексей А. Белеевский[5], Надежда М. Боброва[6], Владислав Д. Авсеенко[7], Юрий Г. Давыдовский[8], Анна С. Портянко[9]

[1. 3. 5-9.] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; [2. 4.] Институт биоорганической химии НАН РБ, Минск Республика Беларусь

Контактные данные: Дорошенко Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: dor_t_m@mail.ru

Введение. Белок ROR1 является рецептором для сигнальных молекул семейства Wnt и преимущественно экспрессируется в период эмбриогенеза. Во взрослых тканях ROR1 не обнаруживается, за исключением жировой, а также в некоторых эндокринных железах и незрелых B-лимфоцитах; однако высокая экспрессия показана только в злокачественных клетках при многих типах онкологических заболеваний. ROR1 вовлечен в активацию сигнальных белков, обеспечивающих выживание, пролиферацию и миграцию, что делает его перспективной терапевтической мишенью. В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова выполняется работа по получению CAR-T лимфоцитов IV поколения к ROR-1 человека.

Целью исследования является поиск клеточных линий солидных опухолей человека с различным уровнем мембранной экспрессии ROR1 методом проточной цитометрии с помощью двух антител: коммерческого поликлонального и химерного рекомбинантного R12, которое войдет в структуру химерного антигенного рецептора для дальнейшей характеристики противоопухолевых свойств CAR-T лимфоцитов.

Материалы и методы: Трансфекция и экспрессия рекомбинантного химерного антитела R12-Fc против ROR1 осуществлялась в клеточной линии HEK293F. Очистку белка осуществляли двумя последовательными стадиями хроматографии с использованием хроматографической системы NGC Discovery. Полученный препарат доочищали с помощью гель-хроматографии с последующим концентрированием на центриконах. Чистоту финального белка после модификации флуорофором AlexaFluor 647 (AF647) проверяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (12%) по Лэммли. Степень модификации определяли, как разницу между молекулярной массой интактного и модифи-

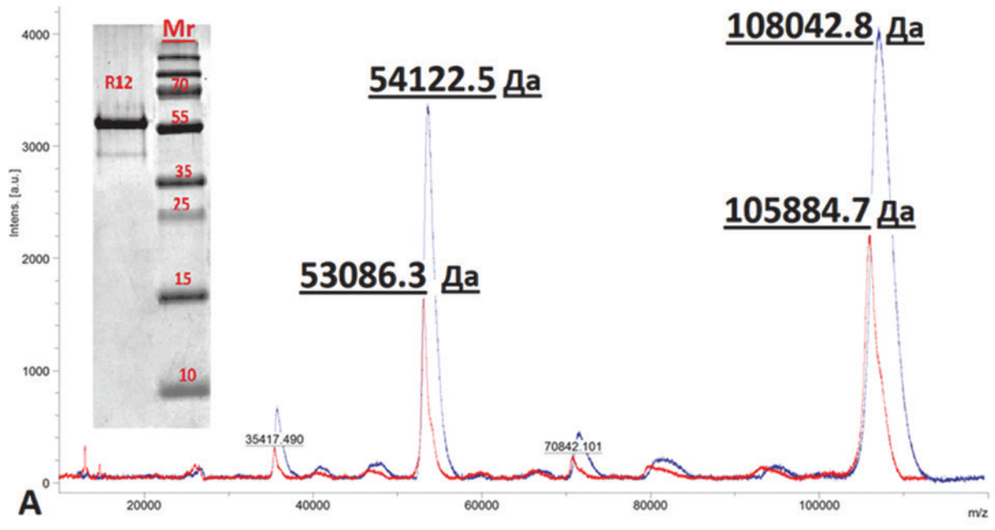


Рисунок 1. МАЛДИ масс-спектрометрия анти-ROR1 R12 антитела с врезкой электрофореграммы. Окрашивание химерным кроличьим антителом R12 выявило высокий уровень ROR1 (выше 70% позитивных клеток) на 4 клеточных линиях из 17 исследованных – A549, PC3, NIH:OVCAR-3 и HT-29 (рисунок 2). Аналогичные результаты получены с использованием коммерческих поликлональных антител.

цированного белка, разделенную на массу группы модификатора (532,46 Да). Аффинность R12 оценивали методом биослойной интерферометрии.

Объектом исследования являлись 17 клеточных опухолевых линий: MeWo; NIH:OVCAR-3; HeLa; SH-SY5Y; Capan-1; PC3; HCT116; SW-480; HT-29; Caco-2; A549; BT-20; 143B; KHOS-240S; SK-HEP-1; ZR-75, CERV-186. Клетки после снятия с подложки и подсчета окрашивали 30 минут антителами к ROR-1 человека (Invitrogen, PA5-14726) и вторичными анти-кроличьими F(ab')2 (Invitrogen, #31864). Контролем служили клетки, не окрашенные первичными антителами. Параллельно в отдельные пробирки вносили антитело R12-Fc-AF647, в концентрации 0,5 мкг/мл и инкубировали в течении 30 мин. Образцы загружали на проточный цитофлуориметр FC500, результаты анализировали с помощью программного обеспечения CXP Pro или Flowing Software 2.5.1.

Результаты. Полученное нами одноцепочечное антитело R12, «сшитое» с Fc-фрагментом IgG1 человека, характеризовалось высокой степенью чистоты и гомогенности после модификации. МАЛДИ масс-спектрометрия позволила установить, что на каждую димеризованную (Fc-фрагмент димеризуется в растворе, именно по этой причине на МАЛДИ масс-спектре присутствуют пики моно- и димера белка) молекулу приходится 4 молекулы флуорофора (Рисунок 1). Измеренная с помощью BLI константа аффинности составила 1.49 нМ, что характеризует данное антитело как высокоаффинное.

Выводы. Так как конструкция CAR-T клеток основана на использовании антитела R12 в качестве таргетирующего модуля, при выборе клеточных линий-мишеней для проведения функциональных тестов следует ориентироваться на данные, полученные с использованием именно этого антитела. В качестве ROR1-положительных клеток рекомендуется использовать линии с наибольшим уровнем экспрессии данного антигена: NIH:OVCAR-3, A549, HT-29 и PC-3. Для оценки специфичности CAR-T клеток могут быть использованы ROR1-негативные контрольные линии, такие как ZR75 и BT-20.

Ключевые слова: ROR1, проточная цитометрия, антитело.

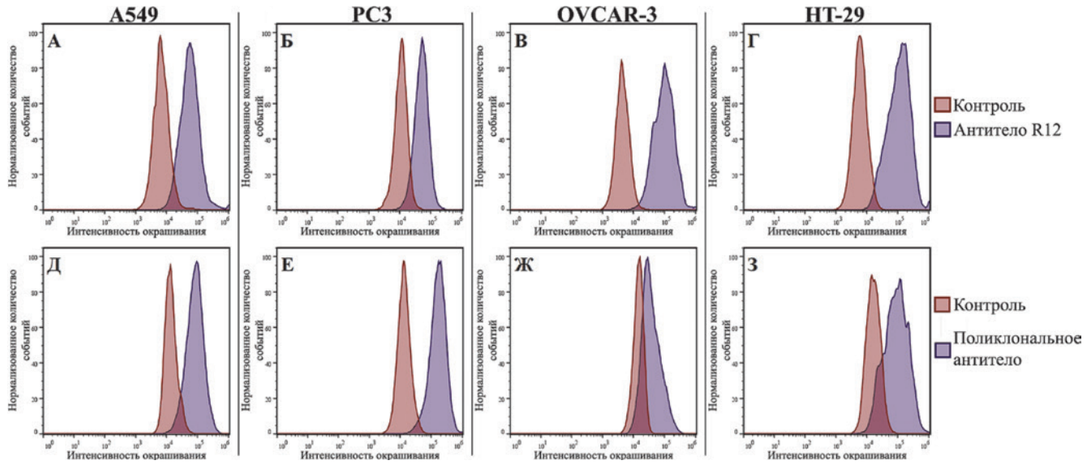


Рисунок 2. Экспрессия ROR1 линиями A549, PC3, OVCAR-3, HT-29, выявляемая антителом R12-Fc – А, Б, В, Г или антителом PA5-14726 – Д, Е, Ж, З.

Лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T): клиническое применение

O354 Аллогенные анти-CD19 и анти-CD22 CAR-T-лимфоциты в комбинации с ТГСК на платформе посттрансплантационного циклофосфамида у пациентов с резистентными формами острых лимфобластных лейкозов из В-предшественников

Лариса Н. Шелихова, Ольга О. Молостова, Римма Д. Хисматуллина, Мария А. Климентова, Мария А. Дунайкина, Яков О. Музалевский, Дмитрий Е. Першин, Мария С. Фадеева, Екатерина А. Малахова, Александр М. Попов, Наталья В. Мякова, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Шелихова Лариса Николаевна, адрес электронной почты: lnik1976@mail.ru

Введение. Аутологичные CAR-T-лимфоциты способны индуцировать глубокую молекулярную ремиссию при рецидивах/резистентных формах В-ОЛЛ у детей и взрослых, при этом у значительной части пациентов стойкая ремиссия достигается только при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве консолидирующего этапа. Попытка сочетания циторедуктивного и иммунного эффекта ТГСК на платформе посттрансплантационного циклофосфамида (PtCy) и антигенспецифической активности анти-CD19 и анти-CD22 CAR-T – клеток, полученных от одного донора, может улучшить результаты терапии. В данной работе представлены результаты совместного применения ТГСК с PtCy и инфузии аллогенных CAR-T лимфоцитов.

Материалы и методы. Двенадцать пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ из В-клеток предшественников (7 мальчиков, 5 девочек, медиана возраста составила 13,6 лет) включены в анализ. Все пациенты получили несколько линий предшествующей терапии, включающих блинатумомаб (n=5), инотузумаб (n=1), блинатумомаб и инотузумаб (n=4) и инфузию аутологичных CAR-T лимфоцитов (n=2). На момент проведения ТГСК 4 пациента достигли МОБ негативную клинико-гематологическую ремиссию, 3 пациента имели МОБ позитивную ремиссию и 5 были в продвинутой стадии заболевания.

Все пациенты (100%) получили миелоаблативный режим кондиционирования с тотальным облучением тела. Профилактика РТПХ включала циклофосфамид на +3 и 4 сутки, абатацепт на +5, +14, +28 и +60 сутки и ведолизумаб на – 1, +7,+14,+28,+60 сутки у всех пациентов +циклоспорин (n=4) или барицитиниб (n=7) или руксолитиниб (n=1). Популяцию Т-лимфоцитов для последующего производства получали при помощи клеточного сортера MACSQuant Tyto (Milteny Biotec) из периферической крови доноров. В рамках клинического протокола всем пациентам была проведена инфузия размороженных анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в дозе 1×10^5/кг CAR+ клеток, произведенных из клеток от аллогенных доноров ГСК на +5, +6 сутки после ТГСК. Три пациента (25%) получили трансплантат и CAR-T лимфоциты от HLA-совместимого родственного донора, 9 (75%) – от гаплоидентичного родственного донора.

Результаты. Приживление трансплантата зафиксировано у 11 (92%) из 12 пациентов, медиана приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков составила 27 и 35 дней соответственно. Все прижившиеся пациенты имели персистенцию CAR-T лимфоцитов на 28 сутки, пик персистенции обоих видов CAR-T наблюдался на 14 день. Один пациент умер от инфекционных осложнений до +30 суток на фоне трехростковой цитопении и отсутствия CAR-T – клеток в периферической крови.

Синдром выброса цитокинов наблюдался у 10 (83%) пациентов и только у одного 3 стадии. У 8 пациентов развились неврологические осложнения (ICANS grade 1 n=6, grade 2 n=2). У 5 пациентов отмечались проявления о.РТПХ 1-4 и только у одного 3 стадии с поражением кожи и кишечника. Медиана персистенции CAR-T лимфоцитов составила 100 дней.

Все пациенты с приживлением достигли МОБ негативную ремиссию в КМ на +30 сутки после ТГСК. На момент анализа два пациента рецидивировали через 6 и 12 месяцев после ТГСК, один из них на фоне персистенции CAR-T клеток без потери таргетного антигена. Один пациент умер от фульминантной вирусной инфек-

ции. Девять пациентов (75%) живы с медианой наблюдения 21 месяц (4-32), 8 из них в клинико-гематологической ремиссии.

Выводы. На основании предварительного анализа можно отметить, что введение аллогенных анти-CD19 и анти-CD22 CAR-T-лимфоцитов на +5, +6 сутки после ТГСК на платфоорме PtCy безопасны и не компрометирует приживление трансплантата. Персистенция CAR-T клеток не вызывает развитие тяжелой посттрансплантационной токсичности (РТПХ и трансплантат-ассоциированная летальность) при умеренной и управляемой специфической токсичности. У 67% пациентов удается достичь длительной клинико-гематологической ремиссии.

Ключевые слова: В-ОЛЛ, CAR-T терапия, ТГСК.

O355 Особенности персистенции анти-CD19 и анти-CD22 CAR-T-лимфоцитов при их применении в комбинации с ТГСК у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Екатерина А. Малахова, Виктория А. Ведмедская, Лариса Н. Шелихова, Ольга О. Молостова, Эльвира Я. Мусаева, Татьяна А. Созонова, Оюна Б. Лодоева, Мария С. Фадеева, Елена А. Кулаковская, Елизавета А. Самыкина, Андрей В. Руссиянов, Светлана Ю. Глушкова, Владислав Е. Бельчиков, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченок, Анастасия К. Мелькова, Софья М. Ильинская, Денис В. Смирнов, Михаил А. Масчан, Дмитрий Е. Першин

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Малахова Екатерина Андреевна, адрес электронной почты: mallahovka@yandex.ru

Введение. На сегодняшний день использование CAR-T-клеточной терапии, направленной против антигенов CD19 и CD22, привело к значительному прогрессу в лечении пациентов с рецидивирующими/рефрактерными В-клеточными новообразованиями. Мониторинг персистенции CAR-T-лимфоцитов в периферической крови (ПК) пациентов является важным этапом, который в совокупности с клиническими данными и результатами исследования минимальной остаточной болезни позволяет сделать выводы об эффективности проводимой терапии. На персистенцию CAR-T-лимфоцитов могут оказывать влияние различные факторы, включая особенности клинических протоколов, в рамках которых используются иммуносупрессивные и цитотоксические препараты. В данном исследовании мы описываем характеристики персистенции анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в ПК, после их применения в комбинации с ТГСК у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), с использованием панели антител, разработанной нами.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ПК от 12 педиатрических пациентов с ОЛЛ. В рамках клинического протокола CAR-T-клеточная терапия осуществлялась на +5-6 день от даты проведения ТГСК. Производство CAR-T-лимфоцитов осуществлялось в биореакторах G-Rex®10M-CS, в присутствии активатора анти-CD3/CD28 и цитокинов ИЛ-7 и ИЛ-15. Популяцию Т-лимфоцитов для последующего производства получали при помощи клеточного сортера MACSQuant Tyto (Milteny Biotec) из периферической крови доноров. Трансдукцию производили с использованием лентивирусных векторов на +1 сутки. Всем пациентам была проведена инфузия анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в дозе 1×10^5/кг CAR+ клеток, произведенных из клеток от аллогенных доноров ГСК. Мониторинг персистенции в крови осуществлялся на 7,14,21,28,60,90,120,180,420 сутки после введения CAR-T-лимфоцитов с помощью метода проточной цитометрии, с использованием панели антител Б, представленной в Таблице 1. Анализ проводили при условии достаточного количества CD3+ лимфоцитов в крови (более 5×104 клеток/мл), которое определяли с использованием панели антител А. У 4 пациентов ввиду низкого количества лейкоцитов в ПК на 7-й день было проведено исследование в образцах костного мозга (КМ).

Результаты. Анализ мониторинга персистенции анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в ПК и КМ пациентов представлен на Рисунке 1. Персистенция обоих видов CAR-T наблюдалась у 11 пациентов из 12 (92%), в одном случае отмечалась персистенция только анти-CD19-CAR-T-лимфоцитов. Пик персистенции обоих видов CAR-T наблюдался на 14 день, медиана для анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов составила 9×10^4 клеток/мл, 64% от CD3+ ($0\text{-}3\times10^6$ клеток/мл; 0-94%); для анти-CD19-CAR-T-лимфоцитов – 5×10^3 клеток/мл, 3% от CD3+ ($0\text{-}2\times10^4$ клеток/мл; 0-29%). Наблюдалось преобладание CD8+CAR+ лимфоцитов над CD4+CAR+, которое наиболее было выражено на 14 день (у 10 пациентов из 11 для анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов, у 8 из 10 для анти-CD19-CAR-T-лимфоцитов) и сохранялось на протяжении всего мониторинга. В обоих видах CAR-T-лимфоцитов CD4+ и CD8+ лимфоциты на 14 и 28 дни в основном были представлены Tem популяцией (CD3+CD197-CD45RA-, эффекторные Т-клетки памяти). В CD4+ и CD8+ CAR-T-лимфоцитах отмечалась экспрессия маркеров, ассоциированных с клеточным истощением, TIGIT и CD57, при этом статистически значимого различия в уровнях экспрессии маркеров между анти-CD19 и анти-CD22 обнаружено не было.

Выводы. Исследование показало, что с помощью разработанной панели можно осуществлять мониторинг персистенции анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в ПК и КМ пациентов, который в совокупности с клиническими данными поможет сделать вывод об эффективности проводимой терапии. Представленная панель позволяет оценивать количество CAR+ клеток, состав CAR-T-лимфоцитов, а также экспрессию на CAR-T-лимфоцитах маркеров, ассоциированных с клеточным истощением. В нашем исследовании наблюдалась большая экспансия анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в ПК, по сравнению с анти-CD19-CAR-T, при этом CAR-T-лимфоциты были представлены популяциями, обладающими активным пролиферативным потенциалом и эффекторными функциями.

Ключевые слова: CAR-T-клеточная терапия, персистенция CAR-T.

Таблица 1. Панели антител.

Панель А	Панель Б
CD45-VioBlue (Miltenyi Biotec, 5B1)	CD4-VioBlue (Miltenyi Biotec, MT466)
CD4-VioGreen (Miltenyi Biotec, REA623)	CD8-VioGreen (Miltenyi Biotec, REA734)
CD3-FITC (Miltenyi Biotec, REA613)	FITC-Labeled Human CD19 Protein (Acro Biosystems)
CD16-PE (Miltenyi Biotec, REA423)	PE-Labeled Human Siglec-2/CD22 Protein (Acro Biosystems)
CD56-PE (Miltenyi Biotec, REA196)	TIGIT-ECD (BioLegend, A15153G)
7AAD-PerCP (Beckman Coulter)	7AAD-PerCP (Beckman Coulter)
CD19-PE-Vio770 (Miltenyi Biotec, REA675)	CD197-PE-Vio770 (Miltenyi Biotec, REA108)
CD14-APC (Miltenyi Biotec, REA599)	CD3-APC (eBioscience, OKT3)
CD8-APC-Vio770 (Miltenyi Biotec, REA734)	CD45RA-APC-A700 (Beckman Coulter, 2H4)
	CD57-APC-A770 (Miltenyi Biotec, REA769)

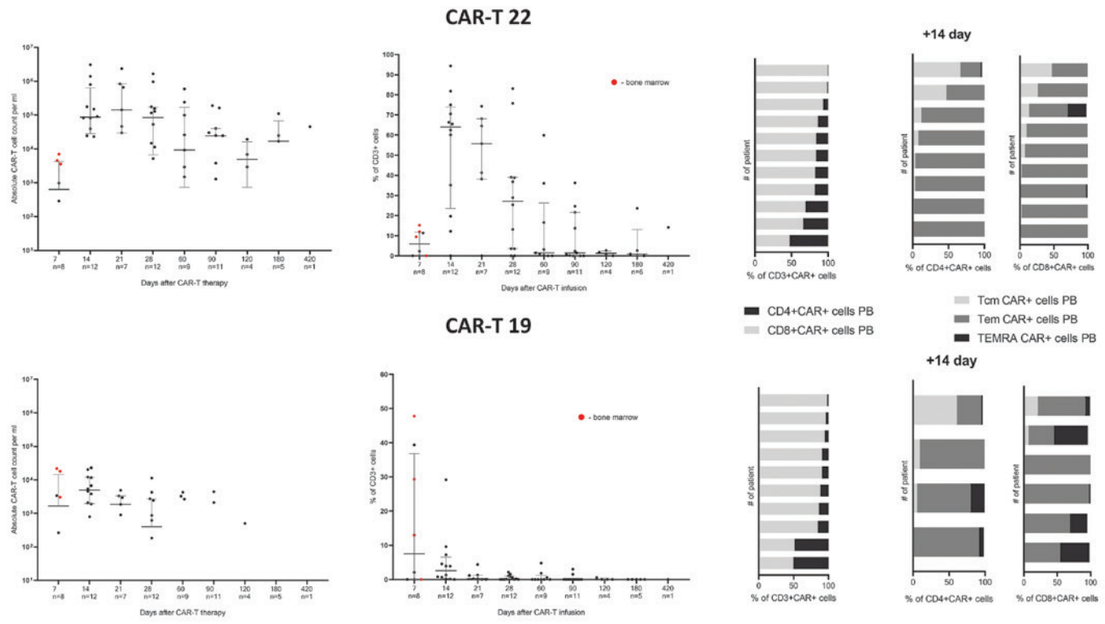


Рисунок 1. Особенности персистенции анти-CD19- и анти-CD22-CAR-T-лимфоцитов в ПК и КМ пациентов.

O356 Использование CAR-T терапии, направленной на антигены CD33 и CD123 у детей с рецидивом/рефрактерным ОМЛ: опыт НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

Александра Д. Шутова, Лариса Н. Шелихова, Ольга О. Молостова, Мария А. Климентова, Римма Д. Хисматуллина, Эвелина И. Людовских, Дмитрий Н. Балашов, Дмитрий Е. Першин, Виктория А. Ведмедская, Мария С. Фадеева, Екатерина А. Малахова, Анастасия А. Дудорова, Дарья С. Осипова, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченок, Александр М. Попов, Екатерина В. Михайлова, Валерия М. Степанова, Алексей В. Степанов, Дмитрий В. Волков, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Шутова Александра Дмитриевна, адрес электронной почты: alexshutova12@gmail.com

Введение. Лечение рецидива/рефрактерного острого миелоидного лейкоза (р/р ОМЛ) у детей остается нерешенной задачей. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при химиорефрактерном течении ограничена высокой частотой рецидивов. Перспективным подходом может стать использование аллогенных CAR-T-клеток, направленных на антигены CD123 и CD33.

Материалы и методы. В анализ были включены 13 пациентов, медиана возраста 7,6 лет (2-18 лет) с р/р ОМЛ (первичный ОМЛ, n=11, вторичный ОМЛ, n=2), рефрактерным к стандартной терапии, в том числе предшествующей ТГСК (1 ТГСК n=10, 2 ТГСК n=3) получившие введения CAR-T клеток в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева» Минздрава России с ноября 2021 по декабрь 2024 года в качестве терапии «спасения». Аллогенные CAR-T клетки были получены от предыдущих доноров (гаплоидентичный донор n=9, родственный совместимый донор n=4). Мишенью CAR-T клеток были CD123 (n=1), CD33 (n=11), 1 пациент получал анти-CD33 и CD123 клетки одновременно. Два пациента также получали анти-CD19 CAR-T клетки в связи с коэкспрессией CD19 на бластных клетках. Дозы CAR-T клеток составили 1x105/кг (n=4), $5x10^5$/кг (n=6), $3,5x10^5$/кг (n=2), $3x10^5$/кг (n=1) для первого введения, также 4 пациента получили вторую дозу $1x10^6$/кг (n=3), $0,5x10^6$/кг (n=1). Лимфодеплеция включала в себя флударабин, циклофосфамид +/- цитарабин.

Результаты. У всех пациентов наблюдался развернутый рецидив ОМЛ после нескольких линий терапии, включающих предшествующую аллогенную ТГСК. У всех пациентов отмечалась экспансия CAR-T клеток in vivo, медиана времени до пика экспансии составила 14 дней. На 30 сутки после инфузии CAR-T клеток 4 пациента достигли MRD-негативной ремиссии, 2 пациента достигли MRD-позитивного статуса на фоне аплазии кроветворения, у 7 пациентов отмечена прогрессия заболевания. У трех пациентов зафиксирована потеря таргетируемого антигена, двое из них достигли MRD-негативного статуса после введения анти-CD19 CAR-T лимфоцитов в связи с коэкспрессией CD19 на бластных клетках (n=1) или повторной ТГСК (n=1), у третьего пациента отмечалась прогрессия ОМЛ. После применения CAR-T клеток 7 пациентам была проведена повторная аллогенная ТГСК, трое из них получили трансплантаты от предшествующих доноров, четверо от альтернативных доноров. На момент анализа 3 пациента остаются в MRD-негативной ремиссии на протяжении 38, 24 и 20 месяцев от введения CAR-T клеток. Десять пациентов умерли от прогрессии ОМЛ. У одного из этих пациентов зафиксирован рецидив ОМЛ через 8 месяцев после инфузии CAR-T лимфоцитов и 6 месяцев после ТГСК, пациент оставался жив на протяжении 8 месяцев после развития рецидива.

Синдром выброса цитокинов (СВЦ) отмечался у 10 пациентов и имел степень ≤3 (n=9), у 1 пациента отмечалось развитие СВЦ 4 степени и ICANS 3 степени. У 6 пациентов наблюдались неврологические осложнения (ICANS 1-2 ст. n=5, ICANS 3 ст. n=1). У всех пациентов отмечалось развитие аплазии кроветворения. У 7 пациентов отмечались тяжелые инфекционные осложнения, включая сепсис, пневмонию, парапроктит, энтероколит.

Выводы. Применение аллогенных CAR-T лимфоцитов, таргетирующих антигены CD33 или CD123, в группе детей с р/р ОМЛ сопровождалось экспансией CAR-T клетокin vivo и объективным ответом у 46% пациентов. Профиль токсичности соответствовал характеру проведенной терапии. Разработка CAR-T терапии при ОМЛ требует усовершенствования конструкций CAR-T и дальнейшей разработки режимов клинического применения.

Ключевые слова: ОМЛ, CAR-T, ТГСК.

O357 Клиническое исследование I/II фазы безопасности и эффективности анти-CD19 CAR-T клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными и рецидивирующими В-клеточными неоплазиями в Республике Беларусь

Евгения Н. Холанькова[1], Юлия В. Середа[2], Николай А. Катин[3], Татьяна В. Шман[4], Дмитрий О. Дормешкин[5], Ольга В. Карась[6], Александр Н. Мелешко[7], Нина В. Велько[8]

[1. 2. 3. 8.] Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Республика Беларусь; [4. 6. 7.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; [5.] Институт биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Холанькова Евгения Николаевна, адрес электронной почты: kholankova@yandex.ru

Введение. В настоящее время FDA одобрило 6 CAR-T клеточных продуктов, 4 из которых применяются при CD19-позитивных В-клеточных неоплазиях. В Республике Беларусь был разработан отечественный анти-CD19-химерный антигенный рецептор, а также локальное производство анти-CD19 CAR-T клеточного продукта.

Материалы и методы. На базе УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (УЗ ВОКОД) и ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГИ) проводилось параллельное открытое многоцентровое клиническое исследование I/II фазы для определения безопасности и эффективности анти-CD19 CAR-T клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными/рецидивирующими формами CD19-позитивных В-клеточных неоплазий. Все пациенты получали курс лимфодеплеции перед введением анти CD19 CAR-T клеточного продукта. У пациентов, проходящих терапию в УЗ ВОКОД, проводился протокол лимфодеплеции по схеме флударабин 25мг/м^2 в/в кап -5, -4, -3 дни + цикло-

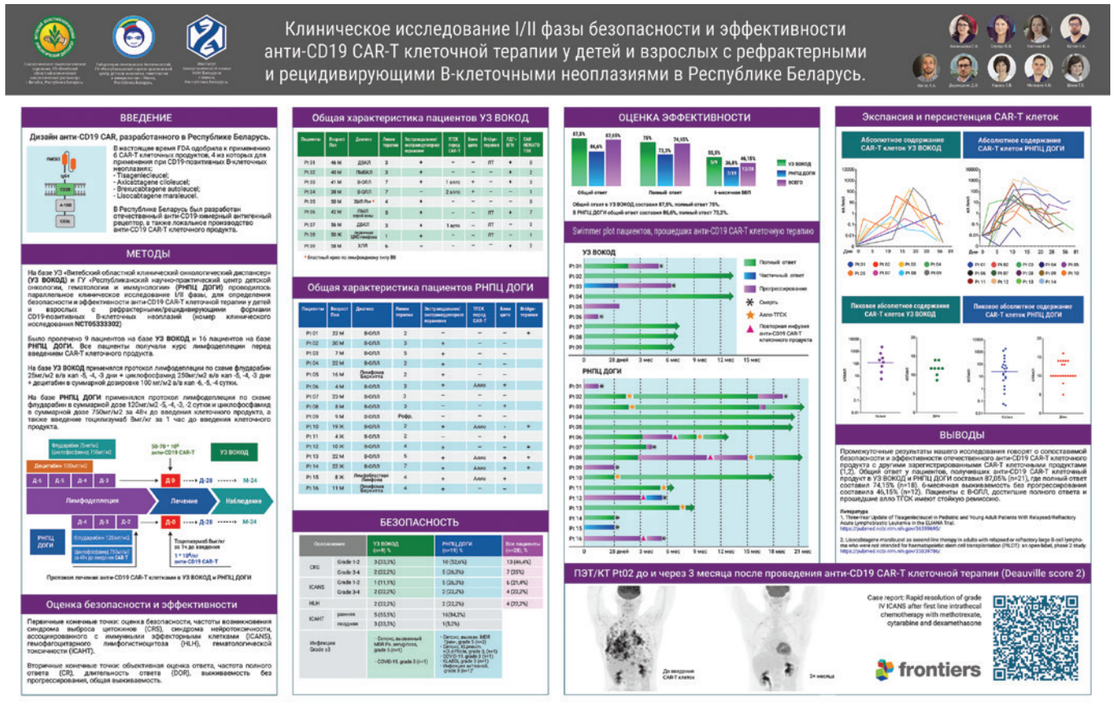


Рисунок 1. Клиническое исследование I/II фазы безопасности и эффективности анти-CD19 CAR-T клеточной терапии у детей и взрослых с рефрактерными и рецидивирующими В-клеточными неоплазиями в Республике Беларусь.

фосфамид 250мг/м² в/в кап. -5, -4, -3 дни. На базе РНПЦ ДОГИ применялся протокол лимфодеплеции по схеме флударабин в суммарной дозе 120мг/м² -5, -4, -3, -2 сутки и циклофосфамид в суммарной дозе 750мг/м² за 48 часов до введения клеточного продукта, а также введение тоцилизумаба 8 мг/кг за 1 час до введения клеточного продукта.

Результаты. В исследование было включено 26 пациентов, 10 из которых – пациенты с НХЛ. Первичные конечные точки: оценка безопасности, частоты возникновения синдрома выброса цитокинов (CRS), синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH), гематологической токсичности (ICAHT). Вторичные конечные точки: объективная оценка ответа, частота полного ответа (CR), длительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Частота возникновения синдрома выброса цитокинов (CRS) grade 3-4 составила 25% (n=7), синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), grade 3-4 составила 22,2% (n=4). Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) наблюдался у 22,2% пациентов (n=4). Ранняя гематологическая токсичность (ICAHT) наблюдалась у 75% пациентов (n=21), поздняя гематологическая токсичность (ICAHT) наблюдалась у 14,2% пациентов (n=4). Общий ответ у пациентов, получивших анти-CD19 CAR-T клеточный продукт (n=26) в УЗ ВОКОД и РНПЦ ДОГИ составил 87,05% (n=22), где полный ответ составил 74,15% (n=19). 6-месячная ВБП составила 46,15% (n=13). Пациенты с В-ОЛЛ, достигшие полного ответа и прошедшие алло-ТГСК, имеют стойкую ремиссию.

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

Ключевые слова: анти-CD19 CAR-T клеточная терапия.

O358 Результаты анти-CD19+ CAR-T терапии при рефрактерных/рецидивирующих В-ОЛЛ у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь

Ольга В. Карась, Александр Н. Мелешко, Дмитрий В. Луцкович, Мария А. Керезь, Ольга А. Мишкова, Инна В. Пролесковская, Анжелика В. Солнцева

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Карась Ольга Владимировна, адрес электронной почты: volva75@gmail.com

Введение. CAR-T терапия является новаторским методом лечения онкологических заболеваний, который расширил перспективы у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Р/Р В-ОЛЛ).

Материалы и методы. Семнадцать пациентов с Р/Р В-ОЛЛ получили лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в период с 2020 по 2025 год в рамках открытого одноцентрового пилотного клинического исследования (NCT05333302) с участием локально произведенных анти-CD19 CAR-T-клеток. Конструкция химерного антигенного рецептора (CAR) состояла из одноцепочечного вариабельного фрагмента mFMC63 (scFv), шарнира IgG4, трансмембранного домена CD28, 4-1BB и цитоплазматического сигнального домена CD3ζ. Укороченная форма рецептора эпидермального фактора роста (EGFRt) была включена через пептид P2A после CAR в качестве поверхностного маркера для отслеживания клеток CAR-T.

Лимфоциты собирали с помощью лейкофереза с последующим центрифугированием. Продукты CAR-T вручную получали из разделенных CD4 и CD8 Т-клеток, которые активировали с помощью CD3/CD28 Dynabeads и трансдуцировали лентивирусным вектором при множественности инфекции 5. CD4 и CD8 Т-клетки культивировали отдельно в среде, содержащей интерлейкины IL-7, IL-15 (10 нг/мл) и смешивали перед инфузией в соотношении, близком к 1:1.

Результаты. Из 17 пациентов, получивших лечение CAR-T клетками, 7 ранее получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На момент введения CAR-T клеток 10 пациентов не находились в морфологической ремиссии, у 4 пациентов была МОБ-позитивная ремиссия, у 3 – МОБ-негативная ремиссия. Медиана дозы CAR-T клеток составила 1 млн (0,1-2,75) клеток/кг. Медиана пиковой экспансии CAR-T в крови составила 54,2 (0,045-4036) клеток/мкл на 10-й день (8-16) после инфузии.

Из 17 пациентов 3 умерли до оценки ответа на терапию. У оставшихся 14 пациентов частота общего ответа (ЧОО) составила 93% (13/14), включая 11 полных ответов (ПО) (79%) и 2 частичных ответа (ЧО) (14%). Оба пациента с ЧО погибли в результате синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS) 5 степени. У одного пациента не было ответа (7%), смерть наступила из-за прогрессирования заболевания. Из 11 пациентов с ПО семи выполнена алло-ТГСК (у 2 из этих пациентов позже возник рецидив заболевания), 2 пациента остаются в МОБ-негативной ремиссии без проведения алло-ТГСК, еще у 2 пациентов возник рецидив основного заболевания через 3 и 4,5 месяца после инфузии CAR-T клеток, соответственно.

В целом МОБ-негативная ремиссия (определение методом проточной цитометрии/ПЦР) была достигнута у 10 из 13 ответивших пациентов (77%). Синдром высвобождения цитокинов (CRS) 3-4 степени зарегистрирован у 3 из 17 пациентов (18%), один пациент (6%) погиб в результате CRS 5 степени. ICANS 3-4 степени зарегистрирован у 2 из 17 пациентов (12%), 2 пациента (12%) погибли в результате ICANS 5 степени. Двухлетняя общая выживаемость (OS) составила 58,2% ± 12,1%, а двухлетняя кумулятивная частота рецидивов (CIR) составила 29,2% ± 13,4%.

Выводы. Терапия CAR-T клетками эффективна для достижения МОБ-негативной ремиссии у пациентов с Р/Р В-ОЛЛ, оставаясь посредником для дальнейшей алло-ТГСК. Возникшая токсичность управляема при своевременном вмешательстве. Наши результаты сопоставимы с данными других исследователей, акцентируя роль данного метода лечения в повышении шансов на излечение у пациентов с Р/Р ОЛЛ.

Ключевые слова: CAR-T, рецидив, В-ОЛЛ.

O359 Долгосрочные результаты применения академических анти-CD19 CAR-T в России у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом В-клеточных острых лимфобластных лейкозов

Ольга А. Алешина[1], Екатерина С. Котова[2], Геннадий М. Галстян[3], Антонина Е. Щекина[4], Михаил А. Масчан[5], Аполлинария В. Боголюбова[6], Наталья О. Иванова[7], Яна В. Сердюк[8], Динара А. Баракова[9], Савелий А. Шитиков[10], Максим А. Теляшов[11], Дмитрий Е. Першин[12], Алексей С. Казаченок[13], Яков О. Музалевский[14], Лариса А. Кузьмина[15], Карина А. Акежева[16], Вера В. Троицкая[17], Елена Н. Паровичникова[18]

[1-4. 6-11. 15-18.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [5. 12-14.] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Алешина Ольга Александровна, адрес электронной почты: Dr.gavrilina@mail.ru

Введение. Долгосрочные результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (р/р В-ОЛЛ) остаются крайне неудовлетворительными, и 3-летняя общая выживаемость не превышает 20%. Внедрение в клиническую практику анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии открывает новые перспективы лечения р/р В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В рамках пилотного исследования NRCH-CAR-T-2020 (одобрено локальным этическим комитетом протокол №146 от 25.11.2019) с 2020 по 2023 годы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках «госпитального исключения» проведена анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия 8 взрослых больных с р/р В-ОЛЛ, которые не имели альтернативных вариантов эффективного и безопасного лечения. Всем больным после подписания информированного согласия проводили лимфодеплецию флударабином и циклофосфамидом с -5 по -2 дни терапии, профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) тоцилизумабом в день 0 введения CAR-T-лимфоцитов, инфузию анти-CD19 CAR-T-клеток. В июне 2025 года выполнили оценку эффективности и безопасности применения CAR-T-терапии.

Результаты. С 01.01.2020 по 01.08.2024 года было выполнено 11 введений локально произведенных (академических) анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов 8 взрослым (возраст – 19-37 лет, медиана – 28 лет) пациентам р/р В-ОЛЛ: 5 – ранний рецидив В-ОЛЛ, 2 – персистенция МОБ, 1 – первично-рефрактерный. У всех больных до выполнения CAR-T-терапии было проведено от 2 до 6 (медиана – 4) линий химио- и/или иммунотерапии. Шести больным были введены анти-CD19 CAR-T, 2 – анти-CD19/CD22 CAR-T. Шестерым (75%) больным были введены аутологичные CAR-T-клетки, двоим (25%) – аллогенные CAR-T-клетки (при 100% химеризме от доноров предшествующей алло-ТГСК). Медиана введенных CAR-T-лимфоцитов составила $0{,}625 \times 10^6$ CAR+ клеток/кг (от 0,1 до $2{,}5 \times 10^6$ CAR+ клеток/кг). У всех пациентов (100%) после введения CAR-T на 28 день был достигнут общий ответ на терапию (полная ремиссия или полная ремиссия без восстановления показателей гемограммы). Иммунные осложнения

отмечены у 4 (50%) из 8 пациентов: СВЦ – в 37,5% случаев (СВЦ 1– 2 (50%), СВЦ 2– 1 (25%), СВЦ 3– 1 (25%) пациент), ИКАНС 3 степени (ассоциированный с иммунными клетками нейротоксический синдром) – у 1 (12,5%) пациента. Летальных исходов от осложнений CAR-T-терапии не было. Медиана периода наблюдения за больными составила 12 (2–42) месяцев. От рецидива и прогрессии основного заболевания умерли 3 (37,5 %) из 8 больных – у всех развился рецидив с медианой 2 месяца после терапии. Под наблюдением находятся 5 (62,5%) больных. Троим из пяти пациентов в полной ремиссии с медианой 3 месяца после CAR-T терапии выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Общая 2-летняя выживаемость составила 63%.

Выводы. CAR-T-клеточная терапия является перспективным методом лечения р/р В-ОЛЛ. Выполнение алло-ТГСК после CAR-T вероятно позволило достичь оптимистичных долгосрочных результатов терапии у тех пациентов, у которых медиана ответа на терапию была более 2 месяцев. Разработка и применение академических CAR-T открывает возможности применения такой терапии в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: ОЛЛ, рецидив, CAR-T.

O360 Разработка метода анти-BCMA CAR-T терапии множественной миеломы

Екатерина В. Дрожко-Метельская[1], Михаил А. Усс[2], Анна В. Мельникович[3], Татьяна В. Шман[4], Дмитрий В. Луцкович[5], Александр Н. Мелешко[6]

[1-4.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь;
[5. 6.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Дрожко-Метельская Екатерина Владимировна, адрес электронной почты: Catherinedrozhko@yandex.by

Введение. На сегодняшний день терапия множественной миеломы остается серьезным вызовом для врачей и пациентов, поскольку традиционные методы лечения зачастую оказываются недостаточно эффективными, а прогрессирование заболевания значительно ухудшает качество жизни и прогноз. В связи с этим особое значение приобретает поиск новых подходов к лечению, основанных на современных научных достижениях и инновационных технологиях. Одним из крупнейших достижений последнего десятилетия в борьбе с онкогематологическими заболеваниями стало включение в протоколы лечения иммунотерапии с использованием CAR-T клеток (Chimeric Antigen Receptor).

Материалы и методы. В ходе работы нашей исследовательской группой были получены семь вариантов генетических конструкций химерного антигенного рецептора (CAR) к белку BCMA человека, которые отличаются по распознающим модулям рецептора, внеклеточным спейсерам и трансмембранными доменами. Все они относятся к рецепторам второго поколения с сигнальными доменами 4-1BB и CD3ζ. Отличия тестируемых конструкций состояли в выборе антиген-распознающего домена (двудоменный VHH и два варианта антитела CT053: 25C5 и 25D5), шарнирном (H) и трансмембранном ™ регионе (CD8H.TM или IgG4H-CD28TM) и наличием дополнительных константных доменов CH2-CH3 над мембраной. Полученные генетические конструкции были клонированы в лентивирусный трансфер-вектор, который использован для получения лентивирусных частиц и трансдукции Т-лимфоцитов. Функциональная активность рецепторов была проверена в цитотоксическом тесте с трансдуцированными клетками-мишенями K562-BCMA и THP1-BCMA. Наилучшую цитотоксическую активность показали варианты 25C2-BBz и VHH12-BBz с CD8H.TM, которые были выбраны для дальнейшего клинического испытания в формате рандомизации.

Первые два пациента получили CAR-T клеточный продукт VHH12-BBz. Забор лейкоцитов у пациентов был проведен аппаратным аферезом с заморозкой клеток в аутоплазме с добавлением 5% диметилсульфоксида. После разморозки продукта афереза была выделена фракция мононуклеарных клеток центрифугированием на градиенте плотности, с последующим выделением CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов с использованием CD4 и CD8 MicroBead Kits. Трансдукция проводилась с множественностью инфекции MOI=5 через 48 часов после активации лимфоцитов T cell Activation/ Expansion Kit (Miltenyi Biotec). Трансдуцированные клетки выращивали раздельно в течение 12 дней с поэтапным пересевом в среде RPMI и 10% ЭТС с добавлением коктейля интерлейкинов IL7, IL15, IL21 (Miltenyi Biotec) по 10 нг/мл.

Результаты. На 12-й день проводился сбор клеток, анализ клеточного состава полученных клеток, количества трансдуцированных клеток, отбор проб для микробиологического контроля. CAR-T клетки вводили пациентам после лимфодеплеции. Количество введенных клеток для пациента 1Ф. составило $3.35x10^8$, доля CAR-T среди них – 30%, соотношение CD4/ CD8 – 1.31, итоговая доза CAR-T клеток на кг веса тела – $1.1x10^6$. Для пациента 2Б. количество собранных клеток составило – $2.95x10^8$, доля CAR-T клеток – 24.5%, соотношение CD4/ CD8 – 0,9, итоговая доза CAR-T на кг веса тела – $1.15x10^6$.

Выводы. С 14 дня от проведенной инфузии по настоящее время оба пациента имеют отрицательную минимальную остаточную болезнь в костном мозге, а также постепенное снижение легких цепей в крови до уровня нормы на 60 сутки. Применение метода CAR-T клеточной терапии открывает новые горизонты в лечении пациентов с множественной миеломой. Благодаря высокой специфичности и потенциалу к преодолению резистентных форм заболевания, этот инновационный подход обещает значительно улучшить показатели выживаемости и качество жизни пациентов, для которых традиционные методы оказались неэффективными.

Ключевые слова: множественная миелома, иммунотерапия.

O361 Опыт применения автоматизированных систем для производства CAR-T клеточных препаратов в соответствии с требованиями GMP

Виктория А. Рыбачук, Денис С. Барановский, Илья Д. Клабуков

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Рыбачук Виктория Александровна, адрес электронной почты: rybachuk2016@list.ru

Введение. Производство препаратов на основе химерных антигенных рецепторов CAR-T клеток для лечения лимфопролиферативных заболеваний сталкивается с необходимостью масштабирования и стандартизации процессов для соответствия требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Традиционные методы производства, основанные на ручных манипуляциях, характеризуются высокой трудоемкостью, вариабельностью результатов и повышенным риском контаминации, что ограничивает их применение в клинической практике. В данном исследовании был отработан протокол производства анти-CD19 CAR-T клеток с использованием автоматизированных систем Wukong (Sino-Biocan, Китай) и KunLun (XinBio, Китай) и соответствуют требованиям надлежащей производственной практики (GMP), что обуславливает перспективность их клинического применения.

Материалы и методы. Производство анти-CD19 CAR-T лимфоцитов проводилось параллельно на двух автоматизированных системах: Wukong (Sino-Biocan, Китай) и KunLun (XinBio, Китай). В качестве биоматериала использовали лейкаферез, полученный от здорового донора. На первый день эксперимента культивирование было начато со 100 млн клеток в среде для культивирования Т-клеток (SuZhou XinBio Co. Ltd., Китай) с добавлением рекомбинатного интерлейкина 7 (IL-7) и IL-15, а также активационных частиц CD3/CD28 (SuZhou XinBio Co. Ltd., Китай). Процесс активации занял 48 часов. На третий день проводили трансдукцию CD19-специфичным лентивирусным вектором. Отмывка от лентивирусных частиц проводилась спустя 48 часов после добавления вектора. Экспансию клеток проводили в течение 7 дней. Жизнеспособность и количество клеток определяли на 1, 3, 6, 8 и 10 день эксперимента. Методом проточной цитометрии определяли процент экспрессии CAR-рецептора на восьмые и десятые сутки эксперимента. Анализ цитотоксической активности полученных CAR-T клеток проводили на Image Exfluorer (LCI, Корея). В качестве мишени использовали клеточную линию лимфомы Бёркитта, экспрессирующую антиген CD19 и флуоресцентный белок mKate2.

Результаты. CAR-T клеточные продукты, полученные на вышеуказанных автоматизированных системах, обладали схожими количественными, качественными и функциональными характеристиками: высокой чистотой CD3+ Т-лимфоцитов, жизнеспособностью и уровнем экспрессии CAR-рецепторов на поверхности клеток, а также значительной цитотоксической активностью в отношении клеток-мишеней. Трансдуцированные клетки в обоих случаях показали значительную способность к экспансии.

Выводы. Автоматизированные системы Wukong и KunLun представляют собой перспективный подход к стандартизации и масштабированию производства CAR-T-клеточных препаратов, способствуя их внедрению в клиническую практику.

Ключевые слова: CAR-T терапия, CD19, GMP.

P362 Первый опыт анти-BCMA CAR-T клеточной терапии пациентам с P/P формой множественной миеломы в Республике Беларусь

Екатерина В. Дрожко-Метельская[1], Михаил А. Усс[2], Дмитрий В. Луцкович[3], Александр Н. Мелешко[4]

[1. 2.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь;
[3. 4.] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Усс Михаил Анатольевич, адрес электронной почты: mikhail.uss@mail.ru

Введение. Несмотря на существенные достижения в лечении множественной миеломы (ММ), возможности долгосрочного контроля над заболеванием, улучшением выживаемости, качества жизни пациентов, болезнь в данный момент остается неизлечимой. Группу интереса для CAR-T терапии представляют пациенты с прогрессированием заболевания после двух и более линий терапии – имеющих рецидивирующую/рефрактерную форму множественной миеломы (P/P ММ).

Материалы и методы. Протокол исследования был утвержден этической комиссией ГУ «МНПЦ ХТИГ» (№ 9 от 04.10.2024). Исследование проводится в соответствии с Хельсинской декларацией. В исследование было включено двое мужчин (Ф и Б) 46 лет с подтвержденным по критериям IMWG диагнозом P/P формой ММ. Экспериментальные образцы CAR-T клеток производились из Т-лимфоцитов пациента после афереза на аппарате Spectra Optia® (Terumo, Япония). Далее осуществлялся сбор мононуклеаров на градиенте плотности с подсчетом, а также оценка состава клеточного продукта и жизнеспособности методом проточной цитофлуориметрии. Обоим пациентам была выполнена инфузия анти-BCMA CAR-T клеток с ко-стимулирующем доменом 4-1BB в дозах 1.06 х 10^6 на кг (пациент Ф) и 1.15 х 10^6 на кг (пациент Б). Лимфодеплицирующая терапия назначалась со дня -5 до дня -3 перед инфузией CAR-T: Циклофосфамид 300 мг/м^2 в сутки, Флударабин 30 мг/м^2 в сутки. М-градиент в сыворотке при начале лимфодеплецирующей терапии составлял 15.1 г/л для пациента Ф и 19.6 г/л для пациента Б, соответственно. Количество плазматических клеток в КМ было 8.5% (из них 4.63% клональных) у пациента Ф и 13.0% (из них 26.9% клональных) у пациента Б.

Результаты. У пациента Ф была зарегистрирована гематологическая токсичность 3 степени (с разрешением) и гепатотоксичность 3 степени (с разрешением). У пациента Б на +10 сутки диагностирован синдром выброса цитокинов, рефрактерный к введениям НПВС, требующий назначения тоцилизумаба в дозе 500 мг в/в однократно и разрешением на 12 сутки, гематологическая токсичность (нейтропения, тромбоцитопения) без полного восстановления на 28 сутки после инфузии, что потребовало инфузии донорских тромбоцитов (10 доз) и введения Г-КСФ (пегфилграстим) на +28 сутки. Пик экспансии CAR-T клеток в периферической крови (ПК) у пациента Ф зарегистрирован на 14 сутки после инфузии (126 клеток в мкл), в костном мозге (КМ) на день 14 концентрация составила 1.29% от всех лейкоцитов. На 60 и 90 дни после инфузии CAR-T в КМ и ПК не определялись. У пациента Б пик экспансии CAR-T клеток в ПК произошел на 14 сутки после инфузии (409 клеток в мкл). В костном мозге на 14 сутки процент CAR-T был 29.5% от всех лейкоцитов. У пациента Ф на 14 сутки констатирована стабилизация процесса по критериям IMWG (М-градиент 10.4 г/л), на 28 сутки – частичный ответ (М-градиент 4.8 г/л), на 60 сутки – очень хороший частичный ответ (М-градиент 1,1 г/л.) Пациент Б достиг стабилизации на 14 сутки (М-градиент 11,0 г/л) и частичного ответа (М-градиент 7,4 г/л) на 28 сутки после инфузии. Динамика изменения легких цепей иммуноглобулинов представлена на Рисунке 1. Оба пациента с 14 дня имеют МОБ негативный статус.

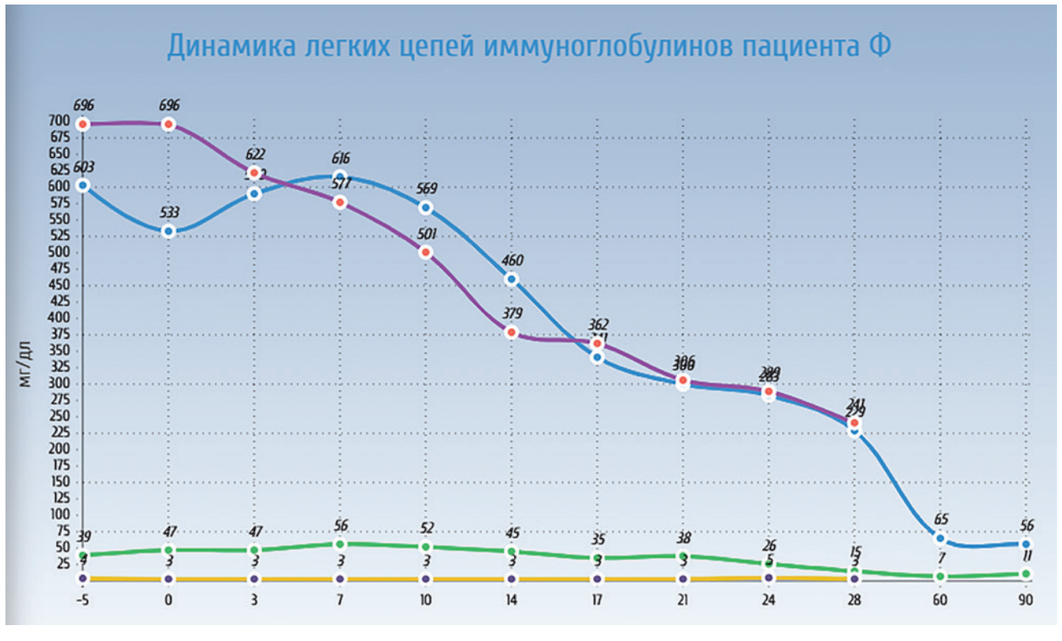


Рисунок 1. Динамика легких цепей иммуноглобулинов у пациентов, включенных в исследование.

Выводы. Предварительные данные показывают достаточную эффективность и приемлемый профиль безопасности метода анти-BCMA CAR-T клеточной терапии, разрабатываемого в Республике Беларусь. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдения для определения долгосрочных результатов, общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: множественная миелома, CAR-T клетки.

P363 Эффективность CAR-T клеточной терапии у больных агрессивными В-клеточными лимфомами (АВЛ) с мутацией в гене TP53

Нелли Г. Габеева[1], Белла В. Бидерман[2], Дарья А. Королева[3], Анастасия А. Иевлева[4], Геннадий М. Галстян[5], Татьяна Н. Обухова[6], Андрей Б. Судариков[7], Наталья Е. Конопля[8], Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова[9], Евгений Е. Звонков[10]

[1-7. 9. 10.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [8.] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Иевлева Анастасия Александровна, адрес электронной почты: nastay.ievleva@yandex.ru

Введение. Наличие мутаций в гене TP53 (mutTP53) является одним из наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза у больных агрессивными В-клеточными лимфомами (АВЛ). Результаты стандартной ХТ неудовлетворительны. Интенсификация терапии (R-mNHL-BFM-90) позволяет в ряде случаев преодолеть TP53-индуцирванную резистентность, однако в 30-35% случаев опухоль остается рефрактерной даже к самым интенсивным программам ХТ. Развитие рецидива/рефрактерности (P/P) в этой группе больных «ультра-высокого» риска фатально. Эффективных химиотерапевтических программ 2 линии нет. Единственно возможной опцией может являться CAR-T клеточная терапия.

Материалы и методы. С 2022 по 2024 год CAR-T терапию получили 6 больных с P/P АВЛ: № 1 – ДВККЛ, non-GCB, после 2 курса R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом отмечался рост опухолевого образования мягких тканей бедра, в качестве 2 линии терапии был проведен курс R-DHAP с бендамустином и таргетными препаратами с кратковременным эффектом; № 2 – ЛБ, терапия ЛБМ-04 проводилась на фоне заместительной почечной терапии в связи с ОПН, через месяц после окончания лечения констатирована прогрессия заболевания; № 3 – ЛБ с вовлечением ЦНС (нейролейкемия), после первого введения предфазы развился синдром распада опухоли, ОПН; первый курс ЛБМ-04 проводили на фоне заместительной почечной терапии, через месяц после окончания ХТ и санации ликвора развился нейрорецидив; № 4 – HGBL, NOS в перерыве после 2 курса R-mNHL- BFM-90 с венетоклаксом отмечался обратный рост опухоли; № 5 и № 6 – ДВККЛ, GCB, обоих больных развился ранний рецидив после R-CHOP. У всех больных были выявлены мутации в гене TP53, у 2 – в сочетании с делецией 17p13 (Таблица 1).

Результаты. У пяти больных анти-CD19 CAR-T были получены через 10-12 дней после сбора первичной культуры Т-клеток, у 1 CAR-T продукт был получен из замороженных клеток. Перед введением CAR-T четыре пациента получали bridge-терапию, пациенту с нейролейкемией проводили люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков. Непосредственно перед введением CAR-T клеток всем шести больным проводилась стандартная лимфодеплеция (флударабин

Таблица 1. Характеристика и результата CAR-T клеточной терапии шести больных.

	Пол/лет	Диагноз	СЦИ, FISH	TP53	Пора-жение	Предшествующая терапия	CAR-T	Результаты, мес.
1	М.38	ДВККЛ non-GCB IVст IPI1	-	mut+	Мягкие ткани бедра, поджелудочная железа	R-mNHL-BFM-90 + леналидомид, DHAP+ полатузумаб ведотин, ибрутиниб	CD19	ПР +37
2	М.40	ЛБ IIIст IPI4	перестройка MYC/8q24	mut+	Печень почки, плевра	ЛБМ-04, ЦФ	CD19	Рец ч/з 3 мес
3	М.35	ЛБ IVст IPI4	перестройка MYC/8q24	mut+	Желудок, почки, надпочечники, плевра, мышцы, нейролейкемия	ЛБМ-04, полатузумаб ведотин, ниволумаб	CD19	Рец ч/з 11мес
4	М.34	HGBL IVст IPI4	компексный кариотип, t (14;18), ампл. MYC/8q24	del17p / mut+	Лимфаденопатия, селезенка, костный мозг, гиперлейкоцитоз	R-mNHL-BFM-90 + венетоклакс	CD19	ПР+20
5	М.32	ДВККЛ GCB Iст IPI1	-	mut+	Шейные лимфоузлы	R-CHOP	CD19	ПР+2 Смерть от инфеции
6	М.21	ДВККЛ GCB Iст IPI1	-	del17p / mut+	Шейные лимфоузлы	R-CHOP	CD19	ПР+12

150 мг, циклофосфамид 1800 мг), профилактика синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности (тоцилизумаб 600 мг, леветирацетам 500 мг/сут). Перед введением CAR-T у четырех больных определялись признаки прогрессии заболевания: В-симптомы, рост ЛДГ, л/узлов, мягкотканных образований, отрицательная неврологическая симптоматика у больного с нейролейкемией. В результате CAR-T терапии у шести больных была достигнута ПР. Двое больных ЛБ погибли от рецидива на +3 и +11 месяц, один погиб в ремиссии ДВККЛ от инфекции на +2 мес. В настоящее время три пациента живы, в ремиссии заболевания +12, +20, +37 мес.

Выводы. До недавнего времени трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток являлась единственно возможной опцией для лечения больных АВЛ с mutTP53, однако большинство погибали в течение 1,5-2 мес. от прогрессии заболевания, токсичности или инфекционных осложнений. Несмотря на небольшой опыт представленные результаты демонстрируют, что CAR-T клеточная терапия: способна преодолеть mutTP53-индуцированную химиорезистентность; обладает приемлемым профилем токсичности; не требует длительного подготовительного периода для производства. CAR-T терапия является наиболее перспективной терапевтической опцией в лечении наиболее сложной когорты пациентов «ультра-высокого» риска. Для больных ЛБ необходим поиск новых терапевтических опций.

Ключевые слова: ДВККЛ, ЛБ, CAR-T, TP53.

P364 Собственный опыт успешной терапии первично-рефрактерной ДВККЛ с делецией и мутацией в гене TP53 с использованием анти-CD19 CAR-T

Анастасия А. Иевлева, Нелли Г. Габеева, Дарья А. Королева, Геннадий М. Галстян, Белла В. Бидерман, Татьяна Н. Обухова, Алла М. Ковригина, Андрей Б. Судариков, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова, Евгений Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Иевлева Анастасия Александровна, адрес электронной почты: nastay.ievleva@yandex.ru

Введение. Стандартной терапией первой линии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) является химиотерапия по программе R-CHOP, однако около 40% пациентов либо окажутся рефрактерными, либо разовьется рецидив. Исходы на химиотерапию второй линии остаются неблагоприятными с медианой общей

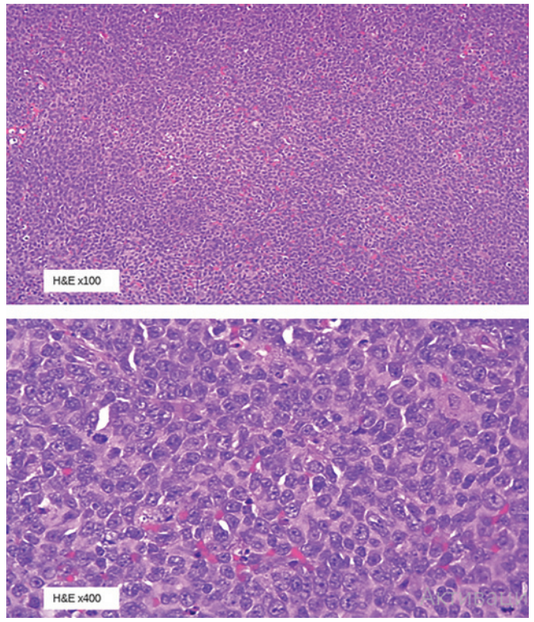


Рисунок 1. Диффузная В-крупноклеточная лимфома: гистологическое исследование биоптата шейного лимфатического узла, окраска гематоксилином и эозином, ×400.

выживаемости 6,3 месяца. Для случаев с наличием мутации в гене TP53 эффективных программ терапии при развитии рецидива/резистентности нет. Такие результаты обуславливают поиск новых методов лечения, одним из которых является CAR-T клеточная терапия.

Материалы и методы. Пациент С., 21 год. В октябре 2023 года по данным ПЭТ-КТ выявлена лимфаденопатия шейной группы слева (SUV max=19, размер 39 х 34 мм). Была выполнена биопсия, верифицирован диагноз ДВККЛ, I стадия по Ann Arbor, IPI1, ECOG – 1 балл. С ноября 2023 года по месту жительства проводилась ХТ по программе R-CHOP – 4 курса, после которых по данным ПЭТ-КТ отмечалась разнонаправленная динамика в виде сокращения размером левого шейного л/узла и появления нового очага гиперфиксации в медиастинальной области. С целью эскалации терапии следующие 4 курса были проведены по программе R-CHOEP. По окончании 8 курсов по данным ПЭТ-КТ (март 2024 года) сохранялся конгломерат шейных л/у слева (SUV max=31,3, Deauvile 5). В апреле 2024 года при обследовании в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ выполнена повторная биопсия левого шейного л/узла. Морфологическая картина соответствовала ДВККЛ GCB типа (Рисунок 1), (CD45, CD20, CD19, CD10, BCL6, Ki-67 до 90%). По результатам FISH-исследования в 92% ядер выявлены делеция 17p13/TP53; по результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена патогенная мутация во 2-11 экзонах гена TP53 (нонсенс-мутация p.W91X в 4 экзоне, с аллельной нагрузкой 73%). Данных за поражение костного мозга и ЦНС получено не было.

Результаты. Учитывая резистентность опухоли к стандартной химиотерапии, наличие патогенной мутации в гене TP53и делеции 17p13 дальнейшей опцией была выбрана CAR-T клеточная терапия. В апреле 2024 года выполнен лейкоцитоферез и заморозка мононуклеаров. В качестве «bridge-терапии» с апреля по май 2024 года проведено два курса ХТ по программе R-mNHL-BFM-90 (блок А) с интеграцией карбоплатина, полатузумаб ведотина и венетоклакса. Был достигнут частичный ответ. Перед введением анти-CD19 CAR-T клеток проводилась лимфодеплеция в режиме флударабин + циклофосфамид. 28.06-29.06.2024 года выполнена трансфузия CAR-T лимфоцитов в суммарной дозе 4 млн CAR клеток/кг массы тела (20% в первый день – 0,8млн, 80% – 3,2 млн во второй) с введением тоцилизумаба с целью профилактики синдрома выброса цитокинов. Симптомов нейроток-

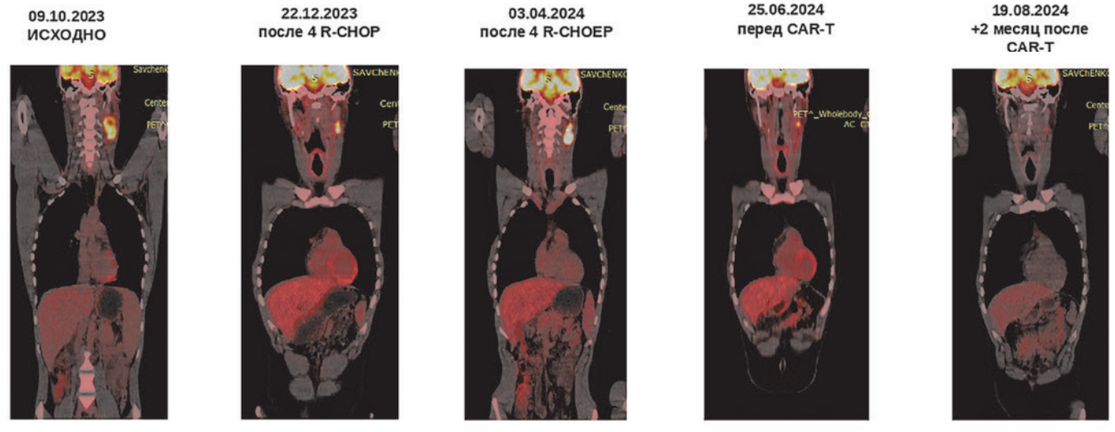


Рисунок 1. Динамика накопления [18F] ФДГ в левом шейном лимфатическом узле.

сичности и высвобождения цитокинов не наблюдалось. При иммунофенотипировании периферической крови на +3 месяц циркулирующие CAR-T клетки составили 0,0036x10^3/мкл, на +9 месяц – 0,0012x10^3/мкл. В настоящее время срок наблюдения составляет +12 месяцев, сохраняется полная ремиссия заболевания (Рисунок 2).

Выводы. CAR-T терапия является перспективным методом лечения Р/Р ДВККЛ, особенно у пациентов с наличием мутации в гене TP53. Представленный случай продемонстрировал, что заморозка мононуклеаров перед противорецидивной терапией позволяет увеличить временной интервал для максимального сокращения опухолевой массы, одновременно минимизировать повреждающее действие интенсивной химиотерапии и сохранить высокую жизнеспособность первичной культуры Т-клеток.

Ключевые слова: ДВККЛ, CAR-T, TP53.

P365 Клинический случай комбинированной клеточной и иммунотерапии пациента с прогрессией лимфомы Бёркитта на ранних сроках после гаплоидентичной ТГСК и CAR-T клеточной терапии

Тимофей Ю. Завидный, Лариса Н. Шелихова, Юлия Г. Абугова, Наталья В. Мякова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Завидный Тимофей Юрьевич, адрес электронной почты: timcatzav@yandex.ru

Введение. Благодаря применению комбинированной химиоиммунотерапии у пациентов из группы высокого риска удалось достичь значительных успехов в лечении детей и подростков с В-клеточными неходжкинскими лимфомами. Несмотря на это, прогноз при первично-рефрактерной лимфоме Бёркитта остается крайне неблагоприятным. Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в рамках консолидации во второй линии позволяет улучшить показатели выживаемости, однако в случае неудачи опции терапии до недавнего времени к данному этапу лечения были исчерпаны. В докладе будет представлен клинический случай пациента 10 лет с лимфомой Бёркитта, рефрактерной к химиоиммунотерапии первой и второй линии, которому в качестве терапии третьей линии была проведена гаплоидентичная ТГСК совместно с CAR-T клеточной терапией. Заболевание продолжило прогрессировать на ранних сроках после проведенного лечения, в связи с чем в дальнейшем были проведены повторные инфузии CAR-T клеток с применением разнообразных способов преодоления резистентности лимфомы к клеточной терапии, благодаря чему удалось достичь контроль над заболеванием.

Материалы и методы. Доклад представляет собой презентацию клинического случая пациента, проходившего лечение в отделениях онкогематологии и ТГСК № 1 НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева в 2024-2025 годах. Пациент и его законный представитель дали согласие на использование медицинских и личных данных в научных целях.

Результаты. В результате последовательного применения повторных инфузий увеличенных доз анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR-T клеток с предварительным химиолучевым лимфодеплетирующим кондиционированием и модификацией опухолевого микроокружения инфузиями препарата ДНКаза, а также иммунотерапии биспецифическим CD3×CD20 антителом глофитамаб, удалось достичь сокращения ранее увеличивающихся опухолевых узлов на 90%. Путем тщательного анализа мировой литературы подтверждена обоснованность такого подхода у данного пациента. Продемонстрирован спектр возможных иммунных осложнений, способы их терапии и влияние комбинированной иммуносупрессивной терапии на персистенцию CAR-T клеток в периферической крови данного пациента.

Выводы. Приведенный клинический случай демонстрирует современные возможности в лечении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: активно развивающиеся технологии клеточной и иммунной терапии позволяют достичь контроля над рефрактерным к стандартным методам терапии заболеванием, что дает дополнительный толчок в развитии их применения, в том числе в подобных ситуациях. Открытым остается вопрос наиболее оптимального тайминга и режима их применения, а также способов профилактики и терапии иммунных осложнений.

Ключевые слова: CAR-T, иммунотерапия, лимфома, ТГСК.

P366 Редкие осложнения после проведения CAR-T терапии: собственный опыт

Анастасия В. Серебрянская, Виталий С. Дубов

ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Российская Федерация

Контактные данные: Серебрянская Анастасия Владимировна, адрес электронной почты: serebryanskaya-01@mail.ru

Введение. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) становится одним из революционных методов лечения рефрактерных/рецидивирующих злокачественных гематологических заболеваний. Однако, несмотря на доказанную эффективность, данный метод имеет значительные риски развития редких жизнеугрожающих иммуноопосредованных реакций. Отсутствие протоколов коррекции данных осложнений является актуальной проблемой в клинической практике. В данной работе представлен опыт выявления иммуноопосредованной токсичности клеточной терапии и методы коррекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные 6 пациентов, проходивших лечение на базе гематологического отделения Краевой клинической больницы № 2 города Владивосток, на различных этапах клеточной терапии. Описаны развившиеся осложнения, их течение, а также коррекция и исходы.

Результаты. В профиле нежелательных явлений CAR-T терапии можно выделить ранние реакции, развивающиеся в первые 14 дней после инфузии, и поздние, проявляющиеся в долгосрочной перспективе. Из осложнений, наиболее часто встречающихся в собственной клинической практике, можно выделить: синдром выброса цитокинов (CRS), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (CAR-HLH) и неврологическую токсичность, вызванную эффекторными клетками (ICANS). Центральным звеном патогенеза каждого из них является индукция иммунной атаки опухоли активированными Т-лимфоцитами, сопровождающаяся сверхактивным участием провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1, IL-6 и TNF-α) и клинически проявляющаяся органной токсичностью с развитием синдрома системной воспалительной реакции. Среди отдаленных реакций встречается и прямое цитотоксическое действие, включая поражение центральной нервной системы (ЦНС) в отсутствие опухолевого субстрата на фоне полной ремиссии.

В собственной клинической практике среди пациентов с лимфомами различных цитологических вариантов зафиксировано два случая раннего ICANS 3-4 степени, с развитием неврологической симптоматики в виде угнетения сознания до глубокого оглушения, афазии и атаксии. Ввиду выраженной степени токсиночности потребовалось: в одном случае – интратекальное введение триплета (дексаметазон, метотрексат, цитарабин) совместно с ингибитором IL-6 (тоцилизумабом), в другом – цитотоксическая лимфодеплетирующая терапия бендамустином ввиду рефрактерности к цитокин-направленной терапии. В последующем осложнения регрессировали, но пациенты погибли от прогрессии основного заболевания. В статистику вошли два случая развития CAR-HLH с предшествующим CRS, клинически проявлявшиеся длительной цитопенией, повышением провоспалительных маркеров без признаков инфекционных осложнений и прогрессии заболевания. Из методов коррекции использовался ингибитор янускиназ (руксолитиниб), введение ингибитора IL-1 (анакинра), на этом фоне в одном из случаев осложнения купированы, в другом – летальный исход ввиду развития сепсиса и полиорганной недостаточности. Оставшиеся два случая представляют собой поздний ICANS 4 степени с развитием необратимой тотальной инфильтрации клеток ЦНС, рефрактерной к корректирующим методам терапии, несмотря на достижение полной ремиссии заболевания.

Выводы. Таким образом, использование CAR-T-клеток сопряжено не только с терапевтическими преимуществами, но и со значительными токсическими эффектами, ввиду чего крайне важно всесторонне выяснить их основные патофизиологические механизмы, методы коррекции и профилактики. Такие усилия необходимы для смягчения потенциальных побочных эффектов и оптимизации эффективности терапии CAR-T-клетками в клинических условиях.

Ключевые слова: CAR-T, редкие осложнения.

P367 Возможности современной клеточной терапии гематологических заболеваний: фокус на Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T), вакцины на основе дендритных клеток. Результаты реальной клинической практики

Виталий С. Дубов, Сергей К. Дубов, Ангелина В. Талько, Анастасия В. Серебрянская

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Владивосток, Российская Федерация

Контактные данные: Дубов Виталий Сергеевич, адрес электронной почты: drvdubov@gmail.com

Введение. В настоящее время набирает актуальность использование клеточной терапии на основе химерного антигенного рецептора Т-клеток как для рефрактерно-рецидивирующих (РР) форм онкогематологических заболеваний, так и интеграция данной терапии в более ранние линии. Так же большой интерес вызывают разработки в мире дендритоклеточных вакцин (ДВ), направленных на профилактику рецидива. В данной работе описан накопленный пятилетний опыт ведения пациентов с различными формами гемобластозов, лимфопролиферативными заболеваниями на всех этапах клеточной терапии. Проанализированы предикторы ответа на терапию, а также рассмотрен вопрос восстановления чувствительности опухоли к химиотерапии после использования CAR-T клеток.

Материалы и методы. Проанализированы данные 73 пациентов, проходивших лечение на базе Краевого гематологического центра города Владивостока на различных этапах клеточной терапии с 2021 года. Актуализация данных, обновление информации об исходах заболевания, возникновении нежелательных явлений, последующей терапии проведена в мае 2025 года.

Результаты. Двум пациентам (3%) с острым миелоидным лейкозом CAR-T клеточная терапия проведена в рецидиве после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток совместно с ДВ, одному пациенту (1%) CAR-T терапия проведена в первой линии с целью эрадикации минимальной определяемой болезни (МОБ). Все 3 пациента достигли ремиссии с неопределяемой МОБ. ДВ использована у 3 пациентов в первой полной ремиссии заболевания, 2 пациентам в рецидиве заболевания. У пациентов, вакцинированных в первой ремиссии заболевания сохраняется ремиссия на протяжении 18 и 9 месяцев. 31(42%) пациенту с парапротеинемическими гемобластозами проведена CAR-T клеточная терапия, 13% получили терапию в первой ремиссии. Медиана линий терапии для РР составила 7, частота объективного ответа для мишеней BCMA, CD138 22%, для GPRC5D, GPRC5D/BCMA – 82%. Нежелательные явления зафиксированы у 12%. Количество предшествующих линий, терапия бендамустином не являлись негативным предиктором ответа. При недостижении полной ремиссии в течение двух месяцев после CAR-T терапии дальнейшего углубления ответа не отмечалось. Использование ДВ (12%) не привело к улучшению показателей ответа. Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями 27-ми (37%) проведена CAR-T терапия, включая анти- CD10 CAR-T у 13% пациентов. В группе пациентов, получившим CAR-T терапию в частичном ответе и выше, процент длительных ответов составил 64%. При прогрессии ответа достигли лишь 22% пациентов. В случае рецидива/прогрессии заболевания, проведение ранее используемой интенсивной химиотерапии привело к достижению полной ремиссии в 62% случаев, при этом ни у одного пациента не зафиксирован рецидив заболевания в течение первого года наблюдения.

Выводы. Использование клеточной терапии является многообещающей стратегией терапии как РР форм болезни, так и интеграция методов в первую линию для достижения лучших результатов. Примечательно, что нами не было отмечено увеличение процента ответа при использовании мультитаргетной терапии в сравнении с использованием одиночной мишени. Наилучший ответ на терапию развивался у пациентов в течение первых 30 суток. Крайне важную роль составляют этапы как подготовки к терапии, так и период после введения клеток, включая продолжение противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: CAR-T, дендритоклеточная вакцина.

P368 Случай успешной CAR-T терапии МОБ-рецидива острого миелоидного лейкоза с делецией 17p13/TP53 после алло-ТГСК

Галина А. Исинова[1], Чанг Лунг Джи[2], Залина Т. Фидарова[3], Лариса А. Кузьмина[4], Михаил Ю. Дроков[5], Ирина А. Лукьянова[6], Анастасия В. Абрамова[7], Елена Н. Паровичникова[8]

[1. 3-8.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2.] Институт медицинской генетики и иммунологии, Китай

Контактные данные: Исинова Галина Александровна, адрес электронной почты: rara4v1s@gmail.com

Введение. Наличие делеции 17p13/TP53 при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) ассоциировано с худшим прогнозом, что определяет у этих больных показание к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСКК). Однако проблема рецидивов после алло-ТГСКК остается нерешенной. В случае, когда возможности химиотерапии и таргетной терапии исчерпаны, эффективной стратегией представляется применение методов клеточной терапии на основе химерного антигенного рецептора Т-клеток (CAR-T).

Материалы и методы. Пациентка П., 20 лет, была госпитализирована в нашу клинику в августе 2022 года с диагнозом острый лейкоз. При обследовании на основании данных клинического анализа крови (гемоглобин 103 г/л, лейкоциты 125x10^9/л, тромбоциты 35x10^9/л), миелограммы (бластные клетки 79,2%), иммунофенотипического (CD45+; CD34+; CD117+; HLA-DR+; CD99+; CD38+; CD11a+; CD11b+; CD13+; CD33+; CD71+; CD10+; Cy CD79a:+; CD2+; CD7+; BCL-2+) исследования костного мозга (к/м) был установлен ОМЛ. Кариотип при стандартном цитогенетическом исследовании: 45,XX,del(5)(q13q33),der(12;17)(q10;q10). Методом флюоресцентной гибридизации in situ в 94% ядер выявлена делеция 17p13/TP53. В связи с гиперлейкоцитозом в течение 3 дней проводилась циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом. С августа по октябрь 2022 было проведено 2 курса по программе азацитидин (75 мг/м^2 1-7 дни) + венетоклакс (курс 1: день 1 – 100 мг, день 2 – 200 мг, дни 3-28 – 400 мг; курс 2: 1-28 дни – 400 мг). После 1 курса в к/м выявлено 18% бластов, после 2-3,2%, при этом МОБ составила 5,3%. Установлена морфологическая ремиссия, МОБ «+» статус. 27 октября 2022 выполнена алло-ТГСКК от гаплоидентичного донора (перелито 6x10^6/кг CD34+ клеток, режим кондиционирования Flu180+Bu8+PT-Cy+CSA+MMF45). На +30 день МОБ «-», 100% донорская химера, однако на +60 день установлен рецидив МОБ (0,52%). В рамках терапии МОБ-рецидива с января по май 2023 года выполнено 2 курса по программе азацитидин (32 мг/м^2) 1-4 дни + венетоклакс (200 мг/сут) 1-14 дни (интервал между первыми днями курса 2 месяца); инфузии донорских лимфоцитов N3 (1x10^5/л CD3+ клеток). Весь период наблюдения МОБ персистировала (максимальный показатель 1,71%).

Результаты. В июне 2023 года в Институте медицинской генетики и иммунологии (Китай) больной была проведена CAR-T терапия. После лимфодеплеции по программе Flu-Cy (циклофосфан 500 мг/м^2 1-3 дни + флударабин 50 мг/м^2 3 день) проведена трансфузия алло-CAR-T клеток: 4SCAR33 (7,4x10^7) + 4SCAR-CLL1 (8,4x10^7) в день 0, 4SCAR153z-38 (1x10^8) на 33-й день. Тяжелых осложнений не отмечено. На +1 месяц после введения CAR-T в к/м 0,8% бластных клеток, МОБ не выявлена. В течение 6 месяцев сохранялся МОБ-негативный статус. На +6 месяц вновь выявлена МОБ (0,2%), в связи с чем 02.02.2024 повторно выполнена трансфузия алло-CAR-T клеток 4SCAR153z-38. По результатам обследования от 10 апреля 2024 года достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания, которая сохраняется по настоящее время (срок наблюдения составляет 14 месяцев).

Выводы. Успешный опыт применения CAR-T клеточной терапии рецидива МОБ после алло-ТГСКК позволяет видеть перспективу улучшения долгосрочных результатов терапии у одной из самых сложных когорт больных ОМЛ с делециями/мутация гена TP53. В данном случае важным аспектом было применение CAR-T клеточной терапии на этапе персистенции МОБ, что позволило избежать развернутого рецидива.

Ключевые слова: ОМЛ, делеция TP53, CAR-T.

P369 Случай успешного излечения резистентного рецидива первичной лимфомы ЦНС сочетанием биспецифического моноклонального антитела и поли-CAR-T клеточной терапии

Евгений Е. Звонков, Дарья А. Королева, Ольга О. Щецова, Елена Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Королева Дарья Александровна, адрес электронной почты: koroleva_12-12@mail.ru

Введение. Прогноз больных с рецидивом или рефрактерным (Р/Р) течением первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС (ПДВККЛ ЦНС) крайне неблагоприятный. Тактика терапии на сегодняшний день не разработана. Несмотря на применение любых противорецидивных схем химиотерапии и современных таргетных препаратов, все больные погибают от прогрессии заболевания.

Материалы и методы. Пациент Г., 44 лет, анамнез заболевания с мая 2024 года с развития левостороннего гемипареза, снижения зрения. По данным МРТ головного мозга, было выявлено объемное образование мозолистого тела, с распространением на лобные доли. По результатам гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли был установлен диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Результаты. В качестве индукционной терапии было проведено два курса по программе R-MPV № 1, R-HMA, по окончании которых была диагностирована прогрессия заболевания. В последующем было проведено два курса по программе MATRix, без выраженного эффекта, и было констатировано первично-рефрактерное течение ПДВККЛ ЦНС. Комбинация леналидомида и ибрутиниба привела лишь к кратковременному положительному эффекту, что позволило стабилизировать состояние пациента и провести CAR-T клеточную терапию с антителами к CD19, CD20 и CD79b. Несмотря на проводимую терапию, отмечалась дальнейшая прогрессия, в связи с чем по витальным показаниям пациенту был проведен курс ХТ с включением обинутузумаба, ниволумаба, платины, этопозида, леналидомида, ибрутиниба, прокарбазина и венетоклакса, что осложнилось тяжелыми инфекционными осложнениями, признаками острой печеночной недостаточности, угнетением сознания до сопора. После стабилизации состояния пациенту было проведено 6 циклов с включением полатузумаба ведотина и биспецифического моноклонального антитела, что позволило достичь частичной ремиссии заболевания и провести вторую инфузию CAR-T клеток с антителами к PSMA и CD70. Признаков СВЦ и синдрома нейротоксичности отмечено не было. В настоящее время при сроке наблюдения 4 месяца у пациента сохраняется полная ремиссия заболевания и персистенция всех видов CAR-T клеток.

Выводы. Собственный опыт применения поли-CAR-T клеточной терапии с антителами к пяти антигенам (CD19/CD20/CD79b/PSMA/CD70) продемонстрировал достижение полной ремиссии в случае рефрактерного ко всем вариантам лечения рецидива ПДВККЛ ЦНС. Использование биспецифических моноклональных антител является перспективной опцией в качестве мостика к CAR-T клеточной терапии.

Ключевые слова: первичная лимфома ЦНС, CAR-T.

Генная и клеточная терапия

O370 Применение трансдуцированных обкладочных клеток обонятельной выстилки, экспрессирующих NT-3, в терапии экспериментальной болезни Альцгеймера

Екатерина К. Карсунцева, Анастасия Д. Воронова, Григорий А. Фурса, Валентина С. Шишкина, Андрей В. Чадин, Ольга В. Степанова, Владимир П. Чехонин

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Карсунцева Екатерина Константиновна, адрес электронной почты: katya.karsunceva@gmail.com

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей памяти и когнитивных функций. Патогенез БА связан с накоплением амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в коре головного мозга и гиппокампе, что приводит к гибели нейронов, синаптической дисфункции и нейровоспалению. Современные лекарственные препараты обеспечивают лишь временное симптоматическое улучшение, не останавливая нейродегенеративные процессы. В этой связи перспективными направлениями терапии БА становятся методы регенеративной медицины, такие как клеточная и генно-клеточная терапия. Трансплантация клеток в центральную нервную систему (ЦНС) способна стимулировать восстановление поврежденных тканей, а использование генно-инженерных конструкций позволяет усилить регенеративные эффекты. Особый интерес для трансплантации при БА представляют обкладочные клетки обонятельной выстилки (ОК). Эти клетки, обладая свойствами Шванновских клеток и астроцитов, участвуют в ремиелинизации аксонов, секретируют нейротрофические факторы и проявляют фагоцитарную активность. Однако применение генно-модифицированных ОК для терапии БА ранее не изучалось. Целью данного исследования стала оценка эффективности применения трансдуцированных ОК, экспрессирующих нейротрофический фактор NT-3, в терапии экспериментальной болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. Обкладочные клетки выделяли из обонятельной выстилки крыс по ранее описанному протоколу. Для трансдукции использовали аденовирусный вектор Ad5RGD-CAG-NT-3, разработанный в лаборатории. Моделирование БА проводили на половозрелых самках Вистар путем стереотаксического билатерального введения пептида 1-42 бета-амилоида (Aβ 1-42) в гиппокамп. Валидизацию модели проводили по оценке когнитивных функций в тесте водный лабиринт Морриса. Через 2 месяца после индукции БА животным вводили 750 тысяч обкладочных клеток (n=7) и 750 тысяч обкладочных клеток, трансдуцированных NT-3 (n=7) в зону гиппокампа. Контрольной группе вводили DMEM/F12 (n=7). Для оценки эффективности трансплантации применялся тест открытого поля, У-лабиринт, тест на пассивное избегание и водный лабиринт Морриса. Для оценки уровня Aβ 1-42 in vivo после трансплантации проводили ИФА в соответствии с протоколом производителя. Для статистической обработки данных использовали GraphPad Prism 9.5.1.

Результаты. В данной работе было показано, что при трансплантации ОК и генно-клеточного конструкта на основе этих клеток, несущего трансген NT-3, происходит значимое улучшение когнитивных функций в поведенческих тестах по сравнению с контрольной группой. При этом различия в группе введения трансдуцированных клеток были более значимыми на 1 и 4 неделях в показателях двигательной активности и долговременной памяти. Было показано, что через 4 недели после трансплантации трансдуцированных ОК наблюдается достоверное снижение уровня Aβ 1-42 в ткани головного мозга по сравнению с животными, не получавшими терапию. Полученные данные могут отражать регенеративные процессы в головном мозге, которые запускает трансплантация ОК и ОК, трансдуцированных аденовектором с трансгеном NT-3, в головном мозге.

Выводы. Таким образом, применение трансдуцированных обкладочных клеток обонятельной выстилки, экспрессирующих NT-3, может стать перспективным способом в терапии экспериментальной болезни Альцгеймера. В будущем это открывает возможности использования такого подхода для лечения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Работа была поддержана грантом РНФ № 22-15-00141-П.

Ключевые слова: обкладочные клетки, аденовирусная трансдукция.

P371 Трансплантация трансдуцированных клеток обонятельной выстилки, экспрессирующие нейротрофины, как инновационный метод терапии кисты спинного мозга

Григорий А. Фурса[1], Андрей В. Чадин[2], Екатерина К. Карсунцева[3], Анастасия Д. Воронова[4], Валентина С. Шишкина[5], Игорь В. Решетов[6], Ольга В. Степанова[7], Владимир П. Чехонин[8]

[1-5. 7. 8.] ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

[6.] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Университетская КБ № 1, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Фурса Григорий Андреевич, адрес электронной почты: gregorii.fursa@gmail.com

Введение. Посттравматические кисты спинного мозга, вызванные компрессией нервной ткани, нарушают проведение импульсов и подавляя естественные процессы нейрорегенерации. Несмотря на применение современных хирургических и фармакологических методов, достичь полного восстановления функций у пациентов остается сложной задачей. Перспективным решением может стать генно-клеточная терапия, в частности использование обкладочных клеток обонятельной выстилки. Эти клетки обладают уникальным потенциалом: их трансплантация способствует ремиелинизации поврежденных аксонов, улучшению двигательных функций и снижению отдаленных последствий травмы за счет секреции нейротрофических факторов, таких как BDNF (нейротрофический фактор мозга) и NGF (фактор роста нервов). Эти вещества оказывают нейропротективное действие, повышая выживаемость нейронов и стимулируя рост аксонов. Однако в хронической фазе повреждения естественная выработка нейротрофинов резко снижается. Для коррекции этого дефицита предлагается генетическая модификация клеток с помощью аденовирусных векторов, несущих гены BDNF и NGF. Такой подход позволяет усилить экспрессию нейротрофических факторов и создать устойчивый регенеративный эффект. Целью данной работы является оценка эффективности трансплантации генно–клеточных конструктов, экспрессирующих BDNF и NGF как нового метода лечения пациентов с кистами спинного мозга.

Материалы и методы. В исследовании были использованы образцы обонятельной выстилки, полученные при плановом хирургическом вмешательстве в Отделении пластической хирургии УКБ № 1. Были получены информированные согласия от всех пациентов. Все исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Из обонятельной выстилки человека были получены обкладочные клетки по разработанным нами протоколам. Была проведена трансдукция клеток аденовекторами Ad5/35-CAG-BDNF, Ad5RGD-CAG-NGF и Ad5RGD-CAG-EGFP в качестве контроля. В тестах in vitro проводили выявление оптимальной нагрузки вирусными частицами при трансдукции обкладочных клеток. Также проводили оценку экспрессии и секреции обкладочными клетками нейротрофических факторов in vitro и in vivo после трансдукции с помощью ИФА. Образование кисты подтверждали методом МРТ через 4 недели после экспериментальной травмы спинного мозга крыс. Генноклеточные конструкты трансплантировали в кисты по 750 тысяч трансдуцированных клеток, экспрессирующих BDNF (n=10), NGF (n=10, EGFP (n=10). Также контрольной группе вводили DMEM/F12 (n=10). Объем введения 10 мкл. Оценивали эффективность трансплантации в течение 1 месяца с помощью тестов BBB и МРТ.

Результаты. Экспериментальные данные продемонстрировали, что генетическая модификация обкладочных клеток обонятельной выстилки с помощью аденовирусных векторов Ad5/35-CAG-BDNF и Ad5RGD-CAG-NGF приводит к значительному повышению продукции нейротрофических факторов как в культуре клеток, так и в условиях in vivo по сравнению с не модифицированными клетками. Через 1 месяц после введения генетически модифицированных клеток в область кисты было установлено, что уменьшение ее размеров связано именно с клеточным компонентом трансплантата. При этом наблюдались различия в терапевтическом эффекте в зависимости от типа экспрессируемого фактора. NGF-экспрессирующие клетки способствовали быстрому улучшению двигательных функций задних конечностей уже в первую неделю после трансплантации. BDNF-экспрессирующие клетки оказывали более отсроченный, но устойчивый эффект, приводя к значимому восстановлению двигательной активности через 4 недели после введения.

Выводы. Полученные результаты подтверждают перспективность использования генно-клеточных конструктов на основе обкладочных клеток для терапии посттравматических кист спинного мозга. Однако оптимальная комбинация генетических модификаций, обеспечивающая максимальный терапевтический эффект, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: обкладочные клетки, нейротрофины, киста.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке Государственного задания 124020800066-3.

P372 Исследование хемотаксиса клеток с защитным С-пептидом 2P23 на N-конце экзогенного CXCR4 для оптимизации вектора для CD34+ клеток в контексте генотерапии ВИЧ-инфекции

Ярослава В. Червякова, Александра Констанция Ю. Масленникова

ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Червякова Ярослава Всеволодовна, адрес электронной почты: chervyakovayaroslava@gmail.com

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – это социально значимый патоген, который поражает CD4+ Т-лимфоциты и другие клетки иммунной системы. В настоящее время пациентам назначается антиретровирусная терапия (АРТ). АРТ подавляет активность ферментов вируса и ингибирует его размножение, но не влияет на провирус, встроенный в геном инфицированных клеток. Перспективным направлением борьбы с ВИЧ является разработка генотерапевтических препаратов. В настоящее время активно разрабатываются стратегии генотерапии ВИЧ, направленные на создание в организме пациента резервуара клеток, устойчивых к инфекции. В нашем подходе в геном клеток-мишеней ВИЧ вносятся последовательности, которые кодируют GPI-заякоренные защитные С-пептиды, ингибирующие проникновение вируса в клетку (Maslennikova et al., 2022). Перспективной мишенью для такого подхода являются гемопоэтические CD34+ стволовые клетки. Для успешной терапии необходимо обеспечить эффективный хоуминг и приживление модифицированных CD34+ клеток.

Ранее показано, что экспрессия экзогенного CXCR4 на поверхности CD34+ клеток увеличивает их способность мигрировать в костный мозг (Wang et al., 2022). Однако CXCR4 является корецептором ВИЧ и такой подход может повысить подверженность клеток заражению X4-тропными штаммами вируса. Ранее Leslie с соавторами показали, что защитный пептид C34, слитый с N-концом CXCR4 ингибирует проникновение ВИЧ в клетку, но снижает хемотаксис (Leslie et al., 2016). Мы предположили, что CXCR4, модифицированный на N-конце 2P23, самым коротким защитным С-пептидом из нашей панели, может одновременно повысить способность клеток к хемотаксису и защитить их от заражения ВИЧ.

Материалы и методы. Для исследования хемотаксиса в нижний отсек камеры Бойдена вносили хемоаттрактант SDF-1a (CXCL12). Концентрация SDF-1a составляла 100 нг/мл. В верхний отсек камеры помещалась суспензия клеток в плотности 1 млн/мл. Через 24 часа клетки в нижнем отсеке ресуспендировали, окрашивали трипановым синим и подсчитывали в автоматическом счетчике.

Результаты. Мы разработали генетическую конструкцию, кодирующую совместно CXCR4, слитый с С-пептидом 2P23 на N-конце для увеличения активности хемотаксиса модифицированных клеток, и защитный С-пептид MT-C34 в контексте GPI-заякоревания, необходимый для блокирования проникновения ВИЧ в клетку. Были созданы модельные клеточные линии для изучения влияния 2P23 слитого с N-концом CXCR4 на миграцию клеток. Выяснилось, что экзогенный CXCR4 усиливает хемотаксис клеточных линий, а С-пептид, слитый с N-концом экзогенного CXCR4, не снижает процент миграции клеток. Кроме того, мы сравнили уровень экспрессии С-пептида и его защитные свойства при его локализации на N-конце экзогенного CXCR4 с его экспрессией в контексте GIP-заякоренного белка CD52. Оказалось, что при локализации защитного пептида 2P23 на N-конце экзогенного CXCR4 его экспрессия выше, чем при экспрессии в контексте CD52, и защитные свойства пептида сохраняются.

Выводы. Экспрессия защитного пептида 2P23 N-конце CXCR4 способствует как сохранению миграции модифицированных клеток в костный мозг, так и защищённости клеток от ВИЧ. Разработанный вектор позволит увеличить хоуминг и приживление модифицированных терапевтической последовательностью CD34+ клеток, что повысит эффективность генотерапии ВИЧ-инфекции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Науки и Высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2019-1661.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генотерапия, С-пептиды.

P373 Подходы к повышению эффективности ретровирусной модификации NK-клеток с помощью ингибитора каспаз Ac-DEVD-CHO

Анастасия И. Паламарчук, Юлия Д. Вавилова, Елена И. Коваленко, Мария А. Стрельцова

ФГБУН Государственный Научный Центр Российской Федерации, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Паламарчук Анастасия Игоревна, адрес электронной почты: palanastasia@yandex.ru

Введение. Актуальность иммунотерапии на основе NK-клеток обусловлена их способностью эффективно уничтожать опухолевые клетки без предварительной активации. NK-клетки в терапии ассоциированы со сниженными рисками развития побочных явлений, а также с возможностью их аллогенного применения и комбинирования с другими методами лечения. Противоопухолевые характеристики NK-клеток могут быть дополнительно улучшены с помощью генетической модификации, в частности, с использованием широко применяемой методики ретровирусной трансдукции генов в терапевтические клетки. Процедура трансдукции, а также вводимые трансгены могут снижать жизнеспособность модифицированных клеток, что влияет как на выживаемость популяции NK-клеток в целом, так и на долю успешно модифицированных клеток. В данной работе рассмотрен способ повышения эффективности ретровирусной трансдукции при добавлении ингибитора каспаз Ac-DEVD-CHO к NK-клеткам. Ac-DEVD-CHO блокирует активность каспаз и предотвращает разрезание PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase), который необходим для встраивания ретровирусов в геном.

Материалы и методы. Для этого NK-клетки периферической крови здоровых добровольцев были простимулированы в течение 5-6 дней с 100ед./мл IL-2 и фидерными клетками линии K562-mbIL21 в соотношении NK-клетки/фидер=3/2. Далее была проведена ретровирусная трансдукция. Вирус, содержащий супернатант, откручивали на 1800g 2,5 часа 4 °C в лунках 96-луночного планшета, покрытого раствором 20 мкг/мл ретронектина в ПБС (Clontech/Takara, США). После супернатант отбирали из лунок и добавляли NK-клетки в среде с добавлением протамин сульфата (Эллара, РФ) в диапазоне концентраций 10нг/мл-1000нг/мл и/или ингибитора каспаз Ac-DEVD-CHO (BIOTIUM, США) в концентрациях 100нМ-10мкМ. Клетки осаждали на 300g, 45 минут и 24 °C. На следующий день сменяли половину среды, через день после модификации снимали NK-клетки с ретронектина и переносили в новые лунки. Эффективность модификации оценивали методом проточной цитометрии по наличию флуоресценции репортерного белка GFP в модифицированных NK-клетках.

Результаты. Было трасндуцировано два варианта конструкций с генами: GFP и iCasp9+GFP, где iCasp9 кодирует синтетическую конструкцию на основе каспазы 9 для направленной элиминации терапевтических клеток. Фоновый уровень спонтанной димеризации конструкции iCasp9 может повышать активность каспаз 3 и 7 снижать жизнеспособность iCasp9-NK-клеток. Добавление Ac-DEVD-CHO при трансдукции показало тенденцию к повышению эффективности модификации NK-клеток генами iCasp9+GFP. При трансдукции вирусных частиц без гена iCasp9 значимых отличий в эффективности модификации выявлено не было, что свидетельствует в пользу того, что добавление Ac-DEVD-CHO способствует трансдукции проапоптотических трансгенов. Далее было исследовано влияние ингибитора каспаз с одновременным добавлением протамин сульфата, способствующего связыванию вирусных частиц на мембране клеток. По предварительным данным, добавление ингибитора апоптоза способствует как повышению доли модифицированных клеток: в 1.5 раза при культивировании с 100нМ Ac-DEVD-CHO + 25нг/мл протамин сульфата и в 1.7 раз при 1мкМ Ac-DEVD-CHO + 25нг/мл протамин сульфата в сравнении с трансдукцией, проведенной только в присутствии Ac-DEVD-CHO. Также была отмечена тенденция к повышению копий трансгена, оцененное по среднему уровню флуоресценции GFP на клетку, в клетках, которые были трансдуцированы в присутствии 1мкМ в сравнении с 100нМ Ac-DEVD-CHO.

Выводы. Таким образом, добавление ингибитора каспаз Ac-DEVD-CHO может способствовать ретровирусной модификации NK-клеток, в особенности трансгенами, которые могут повышать активность каспаз.

Работа поддержана грантом РНФ № 24-75-10136.

Ключевые слова: NK-клетки, трансдукция, Ac-DEVD-CHO, iCasp9.

P374 Разработка биомедицинских клеточных продуктов для генотерапии ВИЧ-инфекции

Александра Константция Ю. Масленникова, Ярослава В. Червякова

ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Масленникова Александра Константция Юрьевна, адрес электронной почты: a.k.dorogush@gmail.com

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является социально значимым патогеном. Антиретровирусная терапия (АРТ) не позволяет добиться полной эрадикации вируса из организма, при этом для ВИЧ характерно развитие устойчивости к препаратам. В нашей лаборатории ведется разработка биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) для генотерапии ВИЧ-инфекции. Целью разработки является формирование в организме пациента пула устойчивых к инфицированию ВИЧ CD4+ лимфоцитов. Такой подход призван обеспечить длительное функциональное излечивание и защиту пациента от развития синдрома приобретенного иммунодефицита – терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Для придания клеткам устойчивости к инфицированию ВИЧ в геном CD4+ лимфоцитов или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) путем лентивирусной трансдукции вносится последовательность для GPI-заякоривания на клеточной мембране защитных С-пептидов. С-пептиды – это короткие пептиды из С-концевого гептадного повтора белка слияния ВИЧ, ингибирующие проникновение ВИЧ в клетку.

Материалы и методы. Выбор наиболее эффективных защитных конструкций осуществлялся путем создания и тестирования модельных клеточных линий. С этой целью клетки лимфобластов CCRF-CEM или Raji были трансдуцированы лентивирусом третьего поколения, несущим целевой трансген, и отсортированы с использованием сортера клеток до достижения чистоты культуры >98% с их дальнейшей характеристикой по уровню экспрессии трансгена и его анти-ВИЧ активности. Для подбора оптимальных условий лентивирусной трансдукции первичных CD4+ лимфоцитов и ГСК человека соответствующие клетки были трансдуцированы при разных параметрах и оценены методом проточной цитометрии с окрашиванием на целевые маркеры.

Результаты. В результате скрининга и оптимизации панели защитных генетических конструкций было получено три вектора, полностью блокирующих проникновение ВИЧ в клетки не зависимо от его тропности. Для БМКП на основе CD4+ лимфоцитов человека разработан лабораторный протокол, позволяющий получать модифицированные клетки с эффективностью >50% без влияния на их истощение и пролиферативную активность, а также без стимуляции интерферонового ответа. Для БМКП на основе CD34+ ГСК человека разработан лабораторный протокол, позволяющий с высокой эффективностью получать модифицированные CD34+ клетки, работа над исследованием влияния модификаций на свойства ГСК продолжается.

Выводы. Разрабатываемые БМКП являются перспективной альтернативой АРТ и призваны обеспечить длительное функциональное излечивание пациентов. Проведенная разработка нескольких защитных лентивекторов, кодирующих разные трансгены, обеспечит возможность повторного применения генотерапии в случае необходимости. Разрабатываемый подход призван обеспечить возможность наиболее безопасно применять генотерапию для ВИЧ-инфицированных пациентов: трансплантация модифицированных аутологичных CD4+ лимфоцитов не требует применения кондиционирования и может быть применена для обширной когорты пациентов, в то время как трансплантация генетически модифицированных ГСК потенциально может обеспечить более длительный период функционального излечивания, однако по причине необходимости проведения процедуры кондиционирования, ее применение целесообразно рассматривать при сопутствующих патологиях, требующих трансплантации ГСК.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2019-1661.

Ключевые слова: ВИЧ, генотерапия, С-пептиды.

P375 Изучение характеристик биосовместимости новой лекарственной формы для пероральной доставки низкомолекулярных противоопухолевых таргетных препаратов (PARP-ингибиторов) для терапии меланомы

Радмила Р. Сергеева, Анна С. Рогова, Юлия А. Тищенко, Ирина А. Горбунова, Александр С. Тимин

ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Сергеева Радмила Руслановна, адрес электронной почты: sergeeva_radmila@mail.ru

Введение. Несмотря на то, что меланома составляет менее 5% всех случаев рака кожи, она является наиболее опасной формой этого заболевания с высокой летальностью. Согласно данным ВОЗ, последние годы заболеваемость меланомой продолжает расти по всему миру. Традиционные методы лечения меланомы на данные момент – хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия – оказывают негативное влияние в том числе и на здоровые клетки. По этой причине в последнее время набирает популярность таргетная терапия, которая основывается на точечной блокировке ключевых молекул или сигнальных путей, необходимых для роста и выживания раковых клеток. Способность PARP-ингибиторов избирательно уничтожать клетки с дефектами репарации ДНК через механизм синтетической летальности делает их перспективными для онкологии. На данный момент существует всего 4 одобренных PARP-ингибитора, используемых в клинической практике. Они принимаются в больших дозах по причине плохой растворимости в воде и, как следствие, низкой биодоступности. Однако увеличение дозы с целью повышения эффекта терапии приводит к увеличению токсичности, поэтому необходимо разрабатывать новые лекарственные формы.

Материалы и методы. Была разработана новая лекарственная форма, заключающаяся в инкапсулировании производного 2-аминотиофена (2AT) в наночастицы желатина (GNPs) и хитозана (ChNPs). Для определения цитотоксичности и степени ассоциации наночастиц с клетками был проведен ряд экспериментов. Клетки линии Caco-2 засевали в 24-луночный планшет (3 × 10^4 клеток на 500 мкл) и инкубировали с наночастицами в разных концентрациях (6, 12,5, 25 и 50 мкг/мл) 2, 24 и 48 часов. В качестве контроля использовалось чистое соединение и клетки без добавления частиц и соединения. Визуальная оценка морфологии клеток осуществлялась методом световой микроскопии.

Исследование AlamarBlue проводили на клеточных линиях Caco-2 и B16-F10 для количественного определения выживаемости. Клетки высевали в 96-луночные планшеты (1 × 10^4 клеток на 100 мкл) и инкубировали Яс наночастицами в концентрациях от 0,05 мг/мл до 50 мг/мл в течение суток, затем добавляли реагент AlamarBlue на 4 часа. Изменение оптической плотности среды измеряли с помощью микропланшетного фотометра при длинах волн 570 и 600 нм. Клеточный захват наночастиц анализировали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Клетки Caco-2 высевали в 24-луночные планшеты с плотностью (3 × 10^4 клеток на 500 мкл) и инкубировали в стандартных условиях культивирования в течение ночи. Затем добавляли Cy5-меченные GNPs и ChNPs в концентрациях 6, 12,5, 25 и 50 мкг/мл. Ядра клеток окрашивали доксорубицином, а цитоскелет – фаллоидином, конъюгированным с Alexa Fluor™ 488 (AF488).

Результаты. Пустые наночастицы продемонстрировали отсутствие токсического эффекта: более 85% выживаемости у Caco-2 и более 82% у B16-F10. Выживаемость клеток, инкубированных GNPs@2AT и ChNPs@2AT, падает при увеличении концентрации и достигает менее 50% при концентрации 0,78 мкг/мл для обеих культур. Исследование клеточного захвата показало достаточную степень ассоциации наночастиц с опухолевыми клетками.

Выводы. Результаты демонстрируют высокую степень взаимодействия наночастиц с клеточной линией Caco-2, использованной в качестве модели кишечного эпителиального барьера, что свидетельствует об их перспективности для пероральной доставки. Кроме того, выявленное цитотоксическое действие исследуемой лекарственной формы в отношении клеточной линии мышиной меланомы служит основанием для проведения дальнейших доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: наночастицы, меланома, 2-аминотиофены, биодоступность.

P376 Метод получения индуцированных Т-регуляторов in vitro

Анна А. Жерносеченко, Янина И. Исайкина, Инга С. Сакович, Мария А. Новикова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактные данные: Жерносеченко Анна Александровна, адрес электронной почты: sapphire.anna@gmail.com

Введение. Благодаря своим иммуносупрессивным свойствам Т-регуляторы (Treg) вызывают значительный интерес в клеточной иммунотерапии. Основным препятствием для экспансии Treg является то, что они находятся на терминальной стадии дифференцировки, поэтому для их пролиферации требуется дополнительная стимуляция. Сейчас широкое распространение получили исследования по получению индуцированных Treg (iTreg), которые могут быть получены in vitro после стимуляции различными ростовыми факторами $CD4^+$ Т-лимфоцитов периферической крови.

Материалы и методы. Из образцов периферической крови (n=7) проведена положительная селекция CD4-клеток согласно инструкции (Dynabeads CD4 Positive Isolation Kit, Invitrogen, США). Проведено культивирование CD4-позитивных лимфоцитов в количестве $10x10^5$ в среде RPMI-1640, которая содержит 10% ЭТС, 200 МЕ/мл IL-2 (ООО НПК «Биотех», Россия), 5 нг/мл TGFβ (Life technologies, США), 50-100 нг/мл anti-CD3 и 50-100 нг/мл anti-CD28 антител (Elabscience, Китай). Культивирование проводилось в течение 14 суток при +37 °C и 5 % CO_2, с полной или частичной сменой среды каждые 3-4 дня. Для идентификации регуляторных Т-клеток использовали набор для фенотипирования Treg (Miltenyi Biotec, Германия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 7 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 процентилей. Для анализа данных использовали Wilcoxon Matched Pairs Test. При уровне значимости $p < 0,05$ различия показателей считались достоверными.

Результаты. Исследование показало, что на 7-е сутки культивирования в культуральной среде отмечается достоверное увеличение количества Treg в 9 раз (p=0,042). К 14-м суткам культивирования наблюдается прирост Treg в 13 раз (p=0,018). Для определения чистоты продукта для возможности дальнейшего его использования также была проанализирована контаминация конечного продукта $CD8^+$ Т-лимфоцитами. Согласно проведенному анализу отмечен достоверный рост количества данной популяции клеток к 14 суткам культивирования (p=0,028). Но относительное содержание $CD8^+$ Т-лимфоцитов находится в пределах 1,8 (0,7-2,7) %. Также следует отметить, что медиана абсолютного значения Treg на 14 сутки культивирования составляет 22,43 (7,42-47,97) $x10^5$, а содержание CD8+ Т-лимфоцитов находится в пределах 0,78 (0,295-2,35) $x10^5$, что на 10^{-2} ниже количества Treg. Было проанализировано содержание $CD8^+$ iTreg в популяции $CD8^+$ Т-лимфоцитов и отмечено, что их относительное количество находится в пределах 21 (9-28) % и в абсолютных значениях составляет 0,21 (0,05-0,40) $x10^5$.

Выводы. Разработанный метод получения индуцированных Treg позволяет получить образец клеточного продукта с 13-кратным увеличением содержания Treg по отношению к первоначальной культуре. Серединное значение контаминации $CD8^+$ Т-лимфоцитов в конечном продукте на 14 сутки не превышает 2%.

Ключевые слова: Т-регуляторные лимфоциты, иммунотерапия.

O377 Исследование эффективности микровезикул, полученных из мезенхимных стволовых клеток лошади на 3D-модели остеоартроза

Александр М. Аймалетдинов, Альбина Г. Маланьева, Елена Ю. Закирова

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

Контактные данные: Аймалетдинов Александр Маазович, адрес электронной почты: allekss1982@mail.ru

Введение. Остеоартроз (ОА) – прогрессирующее и инвалидизирующее заболевание опорно-двигательного аппарата. Это самая распространенная форма артрита, характеризующаяся деградацией суставного хряща, образованием остеофитов, субхондральным склерозом, синовиальным воспалением и потерей функции. В настоящее время довольно часто проводят исследования при помощи двумерных (2D) in vitro тканевых моделей ОА. Эти модели позволяют проводить доступный высокопроизводительный анализ эффективности терапии ОА. Однако они

не являются репрезентативными для физиологических состояний. В недавних исследованиях in vitro были приняты трехмерные (3D) тканевые модели ОА, которые сохраняют преимущества 2D-моделей и способны имитировать физиологические функции ткани. Цель настоящей работы провести исследование эффективности микровезикул (МВ) из мезенхимных стволовых клеток (МСК) лошади на 3D модели хрящевой ткани.

Материалы и методы. Для создания 3D модели был применен бескаркасный способ биопечати при помощи биопринтера CELLINK INKREDIBLE (Швеция). Для работы применяли гидрогель GelMa (CELLINK, Швеция). Хондроциты были получены из хрящевой ткани крысы. Микровезикулы были получены из МСК лошади. Для получения 3D конструкции использовали концентрацию 20 миллионов клеток на 1 мл раствора GelMA. Для печати программировали квадратную 3D модель размером 10x10x5 мм. Для создания модели остеоартроза in vitro использовали провоспалительные цитокины интерлейкин-1β (IL-1β) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Для этого до создания биопечатной модели клеточный материал ресуспендировали в ростовых средах с добавками. В группе позитивного контроля добавляли среду DMEM / F12 с 10 нг/мл IL-1β и 20 нг/мл TNF-α. В группу негативного контроля добавляли только среду DMEM / F12. В опытной группе использовали среду с добавлением 10 нг/мл IL-1β и 20 нг/мл TNF-α и микровезикулами МСК лошади. Доза микровезикул соответствовала 1 миллионам клеток МСК. Культивирование длилось на протяжении 4 недель. По окончании инкубационного периода биопечатная модель хрящевой ткани была подвергнута обработки для гистологического анализа. Для определения распределения клеток в трехмерных конструкциях образцы окрашивали гематоксилин-эозином. Также образцы окрашивали на коллаген 2. Присутствие протеогликана во внеклеточном матриксе определяли с помощью окрашивания альциановым синим.

Результаты. Проведенные исследования показали, что при 3D моделировании остеоартроза, полученные из МСК лошади МВ, положительно влияли на хондроциты. Окрашивание гематоксилин-эозином показало, что клеточность в образцах негативного контроля (без добавления МВ и провоспалительных факторов) и опытных образцах (хондроциты+МВ+ провоспалительные факторы) была высокой, хондроциты в гидрогеле располагались равномерно. В образцах позитивного контроля (хондроциты + провоспалительные факторы) количество клеток было заметно меньше. При окрашивании альциановым синим отмечали наиболее интенсивное окрашивание в образцах негативного контроля. В опытных образцах отмечали менее интенсивное окрашивание альциановым синим, в образцах позитивного контроля окрашивание было очаговым и неравномерным, имелись значительные неокрашенные участки. При окрашивании на коллаген 2 типа наибольшую интенсивность отмечали в опытных образцах. Также свечение отмечали и в образцах негативного контроля. В образцах позитивного контроля свечение было слабым и очаговым.

Выводы. Исследования показали, что МВ из МСК лошади положительно влияет на 3D модель хрящевой ткани после обработки провоспалительными цитокинами.

Данная работа сделана при поддержке гранта Академии наук Республики Татарстан для кандидатов наук с целью защиты докторской диссертации.

Ключевые слова: МСК, микровезикулы, биопечать, остеоартроз.

Р378 Безопасность и эффективность применения аллогенных NK-клеток у детей со злокачественными новообразованиями высокой группы риска после трансплантации гемопоэтических столовых клеток: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Нара Г. Степанян, Вероника С. Ермакова, Ирина О. Костарева, Тимур Т. Валиев, Рамиль Р. Фатхуллин, Ирина Ю. Трушкова, Мария Д. Малова, Дарья С. Смирнова, Теймур Зейнал оглы Алиев, Карина А. Сергеенко, Наталья А. Бурлака, Татьяна И. Потемкина, Юрий В. Лозован, Елена Б. Мачнева, Наталья А. Батманова, Мери А. Шервашидзе, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Степанян Нара Гарегиновна, адрес электронной почты: nara19922@yandex.ru

Введение. Одним из возможных способов улучшения результатов лечения детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) высокой группы риска является клеточная терапия после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Одним из вариантов клеточной терапии является применение NK-клеток после ТГСК у детей со ЗНО высокой группы риска. Требуется изучение безопасности и эффективности применения NK-клеток у детей после ТГСК.

Материалы и методы. В НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024 году запущено пилотное исследование безопасности и эффективности аллогенных трансфузий NK-клеток после аллогенной ТГСК. Критериями включения явилось: клинико-гематологическая ремиссия, отсутствие значимой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), донорский химеризм на +30 сутки от ТГСК, отсутствие значимых инфекционных осложнений, согласие законных представителей и/или пациента. Трансфузии NK-клеток выполнялись начиная с дня +60 со стартовой дозы $1*10^6$ клеток на кг массы тела с постепенным увеличением дозы клеток каждые 30 дней. Максимальная доза – $5*10^7$ клеток на кг массы тела. Терапия останавливалась при развитии у пациента клинически значимой РТПХ и/или рецидива заболевания. Дополнительно оценивалось число NK-клеток в периферической крови до и после введения продукта. NK-клетки получались из донорских мононуклеарных клеток периферической крови, полученных с помощью клеточного сепаратора «Спектра Оптиа», осуществлялась отмывка, редукция объема и инкубация меченными магнитными частицами NK CD56+ («СитоСинкт»). Продукты афереза были очищены от Т и В-клеток с помощью системы отбора клеток из «СитоСинкт», обладающего активирующим NK-клетки действием. Оценивалась инфекционная и биологическая безопасность продукта. Трансфузия выполнялась в центральный венозный катетер с премедикацией.

Всего в 2024-2025 годах трансфузии проведены 6 пациентам со следующими диагнозами: острый миелолейкоз (ОМЛ) – 3 (в том числе 1 пациент со вторичным ОМЛ после нейробластомы), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 3. Все пациенты относились к группе высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом. М:Ж=4:2. Медиана возраста 3 (0-15) лет. Всем пациентам выполнена аллогенная ТГСК гаплоидентичных (n=4) и родственных совместимых доноров (n=2) с миелоаблативным режимом кондиционирования. На момент трансфузии медиана числа введений NK-клеток составила 3 (2-5).

Результаты. Все пациенты удовлетворяли критериям включения в исследование и перенесли все трансфузии NK-клеток без осложнений. Лабораторный контроль показал прирост NK-клеток в периферической крови у всех пациентов на 7 и 14 дни после введения. Медиана наблюдения после начала трансфузий NK-клеток составила 8 (4-13) мес. У 5 пациентов из 6 сохраняется ремиссия по данным минимальной определяемой болезни (МОБ) и полный донорский химеризм. У пациента с ЕТР ОЛЛ зафиксирован рецидив по данным МОБ без развернутых клинических проявлений. Клинически-значимая РТПХ развилась у 1 пациента с ОМЛ. Иных побочных явлений не выявлено.

Выводы. Стратегии иммунотерапии на основе NK-клеток быстро завоевывают признание в качестве возможного метода лечения как гематологических злокачественных новообразований, так и солидных опухолей. Мы сообщаем о результатах клинического исследования с проведением трансфузии аллогенных NK-клеток усовершенствованного режима кондиционирования, включающего промежуточные дозы флударабина/мелфалана/треосульфана, проведение этапа аллогенной ТГСК с последующим введением аллогенных NK-клеток у пациентов с рефрактерным к химиотерапии ОЛЛ и ОМЛ высокого риска. В целом, клинические результаты и коррелирующая с ними иммунобиология свидетельствуют о том, что ОЛЛ/ОМЛ высокого риска, восприимчивы к иммунотерапии рака на основе NK-клеток, что делает терапию более результативной. Разработка будущих методов лечения с использованием NK-клеток ставит перед нами захватывающие задачи и даёт большие надежды на эффективные результаты у пациентов с некоторыми злокачественными заболеваниями.

Ключевые слова: NK-клетки, ТГСК, дети.

Р379 Перспективы применение мезенхимальных мультипотентных клеток для стимуляции гемопоэза при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Михаил В. Киселевский, Рамонда Я. Власенко, Сурия М. Ситдикова, Рамиль Р. Фатхуллин, Нара Г. Степанян, Кирилл И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Киселевский Михаил Валентинович, адрес электронной почты: kisele@inbox.ru

Введение. Мезенхимальные мультипотентные (стволовые) клетки (МСК) характеризуются широким спектром биологической активности. Они обладают толлерогенной активность, что позволило использовать МСК для лечения и профилактики РТПХ и цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Кроме того, МСК обладают

способностью стимулировать гемопоэз за счет участия в формировании гемопоэтических ниш и продукции спектра биологически активных веществ. Современные методы применения МСК предполагают внутривенное введение, однако при данном пути введения абсолютное количества этих клеток в силу высокой адгезии залипают в ткани легкого, не достигают костного мозга и, соответственно, не могут полностью реализовать свой гемостимулирующий потенциал. Поэтому было предложено вводить МСК непосредственно в костный мозг. Проведенные клинические исследования показали эффективность данной стратегии.

Материалы и методы. МСК выделяли из образцов костного мозга доноров. Для этого образец КМ разводили стерильным фосфатным буфером в 2,5-4 раза, аккуратно наслаивали на фиколл и центрифугировали при 600gx25 минут. Образующееся интерфазное кольцо над фиколлом переносили в новую пробирку и дважды отмывали раствором Хенкса. Клеточный осадок после второй отмывки для получения культуры МСК помещали в культуральные флаконы с ростовой средой. Через 24-72 часа после начала инкубации среду полностью заменяли, удаляя флотирующие клетки из культурального флакона. Прилипшие клетки продолжали культивировать в тех же условиях до формирования крупных колоний МСК или монослоя (обычно в течение 10-14 дней) с регулярной сменой среды каждые 2-3 дня. МСК 2-3-го пассажа снимали с культуральных флаконов, отмывали от среды культивирования и разводили в физиологическом растворе с 0,2% альбумина человека. МСК вводили пациентам внутрикостно в крылья тазовых костей.

Результаты. Подлинность полученного клеточного продукта оценивали по морфологии и иммунофенотипу. Отсутствие бактериальной контаминации клеточного продукта подтверждали посевом на питательные среды. Клетки в физиологическом растворе вводили внутривенно в дозе 0,2-1,0 млн/кг от 2 до 5 раз с интервалом в 1 неделю. В пилотное исследование включено 15 детей с гемобластозами и развившейся при недостаточности трансплантата после алло-ТГСК. Введение МСК было безопасным и приводило не только к восстановлению уровня лимфоцитов и тромбоцитов у пациентов на фоне некроррегируемой стандартной терапией панцитопении, но также способствовало снижению выраженности РТПХ. Экспериментальные исследования механизма гемостимулирующей активности МСК продемонстрировали, что стимуляция гемопоэза происходит за счет продукции спектра цитокинов, участвующих в регуляции нейтро- и тромбоцитопоэза. Целесообразность локального введения МСК непосредственно в область костного мозга подтверждается тем, что для пролиферации ГСК необходим межклеточный контакт с МСК (Рисунок 1). На монослое МСК видны двойные позитивные CD34+CD45+ стволовые гемопоэтические клетки (оранжевое окрашивание), а также значительное количество более зрелых CD45+ гемопоэтических клеток, утративших маркер стволовости CD34 (окрашивание красным венчиком).

Выводы. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о безопасности и перспективности внутрикостного введения МСК для стимуляции гемопоэза при недостаточности трансплантата ГСК и/или при миелосупрессии в результате проведения высокоинтенсивной химиотерапии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, гемопоэз.

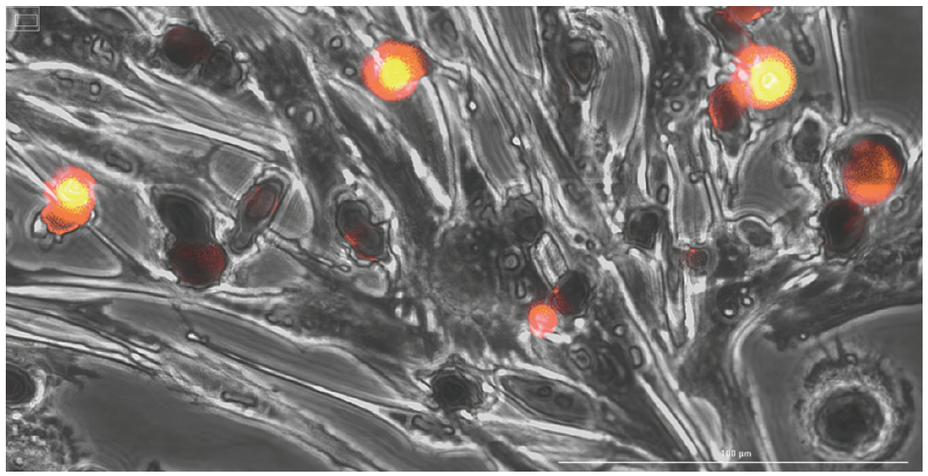


Рисунок 1. Взаимодействие ГСК и МСК в культуре.

O380 АРВЕНАКОГЕН САНПАРВОВЕК – новый препарат для генной терапии гемофилии В: результаты многоцентрового международного открытого несравнительного клинического исследования безопасности, фармакодинамики и эффективности I/II фазы Safran

Надежда И. Зозуля[1], Вадим В. Птушкин[2], Игорь Л. Давыдкин[3], Владимир В. Иванов[4], Александр В. Коробкин[5], Владимир Ю. Зоренко[6], Анатолий Л. Усс[7], Юлия Н. Линькова[8], Арина В. Зинкина-Орихан[9], Антон А. Луцкий[10]

[1. 6.] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; [2.] ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация; [3.] ФГБОУ ВО СамГУ Минздрава России, Самара, Российская Федерация; [4.] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [5.] ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация; [7.] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь; [8. 9. 10.] ЗАО Биокад, Санкт-Петербург, Россия

Контактные данные: Зозуля Надежда Ивановна, адрес электронной почты: zozulya.n@blood.ru

Введение. Лечение гемофилии традиционно основывалось на применении факторов свертывания крови, вводимых внутривенно (в/в) на протяжении всей жизни пациента. Генная терапия, используемая в виде однократного в/в введения, обеспечивает стабильную долгосрочную экспрессию эндогенных факторов свертывания крови, тем самым снижая бремя терапии, частоту кровотечений и потребление препаратов для профилактики их возникновения.

Материалы и методы. С мая по октябрь 2023 года в рамках клинического исследования ANB-002-1/SAFRAN I/II в когорту № 1 было включено 4 пациента с гемофилией В. Всем пациентам ввели ANB-002 в дозе $2,5x10^{12}$ вг/кг. У 3 пациентов степень тяжести гемофилии на скрининге определена как тяжелая, у 1 пациента – средней степени тяжести. Количество дней экспозиции FIX на момент скрининга колебалось от 1536 до 6600. В когорту № 2 включено 3 пациента с гемофилией В (доза ANB-002 – $5x10^{12}$ вг/кг). У всех трех пациентов степень тяжести гемофилии на скрининге определена как тяжелая. Количество дней экспозиции FIX на момент скрининга колебалось от 1000 до 1350. Гемофилическая артропатия наблюдалась у всех пациентов в когортах 1 и 2.

Результаты. Среднее изменение активности FIX (±СО) к 52-й неделе составило 17,9±23,4% и 33,7±16,6% (клоттинговый метод), 6,1±13,9% и 17,4±9,1% (хромогенный метод) в когортах 1 и 2. В когорте 1 среднегодовая частота кровотечений (ГЧК) составила 7,2±7,8, из них ГЧК, потребовавших назначения FIX, составила 6,7±7,8. В когорте 2 не было зарегистрировано ни одного эпизода кровотечения на протяжении года. В когорте 1 два пациента полностью прекратили применение заместительной терапии FIX (за исключением однократного применения у одного пациента, перед плановым медицинским вмешательством) через месяц после введения препарата арвенакоген санпарвовек. В когорте 2 все пациенты полностью завершили прием заместительной терапии FIX сразу после инфузии препарата арвенакоген санпарвовек и не возобновляли на протяжении всего периода наблюдения.

Среднегодовое потребление FIX в когорте 1 составило 72554,1±101516,5 МЕ при среднегодовом количестве введений 18,4±22,1.

Доля пациентов с нежелательным реакциями (НР) составила 2/4 (50%) в когорте 1 и 2/3 (66,7%) в когорте 2. Все НР были 1-2 степени. Формирования ингибитора FIX не выявлено ни у одного пациента в обеих когортах.

Также в когортах 1 и 2 при оценке шкалы Haemo-A-QoL было отмечено улучшение качества жизни у всех участников исследования на основании субъективной оценки пациентов

Выводы. Однократное введение препарата арвенакоген санпарвовек пациентам с гемофилией В с активностью FIX <2% позволяет снизить частоту кровотечений за счет поддержания активности FIX в диапазоне легкой формы гемофилии без проведения дополнительной заместительной факторной терапии, что реализуется в значимом улучшении качества жизни больных.

Ключевые слова: генная терапия, фактор IX.

О381 Генная терапия муковисцидоза с использованием технологий редактирования генома

Светлана А. Смирнихина, Анна Г. Демченко, Екатерина В. Кондратьева, Ольга В. Володина, Александр В. Лавров

ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Смирнихина Светлана Анатольевна, адрес электронной почты: smirnikhinas@gmail.com

Введение. Создание этиотропных методов лечения муковисцидоза (МВ) остается важнейшей задачей, при этом наиболее перспективным подходом является применение технологий геномного редактирования. Цель исследования: разработать стратегии исправления мутации F508del в гене CFTR, вызывающей развитие МВ, с использованием методов геномного редактирования.

Материалы и методы. В результате репрограммирования фибробластов кожи были получены линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от семи пациентов с МВ. Из них путем дифференцировки получены базальные клетки легкого (БКЛ). Созданы плазмиды и донорные молекулы (одноцепочечные олигодезоксирибонуклеотиды, оцОДР) для исправления мутации F508del в гене CFTR с помощью платформ CRISPR-Cas и праймированного редактирования. Эти конструкции вводили в ИПСК и/или БКЛ, далее из клеток выделяли ДНК для проведения глубокого таргетного секвенирования целевого участка и возможных офф-таргетных зон в геноме. Из редактированных БКЛ формировали легочные органоиды, в которых оценивали восстановление проводимости канала CFTR после редактирования с использованием форсколин-индуцированного набухания.

Результаты. При коррекции мутации F508del с помощью CRISPR-Cas в ИПСК пациентов с МВ были получены следующие показатели: в линии P2L1 (CFTR: F508del/F508del) средняя эффективность составила 6,6% (p <0,05) при использовании донорной молекулы оцОДР1 и 6,0% – при применении оцОДР2 (p <0,05). В БКЛ пациентов с МВ показана более высокая эффективность редактирования. Вариант CRISPR-Cas с донорной молекулой оцОДР2 обеспечивал исправление в среднем в 20% клеток линии P1L5BC (p <0,01) и в 13,9% – линии P2L1BC (p <0,01). Объединив данные по редактированию F508del с помощью CRISPR-Cas и донорной молекулы оцОДР2 в клетках БКЛ трех пациентов, мы установили, что средний уровень коррекции достигал 13,8% (p <0,0001), при этом в 81% случаев мутация устранялась без ошибок. Варианты праймированного редактирования с использованием пегРНК4+PE2-NG и пегРНК5+PE2-NG показали наибольшую повторяемость эффективности в клетках разных пациентов, демонстрируя высокие показатели успешной коррекции. При объединении данных, полученных в клеточных линиях трех пациентов, уровень успешного исправления F508del с помощью варианта пегРНК4+PE2-NG составил 18,9% с точностью 93%, при использовании пегРНК5+PE2-NG – 17,4% с точностью 94%. Было установлено, что частота нежелательных изменений в области редактирования в линиях ИПСК и БКЛ при применении системы CRISPR-Cas значительно выше, чем в контрольных нередактированных образцах, и связана в основном с увеличением числа инделов. Частота нежелательных изменений в локусе гена CFTR в линиях БКЛ при применении праймированного редактирования не увеличивается. Подтверждено, что ни CRISPR-Cas, ни праймированное редактирование не вызывают неспецифических изменений в анализируемых офф-таргетных локусах. Наконец, при коррекции F508del в гене CFTR при использовании варианта праймированного редактирования с пегРНК4+PE2-NG наблюдается восстановление функции канала CFTR, сопоставимое с эффектом от применения тройной терапии CFTR-модулятором и достигающее около 20% от нормальной активности.

Выводы. Высокая эффективность исправления мутации F508del в гене CFTRв клетках от пациентов с МВ с помощью праймированного редактирования, а также низкий уровень возникновения нежелательных изменений как в области редактирования, так и вне ее, делают данный метод перспективным для создания генной терапии муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, CRISPR-Cas, F508del.

Р382 Противоопухолевые подходы на основе синтетических нановезикул

Дмитрий С. Костюшев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Костюшев Дмитрий Сергеевич, адрес электронной почты: dkostushev@gmai.com

Введение. Доставка противоопухолевых инструментов и препаратов новых поколений, на основе комплексов CRISPR/Cas, мРНК и других молекул, представляет существенную трудность как ex vivo, так и in vivo. Особенно проблемной является целевая доставка in vivo с необходимостью накопления в опухолевой строме и отдаленных метастазах с преодолением многочисленных биологических барьеров. В рамках данной работы разработаны генетические и нанотехнологии для создания новых подходов к лечению онкологических заболеваний, включая устойчивую блокаду генов, ответственных за выживание, пролиферацию, метастазирование и резистентность опухолей. С помощью эпигенетических блокаторов CRISPR/Cas на примере лечения рака молочной железы продемонстрирована возможность усиления эффектов фотодинамической терапии меланомы при доставке фотоактивируемых комплексов.

Материалы и методы. Система эпигенетической блокады CRISPRoff была использована для блокады гена HER2 на модели рака молочной железы человека (клетки SKBR3). Упаковку систем CRISPRoff осуществляли в гибридные наночастицы с таргетным пептидом к рецептору EGFR. Таргетирующий пептид экспонировали с помощью генетического конструкта, заякоривающего пептид в мембране наночастиц. Оценку биораспределения осуществляли с Cy7-мечеными наночастицами с помощью IVIS. Противоопухолевое действие оценивали in vitro на модели SKBR3 по оценке жизнеспособности и пролиферации клеток. Мыши Nude с эктомически подсаженными клетками SKBR3 использовали для оценки действия препарата наночастиц in vivo. В качестве модели меланомы использовали мышей Black с подсаженными клетками меланомы человека. Активность экструзионных наночастиц in vitro и in vivo оценивали в сравнении с активированным, не активированным и фотодинамически активированным рибофлавином.

Результаты. Продемонстрирована возможность целевой доставки и накопления в опухоли рака молочной железы до 60% введенных наночастиц с таргетирующим пептидом EGFR (в сравнении с 20% у наночастиц без пептида). Система CRISPRoff обеспечивала устойчивое подавление активности гена HER2 с увеличением гибели клеток SKBR3 на 15% и значительно усиливала эффекты низких доз препарата доксорубицина (до 35%). Дальнейшее увеличение дозы наночастиц в комбинации с доксорубицином обеспечивало падение жизнеспособности клеток до 0%. In vivo наночастицы приводили к >60% подавления роста опухоли. На модели меланомы у мышей ранее опубликованные концентрации свободного рибофлавина не вызывали торможения роста опухоли, тогда как в составе наночастиц торможения достигало 75% при использовании препарата наночастиц.

Выводы. Разработаны универсальные, модульные технологии создания таргетных наночастиц для лечения онкологических заболеваний, способные эффективно упаковывать любые низко- и высокомолекулярные соединения.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-75-10025.

Ключевые слова: CRISPR/Cas, наночастицы, целевая доставка.

Р383 Разработка персонализированной генной терапии для уникального случая рестриктивной кардиомиопатии

Иван И. Галкин, Мария Ю. Шубина, Татьяна В. Егорова, Марьяна В. Бардина

ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Галкин Иван Ильич, адрес электронной почты: i.galkin.marlin@gmail.com

Введение. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМ) – одна из наиболее редких и тяжелых форм кардиомиопатий. Среди многообразия причин, вызывающих РКМ, выделяются генетические причины, а именно – мутации в ряде структурных и регуляторных генов. Ранее у пациента с диагностированной РКМ была обнаружена уни-

кальная гетерозиготная мутация в гене белка филамина С (FLNC:c.7416_7418del;FLNC: p.Glu2472_Asn2473delinsAsp). Иных мутаций в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями, выявлено не было. При этом мутации в гене FLNC ранее ассоциировались как с РКМ, так и с другими кардиомиопатиями. Данная мутация приводит к образованию видоизмененной формы белка. В соответствии с известными литературными и клиническими данными (Verdonschot et al, 2020), подобные белки производят токсический эффект (toxic gain of function) и чаще свойственны именно РКМ, в отличие от мутаций, приводящих к снижению количества или отсутствию функционального белка и вызывающих другие формы кардиомиопатии.

На основании имеющихся данных была предложена персонализированная терапия, целью который должно стать снижение количества мутантной формы белка филамина С. Для этого был выбран метод РНК-интерференции, заключающийся в селективном подавлении целевого транскрипта (в данном случае «мутантного» аллеля FLNC) при отсутствии подавления «здорового» аллеля. Для снижения потенциальных сторонних эффектов был выбран метод доставки с помощью аденоассоциированного вектора, который имеет широкие возможности для таргетирования ткани и на данный момент активно применяется в разработке генотерапевтических препаратов, в том числе для сердечных заболеваний (Greer-Short et al, 2025).

Для создания эффективного и безопасного препарата требуется, во-первых, выбор эффективного и селективного индуктора РНК-интерференции, во-вторых, выбор кардиоспецифичных серотипа и промотора, а также разработка и проведение специфических подходов для контроля качества препарата. Кроме того, ввиду уникальности мутации возникла необходимость создания как клеточных, так и животных моделей для разработки и тестирования препарата.

Материалы и методы. Для создания генетических конструкций использовались стандартные методы молекулярной биологии, такие как клонирование. Аденоассоциированные вирусные векторы получали с помощью тройной трансфекции клеток линии HEK293T с последующей очисткой в градиенте иодиксанола. Эффективность тестируемых прототипов препарата оценивали с помощью двойной люцферазной тестовой системы (только in vitro), методами количественной ПЦР и Вестерн-блот. Качество AAB-векторов оценивали с помощью количественной ПЦР, электрофореза и аналитического ультрацентрифугирования. Мышиную модель получали с помощью CRISPR-Cas9.

Результаты. Были разработаны клеточные тест-системы (двойная люциферазная тест-система и гемизиготная тест-система с полноразмерным траскриптом FLNC), также была создана гуманизированная мышиная модель, содержащая вставку участка человеческого гена FLNC с мутацией. Было выбрано 13 последовательностей-кандидатов, предположительно селективно подавляющих мутантный аллель FLNC. После тестирования в клеточных системах было отобрано 3 наиболее перспективных последовательности, которые были модифицированы и протестированы повторно. Ген наиболее перспективной последовательности A12.1 под управлением кардиоспецифического промотора был введен в аденоассоциированный вирусный вектор на основе серотипа AAB9, далее его базовая безопасность была оценена в мышиной модели; также был проведен первичный контроль качества. После этого генетическая конструкция была подвергнута ряду модификаций, и в настоящее время идет эксперимент, целью которого является подтверждение эффективности данного препарата на молекулярном уровне, а именно – способности данной препарата подавлять мутантный аллель FLNC, не снижая уровень здорового аллеля.

Выводы. 1. Разработан подход для терапии уникального случая FLNC-зависимой рестриктивной кардиомиопатии методом аллель-селективного подавления мутантного гена. 2. Разработаны клеточные тестовые системы и гуманизированная животная модель. 3. Выбрана наиболее перспективная последовательность индуктора РНК-интерференции, обеспечивающая снижение уровня мутантного аллеля FLNC.

Ключевые слова: РКМ, персонализированная терапия, AAB-вектор.

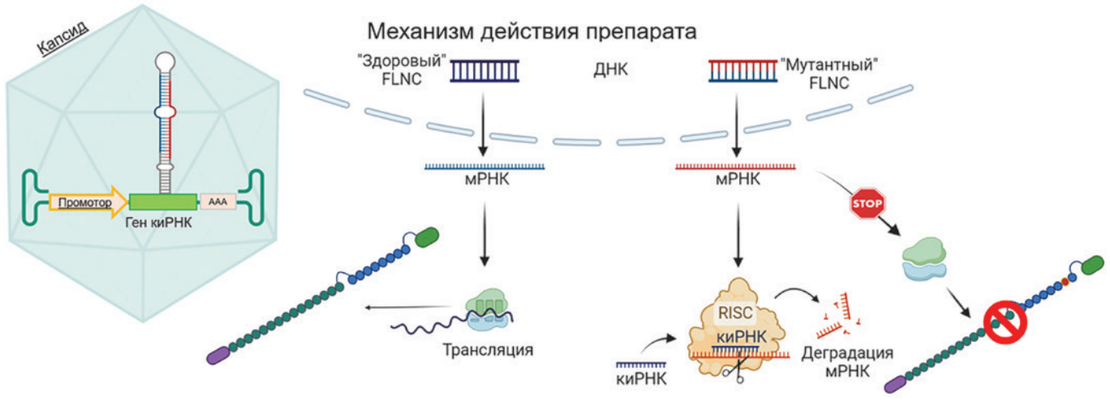


Рисунок 1. Схема и принцип действия препарата.

O384 Un1Cas12f1 как перспективный инструмент для генной терапии: демонстрация интеграции протяженных и коротких донорных матриц

Алена Д. Золотаренко, Виктория В. Шептий, Сергей А. Брускин

ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Брускин Сергей Александрович, адрес электронной почты: brouskin@vigg.ru

Введение. Ключевым барьером на пути широкого внедрения in vivo генной терапии на основе CRISPR/Cas является проблема доставки. Большой размер нуклеазы SpCas9 превышает упаковочную емкость аденоассоциированных векторов, что требует использования сложных и менее эффективных двухвекторных систем. Использование миниатюрной нуклеазы Un1Cas12f1 решает эту проблему, позволяя создавать единый AAV-вектор, содержащий все компоненты системы редактирования. Кроме того, Un1Cas12f1 распознает альтернативные PAM-сайты и генерирует двуцепочечные разрывы с «липкими» концами, что потенциально способствует более эффективной гомологичной репарации (HDR). Несмотря на изученный механизм действия Un1Cas12f1, данные о ее применимости для HDR-опосредованной интеграции последовательностей различной длины оставались недостаточными. Целью данной работы стала разработка и оценка эффективности подходов к редактированию генома клеток млекопитающих с помощью нуклеазы Un1Cas12f1 для интеграции как коротких, так и протяженных ДНК-кассет.

Материалы и методы. Генетические конструкции, кодирующие компоненты системы CRISPR/Un1Cas12f1 и донорные матрицы, были созданы с использованием стандартных методов молекулярного клонирования. Эксперименты по редактированию генома проводили на культуре клеток эмбриональной почки человека HEK293T. Для оценки активности нокаута гена была использована стабильная клеточная линия, конститутивно экспрессирующая красный флуоресцентный белок tdTomato. Эффективность редактирования оценивали методами ПЦР, Т7-эндонуклеазного анализа и высокопроизводительного секвенирования (Ampli-Seq) с последующей биоинформатической обработкой данных. Для оценки интеграции протяженных последовательностей были созданы донорные конструкции для встройки селективного маркера в ген CCR5.

Результаты. В ходе исследования был сконструирован вектор для экспрессии компактной нуклеазы Un1Cas12f1 в клетках млекопитающих. Проведенные эксперименты по нокауту гена-репортера показали, что разработанная система обладает эффективностью направленного редактирования, сопоставимой с широко используемой системой на основе SpCas9. Впервые была продемонстрирована и оценена эффективность применения Un1Cas12f1 для HDR-опосредованной интеграции последовательностей различной длины. С помощью разработанных донорных векторов была успешно осуществлена интеграция протяженной кассеты с селективным маркером в ген CCR5. Также была показана принципиальная возможность использования мультиплексной системы на основе Un1Cas12f1 для интеграции коротких донорных последовательностей с короткими плечами гомологии в ген WNK1. Полученные результаты подтверждают универсальность Un1Cas12f1 как инструмента для решения различных задач генной терапии: от коррекции точечных мутаций до заместительной терапии, требующей встройки полноразмерных генов.

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует, что миниатюрная РНК-направляемая нуклеаза Un1Cas12f1 является эффективным и универсальным инструментом для редактирования генома клеток млекопитающих. Впервые показана ее применимость для HDR-опосредованной интеграции как протяженных, так и коротких ДНК-последовательностей, что закрывает важный пробел в понимании потенциала данной системы. Результаты работы создают основу для разработки генотерапевтических препаратов нового поколения на основе «все в одном» AAV-векторов, а также для создания клеточных и животных моделей заболеваний человека.

Ключевые слова: редактирование генома, CRISPR/Cas, Un1Cas12f1.

P385 Разработка методов контроля качества и стандартизация получения невирусных носителей мРНК на основе липидных наночастиц

Артем С. Иванов, Екатерина А. Корчевец, Мария О. Неруш, Дарья С. Кульчановская, Константин А. Гусев, Денис Н. Маймистов, Юлия М. Коцур, Альберт Р. Муслимов

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Иванов Артем Сергеевич, адрес электронной почты: artem.ivanov@pharminnotech.com

Введение. Технологии модификации клеток на основе матричных РНК (мРНК) представляют значительный интерес в контексте создания платформенных решений в генной и клеточной терапии. Широкое их клиническое внедрение требует строгого контроля качества, включающего оценку активной фармацевтической субстанции и полупродуктов на различных этапах производства. Работа направлена на разработку методов контроля критических параметров качества и стандартизации на различных этапах: от синтеза мРНК методом in vitro транскрипции (IVT) до включения полученных нуклеиновых кислот в липидные наночастицы (ЛНЧ) и доклинических исследованиях in vitro и in vivo.

Материалы и методы. Для отработки метода невирусной доставки была выбрана мРНК гена люциферазы (1943 п.н.), полученная в результате IVT с котранскрипционным кэпированием и полиаденилированием. Параметрами контроля качества в контексте работы являлась оценка идентичности, чистоты, целостности синтезированного транскрипта, оценка посттранскрипционных изменений, оценка физико-химических показателей ЛНЧ, оценка эффективности инкапсуляции мРНК и исследование влияния комплекса мРНК-ЛНЧ на показатели жизнеспособности клеток. Идентичность синтезированной мРНК оценивалась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующим анализом плавления с высоким разрешением (high-resolution melting – HRM). Для оценки чистоты и целостности мРНК применялись методы электрофорезов (ЭФ) в денатурирующих агарозном (АГ) и полиакриламидном (ПААГ) гелях. Эффективность кэпирования оценивалась при помощи изоэлектрофокусирования (ИЭФ) в АГ и ПААГ. Исследование примесей было проведено при помощи ПЦР в реальном времени (РВ). Для оценки эффективности инкапсуляции мРНК, размерности и индекса полидисперсности ЛНЧ был использован метод динамического светорассеяния (Stunner, Unchained Labs). Для оценки эффективности инкапсуляции также применялись флуориметрический метод со специфическим красителем Ribo488 (Lumiprobe) и метод визуализационной полуколичественной оценки концентрации РНК по результатам ЭФ в АГ. Цитотоксичность комплекса мРНК-ЛНЧ оценивалась с помощью МТТ-теста.

Результаты. Разработаны и частично валидированы методы контроля критических показателей мРНК и ЛНЧ. Идентичность транскрипта исходной ДНК-матрице по результатам HRM-анализа составила 100%. Эффективность кэпирования по результатам ИЭФ составила 86%. Применение ПЦР-РВ для оценки нежелательных примесей показало полное их отсутствие. Применение ЭФ в АГ и ПААГ продемонстрировало чистоту и целостность синтезированного транскрипта. При оценке эффективности инкапсуляции мРНК медиана содержания транскрипта на частицу составила 48 нг (27-74). Сравнение сходимости результатов оценки эффективности загрузки флуорометрическим методом, методом динамического светорассеяния и полуколичественным визуализационным методом по АГ-ЭФ продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий ($p < 0,05$). По результатам МТТ-теста используемые комплексы мРНК-ЛНЧ показали отсутствие значимой цитотоксичности при использовании в рабочем диапазоне концентраций, диапазон жизнеспособности клеток составил 97-84%.

Выводы. Разработанные в ходе работы методы контроля качества мРНК после IVT и инкапсуляции в ЛНЧ позволяют контролировать ключевые показатели качества для дальнейшей оценки эффективности и безопасности применяемых комплексов мРНК-ЛНЧ в доклинических исследованиях, а также создают предпосылки для масштабирования производства лекарственных средств на основе мРНК и трансфера технологий.

Ключевые слова: мРНК, ЛНЧ, контроль качества.

O386 Пропуск экзонов с помощью CRISPR/Cas9 для терапии миодистрофии Дюшенна

Александр В. Лавров, Ольга А. Левченко, Ирина О. Панчук, Константин С. Кочергин-Никитский, Ольга В. Володина, Елизавета В. Куршакова, Сабина Э. Нагиева, Екатерина В. Кондратьева, Светлана А. Смирнихина

ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Лавров Александр Вячеславович, адрес электронной почты: avlavrov@yandex.ru

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – тяжелое наследственное Х-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина (DMD). Основной патогенетический механизм – делеции экзонов, приводящие к сдвигу рамки считывания, в то время как делеции без рамки считывания чаще протекают легче с развитием дистрофии Беккера. Одним из перспективных подходов к терапии МДД является восстановление рамки считывания за счет пропуска дополнительных экзонов с использованием CRISPR/Cas9. В данной работе мы изучали три стратегии: делецию экзонов со сдвинутой рамкой считывания; разрушение сайтов сплайсинга для пропуска экзонов; создание 1-2-нуклеотидных инделов перед стоп-кодоном для восстановления рамки.

Материалы и методы.

Биоинформатический анализ:
Проведен in silico скрининг более 150 sgRNA для экзонов 11-12 и 43-55 гена DMD. Отобраны 37 наиболее эффективных и специфичных sgRNA.

Экспериментальная проверка:
Использованы клеточные линии HEK293T и пациент-специфичные миобласты с делециями в гене DMD. Применены нуклеазы SpCas9 и saCas9 с sgRNA, нацеленными на донорные и акцепторные сайты сплайсинга экзонов 11, 12, 43-55. Эффективность редактирования оценивали с помощью секвенирования по Сэнгеру и анализа TIDE, а также методом глубокого секвенирования ДНК и кДНК.

Результаты. В результате первичного скрининга восьми направляющих РНК (gRNA) для дальнейших исследований на миобластах были выбраны две пары: одна для системы SpCas9, другая – для SaCas9. Постоянный пропуск экзонов был достоверно подтвержден методами анализа ДНК и РНК. Данные глубокого секвенирования продемонстрировали различную эффективность систем: SpCas9 индуцировал пропуск экзонов 11-12 в 25% случаев, в то время как для SaCas9 этот показатель составил 8%. Уровень восстановленной экспрессии дистрофина (8-15%) соответствует порогу, достаточному для коррекции фенотипа МДД.

Выводы. Успешный CRISPR-опосредованный пропуск экзонов. Мы продемонстрировали, что система CRISPR/Cas9 эффективно индуцирует перманентный пропуск экзонов в гене DMD, восстанавливая рамку считывания in vitro. Обе системы – SpCas9 и SaCas9 – обеспечили пропуск экзонов 11-12, что было подтверждено на уровне ДНК и РНК. Различия в эффективности вариантов: Cas9SpCas9 показал более высокую эффективность, вызывая пропуск экзонов в 25% транскриптов, тогда как SaCas9 достиг показателя в 8%. Это подчеркивает важность выбора варианта Cas9 для разработки терапевтических стратегий редактирования генома. Терапевтический потенциал для МДД: восстановление экспрессии дистрофина на уровне 8-15% может быть достаточным для коррекции фенотипа МДД, что делает данный подход перспективным для разработки терапии.

Работа выполнена при поддержке Гранта РНФ № 23-15-00482.

Ключевые слова: геномное редактирование, миодистрофия Дюшенна.

O387 Влияние мутаций в гене дистрофина на иммунный ответ при заместительной генной терапии миодистрофии Дюшенна

Татьяна В. Егорова[1], Светлана Г. Васильева[2], Вячеслав А. Логинов[3], Марина А. Дженкова[4], Олег Н. Козлов[5], Александра И. Докучаева[6], Ирина М. Савченко[7], Анна А. Шмидт[8], Анна В. Поликарпова[9]

[1-4. 6.8.9.] ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация [1-9.] ООО «Марлин Биотех»

Контактные данные: Егорова Татьяна Владимировна, адрес электронной почты: Dimitrieva.ta@gmail.com

Введение. Миодистрофия Дюшенна – тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся дефицитом белка дистрофина, вызванным мутациями в гене DMD. Заместительная генная терапия на основе аденоассоциированных вирусов (AAB) является вариантом лечения для пациентов, независящим от обнаруженных мутаций. Из-за ограниченной

емкости ААВ используются укороченные формы белка, известные как микродистрофины. Микродистрофины состоят из функциональных дистальных доменов дистрофина и лишены части центрального домена. Заместительная ААВ-терапия связана с развитием иммунных реакций как на вектор, так и на трансген, который является чужеродным для пациентов. В клинических исследованиях выявлены случаи тяжелых реакций на генную терапию микродистрофином у пациентов с делециями в гене DMD, включающими экзоны 8-11 (Bönnemann et al., 2023). Авторы предположили, что неизвестный эпитоп в составе пептида, который кодируются экзонами 8-11, является сильным иммуногеном для пациентов. Этот участок присутствовал во всех микродистрофинах и отсутствовал в геноме пациентов с обнаруженной реакцией. По результатам этого наблюдения пациенты с мутациями в экзонах 8-11 лишены возможности применения ААВ-микродистрофина. Для изучения механизмов формирования иммунного ответа на микродистрофин и подбора подходящей иммуносупрессии необходимы соответствующие животные модели.

Материалы и методы. Запланированные делеции в ген дистрофина мыши вводили редактированием генома CRISPR-Cas9 и микроинъекций в оплодотворенные яйцеклетки. Наличие мутаций подтверждали секвенированием целевого фрагмента гена по Сэнгеру. Анализ экспрессии дистрофина после внесения мутаций и микродистрофина после его доставки проводили методом ОТ-ПЦР, вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного окрашивания. Для получения прототипа генотерапевтического препарата на основе ААВ использовали тройную трансфекцию клеток-продуцентов HEK293T и ультрацентрифугирование в градиенте йодиксанола, титр определяли количественной ПЦР-РВ. Препараты вводили мышам в ретроорбитальный венозный синус. Формирование гуморального и клеточного иммунного ответа на капсид и терапевтический белок оценивали методом вестерн-блоттинг и иммуноокрашиванием криосрезов.

Результаты. Идентичность структуры генов дистрофина человека и мыши, а также высокая консервативность белковой последовательности позволяет получать адекватные мышиные модели миодистрофии. Методом редактирования генома нами получены две мышиные линии с мутациями в гене дистрофина. В геном мышей DMDdel8-34 была внесения делеция экзонов 8-34, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона. В мышцах таких мышей полностью отсутствовал дистрофин. У мышей DMDdel8-50 были удалены экзоны 8-50 с сохранением рамки считывания. У мышей данной линии на низком уровне экспрессировался укороченный дистрофин. Обе полученные линии проявляли фенотип, характерный для миодистрофии Дюшенна. В качестве контроля использовали линию мышей mdxc нонсенс-мутацией в экзоне 23. Мышам всех трех линий внутривенно вводили препарат ААВ, кодирующий микродистрофин в дозе 2E+14гк/кг, либо буфер. Все животные перенесли введение хорошо и не проявляли признаков токсичности препарата. Через месяц после введения ААВ, детектировали экспрессию микродистрофина в сердце, диафрагме и скелетных мышцах всех пролеченных животных. Макрофаги были обнаружены в мышцах всех групп мышей независимо от введения препарата, что характерно для миодистрофии. По результатам вестерн-блоттинга с использованием сывороток мышей было обнаружено, что антитела к микродистрофину присутствуют у животных всех трех групп независимо от мутаций. Однако, количество серопозитивных животных и количество антител было выше в группе мышей DMDdel8-34.

Выводы. Были получены мышиные модели миодистрофии Дюшенна с делециями в гене дистрофина, захватывающими экзоны 8-11. Продемонстрирована принципиальная возможность детекции иммунного ответа на микродистрофин после введения прототипа генотерапевтического препарата. Дальнейшие исследования на мышиных моделях позволят выяснить механизм развития иммунного ответа на трансген, подобрать оптимальный протокол иммуносупрессии или модифицировать трансген для снижения иммуногенности.

Ключевые слова: генная терапия, миодистрофия Дюшенна.

Конфликт интересов. Выполняется на средства гранта РНФ 35-75-00061

O388 Перепрограммирование жировых клеток как возможный подход к терапии ожирения

Станислав С. Бойченко[1], Максим А. Юнин[2], Григорий С. Муравьев[3], Владислав И. Щеславский[4], Александр Д. Егоров[5]

[1-3.5] АНОО ВО «Университет «Сириус», федеральная территория «Сириус» Краснодарский край, Российская Федерация,
[4.] ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Контактные данные: Егоров Александр Дмитриевич, адрес электронной почты: egorov.alek@gmail.com

Введение. Ожирение – это ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и развития сахарного диабета 2 типа. Активация термогенеза в бежевых адипоцитах путем стимуляции экспрессии UCP1 может стать перспективной стратегией терапии ожирения. Транскрипционные регуляторы бурого адипогенеза PRDM16 и FoxP4 могут индуцировать экспрессию UCP1. Мы исследовали эффект аденоассоциированных вирусных векторов (AAV), кодирующих PRDM16 и FoxP4, на метаболизм и воспаление in vitro и in vivo.

Материалы и методы. В настоящем исследовании AAV 8 серотипа продуцировали в культуре клеток HEK293. Очистку проводили посредством аффинной хроматографии с сорбентом CaptureSelect AAVX. Данные векторы были использованы для трансдукции клеток линии преадипоцитов мыши 3T3-L1, а также для введения в паховые отложения жировой ткани мышей C57BL/6-AY.

Результаты. Трансдукция клеток 3T3-L1 AAV-PRDM16 и AAV-FoxP4 повысила экспрессию Ucp1 и привела к снижению экспрессии генов липогенеза Elovl3, Elovl6 и Srebf1. Масс-спектрометрическое определение липидов в экстрактах выявило значительное снижение ненасыщенных ЖК (например C18:1) при трансдукции AAV-PRDM16 и изменения ряда липидов при трансдукции AAV-FoxP4. Рамановское спектроскопическое исследование также показало значимые различия в составе клеток в результате трансдукции. Результаты FLIM-микроскопии дифференцированных клеток 3T3-L1 позволили зарегистрировать сдвиг времени жизни NAD(P)H. Подобные изменения свидетельствуют о характерном влиянии экспрессируемых трансгенов на транскрипционные сети адипогенеза и активацию генов, характерных для клеток бурой жировой ткани. Введение AAV в отложения жировой ткани мышей C57BL/6Ay привела к снижению массы тела, особенно после индукции стресса. Группы с введением AAV-UCP1 и AAV-PRDM16 продемонстрировали снижение уровня TNF-α в жировой ткани ($p < 0.01$ vs контроль), IL1β был минимален в AAV-PRDM16 ($p < 0.01$ vs AAV-UCP1). В печени экспериментальных животных TNF-α был снижен в AAV-PRDM16 ($p < 0.05$), тогда как введение AAV-FoxP4 привело к повышению уровня этого ключевого маркера воспаления.

Выводы. AAV-опосредованная доставка генов PRDM16 и FoxP4 индуцирует термогенный фенотип in vitro (↑UCP1, ↓липогенез) и вызывает значимые изменения липидома. In vivo локальная доставка может способствовать снижению массы тела экспериментальных животных. Кроме того, введение AAV-PRDM16 индуцирует метаболически благоприятную гиперплазию адипоцитов, а также оказывает выраженный противовоспалительный эффект, что продемонстрировано снижением TNF-α и IL1β в жировой ткани и печени ($p < 0.01$–0.001). Введение AAV-PRDM16 демонстрирует комплексное действие на метаболизм и воспаление, подтверждая его потенциал для терапии ожирения и ассоциированных метаболических нарушений. Полученные данные обосновывают перспективность стратегии направленной активации термогенеза в жировой ткани.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда и Кубанского научного фонда (грант No 22-14-20046).

Ключевые слова: генная терапия, ожирение, воспаление.

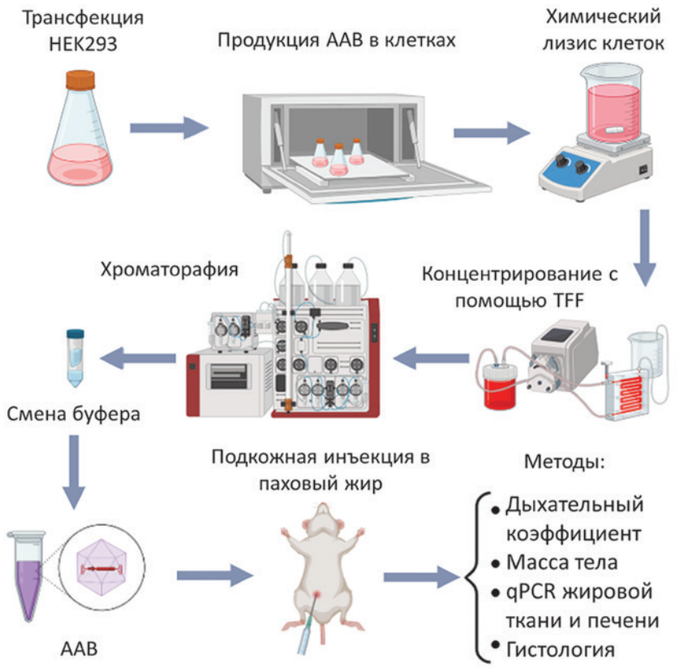


Рисунок 1. Схема эксперимента.

O389 Оценка функциональной активности генетически модифицированной арилсульфатазы А с применением аденоассоциированных векторов для лечения метахроматической лейкодистрофии

Татьяна С. Царегородцева, Айгуль А. Губайдуллина, Беата Р. Каюмова, Александра А. Шаршакова, Алиса А. Фаттахова, Валерия В. Соловьева, Альберт А. Ризванов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» НИЛ «Генные и клеточные технологии», Казань, Российская Федерация

Контактные данные: Царегородцева Татьяна Сергеевна, адрес электронной почты: tanyatsa03@gmail.com

Введение. Лизосомные болезни накопления (ЛБН) представляют собой группу наследственных заболеваний, возникающих вследствие мутаций в генах, кодирующих лизосомные ферменты. Эти ферменты играют критическую роль в процессах расщепления сложных молекул и транспорта липидов, а их дисфункция приводит к прогрессирующей гибели клеток. Хотя клиническая картина ЛБН отличается значительным полиморфизмом, более половины случаев сопровождаются развитием нейродегенеративных процессов. Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) представляет собой одну из форм ЛБН (OMIM 250100), проявляющуюся прогрессирующим поражением нервной системы с нарастающими когнитивными нарушениями. В основе патогенеза заболевания лежит дефицит фермента арилсульфатазы А (ARSA), приводящий к патологическому накоплению сульфатидов в различных клеточных популяциях, включая клетки центральной и периферической нервной системы, а также внутренних органов. Это накопление вызывает каскад патологических реакций, включающих дегенерацию нейронов, нарушение функции глиальных клеток и развитие воспалительных процессов. Цель работы: создать рекомбинантный аденоассоциированный вирус (AAB), несущий ген ARSA для повышения ферментативной активности в клетках, и оценка потенциальных терапевтических преимуществ этого подхода при лечении МЛД.

Материалы и методы. В работе были исследованы клеточные линии первичных эмбриональных клеток человека HEK293T. Клетки HEK293 и AAB293 культивировали в полной питательной среде DMEM/F12 при 37 °C во влажной атмосфере с 5% содержанием CO_2. Рекомбинантный вирус AAB-ARSA получали путем стандартной совместной трансфекции клеток AAB293 с использованием полиэтиленимина. Эффективность экспрессии ARSA в генетически модифицированных клетках HEK293T подтверждали путем оценки ферментативной активности.

Результаты. Ферментативная активность ARSA в генетически модифицированных клетках HEK293T после трех суток была два раза выше ($p<0,0001$), чем в нативных клетках HEK293T. Это указывает на успешную трансдукцию и сверхэкспрессию ARSA в клетках HEK293T, генетически модифицированных вирусом AAB-ARSA.

Выводы. Несмотря на то, что существуют различные терапевтические подходы, направленные на лечение ЛБН, эффективность многих из них в отношении МЛД остается ограниченной. На сегодняшний день наиболее перспективным направлением является генная терапия, которая включает в себя доставку гена, кодирующего ARSA, в клетки пациента с использованием вирусных векторов. Значительный прогресс был достигнут в разработке вирусных векторов на основе AAB для доставки гена ARSA.

Ключевые слова: метахроматическая лейкодистрофия, ARSA, AAB.

P390 Создание модельной моноклонированной клеточной линии для тестирования подходов генной клеточной терапии Х-сцепленной адренолейкодистрофии

Алена И. Шакирова[1], Анна В. Коротаева[2], Валерия О. Лаушкина[3], Тимофей А. Пятиизбянцев[4], Владислав С. Сергеев[5], Кирилл В. Лепик[6], Марина О. Попова[7], Егор Б. Прохорчук[8], Александр Д. Кулагин[9]

[1-7.9.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[8.] ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России

Контактные данные: Шакирова Алена Игоревна, адрес электронной почты: alyona.i.shakirova@gmail.com

Введение. Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) – наследственное нейродегенеративное заболевание, связанное с мутациями в гене ABCD1. Нарушение функции кодируемого им белка ALDP, пероксисомального транспортера длинноцепочечных жирных кислот, приводит к их накоплению в тканях больного и токсическому эффекту. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может остановить прогрессирование заболевания. Однако такой подход имеет ограничения, связанные с потребностью в HLA-совместимых донорах, а также с риском осложнений. Генная клеточная терапия с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), генетически модифицированных лентивирусным вектором, содержащим функциональную копию ABCD1, показала многообещающие результаты с выживаемостью 88%. Успех такой терапии обусловлен экспрессией функционального белка в микроглиальных клетках центральной нервной системы, имеющей миелоидное происхождение из линии моноцитов-макрофагов. Немаловажно то, что эти результаты коррелировали с количеством копий вектора и уровнем экспрессии функционального белка в миелоидных клетках периферической крови пролеченных больных. На основе данного лентивирусного конструкта в Европейском союзе и США был одобрен препарат Skysona™ для мальчиков с ранней активной Х-АЛД. Стоит отметить, что при долгосрочном наблюдении были выявлены неблагоприятные побочные эффекты терапии. Заболевания крови опухолевой природы развились у 7 из 67 пациентов после терапии Skysona™. Поэтому актуальной является разработка более безопасного и эффективного лентивирусного вектора для генной терапии Х-АЛД, тестирование которого должно производиться с использованием релевантных моделей на этапе доклинической разработки in vitro. Целью работы является создание моноклонированной клеточной линии на основе моноцитарных клеток человека THP-1 с нокаутом ABCD1 и валидация ее применимости для тестирования терапевтических конструктов, содержащих функциональную копию ABCD1.

Материалы и методы. Нокаут ABCD1 в THP-1 проводили с использованием системы CRISPR/Cas9 и двух sgRNA, обеспечивающих нарушение последовательности в 3-м экзоне ABCD1 человека. Трансфекцию клеток комплексом RNP проводили методом электропорации на приборе Gene Pulser Xcell (Bio-Rad). После трансфекции определяли уровень нокаутаABCD1методом цифровой капельной ПЦР и осуществляли процедуру моноклонирования клеток методом предельного разведения. В моноклонированных линиях, демонстрирующих стабильный рост в культуре, оценивали наличие генетических изменений в целевом локусе, а также их однородность методами анализа фрагметов в агарозном геле и их секвенированием по Сэнгеру с применением анализа TIDE-seq. Относительную экспрессию ABCD1определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Моноклонированные клетки с наиболее однородными генетическими изменениями и с отсутствием детектируемой экспрессии эндогенного ABCD1 подвергали процедуре трансфекции плазмидной ДНК, кодирующей кандидатные структуры терапевтических конструктов, несущих здоровую копию ABCD1 (конструкты 1-6).

Результаты. Уровень нокаута ABCD1 в общей популяции THP-1 составлял в среднем 57,5% (n=2). По результатам моноклонирования восемь линий демонстрировали стабильный рост в культуре. Три из них (THP-12C2, THP-15D4 и THP-15D5) имели достаточно гомогенную хроматограмму в целевом локусе ABCD1, что свидетельствовало о высокой степени однородности генетических изменений с учетом чувствительности метода. Детектируемая экспрессия эндогенного ABCD1 в этих моноклонированных клетках также отсутствовала, в то время как в контрольном образце клеток THP-1 без нокаута ABCD1 уровень его экспрессии составлял 12,9% относительно референсного гена ABL1. Анализ уровней экспрессии ABCD1 после трансфекции THP-12C2 плазмидной ДНК, кодирующей конструкты 1-6, показал закономерное появление экспрессии ABCD1 на уровне 114-658%.

Выводы. Моноклонированные клеточные линии с нокаутомABCD1THP-12C2, THP-15D4 и THP-15D5 могут быть использованы для определения эффективности генетической модификации при доклинической разработке новых лентивирусных векторов для генетической модификации ГСК с целью разработки продукта генной клеточной терапии Х-АЛД.

Ключевые слова: генная клеточная терапия, Х-АЛД.

O391 Геномные редакторы следующего поколения на основе Streptococcus pyogenes Cas9 с мутациями в PAM-связывающем домене

Дмитрий С. Карпов[1], Артем И. Давлетшин[2], Анастасия О. Сосновцева[3], Анна А. Алексеева[4], Станислав С. Бачурин[5], Николай А. Пустогаров[6], Павел О. Воробьев[7], Анастасия В. Липатова[8], Наталья А. Демидова[9], Регина Р. Климова[10], Алла А. Кущ[11], Елена З. Алкалаева[12], Давид Г. Гарбуз[13]

[1-4. 6-8. 12. 13.] ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация; [5.] ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, Российская Федерация; [9. 10. 11.] ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Карпов Дмитрий Сергеевич, адрес электронной почты: aleom@yandex.ru

Введение. Прокариотические системы CRISPR/Cas широко используются для редактирования генома эукариот как в фундаментальных, так и в прикладных целях. Одобрение со стороны FDA клеточного препарата Casgevy™ для лечения серповидноклеточной анемии, получаемого с использованием системы CRISPR/Cas9, официально открыло эру CRISPR/Cas-терапии наследственных заболеваний человека. Одной из наиболее часто используемых в терапевтических целях является система CRISPR/Cas9 типа IIA из *Streptococcus pyogenes*. Однако SpyCas9 редакторы имеют ряд ограничений, включая недостаточную специфичность, приводящую к появлению внецелевых мутаций. Модифицированные геномные редакторы на основе SpyCas9 первого поколения обладали высокой специфичностью, однако сильно уступали в активности редактору дикого типа. При разработке редакторов SpyCas9 следующего поколения необходимо решить проблемы как специфичности, так и активности. Ранее в модельной системе дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* нами обнаружены мутации в PAM-связывающем домене Cas9 *S. pyogenes*, которые повышает активность как Cas9 дикого типа, так и его высокоточных вариантов при сохранении их высокой специфичности.

Материалы и методы. Плазмидные конструкции на основе вектора PX458, кодирующие ключевые компоненты системы CRISPR/Cas9, включая мутантные варианты Cas9, получали с использованием классических методов молекулярного клонирования или сборки по Гибсону. Полученными конструкциями трансфицировали клетки линии HEK293 экспрессирующие синий флуоресцентный белок BFP. Активность вариантов Cas9 оценивали путем оценки: 1. Степени конверсии BFP в GFP с использованием проточной цитометрии; 2. Эффективности инактивации рецепторов энтеровирусов и оценкой доли живых клеток после инфекции соответствующими вирусами; 3. Активности против вируса простого герпеса первого типа в клетках Vero.

Результаты. Мутантные варианты SpyCas9, несущие комбинации мутаций из высокоточного варианта SniperCas9, и мутации в PAM-связывающем домене проявляют в 2 раза сниженную активность в репортерной системе конверсии BFP в GFP в отношении модификации генов по пути гомологичной рекомбинации (HDR), но при этом в 4 раза сниженную нежелательную активность по инактивации генов пути соединения негомологичных концов (NHEJ), что в 2 раза меньше уровня нежелательной активности описанных в литературе геномных редакторов. Сниженная мутагенная активность полученных нами мутантных вариантов SpyCas9 проявляется в пониженной выживаемости клеток в репортерной системе с инактивацией генов, кодирующих клеточные рецепторы энтеровирусов, а также в низкой активности в подавлении репликации HSV-1 в клетках Vero.

Выводы. Нами получены варианты SpyCas9 геномного редактора, сочетающие мутации из высокоточного варианта SniperCas9 с мутациями в PAM-связывающем домене, обладающие самой низкой мутагенной активностью по отношению к SpyCas9 дикого типа.

Ключевые слова: геномные редакторы, SpyCas9.

O392 CRISPR-Cas12a как инструмент для создания клеточных и животных моделей митохондриальных заболеваний

Илья О. Мазунин

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Российская Федерация; ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Мазунин Илья Олегович, адрес электронной почты: ilya.mazunin@gmail.com

Введение. Мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) лежат в основе ряда тяжелых нейромышечных и нейродегенеративных заболеваний. Клиническая картина и тяжесть этих заболеваний определяются уровнем гетероплазмии, то есть соотношением мутантных и нормальных копий мтДНК в клетке. Для изучения механизмов развития таких патологий и разработки эффективных методов лечения необходимы надежные клеточные и животные модели с четко заданными генетическими изменениями в мтДНК. В настоящей работе представлена и апробирована новая система сайт-специфичного внесения делеций в мтДНК, основанная на использовании технологии редактирования CRISPR-Cas12a.

Материалы и методы. В исследовании была использована нуклеаза Cas12a из *Acidaminococcus sp.* (AsCas12a), обладающая компактными размерами и способностью формировать ступенчатые разрывы с липкими концами в ДНК. Для доставки Cas12a в митохондрии применяли митохондриальный сигнальный пептид Su9. Гидовые РНК были модифицированы шпилечными структурами (детерминанты импорта), а также путем разделения на спейсерную и скаффолдную части с целью облегчения их импорта в митохондриальный матрикс. Была создана клеточная линия человека с индуцируемой экспрессией Cas12a из ядерной ДНК, а гидовые РНК вводили в клетки методом трансфекции. Создание целевых делеций в мтДНК подтверждали секвенированием нового поколения (NGS).

Результаты. Полученные данные показали, что нуклеаза Cas12a эффективно функционирует с разделенными на спейсерную и скаффолдную части гидовыми РНК без потери своей активности. Было установлено, что гидовые РНК способны импортироваться в митохондрии как в полном виде, так и отдельно в виде спейсерной части без дополнительных модификаций. Использование митохондриального сигнала Su9 обеспечило специфичный импорт нуклеазы Cas12a в митохондрии. Совместное применение Su9-Cas12a и гидовых РНК позволило стабильно вносить сайт-специфичные делеции в мтДНК. Это обеспечивает возможность использования созданных клеточных линий для последующего анализа и моделирования митохондриальных заболеваний.

Выводы. Предложенная система на основе нуклеазы Cas12a и двух гидовых РНК показала эффективность и надежность в создании сайт-специфичных делеций в мтДНК человека. Полученные модели могут успешно применяться для изучения механизмов развития митохондриальных заболеваний и для оценки эффективности новых терапевтических подходов. Таким образом, предложенная технология является перспективным инструментом для создания как клеточных, так и животных моделей митохондриальных патологий.

Ключевые слова: CRISPR/Cas12a, мтДНК, crRNA, делеции.

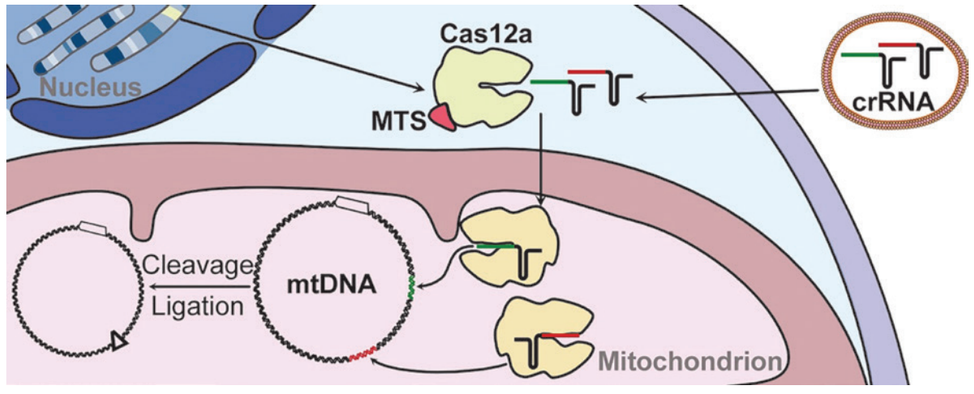


Рисунок 1. Графическое изображение использования системы CRISPR-Cas12a для внесения сайт-специфичных делеций в мтДНК.

P393 Роль эктопической экспрессии дисферлина в регуляции пролиферации клеток HEK293 после нарушения целостности мембраны

Ирина Г. Старостина[1], Алиса А. Шаймарданова[2], Валерия В. Соловьева[3], Александра А. Шаршакова[4], Кристина В. Китаева[5], Иван А. Яковлев[6], Артур А. Исаев[7], Роман В. Деев[8], Альберт А. Ризванов[9]

[1-5.9.] ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация; [6.] ООО «Генотаргет»; [7.] ПАО «Артген»; [8.] ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Российская Федерация; [9.] ГНБУ «Академия наук РТ», Отделение медицинских и биологических наук, Казань, Российская Федерация

Контактные данные: Старостина Ирина Георгиевна, адрес электронной почты: fairin@mail.ru

Введение. Восстановление клеточной мембраны – важный процесс для жизнеспособности клетки, в котором дисферлин (DYSF) играет ключевую роль, особенно в мышечных клетках. В нашем исследовании показано, что введение гена DYSF в клетки HEK293 с помощью плазмиды pCMV-DYSF усиливает их способность к восстановлению мембраны после электропорации. Экспрессия DYSF значительно повышала выживаемость клеток, что указывает на самостоятельную роль этого белка в репарации мембраны и расширяет представления о его функциях вне мышечных тканей, открывает перспективы для изучения его роли в нетипичных клеточных системах.

Материалы и методы. В работе был использован ряд следующих основных методов: кодонная оптимизация нуклеотидной последовательности гена DYSF, клонирование гена DYSF в экспрессионный плазмидный вектор по технологии Gateway™ (Invitrogen, США), генетическая модификация клеток HEK293, иммунофлуоресцентный анализ и вестерн-блот анализ экспрессии DYSF, электропорация клеток, анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с помощью набора Cell Titer 96 AQueous Non-Radiactive Cell Proliferation Assay Kit (Кат. № G5421, Promega, США) и Guava Nexin Reagent (Кат. № 632845, Merck KGaA, Германия).

Результаты. Для оптимизации нуклеотидной последовательности был улучшен индекс адаптации кодонов (англ. codon adaptation index, CAI) с 0,83 до 0,88. CAI 1.0 считается желаемым для наиболее высокого уровня экспрессии гена. Содержание GC пар было оптимизировано для повышения стабильности мРНК гена DYSF (с 57.38 до 54.08), также были удалены протяженные участки с высоким содержанием GC-пар. Кроме того, процесс оптимизации успешно модифицировал негативные цис-действующие сайты. Далее проведено субклонирование гена DYSF из плазмиды pDONR221-DYSF (GenScript, США) в плазмидный вектор pCMV-SPORT6 (Invitrogen, США) с использованием технологии сайт-специфической рекомбинации GateWay®. С целью достижения эктопической экспрессии DYSF клетки HEK293 трансфицировали полученным плазмидным вектором pCMV-DYSF. В качестве положительного контроля использовали плазмиду pEGFP-N2, экспрессирующую EGFP. Для оценки экспрессии DYSF в трансфицированных клетках HEK293 были проведены иммунофлуоресцентный и вестерн-блот анализы: первый выявил положительную реакцию с поликлональными антителами кролика к DYSF, второй показал наличие выраженной полоски, соответствующей ожидаемой молекулярной массе белка DYSF (231 кДа).

Повреждение клеточной мембраны клеток HEK293 достигалось механическим путем с помощью процедуры электропорации. Жизнеспособность HEK293 через 48 часов после электропорации оценивали с помощью окрашивания клеток на маркеры апоптоза и последующего цитофлуориметрического анализа. Пролиферативную активность HEK293 через 48 часов после электропорации оценивали с помощью MTS-теста (Promega, США). Таким образом, ключевые результаты включают успешную оптимизацию и экспрессию гена DYSF, что было достигнуто за счет модификации редких кодонов и стабилизации структуры мРНК, а также подтверждено иммунофлуоресцентным и вестерн-блот анализом. Клетки HEK293, экспрессирующие DYSF, показали повышенную жизнеспособность после электропорации с уменьшением гибели клеток на 4,4% по сравнению с контрольными группами (7,5-9,2%). Кроме того, было обнаружено, что DYSF способствует сохранению пролиферативной активности клеток после повреждения – снижение пролиферации составило всего 20% против 40% в контроле с EGFP.

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует, что эктопическая экспрессия DYSF в клетках HEK293 способствует повышению их жизнеспособности и пролиферативной активности после механического повреждения мембраны. Эти данные согласуются с известной функцией DYSF как ключевого белка, участвующего в репарации сарколеммы мышечных клеток. Однако, в отличие от большинства предыдущих работ, посвященных роли DYSF в миоцитах, наше исследование впервые показывает его протекторный эффект в нефункционирующих по этому пути эпителиальных клетках HEK293.

Ключевые слова: репарация мембраны, дисферлин, электропорация.

P394 Создание in vitro моделей ретинопатий на основе мезенхимных стволовых клеток (МСК): оптимизация эффективности доставки трансгенов

Егор В. Панферов, Мария В. Додина, Полина А. Павлова, Марина В. Аверина, Роман А. Иванов, Александр В. Карабельский, Екатерина С. Минская

АНОО ВО «Университет «Сириус», Научный центр трансляционной медицины, Сочи, Российская Федерация

Контактные данные: Панферов Егор Валерьевич, адрес электронной почты: panferov.ev@talantiuspeh.ru

Введение. Моделирование заболеваний при помощи МСК, несмотря на сниженный потенциал дифференцировки in vitro в сравнении с индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками, позволяет получать клеточные популяции определенного фенотипа в необходимом объеме. На данный момент практически отсутствуют работы, сравнивающие эффективность разных методов доставки трансгенов в МСК. Задачей данной работы стала сравнительная оценка эффективности различных методов доставки зеленого флуоресцентного белка (GFP) и ретинолдегидрогеназы (RDH12) с целью создания in vitro модели амавроза Лебера 13 типа (LCA13), наследственного заболевания сетчатки, вызываемого мутациями в гене RDH12.

Материалы и методы. В работе использовались МСК из жировой ткани от двух доноров (ADSC и ASC121), Уортоновского желе (WJSC) и пульпы зуба (DPSC), мышиные МСК из красного костного мозга (mBMSC), клеточные линии HEK293 и ARPE-19. Все клеточные культуры культивировались в среде DMEM High Glucose с добавлением 10% FBS.

Трансфекция клеток осуществлялась при помощи полиэтиленимина (PEI) в соотношениях 10:2, 5:1 и 3:1 к объему ДНК, а также при помощи GeneJect-39 (GJ) в соотношениях 10:2, 4:1 и 2:1.

Плазмиды с гидовыми РНК для CRISPR-Cas9 нокаута генаRDH12были получены на основе вектора px458 (pSpCas9(BB)-2A-GFP, Addgene) с помощью методов молекулярного клонирования.

Клетки трансдуцировали рекомбинантными аденоассоциированными вирусами (rAAV) четырех серотипов (5, 6, PHP.S и 2.7m8), несущими GFP или GFP-T2A-RDH12.

Для оценки эффективности доставки трансгенов использовали проточную цитометрию и прижизненную флуоресцентную микроскопию.

Дифференцировку МСК в фоторецептороподобные клетки осуществляли путем инкубации в среде, кондиционированной ARPE-19 клетками.

Результаты. Сравнение эффективности различных способов трансфекции человеческих МСК показало, что практически все использованные варианты неэффективны для доставки трансгенов в МСК (Таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная эффективность трансфекции линий МСК

Линия	Средний результат трансфекции (GFP+, %)	Наиболее эффективный метод трансфекции
ADSC	12.82	GJ 4:1
ASC121	12	GJ 10:2
WJSC	3,29	GJ 10:2
DPSC	4.7	GJ 4:1
mBMSC	30.4	GJ 4:1

Для постановки трансдукции была выбрана линия DPSC, имеющая, с одной стороны, наиболее высокий потенциал для нейрогенной дифференцировки, и с другой – являющаяся одной из наименее эффективно трансфицируемых. По сравнению с трансфекцией трансдукция DPSC rAAV6 привела к увеличению процента GFP+ клеток до 9.9%, что почти в два раза эффективнее трансфекции для этой линии.

Модель заболевания была создана путем трансдукции HEK293, ARPE-19 или МСК rAAV_GFP-T2A-RDH12mut (Thr155Ile), несущего патологическую мутацию, приводящую к возникновению LCA13. Дифференцировка МСК в фоторецепторы к 21-му дню приводила к повышению уровня экспрессии генов-маркеров как сетчатки (NES, в 1.5 раза; PAX6, в 4 раза; VSX2, в 1.2 раза), так и фоторецепторов (NRL, в 60 раз; RCVRN, 1.5 раза; RHO, в 40 раз; OPN1W, в 45 раз; RDH12, в 7 раз) по сравнению с нулевым днем.

Выводы. Все линии МСК наиболее эффективно трансфицировались реагентом GJ. Наименее эффективно трансфицируемыми человеческими МСК оказались WJSC (3.3% GFP+, GJ 10:2), наиболее эффективно трансфицируемыми – ADSC (12.8% GFP+, GJ 4:1). mBMSC (30.4% GFP+, GJ 4:1) трансфицировались значительно эффективнее всех линий человеческих МСК. Трансдукция DPSC различными серотипами rAAV превысила среднюю эффективность трансфекции (4.7%) в два раза и составила 9.9%, что сопоста-

вимо с % GFP+ клеток после наиболее эффективного способа трансфекции. Созданная система доставки RDH12 при помощи rAAV позволяет как создать in vitro модель LCA13 (RDH12 Thr155Ile), так и оценить эффект терапии (RDH12wt) в трансдуцированных GFP+ клетках. Последующая оптимизация доставки гидовых РНК для нокаута эндогенного RDH12 позволит создать «чистую модель» описанной тест-системы с последующей дифференцировкой МСК в фоторецептороподобные клетки.

Ключевые слова: МСК, RDH12, LCA13, rAAV.

P395 Анализ влияния промоторов на эффективность генной экспрессии в двунаправленных векторах

Александра А. Шаршакова, Алиса А. Фаттахова, Айсылу И. Аюпова, Константин А. Зеленин, Татьяна С. Царегородцева, Валерия В. Соловьева, Альберт А. Ризванов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», НИЛ «Генные и клеточные технологии», Казань, Российская Федерация

Контактные данные: Шаршакова Александра Александровна, адрес электронной почты: sharshakova.00@mail.ru

Введение. Развитие генной инженерии требует создания эффективных систем для одновременной экспрессии нескольких генов в клетках млекопитающих. Одним из перспективных решений являются двунаправленные векторные конструкции, в которых используются промоторы, способные инициировать транскрипцию в противоположных направлениях. Такой подход особенно актуален для полигенных заболеваний и многофункциональных терапий, где необходимо синхронное и сбалансированное действие нескольких генов. Важную роль в регуляции генной экспрессии играют энхансеры – элементы, способные значительно усиливать транскрипцию одного или нескольких генов. Их активность может зависеть от пространственного расположения относительно промотора, а также от ориентации. Цель исследования: оценить уровень экспрессии генов, кодирующих флуоресцентные белки под контролем разных промоторов в двунаправленных генетических конструкциях на основе аденоассоциированного вирусного вектора.

Материалы и методы. Двунаправленные генетические конструкции были получены в результате субклонирования оптимизированной по кодонному составу кДНК генов EGFP и mCherry по технологии EZ-клонирования компанией GeneScript. Генетические конструкции были трансформированы вE. coli, после чего отбирались колонии на селективной среде с ампициллином, из отобранных колоний выделялась плазмидная ДНК (пДНК). Полученная пДНК использовались для трансфекции клеток HEK293T (клеточная линия первичных эмбриональных клеток человека). Эффективность экспрессии трансгена анализировали через 48 часов после траснфекции с использованием флуоресцентной микроскопии. Число копий генов co3EGFP и co3mCherry определяли с помощью количественной ПЦР. Детекцию флуоресцентных белков mCherry и EGFP проводили с помощью вестерн-блот анализа.

Результаты. Через 48 часов после трансфекции в клетках HEK293T наблюдается экспрессия флуоресцентных белков mCherry и EGFP, что проявляется в виде характерного свечения при флуоресцентной микроскопии. Наличие белков EGFP (27 кДа) и mCherry (26.7 кДа) в HEK293T-pAAB-CBh-CMVen/co3mCherry-CMV/co3EGFP, HEK293T-pAAB-CMV-CMVen/co3mCherry-CBh/co3EGFP, HEK293T-pAAB-CMV/co3mCherry-CBh-CMVen/co3EGFP, HEK293T-pAAB-CBh/co3mCherry-CMV-CMVen/co3EGFP было подтверждено с помощью вестерн-блот анализа. По результатам количественной ПЦР было показано наличие копий генов co3EGFP и co3mCherry.

Выводы. Проведенное исследование показало, что уровень экспрессии флуоресцентных белков EGFP и mCherry в исследуемых двунаправленных конструкциях был сопоставим при использовании промоторов CMV и CBh, согласно данным флуоресцентной микроскопии и вестерн-блот анализа. Однако, по результатам ПЦР, конструкции с промотором CBh обеспечивали статистически более высокое количество копий генов co3mCherry и co3EGFP по сравнению с конструкциями на основе CMV. Это связано с тем, что экспрессия от промотора CMV может снижаться со временем вследствие метилирования, тогда как CBh обеспечивает более стабильную экспрессию. Влияние ориентации энхансера не выявлено, что подтверждает его двунаправленную активность.

Ключевые слова: двунаправленные векторы, коэкспрессия, промоторы.

P396 Электростатически стабилизированные тройные нуклеопептидные комплексы для суицидной генной терапии лейомиомы матки

Антон В. Киселев, Софья В. Штыкалова, Наталья Ю. Швед, Марианна А. Маретина, Светлана А. Фрейнд, Анна А. Егорова

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Киселев Антон Вячеславович, адрес электронной почты: kiselev-anton-otta@yandex.ru

Введение. Лейомиома матки (ЛМ) – распространенная доброкачественная опухоль у женщин, которая часто приводит к множеству репродуктивных осложнений. Суицидная генная терапия может быть предложена в качестве многообещающего дополнительного метода лечения ЛМ. Для достижения терапевтического эффекта при генной терапии ЛМ важно разработать носители, которые могут направленно переносить нуклеиновые кислоты в клетки и ткани-мишени. Нестабильность комплексов в крови и других биологических жидкостях является решающим фактором, который следует учитывать при использовании невирусных носителей. В данном исследовании нами были разработаны нуклеопептидные комплексы, модифицированные лигандом cRGD к αvβ3-интегринам, устойчивые к сыворотке крови с помощью электростатической стабилизации, и способные обеспечить адресную доставку генов в клетки ЛМ.

Материалы и методы. Тройные комплексы ДНК с аргинин-богатым полимером были сформированы путем дополнительного включения глутамат-богатых полипептидов, модифицированных остатками гистидина. Для синтеза полианионного покрытия использовали два подхода – матричную полимеризацию и окислительную поликонденсацию. Были изучены физико-химические свойства тройных ДНК-комплексов, включая размер и дзета-потенциал наночастиц. Кроме того, было изучено поглощение наночастиц клетками, токсические свойства, эффективность трансфекции и специфичность in vitro.

Результаты. Исследование включало введение гена тимидинкиназы HSV-TK в первичные клетки ЛМ для моделирования суицидной генной терапии. Далее использовали органотипическую модель ЛМ для доставки маркерных и терапевтических генов. При моделировании генной терапии ЛМ in situ было обнаружено увеличение экспрессии проапоптотических генов p53 и DAXX, что является доказательством индукции апоптоза в трансфицированных тканях ЛМ.

Выводы. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что разработанные тройные комплексы обладают потенциалом при разработке подходов к суицидной генной терапии ЛМ.

Исследование проводится в рамках темы ФНИ № 1024032800068-4-3.2.2 Министерства образования и науки РФ.

Ключевые слова: лейомиома матки, генная терапия.

Совершенствование службы медицинских сестер в ТГСК

О397 Применение пленочных технологий для защиты венозных катетеров от бактериальной колонизации и увеличения срока их эксплуатации

Эльвира Ализахир кызы Гасанова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гасанова Эльвира Ализахир кызы, адрес электронной почты: elviragas1@mail.ru

Введение. Внутривенная катетеризация – неотъемлемая часть проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако она сопряжена с риском развития инфекционных осложнений и необходимостью преждевременной замены катетеров. Разработка новых методов защиты, в частности использования пленочных технологий, становится актуальным направлением для повышения безопасности и долговечности катетеров. Цель исследования: оценить влияние применения защитных пленок на срок эксплуатации венозных катетеров и частоту их замены у пациентов в клинических условиях.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов (n=79), которым устанавливали венозные катетеры в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2023-2025 годах. Больные были разделены на две группы: основная – пациенты, у которых применялись защитные пленки (n=63, 79,7%), и контрольная – без защитных пленок (n=16, 20,3%). Защитные пленки чаще всего использовали из полимерного пластыря и пленки и иных подручных средств, что могло ограничивать их эффективность и стандартизацию. Анализировали длительность функционирования катетеров, частоту их замены, а также наличие инфекционных и других осложнений. Для объективной оценки были рассчитаны средние показатели числа замен катетеров на одного пациента в каждой из групп.

Результаты. Среднее количество замен катетеров на одного пациента: основная группа – 1,4; контрольная – 2,2. Применение пленок позволило снизить частоту замен катетеров на 36% по сравнению с пациентами, у которых пленки не использовались. Доля пациентов, которым потребовалась повторная установка катетера: с пленкой – 38% (n=24), без пленки – 69% (n=11). Осложнения (симптомы воспаления, тромбоз, механическая поломка, дислокация) встречались значительно реже при использовании защитных пленок. При возникновении осложнений в основной группе удавалось сохранить катетер до его планового удаления в 75% случаев, в контрольной – только в 22% случаев.

Выводы. Согласно проведенному исследованию, применение защитных пленок при внутривенной катетеризации существенно повышает безопасность и эффективность эксплуатации катетеров за счет снижения частоты осложнений и необходимости их внеплановой замены. Технология защитных пленок требует дальнейшего совершенствования в виде создания и внедрения специально адаптированной готовой системы для защиты катетера у пациентов из группы высокого риска относительно развития инфекционных осложнений, что позволит вывести стандарты катетеризации на новый уровень и улучшить прогноз при ТГСК.

Ключевые слова: венозный катетер, защитная пленка.



Рисунок 1. Применение защитной пленочной системы.

О398 Взаимодействие с медсестрами при длительном пребывании ребенка с онкогематологическим заболеванием в реанимации: опыт родителей

Татьяна М. Семчишина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Семчишина Татьяна Михайловна, адрес электронной почты: tatyana.semch@gmail.com

Введение. Перевод ребенка в отделение реанимации (ОРИТ) – сильнейший стресс как для него самого, так и для его родителей, особенно если пациент нуждается в длительной интенсивной терапии. Существует ряд исследований, анализирующих опыт родителей таких детей в части эмоциональной, информационной поддержки, а также уровня включенности, которые ожидаются от медицинских сестер во время пребывания в ОРИТ. Однако большинство этих работ выполнены в зарубежных медицинских системах, где условия организации помощи и коммуникации с родителями могут значительно отличаться. Недостаточная изученность данного вопроса в реалиях отечественной системы здравоохранения, а также специфика онкогематологического профиля заболеваний (связанная с длительным и тяжелым лечением) побудили к проведению настоящего исследования.

Материалы и методы. С целью изучения опыта родителей детей, длительно находившихся в ОРИТ, было проведено качественное исследование на основе серии глубинных интервью. В выборку вошли родители пациентов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», чьи дети проходили лечение в ОРИТ не менее 20 койко-дней, что позволило исследовать именно длительное взаимодействие с медицинским персоналом. Основные тематические блоки интервью включали: оценку эмоциональной поддержки со стороны медицинских сестер, доступность и качество предоставляемой информации о состоянии ребенка, степень вовлеченности родителей в процесс ухода, ожидания родителей в отношении профессиональной и коммуникативной компетентности медицинских сестер. Анализ данных осуществлялся с учетом социокультурных особенностей российского контекста, а также специфики профессиональных обязанностей медицинских сестер в условиях онкогематологического стационара.

Результаты. Проведенное исследование позволило выявить следующие ключевые тенденции:

1. Эмоциональная поддержка: часть респондентов отмечали недостаточное внимание к своему психологическому состоянию, несмотря на осознание высокой рабочей нагрузки медицинского персонала. Другие участники высоко оценивали даже минимальные проявления эмпатии (например, вопросы о самочувствии, сне, питании). Большинство респондентов подчеркивали корреляцию между собственным эмоциональным состоянием и степенью эмпатической включенности медицинских сестер в процесс ухода за ребенком.

2. Информационная открытость: большинство родителей были удовлетворены качеством предоставляемой медицинскими сестрами информации в пределах их компетенции. Особое значение придавалось своевременному и детальному разъяснению медицинских манипуляций в случаях ухудшения состояния ребенка.

3. Вовлеченность в уход: первоначально у большинства родителей наблюдался выраженный страх, связанный с наличием инвазивных устройств и тяжестью состояния ребенка. Впоследствии при условии адекватного инструктажа и поддержки со стороны медицинского персонала родители демонстрировали готовность к участию в уходе, что способствовало снижению тревожности и поддержанию эмоциональной связи с ребенком.

4. Ожидания от медицинских сестер: помимо профессиональных компетенций родители особо выделяли значимость эмпатического общения, готовности к диалогу и эмоциональной поддержки.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки специализированных коммуникативных практик в ОРИТ, ориентированных на потребности семей пациентов.

Выводы. На основании предварительных данных можно утверждать, что пребывание ребенка в реанимации является тяжелым испытанием для родителей, а качество взаимодействия с медперсоналом играет ключевую роль в их адаптации к стрессовой ситуации. Полученные результаты могут быть использованы для разработки программ психологической и коммуникативной поддержки родителей, а также для обучения медицинских сестер ОРИТ эффективному взаимодействию с семьями пациентов. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут оптимизировать работу отделений интенсивной терапии в соответствии с потребностями всех участников процесса.

Ключевые слова: реанимация, взаимодействие с медсестрами.

O399 Онкогематология: обучение и практика для медицинских сестер

Юлия В. Девятовская

Благотворительный фонд «Фонд борьбы с лейкемией», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Девятовская Юлия Витальевна, адрес электронной почты: devyatovskaya@leikozu.net

Введение. С 2014 года Фонд борьбы с лейкемией оказывает адресную помощь взрослым пациентам с заболеваниями системы крови. В 2024 году Фонд расширяет свою миссию, переходя к системной поддержке медицинских специалистов. Программа «Онкогематология: обучение и практика» – это системная инициатива, направленная на повышение квалификации медицинских сестер через: - инновационные образовательные форматы, практическую отработку навыков, психологическую поддержку.

Особое внимание уделяется медицинским сестрам из регионов, которые проходят обучение в федеральных центрах Москвы и Санкт-Петербурга, это позволяет участникам не только получить знания от ведущих специалистов, но и внедрить лучшие практики в своих регионах.

Материалы и методы. Целевая группа: медицинские сестры онкогематологических отделений.

Формат программы: 1. Теоретическая подготовка – дистанционные модули (лекции, тестирование). 2. Практико-ориентированное обучение: двухнедельная стажировка в федеральных центрах; отработка манипуляций на симуляторах. 3. Психологическая поддержка: тренинги по профилактике выгорания; супервизия (6 месяцев после обучения). 4. Оценка эффективности: тестирование навыков до и после курса; анкетирование участников.

Результаты. 1. Охват программы: за 2024-2025 учебный год обучено 96 медицинских сестер из 11 регионов России. 2. Приобретенные компетенции: клиническая практика (уход за пациентами до/после трансплантации, мониторинг посттрансплантационных осложнений); работа с биоматериалом (заготовка стволовых клеток, основы криоконсервации); междисциплинарное взаимодействие (координация с лабораторными и трансфузиологическими службами); психологическая устойчивость (100% участников прошли тренинги по профилактике выгорания).

Выводы. Программа подтвердила высокую востребованность специализированного обучения для медицинских сестер из регионов. Гибридный формат (дистанционный + очный) обеспечил максимальную эффективность. Перспективы развития: расширение географии участников, увеличение доли практических модулей, создание системы посттренингового сопровождения.

Ключевые слова: медицинские сестры, практическое обучение.

O400 Фобии родителей и медицинского персонала при установке и эксплуатации назогастральных зондов у детей до 3 лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Юлия А. Плотникова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Плотникова Юлия Александровна, адрес электронной почты: plotnikovayuliya99@gmail.com

Введение. Назогастральное зондирование (НГЗ) является важной медицинской процедурой у детей раннего возраста, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Оно обеспечивает энтеральное питание при невозможности самостоятельного приема пищи из-за мукозита, дисфагии или общего тяжелого состояния. Однако установка и уход за зондом вызывают выраженную тревогу у родителей и медицинского персонала. Длительное использование зонда повышает риск формирования фобий, связанных с болью, аспирацией или случайным удалением. Имеется недостаток исследований, посвященных психологическим аспектам ухода за детьми с НГЗ. Цель работы: изучить особенности фобий, связанных с НГЗ у детей до 3 лет после ТГСК, оценить уровень тревожности родителей и медработников при работе с НГЗ у детей до 3 лет после ТГСК и выявить ключевые страхи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 родителей детей до 3 лет после ТГСК, которым были установлены НГЗ, и 15 медицинских сестер НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, которые имеют различный опыт работы с НГЗ. В исследовании применяли специально разработанное анкетирование родителей и медицинских сестер для оценки страхов и выявления практических трудностей, связанных с НГЗ. Для оценки тревожности была использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) у медицинского персонала и визуальная аналоговая шкала стресса (VAS-stress) для родителей.

Результаты. Согласно анализу анкет, 78% родителей испытывают сильный страх при установке/замене зонда, 62% боятся аспирации содержимого желудка, средний балл стресса (VAS) составил 7.8 ± 1.2. При обработке данных среднего медицинского персонала было выявлено, что 45% медицинских сестер отмечают наличие страхов, связанных с возможными техническими осложнениями при установке НГЗ у детей <1 года, 30% тревожатся из-за риска носовых/желудочных кровотечений, средний балл тревожности (HADS) составил 5.2 ± 2.1. При сравнительном анализе уровень тревожности у родителей был значимо выше, чем у медработников, $p < 0.01$, также отмечена более выраженная тревожность у медперсонала со стажем работы <5 лет, $p = 0.03$.

Выводы. Исследование выявило высокий уровень тревожности родителей и умеренный стресс у медперсонала при работе с НГЗ. Для снижения фобий необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие эффективность потенциально действенных методик, включающих обучение родителей и персонала, психологическую поддержку, стандартизацию процедур для минимизации рисков при эксплуатации НГЗ.

Ключевые слова: назогастральный зонд, медицинские страхи.

O401 Роль медицинской сестры в процессе адаптации взрослых пациентов к условиям отделения трансплантации костного мозга

Тамара А. Гоголева

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Гоголева Тамара Андреевна, адрес электронной почты: tamrikoos@mail.ru

Введение. Пациенты, поступающие в отделение трансплантации костного мозга (ОТКМ), сталкиваются с необходимостью длительного лечения, изоляции, строгими санитарными ограничениями и высокой информационной и эмоциональной нагрузкой. В таких условиях медицинская сестра выполняет не только лечебные и диагностические назначения, но и играет важную роль в адаптации пациента к новым условиям. Ее участие в информировании, сопровождении и эмоциональной поддержке пациентов влияет на субъективное восприятие госпитализации, уровень тревожности и готовность следовать рекомендациям. Несмотря на очевидную значимость сестринского сопровождения, этот аспект редко становится объектом целенаправленного анализа.

Материалы и методы. С января по июнь 2025 года в ОТКМ для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было проведено анонимное анкетирование 30 пациентов, завершивших курс лечения. Анкета состояла из 25 вопросов, распределенных по трем группам: организационные аспекты (инструктаж, информирование, помощь в ориентировании), эмоциональные (внимание, доступность, поддержка), лечебно-информационные (разъяснение процедур, соблюдение санитарных норм, инструкции по лечению). Все пациенты при госпитализации в ОТКМ проходили общепринятый инструктаж от дежурной медицинской сестры. Участие в анкетировании было добровольным и не предполагало указания персональных данных.

Результаты. В блоке организационных вопросов 100% пациентов отметили получение полной информации о правилах внутреннего распорядка, 97% сочли полезной памятку, 93% сообщили о проведении экскурсии по отделению. Возможность задать интересующие вопросы отметили 97%, знание, как обращаться за помощью, – 100%. Помощь в ориентировании и своевременность сестринских действий были положительно оценены в 97% случаев. Комфорт пребывания в отделении подтвердили 100% опрошенных. Эмоциональный блок выявил, что 100% пациентов чувствовали себя спокойнее благодаря информированию о процедурах, 97% отметили важность зрительного контакта и ощущение внимательно-

го отношения. Заботу со стороны медсестер отметили 100%, комфорт при обращении – 97%, помощь в преодолении эмоциональных трудностей – 93%. В лечебно-информационном разделе – 97% получали рекомендации по уходу, 93% – доступные памятки, 97% – советы по питанию и информацию о возможных побочных эффектах, связанных с проведением химиотерапии и ТГСК. Столько же респондентов получали понятные разъяснения по приему препаратов, а также подтверждали, что медсестры уточняли, все ли понятно. Обсуждение ощущений и боли во время процедур происходило у 93% пациентов. Соблюдение санитарных норм отметили 100%, своевременную помощь – 97%.

Выводы. Результаты анкетирования демонстрируют, что медицинская сестра играет ведущую роль в адаптации пациентов к условиям трансплантационного отделения. Благодаря ее системной и чуткой работе обеспечивается не только соблюдение лечебного режима, но и формируется безопасная, поддерживающая среда. Это снижает уровень тревожности, укрепляет доверие и способствует формированию приверженности лечению. Данные исследования могут стать основанием для развития и стандартизации сестринских практик в условиях трансплантационного и онкогематологического стационара.

Ключевые слова: адаптация, медицинская сестра, ТГСК.

O402 Нюансы реализации модифицированной диеты при ТГСК

Анастасия Д. Баранова, Юлия А. Тараканова, Максим А. Кучер, Юлия Ю. Власова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Баранова Анастасия Дмитриевна, адрес электронной почты: Kifanasty@yandex.ru

Введение. Полноценное сбалансированное питание при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) важно для поддержания адекватного уровня алиментации и как следствие нутритивного статуса. Модифицированная диета (МД) внедрена в практику НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2023 года на основании позитивных результатов исследования «Сравнение низкомикробной и МД при ТГСК у взрослых». Значительное количество различий в диетотерапии требует контроля на инициальном этапе, до тех пор, пока технология не станет рутинной для пациентов и медицинского персонала. Цель работы: обеспечить безопасное применение модифицированной диеты на этапе внедрения в клиническую практику.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты отделения трансплантации костного мозга для взрослых, получающих лечение с 2023 года, у которых применяется МД со значительно меньшим количеством ограничений по сравнению с общепринятой низкомикробной диетой. Выявлены следующие аспекты со стороны пациента, требующие коррекции:

1. Недостаточное понимание важности полноценного питания;

2. Некорректная трактовка границ дозволенного, что приводит к злоупотреблению разрешенными, но несбалансированными продуктами;

3. Высокая информационная нагрузка пациента не позволяет быстро адаптировать сложившийся во время предшествующего противоопухолевого лечения рацион с учетом новых требований;

4. Ухудшение самочувствия на фоне побочных эффектов режима кондиционирования и посттрансплантационных осложнений приводит к прекращению полноценной алиментации.

Со стороны медицинского персонала:

1. Многозадачность работы и дефицит времени усложняет реализацию индивидуального режима питания с учетом изменяющегося состояния пациента.

Результаты. Для разрешения выявленных проблем, приняты решения, находящиеся в компетенции медицинской сестры отделения лечебного питания:

1. При поступлении пациента в стационар она проводит инструктаж по режиму пребывания, правилах хранения пищи, принципах МД и видах нутриционной терапии, комментирует брошюру, отражающую ключевые аспекты и список разрешенных и запрещенных продуктов. 2. Контролирует усвоение пациентом полученной информации о видах диет и нутриционной терапии. 3. По назначению врача выполняет биоимпедансометрию для изучения состава тела и метаболографию для определения уровня энергетического обмена. 4. Устанавливает зонд для энтерального питания и подбирает рекомендуемую смесь. 5. Проверяет назначение врачами парентерального питания. 6. На основании данных от лечащих врачей ежедневно формирует порционные заявки для пищеблока и пополняет запасы смесей и растворов для нутриционной терапии. 7. Обеспечивает ревизию холодильника и продуктовых посылок, контролирует рацион пациентов, передавая информацию лечащему врачу и врачу-диетологу.

Выводы. Модифицированная диета является более полноценным и сбалансированным вариантом питания при ТГСК по сравнению с низкомикробной диетой, но требует тщательного контроля, учитывая, что многие пациенты сталкиваются с ней впервые. Ключевая роль отводится медицинским сестрам, которые благодаря совместной работе с лечащим врачом и врачом-диетологом постепенно проводят переориентирование звеньев НИИ ДОГиТ им. Горбачевой на новые реалии питания.

Ключевые слова: модифицированная диета, реализация, ТГСК.

J403 Роль медсестры в мультидисциплинарной команде при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Алина А. Витрищак[1], Максим А. Кучер[2], Юлия В. Девятовская[3], Мария А. Никитина[4], Галина Н. Столбенко[5]

[1. 2. 5.] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[3. 4.] Благотворительный фонд «Фонд борьбы с лейкемией», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Витрищак Алина Александровна, адрес электронной почты: coordinatorbmt@mail.ru

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет собой сложный многоэтапный процесс, требующий высокого уровня координации между различными специалистами. Медсестра выступает центральным звеном, обеспечивающим преемственность и индивидуальный подход на всех этапах ТГСК – от подготовки и комплексного обследования пациента до завершающих стадий стационарного ведения пациента, восстановления гемопоэза и перевода на последующие этапы наблюдения и реабилитации. Медицинская сестра ответственна за координацию ухода: она выступает связующим звеном между пациентом, врачами и другими членами команды, разрабатывая индивидуальный план ухода с учетом специфики этапа ТГСК. Контролирует соблюдение клинических протоколов, включая асептику и своевременное введение лекарственных препаратов согласно их фармакокинетике и ведет документацию для фиксации динамики состояния пациента. Проводит мониторинг рутинных параметров витальных функций пациента и ряда лабораторных маркеров. Особое внимание уделяется раннему выявлению симптомов специфических осложнений: реакция «трансплантат против хозяина», инфекционные процессы, токсичность химиотерапии и острая органная недостаточность. Психологическая поддержка пациента и его семьи – еще одна важная составляющая работы медсестры. Она помогает снизить тревожность и способствует адаптации к условиям изоляции. Обучение родственников правилам ухода после выписки и консультации по вопросам питания и гигиены повышают приверженность лечению.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой кадровый состав среднего медицинского персонала формируется из числа сертифицированных медсестер и студентов медицинских вузов. Особенности возраста пациентов клиники, спектра диагнозов и метода ТГСК накладывают отпечаток на профессиональные обязанности медперсонала. Реализация ТГСК требует междисциплинарного подхода, и для более эффективного взаимодействия в команде медсестры принимают участие в консилиумах, сотрудничают с врачами различных специализаций. Принимая во внимание динамическое развитие метода ТГСК и сопроводительной терапии, требуется постоянный процесс повышения квалификации медперсонала. Учитывая, как правило, длительное тяжелое состояние пациентов и стресс их родственников, для профилактики эмоционального выгорания среди медсестер рекомендуются регулярные психологические тренинги.

Результаты. С целью повышения теоретических и практических навыков, сохранения психологической устойчивости в клинике проводятся регулярные, специально подготовленные курсы и занятия, которые курируют врачи, медсестры и психологи, знающее нюансы метода ТГСК. В частности, для процедуры аккредитации JACIE разработан комплекс СОПов, регламентирующих функциональные задачи медицинских сестер. За период действия утвержденных СОПов в комплексной оценке динамики качества отмечается тенденция к снижению частоты инфекционных осложнений, случаев острых психологических проблем у пациентов, фактов запоздалой диагностики иммунологических осложнений.

Выводы. Медсестра в программе ТГСК выполняет многогранную роль, сочетая функции организатора ухода, клинического наблюдателя и психологической поддержки. Ее профессиональная компетентность напрямую влияет на снижение риска осложнений, улучшение приверженности лечению и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: медсестра, трансплантация, координация, СОП.

O404 Роль медицинской сестры при оказании паллиативной помощи детям со злокачественными новообразованиями

Екатерина М. Аканова

АО «Ильинская больница», Москва, Российская Федерация

Контактные данные: Аканова Екатерина Михайловна, адрес электронной почты: akanova.ekaterina@yandex.ru

Введение. Паллиативная помощь детям – это комплекс мер, направленных на улучшение качества жизни неизлечимо больных детей, облегчение их симптомов и поддержку их семей. Основная цель паллиативной помощи – обеспечить комфорт и достойное качество жизни ребенка на всех этапах заболевания, а также оказать психологическую и эмоциональную поддержку его семье. Медсестра играет очень важную роль в оказании паллиативной помощи, так как она непосредственно работает с ребенком и его семьей, осуществляет уход, контролирует состояние пациента и является основным участником мультидисциплинарной команды.

Материалы и методы. Регламентирующие документы, специализированная профессиональная литература, статьи в профессиональных журналах и сети Интернет, личный опыт. При подготовке доклада использовались следующие методы: анализ литературы, анализ нормативно-правовой базы, наблюдение.

Результаты. Представлен обзор и современное состояние паллиативной помощи в педиатрии вообще и в онкологии в частности. На примере организации работы Ильинской больницы предложена модель мультидисциплинарной команды и подробно освещена роль медицинской сестры.

Выводы. Медсестра должна обладать специальными знаниями и навыками в области паллиативной помощи, включая умение работать с детьми разных возрастов, учитывать их психологические и эмоциональные особенности. Обучение и повышение квалификации медсестер в области паллиативной помощи является необходимым условием для обеспечения качественного ухода за детьми и их семьями. Сотрудничество медсестры с другими специалистами (врачами, психологами, социальными работниками) позволяет создать комплексную программу паллиативной помощи, учитывающую все потребности ребенка и его семьи, включает обучение родителей и близких уходу за пациентом, поддержку в принятии сложных решений и помощь в организации паллиативной помощи на дому.

Ключевые слова: паллиативная помощь, медицинская сестра.

O405 Система внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в работе главной медицинской сестры

Наталья А. Столбова[1], Татьяна А. Терешко[2]

[1.] ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров, Российская Федерация;
[2.] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр»

Контактные данные: Столбова Наталья Александровна, адрес электронной почты: nat.stolbowa@yandex.ru

Введение. Качество медицинской помощи обеспечивается эффективной работой медицинского персонала. Особое место в этом процессе занимает главная медицинская сестра, отвечающая за организацию работы среднего медицинского персонала. Цель работы: изучить роль главной медицинской сестры в системе внутренних проверок.

Материалы и методы. Система внутренних проверок является неотъемлемой частью работы главной медицинской сестры. Основные цели системы внутренних проверок: контроль качества оказания медицинской помощи; выявление и устранение проблем в работе среднего медицинского персонала; оптимизация рабочих процессов; обеспечение соответствия стандартам и нормам; повышение уровня удовлетворенности пациентов и сотрудников. Реализация целей обеспечивается регулярным мониторингом качества работы; анализом причин возникновения ошибок; разработкой и внедрением мер по их устранению; оценкой эффективности проведенных мероприятий; формированием культуры непрерывного улучшения качества работы.

Система контроля качества сестринской деятельности включает в себя: обеспечение преемственности медицинской помощи; достижение целевых показателей в области стратегического развития медицинской организации; разработку критериев оценки качества сестринской помощи; организацию системы непрерывного профессионального обучения на рабочих местах по определенным направлениям силами врачебного состава и сестрами-наставниками; осуществление оценки качества сестринской деятельности и результатов сестринского вмешательства – контрольные чек-листы по профессиональному направлению; выявление дефектов в исполнении технологии сестринской деятельности; разработку корректирующих мероприятий по улучшению качества сестринской помощи; информирование персонала о результатах контроля.

Для контроля качества выполняемых работ средним и младшим медицинским персоналом созданы комиссии: по соблюдению санитарно-эпидемиологического режима и лечебному питанию, по соблюдению фармакологического порядка; по заполнению медицинской документации.

Комиссия по соблюдению санитарно – эпидемиологического режима и лечебному питанию контролирует соблюдение гигиены рук, знание медицинским персоналом алгоритма первой помощи при аварийной ситуации, наличие аптечки для профилактики парентеральных инфекций лицам, оказывающим медицинскую помощь, наличие оборудования для обеззараживания воздуха, наличие противопедикулезной укладки в отделениях, наведение, концентрацию, сроки годности дезинфицирующих растворов, обращение с медицинскими отходами, выполнения генеральных и текущих уборок и другие аспекты.

Комиссия по фармакологическому порядку контролирует соблюдение норм законодательства по получению, хранению, учету, выдаче лекарственных средств и медицинских изделий: наличие и грамотное заполнение стеллажных карт, правильное ведение журнала учета медикаментов и медицинских изделий с ограниченным сроком годности, соблюдение температурного режима хранения лекарственных средств и медицинских изделий, наличие фармацевтических холодильников, гигрометров, условия хранения наркотических и психотропных лекарственных средств, сильнодействующих и ядовитых веществ.

Комиссия по заполнению медицинской документации и контролю знаний персонала контролирует грамотное заполнение медицинской документации и контроль знаний нормативно- правовой базы по обороту ЛС, санитарно – эпидемиологического режима в форме устного зачета каждого сотрудника.

Результаты. Вовлечение сотрудников в процесс проверки способствует повышению их ответственности и мотивации.

Выводы. Система внутренних проверок является неотъемлемой частью работы главной медицинской сестры и способствует повышению качества медицинских услуг, оптимизации рабочих процессов.

Ключевые слова: контроль, безопасность, качество.

O406 Особенности нутриционной поддержки с использованием назогастральных зондов у пациентов разных возрастных категорий при цитостатической терапии и ТГСК

Наталья Г. Салтыкова, Максим А. Кучер, Юлия А. Тараканова, Галина Н. Столбенко, Александр Д. Кулагин

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Салтыкова Наталья Григорьевна, адрес электронной почты: nata.saltykova2014@yandex.ru

Введение. Нутритивный статус (НС) является важным фактором у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями, который может оказывать влияние на общую эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время мониторинг показателей НС и его коррекция – это неотъемлемая часть сопроводительной терапии. Современная нутриционная терапия включает сипинг, энтеральное (ЭП) и парентеральное питание, и от уровня компетенции медицинской сестры в вопросах клинического питания зависит эффективность и безопасность лечения. Цель работы: повысить уровень безопасности при установке и эксплуатации зондов за счет выявления и профилактики проблемных моментов при их использовании.

Материалы и методы. Представлен анализ реализации ЭП у пациентов, получающих лечение методом ТГСК, которое осуществлялось на основе общепринятых рекомендаций в области клинического пита-

ния. С марта 2015 по октябрь 2024 года в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в проспективное исследование включено 392 пациента. Среди них дети от 1 месяца до 17 лет (медиана – 4) и взрослые 18-71 лет (медиана – 42 года). Перед установкой назогастрального зонда с пациентами проводилась беседа о сути метода и цели манипуляции, озвучивалась тактика лечения и ожидаемые результаты, проводилась оценка анамнеза носовых кровотечений и результатов клинического анализа крови и коагулограммы. Выбор размера зонда осуществляли исходя из возраста и анатомических особенностей пациента.

Результаты. Основными показаниями для установки назогастрального зонда являлись необходимость ЭП и введение лекарств в связи с болями в ротовой полости при мукозите. У подавляющего большинства пациентов до установки зонда наблюдались такие осложнения, как анорексия, тошнота, рвота, диарея. Средняя длительность применения зонда составила 20 дней (медиана – 13). Наиболее частой причиной прекращения ЭП являлось восстановление самостоятельного питания. С целью ЭП назогастральные зонды чаще инсталлировали в базовых отделениях по сравнению с отделением реанимации и интенсивной терапии. Тяжелые осложнения при эксплуатации назогастрального зонда были единичными, в то же время были случаи дислокации и обструкции зонда. У многих пациентов на момент установки зонда отмечена тромбоцитопения IV степени, что, однако, не приводило к увеличению частоты носовых кровотечений.

Выводы. ЭП – достаточно частая лечебная процедура у пациентов с ТГСК, которая может приводить к осложнениям при некорректном осуществлении, что требует от медицинских сестер знаний теоретических аспектов и практических навыков. С целью повышения уровня знаний и умений в области клинического питания оптимально, чтобы в каждом трансплантационном центре были разработаны и внедрены в практику стандартные операционные процедуры (СОП) – документально оформленные наборы инструкций, которым должен следовать медперсонал, и должны проводиться плановые обучающие занятия для сотрудников, пациентов и их представителей, что позволит повысить эффективность, безопасность и приверженность пациента к нутриционной терапии.

Ключевые слова: ТГСК, назогастральный зонд.

O407 Психоэмоциональное выгорание медсестер в реанимации и способы его профилактики

Акмарал Т. Турдалиева

Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан

Контактные данные: Турдалиева Акмарал Турдалиевна, адрес электронной почты: turdaliyeva74@bk.ru

Введение. Работа медицинских сестер в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) сопряжена с высокими психоэмоциональными нагрузками: уход за тяжелыми пациентами, частые смерти, ночные смены, дефицит кадров. Все это способствует развитию синдрома эмоционального выгорания (СЭВ), официально признанного ВОЗ как профессиональное явление, связанное с хроническим стрессом на рабочем месте (МКБ-11, код QD85).

Материалы и методы. В 2023 году Национальный научный центр развития здравоохранения Республики Казахстан провел анкетирование медсестер реанимаций в Нур-Султане, Алматы и Шымкенте. Кроме того, проанализированы международные исследования (CCSC, США), а также оценен опыт внедрения профилактической программы в одном из ОРИТ Алматы. Распространенность и проявления психоэмоционального выгорания у медсестер ОРИТ – Critical Care Societies Collaborative (CCSC, США, 2021).

Результаты. По данным казахстанского опроса: 61,3% медсестер сообщили о постоянной усталости, 47,8% – о потере интереса к работе, 38,5% – о тревожных и депрессивных симптомах, более половины не имеют доступа к психологической помощи.

Основные причины СЭВ: ночные смены (78%), нехватка кадров (63%), конфликты в команде (42%), отсутствие поддержки от руководства (37%). Этапы СЭВ: эмоциональное истощение, деперсонализация и снижение профессиональной самооценки. Последствия включают рост ошибок, ухудшение командного климата, снижение мотивации и повышение текучести кадров.

Профилактика и коррекция. Организационные меры: сокращение ночных смен, доступ к психологу, обучение стресс-менеджменту, улучшение условий труда. Индивидуальные стратегии: тайм-менеджмент, медитация, дыхательные техники. Психосоциальная поддержка: наставничество, группы взаимопомощи, культура обратной связи.

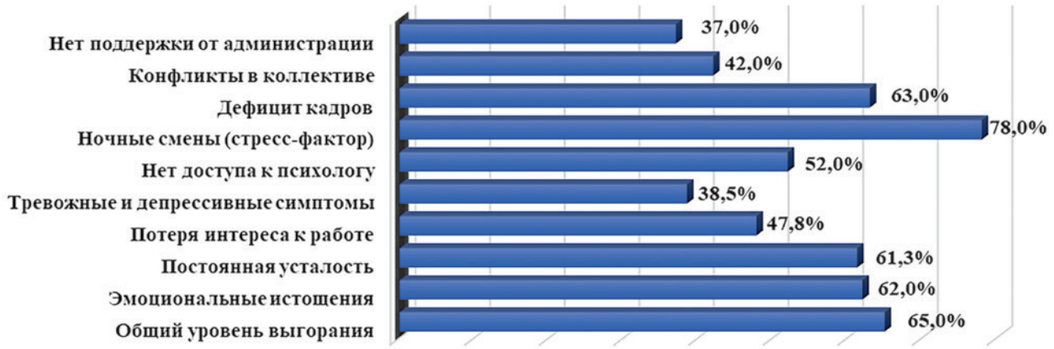


Рисунок 1. Показатели психоэмоционального выгорания медсестер в ОРИТ.

Пример успешной практики: в одном из ОРИТ Алматы в 2024 году была внедрена программа «Антистресс для медсестры»: тренинги по управлению эмоциями, система ротации, психологическая поддержка. Через 6 месяцев уровень выгорания снизился на 23%, удовлетворенность работой выросла на 19%.

Выводы. Синдром психоэмоционального выгорания у медицинских сестер, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии, представляет собой актуальную профессиональную и социальную проблему, обусловленную высокими психоэмоциональными и физическими нагрузками. Продолжительное пребывание в условиях хронического стресса, высокий уровень ответственности за жизнь пациента, ночные смены, дефицит кадров, а также ограниченные ресурсы психологической поддержки формируют неблагоприятный фон для развития эмоционального истощения, деперсонализации и снижения личных профессиональных достижений.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность синдрома выгорания среди медсестер ОРИТ достигает 60-70%, что коррелирует с увеличением числа профессиональных ошибок, снижением качества коммуникации с пациентами и коллегами, а также ухудшением общего климата в коллективе. Кроме того, выгорание ассоциировано с ростом показателей текучести кадров, снижением мотивации к профессиональному развитию и риском формирования тревожно-депрессивных состояний. В современных условиях эффективная профилактика синдрома эмоционального выгорания требует многоуровневого и междисциплинарного подхода, включающего меры как на институциональном, так и на индивидуальном уровне. Системная работа администрации медицинской организации по оптимизации условий труда, обеспечению доступа к психологической помощи, внедрению программ ментального здоровья и корпоративной поддержки способствует снижению уровня психоэмоционального истощения. Немаловажную роль играет повышение осведомленности медицинских работников о механизмах саморегуляции, развитие профессионального менторства и укрепление культуры командного взаимодействия.

Сохранение психоэмоционального благополучия медицинских сестер в отделениях реанимации является важнейшим условием обеспечения устойчивости системы здравоохранения, качества и безопасности медицинской помощи пациентам в критических состояниях. Проведение регулярного мониторинга выгорания, ранняя диагностика и внедрение профилактических программ позволяют существенно снизить риски, связанные с этим феноменом, и укрепить кадровый потенциал отрасли.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, стресс, профилактика, медсестра.

O408 Сестринский контроль мукозита ротоглотки у детей с острыми лейкозами в ранний период после ТГСК с различными режимами кондиционирования

Нина В. Болотина

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Контактные данные: Болотина Нина Викторовна, адрес электронной почты: ninabolotina5@gmail.com

Введение. Мукозит – воспалительное поражение слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате химиотерапевтического лечения или лучевой терапии. Тяжелый мукозит существенно снижает уровень жизни в ранний посттрансплантационный период, а также может являться причиной системной воспалительной реакции. Оценка частоты и распространенности мукозита является важной исследовательской задачей. Это обусловлено существующим разнообразием групп пациентов (вид опухоли, ее локализация, стадия) и методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, комбинированные режимы, алло-ТГСК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 15 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет на момент ТГСК. Диагнозы: ОЛЛ, ОМЛ. Для оценки степени мукозита была использована «Шкала пероральной токсичности ВОЗ». Было выделено три группы пациентов, получивших МАК на основе бусульфана, n=5; тотальное облучение тела (ТОТ, СОД 12 Гр), n=5; режим кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК), n=5; в группе МАК n=5.

Результаты. В группе МАК n=5 мукозит ротоглотки 1 ст. наблюдался у 2 пациентов, мукозит 2-3 ст. – у 3 пациентов, медиана времени начала мукозита – 9 дней (8-10 дней) после алло-ТГСК. В группе ТОТ n=5 мукозит 1 ст. у 2 пациентов, мукозит 2-3 ст. – у 3 пациентов. Медиана начала проявлений мукозита в этой группе – 3 дня (2-7 дней). В группе РИК n=5 мукозит 1 ст. у 1 пациента, мукозит 2-3 ст. – у 4 пациентов, с медианой развития 7 дней (7-9 дней).

Выводы. Развитие мукозита происходит вне зависимости от варианта режима кондиционирования. Однако существуют различные временные периоды начала мукозита ротоглотки: так, в группе с применением ТОТ отмечено значительно более раннее начало течения мукозита. Такие меры, как сестринский контроль, начало ранней профилактики, корректная обработка и уход за полостью рта, могут существенно улучшить течение и распространение мукозита.

Ключевые слова: сестринский контроль мукозитов.

Указатель авторов

А

Абасов РХ 312, 313
Аббасова ОМ 209
Абдиргалиева МН 66, 75, 115
Абдувалиева МА 331
Абдувохидов ИА 255
Абдуллаев ОМ 104, 133, 209
Абдуллаева УВ 104, 133, 209, 337
Абдуллажонова ЗЖ 130
Абдуллина ДА 194-196
Абдурасулова СШ 331, 337
Абдурашидова РР 88
Абдуфаттоева ММ 331
Абрамова ТВ 144, 207, 212, 215, 343, 409
Абороров ШЗ 42, 43, 337
Абугова ЮГ 262, 406
Авербух ОМ 215
Аверина МВ 435
Авсеенко ВД 391
Адашбоев РА 244, 278, 283
Айдемирова МИ 71
Аймалетдинов АМ 417
Аканова ЕМ 444
Акежева КА 399
Акопов АЛ 268
Актанова АА 114
Алексеева АА 432
Алексеева НП 272
Алексеева ЮА 18, 21, 60
Алешина ОА 13, 19, 23, 154, 399
Алиев ТЗ 37, 167, 168, 179-181, 184, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 418
Алиева НР 198
Алиева РА 44
Ализаде ГА 104
Алимова ГА 23
Алкалаева ЕЗ 432
Аллаева КБ 331
Алланазорова БР 331
Амвросьева ТВ 280
Андриянычева НВ 307
Андросов А 31
Анисимова ИВ 27, 364
Антонова ТВ 281
Анчукова ЛВ 60
Арабули КВ 380
Аракаев ОР 29, 38
Аракелян СК 240
Арапиди ГП 319
Арзамазова ВИ 322, 330
Аринович АС 280
Аристова ТА 323, 324
Асилов СС 126, 131, 210, 212, 244, 278, 283
Асланян КС 51, 92-96
Ассесорова ЮЮ 337
Афанасов АО 215
Афанасьева КС 237
Ахмадхужаев ММ 97, 255
Ахмедова ЭИ 191
Ахметова АР 25, 33, 34
Ахметова ДР 318
Ачилова АУ 131 244
Аюбова БИ 7, 11, 14, 17, 20, 277, 291, 330
Аюпова АИ 436
Аяз УР 75

Б

Бабаева ТВ 51
Бабаева ФЭ 83
Бабенко ЕВ 20, 146, 314, 325, 330

Багненко СФ 225
Багова МО. 88
Бадаев РШ 276
Бадмажапова ДС 70
Байков ВВ 49, 51, 58, 60, 80, 82, 293,
Байрамгулов РР 45, 194-196
Балаева АБ 49, 66
Балашов ДН. 198, 213, 235, 240, 396
Балашова ЗТ 104, 133, 209
Бандовкина ВА 92, 94-96, 103
Банникова АЕ. 53, 67, 72, 121, 123, 367
Барабанщикова МВ 150, 232, 263
Баракова ДА 399
Баранов МВ 388
Баранов СС 270, 272, 277, 291
Баранова АД 442
Баранова ИБ 270, 272, 291, 293
Барановский ДС 401
Бардина МВ 423
Бархатов ИМ 7, 14, 20, 136, 146, 322, 325, 330, 379,
Барях ЕА 41, 64, 78, 357
Батаев АС 204
Батманова НА 37, 167, 168, 214, 252, 418
Баторов ЕВ 323, 324
Баторова ДС. 323, 324
Баходиров ББ 42
Бахтина АС 60
Бахтина ВИ 60, 163
Бачурин СС 432
Бейнарович АВ 48, 55, 80, 234
Белдовская НЮ. 293
Белеевский АА 386, 389, 391
Бельгесова ВП 163
Бельчиков ВЕ 350, 394
Бергер ИВ 42, 159
Бережная ОА 231
Березина ОВ 87
Бессмертный ДК 22, 321
Бигильдеев АЕ 335
Бигильдеев ЕА 335
Бидерман БВ . . . 23, 62, 70, 81, 84, 107, 152, 208, 333, 403, 404
Битюкова ОЮ. 388
Блинов ДС. 204
Бобоев КТ 128
Боброва АА 25, 34
Боброва НМ. 386, 389, 391
Богатырев ВС 53, 66, 67, 72, 109, 111, 121, 123, 367
Богданов АВ. 147, 155
Богданова ОИ. 180, 182-184, 193
Боголюбова АВ 399, 403, 404
Богураев ЕА 25, 34
Бодрова НН 348, 349
Бойченко СС 428
Болотина НВ 448
Большаков ВА 333
Большаков ИВ 68, 81
Бондаренко СН. . . . 4, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 31, 232, 257, 260, 267, 269, 270, 314, 330
Борзенкова ЕС 48, 50, 82
Борисенко КЭ. 176, 199
Борисова ЮВ 250, 341
Боровских СВ. 172, 201
Ботиралиева ГК 331
Бронин ГО. 181, 197, 248, 296
Бронина НВ 197, 296
Брускин СА 425
Бубнова ЛН 119, 346
Буг ДС 136, 238, 322
Будаева ИГ 18, 21
Булыгина ЕС 335
Бурлака НА. . . 37, 45, 167, 168, 179, 186, 190, 214, 252, 265, 418
Бурцев ЕА 197, 200, 248, 296
Буря АЕ 200
Быкова . . . . ТА 28, 137, 141, 173, 174, 176, 177, 199, 205, 237, 257, 265, 270, 277, 281, 285, 288, 292

В

Вабищевич РИ 18, 21
Вавилова ЮД 414
Ваганов АА 191
Валиев ТТ 37, 51, 167, 168, 214, 252, 418
Ванеева ЕВ. 74
Варфоломеева СР . . . 37, 45, 167, 168, 179, 180, 181, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 418
Васильева АА 13
Васильева АН. 19
Васильева АП. 198
Васильева ВА 24, 142, 243, 250, 289, 316, 327, 341
Васильева ЕП 372
Васильева ИВ 163
Васильева СГ 427
Васильева ЮВ. 361
Васютина МЛ 378
Вахонина ЛВ 29, 38, 172, 181, 187, 201
Ведмедская ВА 262, 350, 394, 396
Величко СВ 89
Велько НВ 397
Вержбицкая ТЮ 29, 38, 172
Виноградов АВ 27, 364
Виноградова ОЮ. 145, 151
Виноградова ЮН. 60
Витрищак АА 366, 372, 373, 443
Владовская МД 246, 263, 272, 278, 290
Власенко РЯ 419
Власова АА 29, 38, 172, 201
Власова ЕВ. 201
Власова ЮЮ . . 5, 9, 11, 17, 48, 55, 58, 108, 135, 137, 140, 141, 146, 205, 232, 234, 239, 267, 270, 272, 277, 285, 314, 442
Волков ДВ 396
Волков НП. 48, 140, 234, 239
Волкова АГ 257, 285, 288, 299, 300, 303, 304
Волкова АР 226, 229, 230
Волкова ВФ 45, 194-196
Володина ОВ 422, 427
Волошин СВ. 31, 60
Волченков СА. 47, 60
Волчков ЕВ 33
Волынец МО 385
Вольхина ДМ 301
Воробьев КА 329
Воробьев ПО 432
Воробьева АВ. 70
Воробьева ЛА. 306-308
Воронова АД 411, 412
Вшивкова ОС. 301
Выборных ДЭ. 289
Вялых ЛВ 358

Г

Габеева НГ. 70, 403, 404
Гавриленко АА 341
Гавриленко АН 60, 80, 82
Гаврилина ОА. 374
Гавровская СВ 348, 349
Гаджиев РР 307
Гайнуллина ДР 295, 302
Гайратов БА 128, 255, 256
Галанскова АГ. 188
Галимов АН 51, 183, 193
Галкин ИИ. 423
Галстян ГМ 70, 251, 399, 403, 404
Гальцева ИВ 4, 13, 23, 24, 106, 207, 315
Галюткина ЕА. 307
Гамидова ЛВ. 133
Ганич ЕГ 224, 225
Гапоненко ИН. 139, 378-380
Гапонова ТВ 341, 342, 361, 374
Гараева МВ 308
Гарбуз ДГ 432
Гарифуллина АГ 158
Гасанова ЭА 438
Герасимович ОВ 103, 275, 282
Герт ТН. 138, 143, 326, 362
Гилязитдинова ЕА 157, 161, 163
Гиндина ТЛ 7, 14, 20, 136, 137, 146, 149, 155
Гиршова ЛЛ 18, 21, 31,
Гительзон ЕС 81, 88
Гладких НВ 298
Гладышева МА 84
Глаз ЕВ 345, 354, 359, 369
Глазанова ТВ 119, 346
Глазунова ВВ 25, 34
Глонина НН 60
Глушкова СЮ 350, 394
Гоголева ТА 441
Голованова ИС 355

Голощапов ОВ 174, 238, 249, 265, 270, 272, 277, 278
Голощапова МО 174
Голубева АВ 310
Голубовская ИК 203, 205, 236
Горбунова ИА 416
Горбунова ТВ 37, 179, 186
Горенкова ЛГ 65, 85, 154, 251, 374
Городнова МА 20, 177
Горохова КС 123
Гранаткин МА 25, 33, 34
Грекина МИ 120
Григоренко ВА 370
Григорьева ИВ 301
Григорьева МВ 49
Гришина ГВ 355
Гришина ЕЮ 78, 100, 116, 276
Грищенко ТВ 180, 183, 184, 193
Губайдуллина АГ 430
Гудожникова ЯВ 48
Гургенидзе НН 193
Гуржиханова МХ 313
Гусак АА 60, 80, 262, 268, 293
Гусев КА 426
Гутовская ЕИ 213

Д

Давлетшин АИ 432
Давтян АА 60
Давыдкин ИЛ 145, 421
Давыдовский ЮГ 386, 391
Даирова НБ 91
Далидовская АВ 103, 275
Данишян КИ 148, 287, 289
Двирныk ВН 13, 84, 157, 327
Девятовская ЮВ 440, 443
Дедяев ВА 85, 251, 374
Деев РВ 434
Дейкун ВА 375
Демидова ЕС 343
Демидова НА 432
Демченко АГ 422
Демченкова МВ 49, 51, 58
Денисов НА 25, 34
Денисова ВВ 52, 114, 323, 324
Денисова ЕВ 333
Дербышев ГС 299
Джавадов ДА 92-96, 103
Дженкова МА 427
Джулакян УЛ 84
Дзидзария ВО 336
Дзюба ЕВ 162, 247, 280, 368, 369
Дзюра ЕЮ 253
Димитриади СН 92-96
Дмитриева ВВ 51, 92-96, 103
Дмитриева ЕА 62
Довыденко МВ 250
Додина МВ 435
Докучаева АИ 427
Докшина ИА 35
Долгушина ЕН 174
Дормешкин ДО 381, 383, 384, 386, 391, 397
Доронин ВА 25, 33, 34
Дорошенко ТМ 381, 384, 386, 389, 391
Дризе НИ 319
Дробинина АП 39, 215, 333
Дрожко-Метельская ЕВ 400, 402
Дроков МЮ 30, 43, 65, 70, 85, 88, 207, 210, 212, 215, 232, 243, 244, 250, 251, 278, 327, 374, 409
Дрокова ДГ 327
Другова МД 338
Дубинкин ИВ 343
Дубняк ДС 250
Дубов ВС 407, 408
Дубов СК 408
Дубова ОЕ 316
Дубовик СА 381
Дубовой ДА 60
Дудорова АА 204, 382, 296
Дунайкина МА 16, 393
Дьяконов ДА 74, 329
Дьяконова ЮЮ 16
Дьяченко ВН 358

Е

Евдокимов АВ 325, 379
Евдокимова МА 302
Егоров АД 428
Егорова АА 437
Егорова АС 163
Егорова ТВ 423, 427
Елусова АМ 60
Епифановская ОС 182, 314, 325
Еримбетова ИО 169
Ермакова ВС 37, 167, 168, 190, 214, 252, 365, 418
Ермакович АВ 282
Ермолина ВВ 340
Ерофеева АМВ 383
Ерошенков ДЮ 85, 374
Ершов АА 13, 23, 84, 144
Есина ЛВ 289
Ефизова ЕВ 299
Ефименко МВ 204, 274
Ефимова ЕР 89
Әлтай АА 79

Ж

Желнова ЕИ 78, 100, 116, 276, 357
Жерко ЛВ 301
Жерносеченко АА 417
Жернякова АА 119
Жогов ВВ 365
Жоголев ДК 5, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 232, 234, 314
Жукова НО 18, 21
Жукова ЮН 29
Журавлева ЮА 50, 55

З

Забелин НИ 335
Завидный ТЮ 406
Заграничнов ВД 257, 265, 268
Закирова ЕЮ 417
Залялов ЮР 108, 118, 218, 221-226, 228-230
Заманова НН 101, 164
Захаров ЕЕ 28, 174
Захарько ЕИ 327
Зверева ЕЛ 241
Звонков ЕЕ 68, 70, 71, 88, 403, 404, 410
Звягинцева АА 239
Згуральская ЕН 102
Зеленин КА 436
Зелинский АА 322
Зенкова МА 334
Зеркаленкова ЕА 312
Зиганшина СЕ 140, 234, 239
Зинина ЕЕ 60
Зинкина-Орихан АВ 421
Зинчук АА 100, 176
Зозуля НИ 421
Зокирова МБ 40, 244
Золотайкина НМ 59
Золотаренко АД 425
Зоренко ВЮ 421
Зорина НА 35, 271, 298, 351
Зотина ЕН 41, 64, 100, 116, 276
Зубарев АЕ 30
Зубарева АА 270, 293
Зубаровская ЛС 28, 51, 137, 173, 174, 176, 177, 180, 181, 183, 184, 188, 193, 199, 205, 237, 239, 257, 265, 268, 270, 272, 277, 281, 285, 288, 291, 292, 325, 330
Зубенко АЕ 375
Зубкова ЕВ 60
Зубцова ОА 375
Зюзин МВ 380
Зюзина СА 121
Зюзьгин ИС 47, 49, 58, 60

И

Иванов АС 278, 426
Иванов ВВ 421
Иванов РА 388, 435
Иванова ДД 41, 64
Иванова ЕА 183
Иванова КА 138
Иванова НЕ 5, 20, 340
Иванова НМ 183

Иванова НО 399
Ивлева ЕЛ 25, 34
Игнатьев СВ 254
Игонина МА 350
Игуменщев АА 38, 172
Иевлева АА 403, 404
Илларионова ОИ 335, 365
Ильина ВА 304
Ильинская СМ 394
Ильясова КР 312
Илюшина МА 171, 189, 274
Ионова ТИ 216, 219, 367
Ирсалиева МА 169
Иругова ЭЗ 110
Исаев АА 434
Исаева НВ 329, 351, 356
Исайкина ЯИ 417
Исинова ГА 13, 23, 409
Искров ИА 103, 275, 282
Исламов МС 42, 43, 159, 210, 212, 244
Исмаилова СА 198
Исхаков ЭД 42

К

Кадричева ТГ 191
Казакова АН 312
Казанцев АП 179, 181, 186, 190
Казанцев ИВ 51, 179-184, 188, 193, 265, 272
Казаченок АС 235, 262, 274, 350, 394, 396, 399
Казикова ДЕ 361
Казьмина ИН 274
Калинина СЛ 35
Калмыкова ОС 343
Калыкова СЕ 75
Камбарова ЖА 169
Камбарян НА 239
Канивец ИВ 22, 321
Канунников ММ 237
Капланов КД 25, 31, 33, 34
Каплина АА 163
Капорская ТС 31, 41, 120
Капранов НМ 13
Карабеков АБ 75, 91, 115, 125
Карабельский АВ 435
Караваева ОС 243, 341
Каракулов АО 375
Карась ОВ 397, 398
Каргабаева АБ 257, 268
Кардовская СА 100, 276
Каримова ЕА 78, 100, 116, 276
Карпов ДС 432
Карсунцева ЕК 411, 412
Карташова МА 200
Карягина ИВ 326
Касьянов АД 355
Катин НА 381, 384, 397
Каххарова НХ 130, 131
Качюлене ЕС 293
Кашлакова АИ 22, 321
Каюмов АА 40, 43, 126, 131, 159, 210, 212, 244, 278, 283,
Каюмова БР 430
Кемайкин ВМ 58, 75, 91, 115, 125,
Керезь МА 383, 398
Керимов АА 44, 164, 198
Керимов ПА 179, 188
Керимова ГР 133
Ким ЕВ 349
Киргизов КИ 37, 45, 51, 167, 168, 179-181, 181, 184, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 418, 419
Кириенко АН 76, 138, 143, 326, 362,
Киселев АВ 437
Киселев ИВ 120
Киселева НВ 41, 120
Киселевский МВ 419
Кислова МИ 33, 62
Китаева КВ 434
Китаева ЮС 27, 232, 336, 364
Клабуков ИД 401
Клевакин ДЭ 29, 38, 172, 201
Клеина ЕВ 76
Климентова МА 16, 175, 393, 396
Климова ОУ 203
Климова РР 432
Климова СВ 304
Клыч АВ 384
Клясова ГА 287, 289
Князева ЕА 163
Кобзев ЮН 33, 62, 129
Коваленко АЮ 310, 349
Коваленко ВА 92, 93, 103
Коваленко ЕИ 414
Коваленко СГ 166, 192
Ковригина АМ 70, 81, 88, 157, 404
Ковтун ОП 297
Ковшик НМ 345, 354, 359
Ковязин АК 60
Кодирова ИТ 43
Кожокарь ПВ 28, 127, 173, 176, 177, 199, 237, 270, 272, 277, 281, 299, 325
Козель ЮЮ 51, 92-96, 103,
Козлов АВ 51, 58, 183, 193,
Козлов ОН 427
Козловская СН 47, 171, 198, 235,
Козюк ОВ 51
Колеснев АВ 75, 115
Колесникова МА 60, 87, 132, 334
Колесникова ОО 75, 115, 125
Колобова АА 304
Комарова ЯВ 203, 205
Комарцева ЕЮ 163
Комиссаров АВ 25, 34
Кондакова ЕВ 48, 50, 55, 58, 60, 80, 82
Кондратьев ВИ 100, 276
Кондратьева ЕВ 145, 422, 427
Конова ЗВ 24
Конопля НЕ 47, 384, 386, 389, 403
Константинова ВВ 200
Константинова ТС 4, 27, 232, 336, 364
Коптева ОС 139, 380
Корнеева МА 383
Коробенков ЕА 373
Коробкин АВ 376, 421
Коробкин ЕА 376
Королева ДА 70, 403, 404, 410
Королева ЕВ 163
Королева ЕЕ 28, 299
Королева ОМ 24, 250, 289
Коростелев СА 22
Коротаева АВ 378, 380, 431
Корчевец ЕА 426
Корякина ОВ 297, 305
Косарев ОВ 263
Костарева ИО 37, 167, 168, 179-181, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 418
Костенко ДЕ 29, 38, 172, 201
Костырина СА 245
Костюшев ДС 423
Котова ЕС 13, 19, 23, 39, 399
Кохно АВ 24, 141, 142, 208
Коцелябина ПВ 47, 49,50, 66,
Коцур ЮМ 426
Кочергин-Никитский КС 427
Кочетова СА 193
Кочнева ОЛ 64
Кравцова АА 88
Кравцова ИВ 89
Кравчук ТС 64
Крайзман АА 127
Краличкин ПВ 147, 155
Кривицкая МВ 134, 234
Кробинец ИИ 348, 349, 353
Крылова ТА 370
Крылова ЯВ 55, 80, 82
Крысюк ОБ 119
Крюкова НО 99
Кувшинов АЮ 60, 76
Куга ПС 291, 299
Кудяшева ОВ 48, 108, 118
Кузема ЕС 120
Кузнецов ЮН 49, 203, 205
Кузьмина ЕА 141, 152
Кузьмина ЛА 4, 13, 24, 65, 70, 142, 144, 148, 154, 232, 243, 250, 289, 316, 319, 327, 341, 399, 409
Кузьминова ЕП 342, 361
Кузьмич ЕВ 119, 346

cttjournal.com

Кулагин АД 5, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 28, 47-51, 55, 58, 60, 80, 82, 108, 118, 137, 140, 146, 155, 173, 176, 177, 199, 203, 205, 218, 221-226, 229, 230, 232, 234, 236, 246, 257, 260, 261, 265, 268-270, 272, 277, 285, 291, 293, 314, 315, 322, 330, 340, 366, 378-380, 431, 445
Кулагин ЕА 288
Кулагина ИИ 239
Кулаковская ЕА 394
Кулемина ОВ 18, 21, 135
Куликов АН 218, 224
Куликов СМ 13, 19, 22, 24, 163, 287, 321
Кульчановская ДС 390, 426
Курилин ВВ 385
Курманов БМ 200
Курникова ЕЕ 262, 274
Куршакова ЕВ 427
Кустанович МА 120
Кустова ДВ 76, 138, 143, 326, 362
Кучер МА 366, 442, 443, 445
Кучерявенко МН 270
Кучияш ОЮ 236
Кущ АА 432

Л

Лаберко АЛ 174, 199, 205,
Лавришинец КА 327
Лавров АВ 422, 427
Лавшук АМ 41, 120
Лагарькова МА 319
Лагунова МВ 35, 298, 351
Лагунова ОР 35, 60
Лазарев АА 265
Лазарева ОВ 370, 374
Лапин ВА 4
Лапин СВ 232, 293
Ласточкина ДВ 355
Латипова НР 42, 43
Латыпова СГ 89
Латышев ВД 215, 251
Лаушкина ВО 315, 379, 431
Лебедев ВВ 51
Лебедева ЛЛ 197
Лебедева СС 89
Левин ПА 274
Левковский НВ 173, 239
Левченко ОА 427
Лезина ЕВ 372
Леонов ЕА 342, 361
Лепик ЕЕ 48, 58
Лепик КВ . . . 47-50, 55, 58, 60, 66, 139, 315, 378-380, 390, 431
Леппянен ИВ 138, 143, 326, 362
Лесечко ИВ 375
Ликольд ЕВ 62
Линькова ЮН 421
Липатова АВ 83, 432
Липс АК 297, 305
Литвин ЕА 204
Лобань АП 129
Логинов ВА 427
Лодоева ОБ 350, 394
Лозован ЮВ . . . 167, 168, 179, 186, 190, 214, 252, 365, 418
Ломаиа ЕГ 18, 21, 135, 141, 151
Лопатина ЕИ 118, 218, 221, 222, 225, 226, 228-230
Лопатникова ЮА 385
Луговская СА 62
Лужнова НН 41, 120
Лукина ЕА 157
Лукина ОВ 293
Лукьянова ИА 4, 13, 22, 39, 321, 333, 409
Лукьянович А 31
Луцкий АА 421
Луцкович ДВ 383, 398, 400, 402
Луцкович ЕС 383
Лучкин АВ 30, 144, 207, 212, 215
Лучкина ВК 13, 39, 154, 374
Лысенко АО 79, 86, 116
Лыскова ВА 41
Любченко МА 376
Лядова ИВ 335
Лянгузов АВ 254

М

Магдыч О 31
Магомедова АУ 88
Мазунин ИО 433
Мазуров ВИ 223
Маймистов ДН 426
Макаров СВ 231
Маковский АА 191
Маланьева АГ 417
Малахо СГ 33
Малахова ЕА 382, 393, 394, 396
Малахова ЖЛ 99
Малова МД 37, 167, 169, 179, 180, 186, 188, 190, 252, 365, 418
Малолеткина ЕС 370
Мальцева ЛЮ 59
Мальцева ЮС 129
Малюшкина ЕС 120
Маляревская МВ 293
Мамадиев ШБ 255, 278
Мамедов ФМ 133, 209
Мамедова АА 53, 67, 72, 109, 121, 123, 367
Мамонов ВЕ 289
Мамонова НС 344
Мамыр ГБ 75
Мангасарова ЯК 57, 71, 88
Мансурова СХ 331
Маньковская СВ 383
Марголин ОВ 88
Марданов АК 43
Маретина МА 437
Маркелов ВВ 47, 50, 55, 60, 293, 378-380
Марковцева МВ 102
Мартынкевич ИС 76, 138, 143, 326, 362
Мартынова ЮП 89
Марченко ЯМ 375
Марьина СА 327
Масленникова АКЮ 413, 415
Масликова УВ 250, 341
Масчан АА 171, 235, 393
Масчан МА . . . 16, 171, 175, 197, 235, 240, 248, 262, 274, 312, 313, 350, 382, 393, 394, 396, 399, 406
Матвеев ЕВ 312
Матинян НВ 179
Маткаримова ДС 169
Махамадалиева ГЗ 126, 131, 210, 244, 278, 283
Махонин ВБ 45, 194, 195, 196
Махонина АИ 45
Махфузуллах А 338
Мачнева ЕБ . . . 37, 167, 168. 179-181, 186, 188, 190, 202, 214, 252, 365, 418
Мелехов СП 132
Мелешко АН 381, 383, 384, 397, 398, 400, 402
Меликян АЛ 157, 161, 163
Мелькова АК 394
Мельник АВ 358
Мельникова ТВ 87
Мельникович АВ 369, 400
Мельниченко ВЯ 53, 67, 72, 109, 121, 123, 216, 220, 367
Менделеева ЛП 106, 107, 110, 123, 127
Мерзлякова СС 340
Меркулова ЕВ 313
Миланович НФ 162, 247, 280, 368, 369
Милейко МВ 303
Минаева НВ 35, 60, 271, 298, 351, 356
Мингалимов МА 41, 64
Минская ЕС 435
Миронов РВ 335
Мисюрина ЕН 41, 64, 78, 100, 116, 276, 357
Митина СВ 299
Митраков КВ 37
Митрофанов ВА 51
Михайлов ЕС 25, 34
Михайлова ИА 108, 291
Михайлова НБ 47, 48-51, 55, 58, 60, 80, 82
Михайлова ПВ 375
Михалев МА 163
Мишарина НП 120
Мишкова ОА 207, 212, 215
Мишра РП 268
Моздон МА 65, 85, 374
Моисеев ИС 5, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 48, 49, 51, 58, 108, 118, 136, 139, 140, 146, 182, 232, 234, 337, 239, 246, 249, 260, 261, 263, 269, 292, 300, 314, 322
Молостова ОО 235, 262, 393, 394, 396
Монин ИС 59
Морозова ГА 197

Морозова ЕВ 9, 134-137, 139, 140, 141, 146, 155, 203, 232, 314
Морозова МЛ 356
Морозова ОМ 162, 247, 280, 368, 369
Москвина ЕЮ 297
Моторин ДВ 326, 362
Мотыко ЕВ 76, 138, 148, 326, 362
Мочкин НЕ 53, 66, 67, 72, 109, 121, 123, 367
Мошнина СМ 60
Музалевский ЯО 171, 262, 274, 350, 393, 394, 396, 399
Муравьев ГС 428
Мурзабекова МА 375
Мусаева ЭЯ 240, 350, 394
Муслимов АР 378, 390, 426
Мустафазаде ШЗ 104, 133, 209
Муфтахова ГМ 179
Мухаммадиев СБ . . . 126, 128, 210, 244, 269, 278, 283, 337
Мухина НВ 293
Мухторжонова МБ 130
Мякова НВ 393, 406
Мясников АА 60

Н

Навруз ХА 76
Нагиева СЭ 427
Назаров АВ 29
Назаров КВ 385
Назарова ЕЛ 271, 356
Натрусова МВ 181, 248, 296
Наумов ПВ 278
Наумова ЕВ 62
Немсцверидзе НН 76
Непомнящих ДИ 120
Неруш МО 390, 426
Нечай ОВ 162, 247, 280, 356, 368, 369
Нечунаева ИН 87
Нигматова МС 42
Никитин ЕА 25, 32, 34, 62
Никитина МА 443
Никитина ТП 216, 219, 367
Никифорова ЕВ 182, 322
Никифорова КА 13
Николаев ИС 216, 219
Николаев ИЮ 257, 268, 270, 285
Николаев РВ 274
Николаева АС 281
Никулина ЕЕ 81, 107, 316
Новикова МА 417
Новичкова ГА 171, 235, 312, 393
Новопашина НН 120
Новоселов КП 163
Нольд НВ 299, 303
Норкин РР 338
Нохрина ЕС 29

О

Оберемченко КС 89
Обидова ММ 363
Обухова ТН 13, 23, 62, 70,81, 84, 107, 142, 403, 404
Оводок АЕ 369
Овсепян АК 372
Овсянникова ЕГ 18, 21, 135
Овсянникова ЛС 24, 142, 341
Окушко А 31
Олейник ЮА 25, 33, 34
Олимжонов КА 40, 97, 126, 131,210,244, 283
Ольхова ЛВ 202
Ольшанская ЮВ 312
Омарова ФА 250, 341
Омонов АА 337, 347, 363
Оразханов ДО 43, 126
Орлова ЕФ 59
Орловская АД 218, 226, 229, 230
Оруджева ЛА 104
Осипов ЮС 60
Осипова АА . . . 28, 137, 173, 174, 176, 177, 199, 205, 265, 270, 272, 281, 288, 292, 325
Осипова ДС 382, 396
Осипова ЕЮ 204, 274
Охотникова СА 372

УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

П

Павлик АВ 300
Павлова ИЕ 119, 340, 346
Павлова ПА 435
Павлюченко ЕС 60
Падерина АС 24
Паина ОВ . . 28, 137, 173, 174, 176, 177, 199, 237, 265, 281
Пак ЕЕ 95
Паламарчук АИ 414
Панферов ЕВ 435
Панченко АК 367
Панчук ИО 427
Парамонов ИВ 351
Паровичникова ЕН . . 4, 13, 19, 22-24, 30, 39, 65, 70, 142, 144, 163, 207, 212, 215, 232, 243, 250, 287, 319, 312, 327, 341, 442, 370, 374, 399, 409, 410
Пастухов НК 7, 9, 11, 14, 17, 20
Патеев ИИ 388
Патракова ЕВ 60
Пашкина ЕА 114
Певцов ДЭ 292
Передельская АД 144
Перик-Заводская ОЮ 385
Перик-Заводский РЮ 385
Пермикин ЖВ 29, 172
Перминова ЛА 99
Перминова МЕ 16, 175, 235
Персиянова НВ 89
Першин ДЕ 240, 262, 350, 393, 394, 396, 399
Пестрикова АО 329
Петинати НА 319
Петриченко АВ 183
Петров АВ 18, 21
Петрова ГД 59
Петрова ЛМ 41, 120
Петрова НА 141, 327
Петухова АГ 53, 123
Пикулин ГВ 25, 33, 34
Пилявин ЛЯ 120
Пинегина ОН 257
Пирогова ОВ 108, 118
Пискунова ИС 84
Пичугина АА 24
Платонова ЕЮ 139
Плисецкая ВЮ 306, 308
Плотникова ЮА 440
Побегалова ОЕ 281
Побегуц ОВ 319
Побединская ЕВ 353, 360
Погорова МБ 267
Погосян КТ 162
Подъячева ЕЮ 390
Позднякова ВВ 340
Покровская ОС 24, 148, 289, 319
Поликарпова АВ 427
Полищук ПА 315
Полушин АЮ 218, 221-226, 228-230, 246, 290
Полушкина ЕС 161
Поляков ВГ 179
Поляков ДА 276
Поляков ДС 64, 100
Пономарев АИ 29
Пономарев АС 338
Пономарева АС 22, 321
Попов АМ 393, 396
Попова АВ 107
Попова МО 58, 60, 234, 257, 260, 261, 261, 265, 267-270, 272, 277, 285, 378-380, 431
Попова НН 327
Попова СВ 329
Поповян ОП 103
Попонина ЕА 329
Порошенко ОЕ 183, 193
Портянко АС 386, 389, 391
Порфирьева НМ 219, 367
Потапенко ВГ 60,
Потапенко ИИ 322
Потапова ЕИ 183
Потапчук АА 304
Потемкина ТИ 37, 167, 168, 179, 180, 186, 190, 214, 252, 365, 418
Почтарь МЕ 62
Праскурничий ЕА 336
Пролесковская ИВ 398

Протопопова ЮВ 53 123
Прохорчук ЕБ. 431
Процветкина АВ 240
Птушкин ВВ 25, 33, 34, 62, 421
Пустогаров НА 432
Пустошилов ДВ. 313
Путинцева АГ. 300
Путинцева АЮ 163
Пшонкин АВ 147, 155, 213
Пятиизбянцев ТА 431

Р

Рабик ЮД 288
Радыгина СА 198
Ражабова ЗА 337
Разумный АВ 362
Райкина ЕВ 313
Раловец КН 122
Раннев ЕС 370
Рахманова ЖЗ 28, 173, 176, 177, 237, 281, 299, 325
Ребриков АН 41, 120
Реймер МВ 166
Решетников ВВ 388
Решетов ИВ 412
Ризаева ФА 169
Ризванов АА 338, 430, 434, 436
Римашевская ЕВ 25, 34
Рисинская НВ. 22, 85, 107, 316, 321
Рогачева ЮА 257, 260, 261, 263, 267- 270, 277, 285
Рогова АС 416
Родина АД. 179, 186
Родионов ГГ. 232
Роднева ЮА 257, 270, 277, 293
Романова ЕВ 120
Романцова ОМ 37
Росин ВА. 74
Россиев ВА (умер) 231
Рохоев МА. 183
Рубанская МВ. 37, 179, 180, 184, 186, 188, 190
Рудакова ТА. 134, 232
Рукавицын АА 53, 67, 72, 109, 121, 123, 216
Рукавишникова ЕЕ. 343
Руссиянов АВ 350, 394
Рустамов ШШ. 331, 337
Рустамова НС. 169
Рыбачук ВА 401
Рыбкина ЕБ 327, 335
Рыболовлева ТН 356
Рюмин СС 149
Рябчикова ВВ 60

С

Сабиров КР 148, 289
Савосина НА 64
Савченко ИМ 427
Саганова ЕС. 218, 223, 225
Сагоян ГБ 179, 180, 184, 186, 190
Садовская АВ. 319
Садовских МО 229
Саенко ЛФ. 373
Сайдаманова СС 164, 210, 244, 278
Сакович ИС 417
Салех А 385
Салогуб ГН 60
Салтыкова НГ 445
Самад-заде ИФ 133
Самарина СВ 74
Самойлова АА 53, 67, 72, 109,121,123,367
Самойлова ОС 60
Самородова ИА 4, 60
Самыкина ЕА 350, 394
Санникова ЕО 370
Санникова МА 33
Саржевский ВО 350, 394
Сарина СТ. 75
Саркисян АА 25, 34
Сарпова МВ. 74, 329
Сафарова ПС 198
Сафонова ЕВ 191
Сафонцева АД 89
Сафронов АА 297, 305
Светкина ЕВ 232
Свешникова ЮВ 27, 364
Северин ИН. 386, 389, 391
Северина НА 81, 316
Северинов КВ. 313
Селиванов МИ 79, 86
Семенова АА 47, 58
Семенова ЕВ 28, 137, 176,177, 199, 281
Семенова ЮК. 307
Семчишина ТМ 439
Сендерова ОМ 163
Сенников СВ 385
Сенькова АВ 334
Сергеев ВС 378, 379, 380, 431
Сергеева РР 416
Сергеенко КА 37, 167, 168, 179-181, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 418
Сергунина ОЮ 254
Сердюк ОД 89
Сердюк ЯВ. 399
Серебрянская АВ 407, 408
Середа ЮВ. 397
Серпенинова ПА 324
Сидоркевич СВ 76, 326, 349
Сидорова ЮВ 68, 81, 316, 333
Сизикова СА 323, 324
Силков АН 385
Симавонян ЗК 60
Синицына ЮВ 305
Синкевич АА 60
Синяев АА 234, 257, 260, 261, 267, 269
Сиордия НТ. 18, 21,151
Ситдикова СМ 419
Скачков ИП 114
Скворцова ЮВ 179, 198, 235, 240
Скиба ЯБ 60, 221, 222, 226, 246, 290
Скоробогатова ЕВ 181, 202
Скоромец АА 225
Скрипкина АС 152
Скробо Саблик А 31
Слесарчук ОА. 137, 174, 199, 205, 265, 270, 272, 277
Слинин АС 179, 180
Сметанина НС 147, 155, 204
Смирнихина СА 422, 427
Смирнов ДВ. 394
Смирнов ЕА. 194-196
Смирнов ИП 319
Смирнова АГ 5, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 48, 80, 108, 270, 272, 285, 291, 292, 314
Смирнова ДС 37, 67, 168, 179, 180, 186, 188, 190, 214, 252, 365, 318
Смирнова ЕГ 53, 55, 67, 72, 109, 121, 123
Смирнова ОА. 355
Смольянинова АК 86
Смыкова ОГ. 50,55
Соболева ЕВ. 329
Соболева ОА 148, 289
Содиков НМ 338
Созонова ТА 332, 350, 394
Соколов АН. 13
Соколова ЕК 60
Соколова МА 161, 208
Солдатенков ВЕ 362
Солдаткина ОИ. 312
Солнцева АВ 398
Соловьев МВ 106, 107, 110, 127
Соловьева ВВ 338, 430, 434, 436
Соловьева МВ 106, 107, 110, 127
Соломкина НЮ. 306, 308
Сосновцева АО. 432
Спиридонова АА. 257, 265, 270, 272, 277, 278, 285, 293
Спирин АВ 25, 24
Спичак ИИ 166, 181, 192
Стаканова КВ. 360
Старжецкая МВ 93
Старостина ИГ 434
Старченко СЭ. 22, 161, 321
Стельмах ЛВ 48, 58, 60, 80, 82, 108, 293
Степанова ОВ. 152, 396, 411, 412
Степанян НГ 37, 167, 168, 179, 180, 181, 186, 188, 190, 251, 365, 418, 419
Степочкин ИС 60, 163
Столбенко ГН. 443, 445
Столбова НА 444

Стрельцова МА. 414
Стронгин ЮС. 162, 247, 280, 368, 369
Суборцева ИН 157, 161, 163
Суворова АА 60
Сударикова АБ. 13, 22, 23, 62, 68, 70, 81, 107, 152, 157, 208, 316, 321, 333, 403, 404
Сукалинская ЕВ 47
Сулейманова АМ. 179, 180, 184, 186, 188, 190
Суримова ВА 22
Суртаева ДИ 60
Сысоева АФ 59
Сычева ТМ 163

Т

Таирова СА 84
Такиуллина ОВ 194
Талако ТМ 162, 247, 280, 359, 368, 369
Талько АВ 408
Тараканова ЮА 286, 442, 445
Тарасова АД 29
Тасхынгали НК 75, 115, 125
Татарникова СА 70
Таштемиров ФТ 43
Твердышева ЕА 274
Теляшов МА 399
Теплых ЕВ 166
Терехова ЕО 85, 374
Терешенкова ПА 60
Тиганова ОА 183
Тимин АС 318, 416
Тимофеева МА 306
Тимофеенко НС 241
Тихомирова ПА 257, 368, 385
Тихонова ЕИ 25,34,
Тихонова МА 324
Тищенко ЮА 318, 416
Тлевцежева АА 25, 34
Тоиров АБ 128, 210, 278
Толкунова ПС. 180, 181, 183
Толмачева АО. 161
Толстых ТН 44, 66
Топоркова ДИ. 166
Торопова ЯГ. 378, 390
Тотолян НА 221, 222, 225
Точеная ЕН 18, 21
Травина КВ 372
Трахтман ПЕ 274
Треглазова СА 207
Трегубова ЕВ 74, 271
Троицкая ВВ 4, 13, 22, 30, 39, 144, 154, 207, 212, 215, 374, 399
Трофимов ИМ 364
Трушкова ИЮ 37, 167, 168, 179, 180, 186, 190, 214, 252, 365, 418
Туаева АО 53, 123
Тульцева ВР 288
Тумян ГС 47, 58
Турабов АЗ 128
Турдалиева АТ 446
Туркин ЮН 396
Туркина АГ 141, 144, 145, 151, 152
Туртанова ИО 155
Турушев НЖ 132
Тұрсын АБ 75, 115
Тыринова ТВ 323, 324
Тяпушкина СС 340
Тяско СЮ 375

У

Украинченко ЕА 60
Ульянова МА 60
Ускова ОС 327
Успенская ОС. 58, 60
Усс АЛ 162, 247, 280, 359, 368, 369, 421
Усс МА 400, 402
Ушакова ГЮ. 300, 323, 324
Ушакова ТЛ 179, 186

Ф

Фадеева МС. 350, 393, 394, 396
Фастова ЕА 56, 71, 88
Фаттахова АА. 430, 436
Февралёва ИС 152
Федеряев КА 238
Федоренко ДА 216, 219, 220, 367
Федорова ЛВ 47, 49, 50, 60, 66, 80, 82
Федорова СС 87,132
Федорова ЛФ 55
Фечина ЛГ. 29, 38, 172, 181, 201, 297, 305, 358
Фидарова ЗТ . . . . 13, 32, 30, 144, 207 ,212, 215, 321, 409
Филина ОА 200
Филиппова ОЕ 89
Филиппова ЮГ 385
Фирсова ЕО 341
Фишер МС 385
Франциянц ЕМ. 92, 93, 95, 96, 103
Фрейнд СА 437
Фурса ГА. 411, 412

Х

Хазраткулова ЮТ 331
Хаин АЕ 302
Халилова ФТ 164
Халимов ЮШ 226, 229, 230
Хамаганова ЕГ 242, 243, 361
Хамидова ФИ 131
Хамин ИГ 262
Харбедия ВХ 309
Хасанова НА 60
Хвощ ВА 340
Хижинский СП. 342, 361
Хисматуллина РД 262, 274, 393, 396
Хлопкова ЕО 85
Ходжаева НН 338
Холанькова ЕН 397
Холиков ФЖ 42, 337
Холопова ИВ 232
Хорджасов ЛО 78, 100, 276, 357
Хоробрых МН 35, 289, 351
Хорошева ПК 257, 268
Хороших ОВ 41, 120
Хромов СС 370
Хромова ЕБ 349, 353, 360
Худайбердиев ДС. 42
Худайбердиев ЖС 337
Худовекова АС 154
Хусаинова ЛА. 338

Ц

Царегородцева ТС 430, 436
Цаур ГА 29, 38, 172
Цветкова ЛА 28, 137, 173, 176, 177, 281, 235
Цветкова СЕ 192
Цвирко КС 136, 146, 315
Цебровская ЕА 373
Цыбакова НЮ 33, 129
Цыганков ИВ 82
Цыганкова СВ 335
Цынченко АА. 118, 121-226, 228-230

Ч

Чабаева ЮА 4, 13, 19, 22, 24, 163, 250, 287, 341
Чадин АВ 411, 412
Чанг Лунг Джи 409
Чекалов АМ. 47, 49, 50, 60, 293
Челышева ЕЮ. 141, 144, 145, 151, 152
Червякова ЯВ 413, 415
Черноус МВ 108
Черных ЕР. 323, 324
Черных ЮБ 163
Черныш КМ. 89
Чернышова ДА 9 232, 314
Черняк ВО. 103, 282
Чехонин ВП 411, 412
Чимитдоржиева ДЭ 100, 276
Чистякова НВ. 292
Читанава ТВ 89, 141
Чуракина ДВ 108
Чухловин АБ 249, 272

Ш

Шаймарданова АА. 434
Шакирова АИ. 139, 315, 378-380, 431

Шалаев СА 49
Шалкарбекова АМ 75, 91, 115
Шаманская ТВ 45
Шаньгина ПА 385
Шапиро МА 381, 386, 391
Шаповалова ЮМ 129
Шарапова ЕВ 188, 292
Шарафутдинов РБ 196
Шаршакова АА 430, 434, 436
Шашелева ДА 171, 235
Шашкина ЛЮ 93, 94, 103
Швед НЮ 437
Швецов АН 193, 268
Шевелева ОН 335
Шевелева ПВ 137, 174
Шевелина ВР 353, 360
Шевченко ЮА 385
Шелехова ТВ 145
Шелихова ЛН 16, 171, 175, 235, 240, 262, 350, 393, 394, 396, 406
Шептий ВВ 425
Шервашидзе МА 37, 418
Шерстнев ФС 351, 356
Шипиловских СА 318
Шипицына ИП 198
Шириков ЕИ 370
Шитиков СА 399
Шишигина ЛА 23, 144
Шишкина ВС 411, 412
Шман ТВ 397, 400
Шмарина НВ 30
Шмидт АА 427
Шнайдер АА 41, 120
Шнейдер ТВ 58, 155
Шорохов НС 53, 66, 67, 72, 109, 121, 123, 367
Шпирко ВО 47
Шрагина ОА 313
Штыкалова СВ 437
Штыркова СВ 287
Шубина МЮ 423
Шуракова ВА 218
Шутова АД 396
Шутрова ЕО 34

Щ

Щеголева ТС 20
Щекина АЕ 399
Щеславский ВИ 428
Щецова ОО 70, 410
Щукина ОБ 224, 225

Э

Эстрина МА 239

Ю

Юдина ВА 360
Юдинцева ОС 28, 176, 177, 261, 265, 281, 299
Юнин МА 428
Юнусова ЗД 43
Юрков ИВ 306
Юрова ЕЮ 25, 35
Юрченко ГВ 132
Юсупова ММ 75, 91, 115
Юшкова АА 316

Я

Якимец ВН 100, 116, 276, 357
Яковлев ИА 434
Яковлева ЮС 135, 146, 291
Якупова ЭВ 45
Якутик ИА 13, 23, 107
Яременко АИ 270, 272, 277, 290, 293
Яскульский ДА 89
Ястремский ДО 241
Яхина ЭБ 45, 194, 195, 196

RUSBMT

rusbmt.org

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ГЕННОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

RUSBMT

ВСТУПИТЬ В ОБЩЕСТВО



RUSBMT

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 литера Я
info@rusbmt.org