ISSN 1866-8836

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Том 15
Приложение 2
Август 2026

Volume 15
Supplement 2
August 2026

XIX Raisa Gorbacheva Memorial Meeting

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. GENE AND CELLULAR THERAPY

ABSTRACT BOOK

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-15-suppl2-1-576
EDN: BFNNNS

September 17-19, 2026
Saint Petersburg, Russia

www.cttjournal.com

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Impact Factor (CiteScore): 0.40 (2025)

ISSN 1866-8836 (online)
ISSN 1867-416X (printed version)
EDN: BFNNNS
doi: 10.18620/ctt-1866-8836-15-suppl2-1-576

Volume 15 Supplement 2, August 2026

CTT Journal Archive
https://cttjournal.com/archive

The Journal founders:
University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Germany), First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University and Foundation for Development of Bone Marrow Transplantation (St. Petersburg, Russia)

Design and layout by
"Design Studio M-Kvadrat", LLC,
St. Petersburg.

Printing house "Svetlitsa",
Saint Petersburg.
Offset paper, 80 g/m^2; cover –
gloss paper, 200 g/m^2.
This journal is published in 500 copies.

Editors

Editor-in-Chief:
Kulagin A. D. (St. Petersburg, Russia)

Co-Editors-in-Chief:
Wagemaker G.
(Rotterdam, Netherlands)
Zander A. R. (Hamburg, Germany)

Deputy Editor:
Fehse B. (Hamburg, Germany)

Managing Editor:
Chukhlovin A. B. (St. Petersburg, Russia)

Editorial Board:
Bachigalupo A. (Milano, Italy)
Burt R. K.(Chicago, USA)
Gale R. P. (London, UK)
Hehlmann R. (Weinheim, Germany)
Holzer D. (Frankfurt a.M., Germany)
Kroeger N. (Hamburg, Germany)
Lawitschka A. (Vienna, Austria)
Moiseev I. S. (St. Petersburg, Russia)
Nagler A. (Tel-Aviv, Israel)
Novichkova G. A. (Moscow, Russia)
Parovichnikova E. N. (Moscow, Russia)
Peric Z. (Rieka, Croatia)
Prokhortchouk E. B. (Moscow, Russia)
Zubarovskaya L. S. (St. Petersburg, Russia)

Editorial Council:
Aleynikova O. V. (Moscow, Russia)
Barkhatov I. M. (St. Petersburg, Russia)
Baykov V. V. (St. Petersburg, Russia)
Fechina L. G. (Ekaterinburg, Russia)
Gindina T. L. (St. Petersburg, Russia)
Ionova T. I. (St. Petersburg, Russia)
Islamov M. S. (Tashkent, Uzbekistan)
Kemaykin V. M. (Astana, Kazakhstan)
Kirgizov K. I. (Moscow, Russia)
Kolb H.-J. (Munchen, Germany)
Kucher M. A. (St. Petersburg, Russia)
Lepik K. V. (St. Petersburg, Russia)
Mamaev N. N. (St. Petersburg, Russia)
Martynkevich I. S.
(St. Petersburg, Russia)
Maschan M. A (Moscow, Russia)
Melnichenko V. Y. (Moscow, Russia)
Mikhailova N. B.
(St. Petersburg, Russia)
Morozova E. V. (St. Petersburg, Russia)
Mussolino C. (Freiburg, Germany)
Paramonov I. V. (Kirov, Russia)
Polushin A. Yu. (St. Petersburg, Russia)
Popova M. O. (St. Petersburg, Russia)
Rumyantsev A. G. (Moscow, Russia)
Samsonov M. Yu. (Moscow, Russia)
Semenova E. V. (St. Petersburg, Russia)
Sidorkevich S. V. (St. Petersburg, Russia)
Proleskovskaya I. V.
(Minsk, Republic of Belarus)
Tamamyan G. N. (Erevan, Armenia)
Tsaur G. A. (Ekaterinburg, Russia)

The articles published in CTT are provided under the following license: Creative Commons Attribution 3.0 Unported, http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Импакт-фактор (CiteScore): 0,40 (2025)

ISSN 1866-8836 (online)
ISSN 1867-416X (printed version)
EDN: BFNNNS
doi: 10.18620/ctt-1866-8836-15-suppl2-1-576

Том 15 Приложение 2, Август 2026

Архив журнала КТТ
https://cttjournal.com/archive

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

Дизайн и верстка:
ООО «Дизайн-студия «М-Квадрат».

Отпечатано в типографии «Светлица», г. Санкт-Петербург.
Бумага – офсет, 80 г/м^2; обложка – мелованная глянцевая, 200 г/м^2.
Тираж 500 экз.

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. (Вайнхайм, 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 Белоруссия)
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.

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

**Volume 15 Supplement 2,
August 2026**

CONTENTS

CAR-T: preclinical studies 6

CAR-T: clinical applications 50

Autoimmune diseases 70

Gene and cell therapy beyond chimeric antigen receptor lymphocytes 74

Gene therapy 88

Infectious complications 94

Cell therapy beyond chimeric antigen receptor lymphocytes 122

Lymphoproliferative diseases 132

Multiple myeloma 194

Non-malignant diseases 217

Non-infectious complications and graft-versus-host disease 233

Acute leukemias 298

Rehabilitation 355

Intensive and critical care medicine 389

Advancing nursing practice in HSCT 391

Transplantation technology 411

Hematopoietic stem cell transplantation in pediatrics 428

Transfusion medicine and donation 483

Fundamental and translational research in hematopoiesis and hematopoietic stem cell transplantation 510

Myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndromes 538

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Том 15 Приложение 2,
Август 2026

СОДЕРЖАНИЕ

CAR-T: доклинические исследования 6

CAR-T: клиническое применение 50

Аутоиммунные заболевания 70

Генная клеточная терапия помимо лимфоцитов с химерным рецептором 74

Генная терапия 88

Инфекционные осложнения 94

Клеточная терапия помимо лимфоцитов с химерным рецептором 122

Лимфопролиферативные заболевания 132

Множественная миелома 194

Незлокачественные заболевания 217

Неинфекционные осложнения и реакция «трансплантат против хозяина» 233

Острые лейкозы 298

Реабилитация 355

Реанимация и интенсивная терапия 389

Совершенствование службы медицинских сестер в ТГСК 391

Технология трансплантации 411

Трансплантация гемопоэтических клеток в педиатрии 428

Трансфузиология и донорства 483

Фундаментальные и трансляционные исследования в области гемопоэза и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 510

ХМПЗ и МДС 538

O1|

CD20×CD3 bispecific antibodies for B-cell depletion and T-cell activation during CAR-T cell manufacturing

Aminat B. Balaeva, Ivan N. Gaponenko, Ruslan E. Moiseev, Vladislav S. Sergeev, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Aminat B. Balaeva, aminatbb3@gmail.com

INTRODUCTION

CAR-T cell therapy has significantly improved outcomes in patients with B-cell malignancies. However, a subset of patients remains refractory to treatment, which is associated with poor prognosis. One of the factors for treatment failure, particularly when using the most accessible activation method based on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) stimulated with anti-CD3 monoclonal antibodies, is the risk of transduction of residual tumor cells, leading to epitope masking and subsequent CAR-positive relapse. The incorporation of bispecific anti-CD20×CD3 antibodies into the CAR-T cell manufacturing protocol, enabling simultaneous T-cell activation and elimination of CD20-positive cells, may prevent this complication.

Materials and methods. PBMCs obtained from healthy donors were isolated by density gradient centrifugation using Ficoll or by immunomagnetic selection against TCRα/β and CD19. The bispecific anti-CD3/CD20 antibody (glofitamab) was applied for T-cell activation at concentrations of 1, 5, 10, 20, and 100 pmol/mL, with OKT-3 (100 ng/mL) used as a control. Cells were cultured in a medium supplemented with 150 IU/mL IL-2. The optimal ratio of selected TCRα/β+ and CD19+ cells was evaluated in the presence of 5 pmol/mL glofitamab, with Enceed (Genscript, China) serving as a control. Co-culture experiments with PBMCs and Raji-luc cells were performed to assess CD20+ cell depletion efficiency by day 3. On day 3, transduction was carried out using a lentiviral vector encoding scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3ζYFF. Proliferation was evaluated by population doubling level (PDL). Flow cytometry was performed on day 3 to assess CD3+ and CD20+ cells, and activation markers (LDLR, CD71), on day 7 to analyze CD4, CD8, CD45RO, CCR7 expression, and anti-CD19 CAR transduction efficiency.

Results. Expression of activation markers CD71 and LDLR was comparable across groups ($p = 0.4$ and $p = 0.9$). By day 6, population doubling level and transduction efficiency did not significantly differ between experimental groups and controls ($p = 0.69$ and $p = 0.55$, respectively). Immunophenotyping revealed a favorable T-cell subpopulation composition at days 3 and 7; a trend toward enrichment in naïve T cells was observed in all glofitamab-activated groups compared to controls ($p = 0.085$). Complete B-cell elimination was achieved at all glofitamab concentrations by day 3, whereas 4.7 ± 3.5% of CD20+ cells persisted in the OKT-3 control group. Assessment of various T:B ratios demonstrated that complete CD20+ cell depletion occurred at a T:B ratio of at least 4:1, including under co-stimulation with anti-CD3/CD28 nanoparticles. In co-culture experiments with Raji-luc cells and PBMCs, glofitamab supplementation resulted in complete CD20+ cell depletion by day 3 at ratios of 3:1 (0.1 ± 0.1% vs 33.2 ± 10.8%, $p = 0.03$) and 4:1 (0.2 ± 0.3% vs 15.1 ± 4.1%, $p = 0.03$), whereas OKT-3 activation failed to deplete CD20+ cells.

Conclusions. T-cell activation using the anti-CD3/CD20 bispecific antibody at all tested concentrations is non-inferior to standard OKT-3 activation and ensures effective CD20+ cell depletion. This approach represents a promising tool for preventing CAR-positive relapses.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, bispecific antibodies.

Использование CD20×CD3 биспецифических антител для одновременной элиминации B-клеток и активации Т-лимфоцитов в процессе производства CAR-T клеток

Аминат Б. Балаева, Иван Н. Гапоненко, Руслан Е. Моисеев, Владислав С. Сергеев, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: Балаева Аминат Башировна, aminatbb3@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение CAR-T клеток в терапию B-клеточных злокачественных новообразований значительно улучшило результаты лечения, однако часть пациентов остается резистентной к терапии, что существенно ухудшает их прогноз. Одним из факторов неудачи лечения, особенно при использовании наиболее доступного метода активации, неселектированных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) с помощью анти-CD3 моноклональных антител, является риск трансдукции остаточных опухолевых клеток, с последующим маскированием эпитопа и развитием CAR+ рецидива. Внедрение в протокол производства CAR-T-клеток биспецифических анти-CD20×CD3 антител для одновременной активации B-лимфоцитов и элиминации CD20-позитивных клеток может предотвратить данное явление.

Материалы и методы. МКПК здоровых доноров выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколла или же проводили иммуномагнитную селекцию анти-TCRα/β и CD19. Для активации МКПК применяли биспецифическое анти-CD3/CD20 антитело (глофитамаб) в концентрациях 1, 5, 10, 20 и 100 пмоль/мл, в качестве контроля использовали OKT-3 (100 нг/мл). Клетки культивировали в среде с добавлением 150 МЕ/мл IL-2. Также изучали оптимальное соотношение предварительно селектированных TCRα/β и CD19+ клеток в присутствии 5 пмоль/мл глофитамаба, контроль – Enceed (Genscript, Китай). Дополнительно проводили совместное культивирование МКПК и клеток линии Raji-luc с дня 0 и оценивали эффективность деплеции CD20+ клеток к Д+3. На третий день проводилась трансдукция лентивирусным вектором, кодирующим scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3ζYFF. Пролиферацию оценивали по уровню удвоения популяций (УУП). На 3-й день проводили проточную цитометрию с оценкой CD3+ и CD20+ клеток и маркеров активации (LDLR, CD71), на 3 и 7 день анализировали экспрессию CD4, CD8, CD45RO, CCR7 и уровень трансдукции анти-CD19 CAR.

Результаты. Экспрессия маркеров активации CD71 и LDLR была сопоставима (p = 0,4 и p = 0,9). К 6-м суткам уровень удвоения популяции и эффективность трансдукции во всех экспериментальных группах значимо не отличались от контроля (p = 0,69 и p = 0,55 соответственно). Иммунофенотипирование выявило благоприятный субпопуляционный состав Т-лимфоцитов на Д+3 и Д+7, отмечалась тенденция к обогащению наивными Т-лимфоцитами во всех группах, активированных глофитамабом в сравнении с контролем (p=0.085). При всех концентрациях глофитамаба отмечена полная элиминация B-клеток, тогда как в контроле (OKT-3) сохранялось 4,7 ± 3,5% CD20+ клеток. При оценке различных соотношений T:B лимфоцитов полная деплеция CD20+ клеток достигалась при соотношении T:B не менее 4:1, в том числе при совместной активации с анти-CD3/CD28 наночастицами. При совместном культивировании МКПК и клеток линии Raji-luc добавление глофитамаба, в отличие от активации OKT-3, обеспечивало полную деплецию CD20+ клеток к моменту трансдукции на Д+3 в соотношениях 3:1 (0.1±0.1% против 33.2±10.8%, p=0.03) и 4:1 (0.2±0.3% против 15.1±4.1%, p=0.03).

Выводы. Активация Т-клеток с использованием анти-CD3/CD20 антитела во всех исследованных концентрациях не уступает стандартной активации OKT-3 и обеспечивает деплецию CD20+ клеток. Описанных подход является привлекательным потенциальным инструментом предотвращения CAR+ рецидивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, биспецифические антитела.

O2|

Development and preclinical evaluation of Cartiorgenlecleucel-19 Prime (Cartiora-19 Prime) – an anti-CD19 CAR-T-cell product of accelerated manufacturing

Ekaterina A. Malakhova[1], Elvira Ya. Musaeva[1], Viktoria A. Vedmedskaia[1], Daria S. Osipova[1], Dmitry V. Volkov[2], Andrey V. Russiyanov[1], Elena A. Kulakovskaya[1], Tatiana A. Sozonova[1], Oyuna B. Lodoeva[1], Mariia A. Igonina[1], Elizaveta A. Samykina[1], Mariia S. Fadeeva[1], Vladislav E. Belchikov[1], Anastasia K. Melkova[1], Yuri M. Shlyapnikov[3], Evgeny A. Badrin[1], Larisa N. Shelikhova[1], Olga O. Molostova[1], Michael A. Maschan[1], Dmitry E. Pershin[1]

[1] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; [2] M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [3] Federal state budget institution of science Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

Contact: Ekaterina A. Malakhova, mallahovka@yandex.ru

INTRODUCTION

Anti-CD19 CAR-T therapy has significantly improved the prognosis of patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. The standard manufacturing time for a CAR-T-cell product is approximately 7–14 days. Reducing the culture time speeds up access to therapy and helps preserve a less differentiated T-lymphocyte phenotype with less exhaustion, which increases their *in vivo* persistence and efficacy. In our study, we conducted a preclinical evaluation of accelerated manufacturing anti-CD19 CAR-T-cell products, including analysis of their antitumor activity *in vivo*, and developed a corresponding manufacturing protocol.

Materials and methods. Protocol development was carried out in six manufacturing processes, one of which included evaluation of the product's specific antitumor activity *in vivo* in a mouse model. CAR-T-lymphocytes were cultured in G-Rex®10M-CS bioreactors in the presence of an anti-CD3/CD28 activator and the cytokines IL-7, IL-15 for 36-48 hours. The T-lymphocyte population for subsequent manufacturing was obtained using a MACSQuant Tyto cell sorter (Miltenyi Biotec) from the peripheral blood of healthy donors. Transduction was performed using the lentiviral vector LVCAR19 (Generium). Cell viability and composition were assessed by flow cytometry. For monitoring of transduction efficiency and functional evaluation (cytokine secretion and CD107a expression), a standard 9-day manufacturing process was run in parallel in each run. For *in vivo* testing of specific antitumor activity, immunodeficient NSG mice (*NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{em1Smoc}*) were injected with CD19-positive Nalm-6 fLuc/GFP tumor cells. On day +5 post-injection, the mice were infused with either CAR-T-lymphocytes (n=3) or non-transduced CD3+ T-lymphocytes (Mock, n=3) at a total CD3+ lymphocyte to target cell ratio of 2:1. Each week for 40 days, tumor development was visualized using an IVIS Lumina III imaging system (PerkinElmer). CAR-T persistence in the mice's peripheral blood was also evaluated.

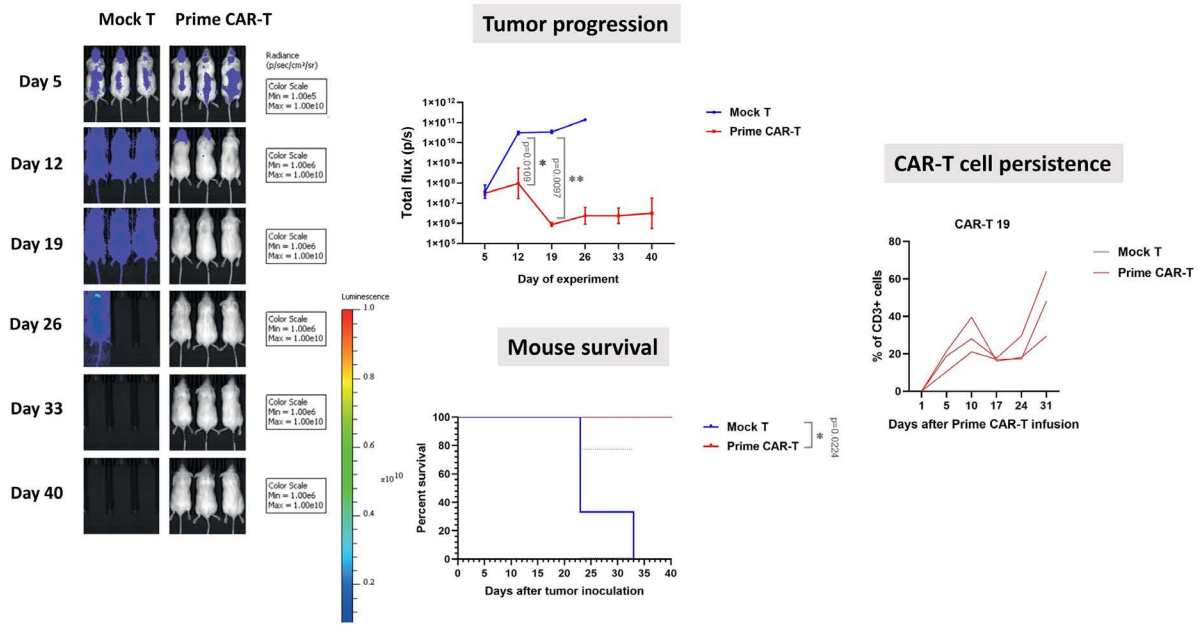


Figure 1.

Results. Six independent manufacturing processes lasting 36-48 hours each were performed. At the end of production, the median total number of T-lymphocytes was 7.4×10^6 (range 5.2-15.0×10^6), and viability was 91.7% (range 91.0–98.0%). The phenotypic composition of memory T-cells in the final products was comparable to that at the start. The resulting products were characterized by a less differentiated phenotype compared to products from standard long-term culture and contained high proportions of Tscm-like (CD197+CD45RA+CD95+) and naive (CD197+CD45RA+CD95–) T-lymphocytes. For CD4+ and CD8+ T cells, the median proportions of Tn cells were 17% and 9%, respectively, and of Tscm-like cells were 40% and 54%, respectively. The median transduction efficiency in the standard long-term processes was 17%. In mouse *in vivo* experiments, the CAR-T-cell products effectively eliminated CD19+ Nalm-6 fLuc/GFP tumor cells. This was evident from both the tumor growth dynamics and the survival of the animals relative to the control group (p=0.0224) (Figure 1). In all mice after infusion, expansion of anti-CD19 CAR-T-cells in peripheral blood was observed, with a median CD3+CAR+ cell fraction of 28% (equivalent to 2 cells/μL) on day 10.

Conclusions. The developed accelerated manufacturing protocol for anti-CD19 CAR-T-cell products demonstrated high *in vivo* efficacy and may be promising for further clinical application. The resulting cell products significantly suppressed the growth of CD19+ tumor cells in the experimental model.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: rapid CAR-T cell manufacturing.

Разработка и доклиническая оценка КАРТиоргенлеклейцел-19 Prime (Картиора-19 Prime) – анти-CD19 CAR-T-клеточного продукта ускоренного производства

Екатерина А. Малахова[1], Эльвира Я. Мусаева[1], Виктория А. Ведмедская[1], Дарья С. Осипова[1], Дмитрий В. Волков[2], Андрей В. Руссиянов[1], Елена А. Кулаковская[1], Татьяна А. Созонова[1], Оюна Б. Лодоева[1], Мария А. Игонина[1], Елизавета А. Самыкина[1], Мария С. Фадеева[1], Владислав Е. Бельчиков[1], Анастасия К. Мелькова[1], Юрий М. Шляпников[3], Евгений А. Бадрин[1], Лариса Н. Шелихова[1], Ольга О. Молостова[1], Михаил А. Масчан[1], Дмитрий Е. Першин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия; [3] ФГБУ науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук, Пущино, Россия

Контактная информация: Малахова Екатерина Андреевна, mallahovka@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Анти-CD19 CAR-T-терапия значительно улучшила прогноз пациентов с рецидивирующими или рефрактерными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Стандартная продолжительность производства CAR-T-клеточного продукта составляет примерно 7-14 дней. Сокращение времени культивирования ускоряет доступ к терапии и способствует сохранению менее дифференцированного фенотипа Т-лимфоцитов с меньшим истощением, что повышает их *in vivo* персистенцию и эффективность. В нашей работе проведена доклиническая оценка анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов ускоренного производства, включая анализ их противоопухолевой активности *in vivo*, а также разработан соответствующий производственный протокол.

Материалы и методы. Отработка протокола проводилась на шести производственных запусках, в рамках одного из которых была исследована специфическая противоопухолевая активность продукта *in vivo* на мышиной модели. Культивирование CAR-T-лимфоцитов осуществлялось в биореакторах G-Rex®10M-CS, в присутствии активатора анти-CD3/CD28 и цитокинов ИЛ-7 и ИЛ-15, в течение 36-48 часов. Популяцию Т-лимфоцитов для последующего производства получали при помощи клеточного сортера MACSQuant Tyto (Milteny Biotec, Германия) из периферической крови (ПК) здоровых доноров. Трансдукцию производили с использованием лентивирусного вектора LV CAR 19 (Generium, Россия). Оценку жизнеспособности и клеточного состава осуществляли с помощью метода проточной цитометрии. Для контроля трансдукции и функциональной оценки (секреции цитокинов и экспрессии CD107a) в каждом запуске параллельно осуществлялся стандартный 9-дневный процесс производства. Для исследования противоопухолевой специфической активности *in vivo* иммунодефицитным мышам линии NSG (*NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{em1Smoc}*) вводили CD19-позитивные опухолевые клетки Nalm-6 fLuc/GFP, после чего на +5 день им вводили CAR-T-лимфоциты (n=3) или нетрансдуцированные CD3+ Т-лимфоциты (MOCK, n=3) в соотношении общего количества CD3+ лимфоцитов

к клеткам-мишеням 2:1. Каждую неделю на протяжении 40 дней осуществляли визуализацию развития опухоли с помощью системы IVIS Lumina III (PerkinElmer, США), а также проводили исследование персистенции CAR-T в ПК мышей.

Результаты. Было выполнено шесть независимых производственных процессов продолжительностью 36-48 часов каждый. В финале производства медиана общего количества Т-лимфоцитов составила 7,4×10^6 (5,2-15×10^6), жизнеспособности – 91,7% (91,0-98,0%). Фенотипический состав Т-клеток памяти в финальных продуктах был сопоставим с составом на старте. Полученные продукты характеризовались менее дифференцированным фенотипом по сравнению с продуктами стандартного длительного культивирования и содержали высокую долю Tscm-подобных (CD197+CD45RA+CD95+) и наивных Т-лимфоцитов (Tn, CD197+CD45RA+CD95-). Медианная доля Tn среди CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов составила 17% и 9%, а Tscm-подобных клеток – 40% и 54% соответственно. Медиана эффективности трансдукции в контрольных длинных процессах составила 17%. В экспериментах *in vivo* на мышах было показано, что CAR-T-клеточные продукты эффективно элиминируют CD19+ опухолевые клетки линии Nalm-6 fLuc/GFP. Это видно как по динамике развития опухолей, так и по выживаемости животных относительно контрольной группы (p=0,0224) (Рисунок 1). У всех мышей после инфузии была зафиксирована экспансия анти-CD19 CAR-T-клеток в ПК, на 10 день медиана CD3+CAR+ клеток составила 28% (2 клетки/мкл).

Выводы. Разработанный протокол ускоренного производства анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов продемонстрировал высокую эффективность *in vivo* и может быть перспективен для дальнейшего клинического применения. Полученные клеточные продукты значительно подавляли рост CD19+ опухолевых клеток в экспериментальной модели.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, биспецифические антитела.

O3|

Development of CD8-targeted mRNA lipid nanoparticles for *in vivo* generation of CAR-T cells

Ildus I. Pateev[1], Anastasiia Ya. Dakhnevich[1], Sofya A. Yarmachkova[1], Mariya I. Gasina[1], Ivan A. Skvortsov[1], Daniil V. Shevyrev[1], Bogdan N. Krapivin[1], Darya V. Telegina[1], Vadim S. Pokrovsky[2], Gulalek A. Babayeva[2], Vasiliy V. Reshetnikov[1], Roman A. Ivanov[1], Maksim V. Baranov[1]

[1] Sirius University of Science and Technology, Russia; [2] Institute of Experimental Oncology and Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research center, Russia

Contact: Ildus I. Pateev, pateev.ii@talantiuspeh.ru

INTRODUCTION

In vivo generation of CAR-T cells represents a promising alternative to conventional *ex vivo* manufacturing, eliminating the need for labor-intensive and costly cell production. However, this strategy requires delivery systems capable of selectively transfecting T lymphocytes. The aim of this study was to develop CD8-targeted lipid nanoparticles (LNPs) functionalized with a DARPin for targeted mRNA delivery to T cells and to evaluate their efficacy *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods. A plasmid encoding a CD8-specific DARPin was constructed using the pET30(a) vector and expressed in *Escherichia coli* Shuffle cells. The recombinant protein was purified by immobilized metal affinity chromatography, followed by His-tag removal and anion-exchange chromatography. Binding specificity was assessed by flow cytometry using a DARPin-Cy5 conjugate on activated mouse splenocytes. mRNAs were synthesized by *in vitro* transcription from linearized pSmart plasmids using T7 RNA polymerase, a Cap 1 analog (Cap AG), and N1-methylpseudouridine. LNPs encapsulating GFP mRNA or anti-mouse CD19 CAR mRNA (clone 1D3) were prepared by microfluidic mixing and functionalized with the CD8-specific DARPin via PEG-maleimide lipids. Transfection efficiency was evaluated in activated mouse splenocytes by flow cytometry.

Endogenous B-cell depletion studies were performed in C57BL/6 mice receiving five intravenous administrations of LNPs containing 30 μg mRNA per dose. CAR-positive T cells and CD19-positive B cells in peripheral blood were quantified by flow cytometry.

To establish a syngeneic tumor model, EL4 cells were transduced with a lentiviral vector encoding human CD19, firefly luciferase, and Kate2S. An mRNA construct encoding an FMC63-based anti-human CD19 CAR with a murine CD28 costimulatory domain was generated for evaluation of antitumor efficacy.

Results. A robust protocol for recombinant production of CD8-specific DARPin was established. The purified protein demonstrated high specificity for murine CD8-positive T cells. DARPin-functionalized LNPs preferentially transfected $CD8^+$ T cells *in vitro*, increasing transfection efficiency by 15-20-fold compared with non-targeted LNPs.

In vivo, repeated administration of targeted LNPs carrying anti-mouse CD19 CAR mRNA induced pronounced depletion of endogenous CD19⁺ B cells, whereas non-targeted LNPs showed substantially lower activity. Immunogenicity was additionally evaluated by measuring IL-6 and TNF-α expression. A syngeneic EL4-hCD19 tumor model was successfully established in C57BL/6 mice. The model exhibited 100% mortality with a median survival of 14-15 days, providing a suitable platform for preclinical evaluation of targeted mRNA-LNPs encoding anti-human CD19 CAR.

Conclusions. DARPin-functionalized CD8-targeted LNPs were successfully developed for targeted mRNA delivery to T lymphocytes. CD8 targeting markedly enhanced transfection of CD8⁺ T cells *in vitro* and enabled efficient *in vivo* generation of CAR-T cells, resulting in robust depletion of endogenous B lymphocytes. The established EL4-hCD19 syngeneic tumor model provides a valuable platform for preclinical evaluation of targeted mRNA-LNP therapeutics.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest related to this work.

Keywords: LNP, DARPin, CAR-T, mRNA.

Разработка платформы CD8-таргетированных мРНК-липидных наночастиц для *in vivo* генерации CAR-T-клеток

Ильдус И. Патеев[1], Анастасия Я. Дахневич[1], Софья А. Ярмачкова[1], Мария И. Гасина[1], Иван А. Скворцов[1], Даниил В. Шевырев[1], Богдан Н. Крапивин[1], Дарья В. Телегина[1], Вадим С. Покровский[2], Гулалек А. Бабаева[2], Василий В. Решетников[1], Роман А. Иванов[1], Максим В. Баранов[1]

[1] Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет "Сириус"», Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

Контактная информация: Патеев Ильдус Илдарович, pateev.ii@talantiuspeh.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений развития CAR-T-терапии является генерация CAR-T-клеток *in vivo*. Такой подход позволяет отказаться от трудоемкого и дорогостоящего *ex vivo* производства клеточного препарата. Однако его реализация требует создания систем доставки, обеспечивающих селективную трансфекцию Т-клеток. Целью настоящей работы являлась разработка CD8-таргетированных липидных наночастиц (ЛНЧ), декорированных DARPin, для адресной доставки мРНК в Т-лимфоциты и оценка их эффективности в моделях *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Для получения CD8-специфичного DARPin была сконструирована плазмида на основе вектора pET30(a). После трансформации клеток *E.coli Shuffle* экспрессию белка индуцировали 0,7 мМ ИПТГ в течение 18 ч. при 25 °C. DARPin очищали методом металло-аффинной хроматографии, после чего удаляли His-таг обработкой энтеропептидазой и проводили дополнительную очистку методом анионообменной хроматографии. Специфичность связывания оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием конъюгата DARPin-Cy5 на активированных спленоцитах мышей. Для синтеза всех вариантов мРНК *in vitro* в качестве матрицы использовали линеаризованный плазмидный вектор pSmart. Транскрипцию проводили T7 РНК-полимеразой с использованием аналога структуры кэпа 1 (Cap AG) и модифицированного нуклеотида N1-метилпсевдоуридина. Целостность и размер мРНК оценивали методом капиллярного гель-электрофореза. ЛНЧ, содержащие мРНК-GFP или мРНК-CAR (анти-mCD19, клон 1D3), получали методом микрофлюидного смешивания и декорировали DARPin посредством липида PEG-малеимида. Эффективность трансфекции оценивали на активированных мышиных спленоцитах методом проточной цитофлуориметрии с окрашиванием на маркеры CD3, CD4 и CD8.

Эксперименты по деплеции собственных В-клеток выши проводили на мышах линии C57BL/6. Препараты вводили пятикратно в дозе 30 мкг мРНК на мышь. Уровни CAR⁺ Т-клеток и CD19⁺ В-клеток в периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

Для создания сингенной опухолевой модели EL4-hCD19 клетки EL4 были трансдуцированы лентивирусным вектором, кодирующим человеческий CD19, люциферазу светлячка и флуоресцентный белок Kate2S. Для деплеции раковых hCD19+ клеток EL4 в сингенных мышах была собрана генетическая конструкция для *in vitro* синтеза мРНК, кодирующая химерный CAR FMC63 с мышиным ко-стимуляторным доменом CD28.

Результаты. Разработана технология получения рекомбинантных CD8-специфичных DARPin в клетках *E.coli*. Показана высокая специфичность полученного белка к рецептору CD8 на поверхности мышиных Т-лимфоцитов. В экспериментах *in vitro* показано, что декорированные частицы обеспечивают преимущественную трансфекцию CD8⁺ Т-клеток мыши, увеличивая эффективность трансфекции целевой популяции в 15-20 раз по сравнению с недекорированными ЛНЧ.

Декорированные ЛНЧ, содержащие мРНК анти-mCD19 CAR (клон 1D3), оценивали *in vivo* в модели деплеции собственных В-лимфоцитов мышей C57BL/6. Пятикратное введение препарата приводило к выраженной деплеции $CD19^+$ В-клеток в группе, получавшей декорированные ЛНЧ, тогда как при введении недекорированных частиц эффективность деплеции была значительна ниже. Дополнительно была проведена оценка иммуногенности разработанных препаратов по уровням экспрессии IL-6 и TNF-α.

Также была создана сингенная опухолевая модель EL4-hCD19 на мышах C57BL/6 для оценки эффективности анти-hCD19 мРНК-ЛНЧ (CAR FMC63). Полученная модель характеризуется 100% летальностью с медианой выживаемости 14-15 суток и может быть использована для доклинической оценки различных подходов к таргетной доставке мРНК в Т-лимфоциты с использованием декорированных липидных наночастиц.

Выводы. Разработана технология получения декорированных липидных наночастиц для адресной доставки мРНК в Т-лимфоциты. Показано, что CD8-таргетирование существенно повышает эффективность трансфекции $CD8^+$ Т-клеток *in vitro* и обеспечивает эффективную генерацию CAR-Т-клеток *in vivo*, сопровождающуюся выраженной деплецией В-лимфоцитов. Созданная сингенная модель EL4-hCD19 представляет собой удобную платформу для дальнейшей доклинической оценки таргетных мРНК-ЛНЧ препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с данной работой.

Ключевые слова: ЛНЧ, DARPin, CAR-T, мРНК.

O4|

Genome Editing of Primary T Cells Using Cas9- and Cas12a-Loaded Virus-Like Particles for Enhanced CAR-T Therapy

Darya A. Silchenko, Natalia A. Kruglova

Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Contact: Darya A. Silchenko, dsilch.work@mail.ru

INTRODUCTION

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy represents a promising modality for treating hematological malignancies, with active investigations focused on enhancing its efficacy through genome editing. Numerous candidate genes are being evaluated, with single or multiple knockout CAR-T cells already in clinical trials. However, efficient, low-toxicity delivery of genome editors into primary T cells remains challenging. A promising approach involves delivering Cas nuclease and guide RNA (gRNA) ribonucleoprotein (RNP) complexes via virus-like particles (VLPs) based on the structural proteins of human immunodeficiency virus (HIV) or murine leukemia virus (MLV). Although several methods for packaging genome editors into VLPs have been proposed, studies directly comparing different VLP systems are scarce. This work aims to generate CAR-T cells with knockouts of the most promising target genes (*TRAC, B2M, PDCD1*, and *CTLA4*) using VLPs and to evaluate their cytotoxic properties. The selection of target genes addresses two key objectives: *TRAC* and *B2M* knockouts aim to produce universal allogeneic CAR-T cells, while *PDCD1* and *CTLA4* knockouts aim to mitigate the immunosuppressive effects of the tumor microenvironment. The first phase of the study focused on selecting the most efficient VLP type for editing primary T cells.

Materials and methods. Three published gRNAs per target gene were screened via electroporation in Jurkat cells to identify the most efficient sequences. HIV-based VLPs (Cas-VLP, eVLP, NanoMEDIC) carrying SpCas9 or AsCas12a, and MLV-based eVLPs, were generated by transfecting 293T cells with plasmid mixtures. VLPs were screened in Jurkat cells, and the most efficient systems were evaluated in primary $CD3^+$ T cells. Gene editing efficiency was determined using flow cytometry, as well as by assessing indel frequencies via Sanger sequencing and ICE analysis.

Results. Comparing three HIV-based VLP assembly systems (Cas-VLP, eVLP, and NanoMEDIC) for the *B2M* locus in Jurkat cells revealed that NanoMEDIC and eVLP containing SpCas9 were the most efficient. In both cases, the maximum knockout efficiency reached ~55%. All three VLP types carrying AsCas12a exhibited lower efficiency. For the *TRAC* gene, SpCas9-eVLPs and AsCas12a-NanoMEDIC showed no significant differences, achieving ~50% knockout efficiency. Higher knockout levels were observed for MLV-based eVLPs with SpCas9: 60% for *B2M*, while for *TRAC*, no TCR-positive cells were detected in the population by day 6 post-transduction. This particle type retained high editing activity even at low doses (down to 0.05-0.1 μL), outperforming HIV-VLPs by two orders of magnitude. MLV-eVLPs were also tested for *PDCD1* and *CTLA-4* knockout, yielding an indel frequency of ~80%. Subsequently, MLV-eVLPs were used to edit primary $CD3^+$ T cells. *B2M* knockout reached 61%, *TRAC* reached 52%, and indel frequencies for *PDCD1* and *CTLA-4* were 23% and 29%, respectively. Additionally, a donor construct was generated for CAR knock-in into the *TRAC* locus.

Conclusions. MLV-based SpCas9-eVLPs provided the highest editing efficiency across all target genes and were selected for further study. Future steps include generating primary CD3⁺ T cells with knockouts of the studied genes combined with simultaneous knock-in or transduction of the CAR construct to evaluate their antitumor activity in cytotoxicity assays using Raji-GFP target cells.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: VLP, CRISPR-Cas, allogeneic CAR-T-cells.

Редактирование генов, релевантных для получения CAR-T-клеток с улучшенными свойствами, при помощи вирусоподобных частиц с нуклеазами Cas9 и Cas12a

Дарья А. Сильченко, Наталья А. Круглова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, Россия

Контактная информация: Сильченко Дарья Алексеевна, dsilch.work@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

CAR-T-клеточная терапия является современным и перспективным методом лечения ряда заболеваний, в особенности онкогематологических. Значительные усилия направлены на повышение ее эффективности, при этом особое место занимают подходы, основанные на редактировании генома CAR-T-клеток. В качестве генов-мишеней для нокаута рассматриваются десятки кандидатов, и уже проводятся клинические испытания CAR-T-клеток с одиночным или множественным нокаутом различных генов. Вместе с тем сохраняется проблема эффективной и низкотоксичной доставки геномных редакторов в первичные Т-клетки. Перспективным подходом является доставка рибонуклеопротеиновых (РНП) комплексов нуклеазы Cas и гидовой РНК (гРНК) при помощи вирусоподобных частиц (VLP) на основе структурных белков вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или вируса мышиной лейкемии (MLV). Предложено несколько способов упаковки геномных редакторов в VLP, однако работ по непосредственному сравнению различных VLP крайне мало. Целью данной работы является получение CAR-T-клеток с нокаутом наиболее перспективных генов-мишеней (*TRAC, B2M, PDCD1* и *CTLA4*) при помощи VLP и изучение их цитотоксических свойств. Выбор генов-мишеней обусловлен двумя ключевыми задачами: нокаут генов *TRAC* и *B2M* направлен на получение универсальных аллогенных CAR-T-клеток, а нокаут *PDCD1* и *CTLA4* – на снижение иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения. Первый этап работы состоял в выборе наиболее эффективного типа VLP в качестве инструмента для редактирования первичных Т-клеток.

Материалы и методы. По опубликованным данным были выбраны три гРНК для каждого гена-мишени, которые тестировали в условиях электропорации в клетках Jurkat и выбирали гРНК, обеспечивающие максимальный уровень нокаута. Путем трансфекции клеток 293T смесью плазмид получали различные типы VLP на основе белков ВИЧ (Cas-VLP, eVLP и NanoMEDIC) с SpCas9 или AsCas12a или на основе белков MLV, несущими гРНК против соответствующих генов-мишеней. Препараты VLP тестировали сначала в клетках Jurkat, а наиболее эффективные – в первичных CD3⁺ Т-клетках. Уровень редактирования генов определяли методом проточной цитофлуориметрии, а также путем оценки уровня инделов с помощью секвенирования по Сенгеру и ICE-анализа.

Результаты. В клетках Jurkat при сравнении трех систем сборки VLP на основе ВИЧ (Cas-VLP, eVLP и NanoMEDIC) для локуса *B2M* наиболее эффективными оказались частицы NanoMEDIC и eVLP с SpCas9. В обоих случаях максимальный уровень нокаута составлял ~55%. Все три типа VLP с AsCas12a показали меньшую эффективность. Для гена *TRAC* eVLP с SpCas9 и NanoMEDIC с AsCas12a не показали значимых различий в эффективности, уровень нокаута составлял ~50%. Более высокие уровни нокаута наблюдались для eVLP на основе MLV с SpCas9: для *B2M* – 60%, для *TRAC* на 6 день после трансдукции в популяции вовсе не наблюдалось TCR-позитивных клеток. Данный тип частиц сохранял высокую редактирующую активность даже в низких дозах (до 0,05-0,1 мкл), что на два порядка превосходило аналогичные значения для ВИЧ-VLP. MLV-eVLP также были протестированы для нокаута *PDCD1* и *CTLA-4*, уровень инделов составил ~80%. Затем MLV-eVLP использовали для редактирования первичных CD3⁺ Т-клеток. Уровень нокаута *B2M* достиг 61%, *TRAC* – 52%, а уровень инделов *PDCD1* и *CTLA-4* составлял 23% и 29% соответственно. Также была получена донорная конструкция для нокина CAR-рецептора в локус *TRAC*.

Выводы. Наибольшую эффективность редактирования всех генов-мишеней обеспечили eVLP на основе MLV с нуклеазой SpCas9, которые были выбраны для дальнейшей работы. Далее планируется получение первичных CD3⁺ Т-клеток с нокаутами исследуемых генов и одновременным нокином или трансдукцией CAR-конструкции для изучения их противоопухолевой активности в цитотоксических тестах с мишенями Raji-GFP.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: VLP, CRISPR-Cas, аллогенные CAR-T-клетки.

O5|

Design of chimeric antigen receptors for the treatment of autoimmune rheumatic diseases

Tatyana N. Belovezhets[1], Vitaliy O. Omelchenko[1], Sergey V. Kulemzin[2]

[1] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russian Federation; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia; [2] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russia

Contact: Tatyana N. Belovezhets, ochotanya@gmail.com

INTRODUCTION

CAR T-cell therapy for autoimmune rheumatic diseases is attracting increasing interest and represents a significant portion of the current clinical trial landscape. However, chimeric antigen receptor (CAR) structures, designed and optimized for the treatment of hematological malignancies, are most frequently used. This approach can be associated with significant side effects, such as long-term B-cell aplasia caused by the high activity and prolonged proliferation of CAR T cells. Therefore, optimization of the CAR signaling structure for reduced activation, more restrained proliferation, and the introduction of "suicide" gene sequences into the vector plasmid structure, allowing for the drug-mediated elimination of CAR T cells, is a pressing challenge in rheumatology.

Materials and methods. Lentiviral plasmids encoding CARs with the antigen-recognition domain of the FMC63 antibody (specific for CD19), the CD8 hinge domain, and various costimulatory domains providing more subtle signaling to reduce cytokine release syndrome were constructed. Additionally, an additional "suicide" cassette encoding the herpes simplex virus thymidine kinase gene was introduced. Pseudotyped lentiviral particles based on these plasmid constructs were generated, Jurkat cells and primary T cells were transduced, and their functionality was demonstrated *in vitro*.

Results. We generated Jurkat CAR cell lines and confirmed surface expression of the chimeric antigen receptor. Then we demonstrated their functionality by their ability to specifically activate CAR cells after coincubation with target cells. One of the CAR variants we studied demonstrated significantly reduced activation levels relative to the reference receptor (identical to the most commonly used receptor in clinical trials). Furthermore, we examined levels of proinflammatory cytokine secretion and the functionality of the suicidal cassette.

Conclusions. The CAR designs we created are functional and promising for use in the treatment of autoimmune rheumatic diseases. Based on *in vitro* data, we can predict that these variants will be safer than currently approved CAR T-cell therapies, while maintaining sufficient cytotoxic activity.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR T, autoimmune diseases.

Создание химерных антигенных рецепторов для терапии аутоиммунных ревматических заболеваний

Татьяна Н. Беловежец[1], Виталий О. Омельченко[1], Сергей В. Кулемзин[2]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия; [2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), Новосибирск, Россия, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Контактная информация: Беловежец Татьяна Николаевна, ochotanya@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

CAR Т-клеточная терапия для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний привлекает все больший интерес и занимает значимую долю в текущем ландшафте клинических испытаний. В то же время, чаще всего используются структуры химерных антигенных рецепторов, созданные и оптимизированные для терапии онкогематологических заболеваний. Такой подход может быть ассоциирован со значимыми побочным явления, такими как долговременная В-клеточная аплазия, вызванная высокой активностью и долговременной пролиферацией CAR Т-клеток. Таким образом, оптимизация структуры сигналинга химерных антигенных рецепторов для сниженного уровня активации, более

сдержанной пролиферации, а также введение в структуру кассеты последовательностей «суицидальных» генов, позволяющих элиминировать CAR T-клетки медикаментозно - является актуальной задачей ревматологии.

Материалы и методы. Были сконструированы лентивирусные плазмиды, кодирующие CAR с антигенраспознающим доменом от антитела FMC63 (специфичность к CD19), шарнирным доменом CD8 и различными костимулирующими доменами, обеспечивающими более деликатный сигналинг для снижения синдрома высвобождения цитокинов. Помимо этого, была введена дополнительная «суицидальная» кассета, кодирующая ген тимидинкиназы вируса простого герпеса. Были получены псевдотипированные лентивирусные частицы на основе данных плазмидных конструкций, трансдуцированы клетки линии Jurkat и первичные Т-клетки, после чего показана их функциональность в тестах *in vitro*.

Результаты. Мы получили CAR Jurkat клеточные линии и подтвердили поверхностную экспрессию химерного антигенного рецептора. После этого мы продемонстрировали их функциональность, показав способность специфически активировать CAR-клетки после коинкубации с клетками-мишенями. Один из исследованных нами вариантов CAR показал достоверно сниженный уровень активации относительно референсного рецептора (идентичного наиболее распространенному в клинических исследованиях). Кроме того, были исследованы уровни секреции провоспалительных цитокинов и функциональность суцидиальной кассеты.

Выводы. Созданные нами конструкции являются функциональными и перспективными для использования в терапии аутоиммунных ревматических заболеваний. На основании данных исследований *in vitro* мы можем предположить, что полученные варианты будут более безопасными по сравнению с зарегистрированными CAR T-клеточными препаратами, при сохранении достаточного уровня цитотоксической активности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR T-клетки, аутоиммунные заболевания.

O6|

Expression of CLL-1 and CD33 on activated human T lymphocytes may influence the generation of antigen-specific CAR-T cells

Dmitry V. Dianov, Irina E. Zaichenko, Tatyana A. Nenasheva, Vassa D. Davydova, Natalia O. Ivanova, Anastasiia A. Zotova, Apollinariya V. Bogolyubova-Kuznetsova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dmitry V. Dianov, dvdianov@gmail.com

INTRODUCTION

With the success of anti-CD19 CAR T-cell therapy for B-cell lymphoproliferative disorders, research is emerging on the use of chimeric antigen receptor technology to treat other blood neoplasms, particularly acute myeloid leukemia.Thus, several CAR constructs targeting the CD33 and CLL-1 antigens have been created and are undergoing clinical trials. Up to these days it was thought that CLL-1 is not expressed on T cells, and CD33 is expressed in a limited manner and only on activated T cells. We show high levels of expression of these markers after *in vitro* activation and transduction of primary T cells, which may result in a significant reduction in the cellularity of the product due to the fratricidal factor.

Materials and methods. Second-generation anti-CLL-1-BBz and anti-CD33-28z CAR constructs were generated by cloning into the pLABE lentiviral vector. Pseudoviral particles were collected by transient transfection of HEK 293T cells with PEI for 72 hours. Functional titers of viral stocks were determined by serial dilutions transducing Jurkat cells. Primary T cells were isolated from human peripheral blood mononuclear cells from three healthy donors. Cells were isolated by Ficoll gradient centrifugation and magnetic separation using anti-CD3 magnetic particles CytoSinct CD3 Nanobeads (Genscript). Activation was performed using Enceed T cell Activation Reagent (Genscript) in Immunocult medium (STEMCELL Technologies). Transduction was performed the day after activation at MOI of 10 using lentiviral vectors encoding anti-CD33, anti-CLL1, and anti-BCMA CAR (irrelevant control) constructs. Expansion after transduction took 12-14 days. Marker expression was analyzed by flow cytometry before activation, 7 and 14 days after activation using CLEC12A-APC (BioLegend, 353606) and CD33-Pe-Cy7 (BioLegend, 303434) antibodies. The level of CAR-positive cells was determined using fluorescently labeled soluble antigens obtained in the laboratory and a DxFLEX flow cytometer (Beckman Coulter). The results were evaluated using FlowJo software v10.8 (BD Biosciences).

Results. The dynamics of CD33 and CLL1 expression were analyzed in T cells before activation and at various time points after activation during the production of CAR-T products. Expression of two myeloid antigens on primary T cells was not detected before activation. After 14 days of activation, expression appeared: only about 30 percent of cells transduced with irrelevant CAR did not express neither antigen. In cultures transduced with anti-CLL-1 CAR, CLL-1 expression disappeared, and expansion was reduced by 30-50%. A similar dependence was shown for anti-CD33 CAR. When cotransducing two vectors anti-CLL-1 CAR and anti-CD33 CAR expression of both antigens disappeared, and expansion decreased further. Microscopic observation of cultures in cells receiving anti-CLL-1 or anti-CD33 CAR revealed significant amount of cellular debris, which indicates so-called fratricide: cytotoxicity of CAR-positive T cells against other lymphocytes.

Conclusions. CLL-1 and CD33, previously considered purely myeloid markers, are expressed on the surface of primary T cells after their activation. Our results show that CAR-T production against these antigens may be significantly hampered by cell fratricide during CAR-T product manufacturing.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, CAR-T, antigens.

Экспрессия миелоидных маркеров CLL-1 и CD33 на активированных Т-лимфоцитах человека может влиять на получение антиген-специфичных CAR-T-клеток

Дмитрий В. Дианов, Ирина Е. Заиченко, Татьяна А. Ненашева, Васса Д. Давыдова, Наталия О. Иванова, Анастасия А. Зотова, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Дианов Дмитрий Витальевич, dvdianov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

На фоне успехов анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний появляются исследования по применению технологии химерных антигенных рецепторов для лечения других неоплазий крови, в частности, острого миелоидного лейкоза. Так, созданы и проходят клинические испытания несколько конструкций CAR, нацеленных на антигены CD33 и CLL-1. До сих пор считалось, что CLL-1 не экспрессируется на Т-клетках, а CD33 экспрессируется ограниченно и только на активированных Т-клетках. Мы показали высокий уровень экспрессии этих маркеров после *in vitro* активации и трансдукции первичных Т-клеток, что может приводить к значительному снижению клеточности продукта из-за фратрицида.

Материалы и методы. Конструкции анти-CLL-1-BBz и анти-CD33-28z CAR второго поколения были получены путем клонирования в лентивирусный вектор pLABE, псевдовирусные частицы собирали при транзиентной трансфекции клеток HEK 293T с помощью PEI в течение 72 часов. Определение функционального титра вирусных стоков проводили методом последовательных разведений при трансдукции клеток линии Jurkat. Первичные Т-клетки выделяли из периферических мононуклеаров крови человека трёх здоровых доноров, полученных при центрифугировании в градиенте фиколла, методом магнитной сепарации при помощи анти-CD3 магнитных частиц CytoSinct CD3 Nanobeads (Genscript). Активацию проводили с помощью Enceed T cell Activation Reagent (Genscript) в среде Immunocult (STEMCELL Technologies). Трансдукцию производили на следующий день после активации с MOI=10, лентивирусными векторами, кодирующими конструкты анти-CD33, анти-CLL1 и анти-BCMA CAR (иррелевантный контроль). Экспансия после трансдукции занимала 12-14 дней. Анализ экспрессии маркеров проводили методом проточной цитометрии перед активацией, через 7 и 14 дней после активации с использованием антител CLEC12A-APC (BioLegend, 353606), CD33-Pe-Cy7 (BioLegend, 303434), уровень CAR-положительных клеток определяли с использованием флуоресцентно меченых растворимых антигенов, полученных в лаборатории, и цитометра DxFLEX (Beckman Coulter). Результаты оценивали с использованием программного обеспечения FlowJo v10.8 (BD Biosciences).

Результаты. Динамика экспрессии CD33 и CLL1 была проанализирована на Т-лимфоцитах до активации и в различные временные точки после активации в ходе получения CAR-T продуктов. Перед активацией экспрессия двух миелоидных антигенов на первичных Т-клетках не детектировалась. Через 14 дней после активации экспрессия появлялась: лишь около 30 процентов клеток, трансдуцированных иррелевантным CAR, не экспрессировали ни одного антигена. В культурах, трансдуцированных анти-CLL-1 CAR, экспрессия CLL-1 пропадала, а экспансия оказывалась ниже на 30-50%; аналогичная зависимость была показана и для анти-CD33 CAR. При котрансдукции двух векторов анти-CLL-1 CAR и анти-CD33 CAR пропадала экспрессия обоих антигенов, а экспансия снижалась еще сильнее. При микроскопическом наблюдении культур в клетках, получивших анти-CLL-1 или анти-CD33 CAR, наблюдалось значительное количество клеточного дебриса, что свидетельствует о так называемом фратрициде: цитотоксичности CAR-положительных Т-клеток против других лимфоцитов.

Выводы. CLL-1 и CD33, ранее считавшиеся сугубо миелоидными маркерами, экспрессируются на поверхности первичных Т-клеток после их активации. Наши результаты показывают, что получение CAR-T против этих антигенов может быть существенно затруднено фратрицидом клеток во время производства CAR-T продукта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, CAR-T, антигены.

O7|

B7-H3-Targeting CAR-T Cells: A Comparative *In Vitro* Analysis of Constructs and Preclinical Assessment in a Syngeneic Murine Model of Neuroblastoma

Dzmitry V. Lutskovich1, Svetlana V. Mankovskaya[2], Dmitriy O. Dormeshkin[3], Kate S. Lutskovich[1], Alexander N. Meleshko[1]

[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; [2] Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; [3] Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dzmitry V. Lutskovich, Lutskovichdm@gmail.com

INTRODUCTION

Neuroblastoma (NB) is a typical paediatric malignancy. In high-risk children, five-year event-free survival remains below 50%. CAR-T cell therapy represents a promising strategy. As an alternative to GD2, B7-H3 (CD276) is being actively explored; it is constitutively expressed on NB cells (92% of cases) and has a more favourable normal-tissue expression profile.

Materials and methods. DNA sequences encoding CARs based on scFv antibodies 8H9 and TE9 were cloned into the lentiviral vector pWPXL. For 8H9, four variants were generated: second-generation (8H9-BBz-S), third-generation (8H9-28-BBz-S), and their long forms with CH2-CH3 spacers. TE9 was constructed as a second-generation CAR with CD28 costimulation (TE9-28z). Donor T cells were isolated using the EasySep kit, activated with CD3/CD28 Dynabeads, and transduced via RetroNectin at MOI 10. Cytotoxicity was assessed against B7-H3-positive (LAN-1, 143B, Jurkat-B7-H3) and negative (Jurkat, Daudi) lines at 2:1, 1:1, and 1:2 effector-to-target ratios. Long-term restimulation was performed over 12 days at a 1:3 ratio with evaluation of exhaustion markers TIM-3, TIGIT, and PD-1. IFN-γ and TNF-α production was measured by flow cytometry. *In vivo* studies used a syngeneic A/J mouse model with subcutaneous NXS2-B7-H3$^+$ tumours (1.5×10^6 cells; 98% B7-H3 positivity). CAR-T cells (8H9-BBz and an armed variant with membrane-bound IL-18 and IL-12, 8H9-BBz-IL18+IL12) were administered as a single i.v. injection at 7.5×10^5 cells after cyclophosphamide lymphodepletion. Untransduced T cells served as controls.

Results. All CAR-T variants showed potent dose-dependent cytotoxicity against B7-H3$^+$ lines with no lysis of B7-H3$^-$ cells. Short constructs significantly outperformed long ones: 8H9-BBz-S was more effective than 8H9-BBz-L across all ratios ($p < 0.0001$). CD28 costimulation did not enhance cytotoxicity at 2:1, but at low tumour burden (1:1 and 1:2), TE9-28z significantly exceeded 8H9-28-BBz-S ($p < 0.0001$ and $p = 0.034$). In prolonged restimulation, TE9-28z retained activity over 12 days, while both 8H9-based constructs lost target control. TE9-28z also showed the lowest exhaustion marker expression. Regarding cytokine secretion, 8H9-28-BBz-S and TE9-28z both outperformed 8H9-BBz-S, with the former providing a more balanced IFN-γ/TNF-α profile.

In vivo, both CAR-T variants suppressed tumour growth versus controls. The armed 8H9-BBz-IL18+IL12 exerted a rapid effect: by day 15, tumour volume was 5.7-fold lower than controls ($p = 0.007$), maintaining superiority over parental 8H9-BBz through day 35 ($p < 0.05$). The parental variant showed delayed but sustained control, reaching significance on days 40-45 ($p = 0.0023$ and $p = 0.03$). Histopathology revealed regressive changes in central tumour areas (60-70%) in both groups, with residual parenchyma as scattered dystrophic cells, karyorrhexis, and ghost cells. The key difference was in liver metastases: 8H9-BBz allowed large metastatic nodules, whereas the armed variant nearly eliminated metastases, leaving only small foci with pronounced lymphocytic infiltration. Both constructs specifically accumulated in tumours (23-25%) with no healthy-organ infiltration or systemic toxicity.

Conclusions. Based on the cumulative *in vitro* data, TE9-28z emerges as the optimal construct. Arming 8H9-BBz with membrane-bound IL-18 and IL-12 significantly accelerates primary tumour regression and improves control of hepatic metastases without increasing toxicity, supporting further preclinical development of this strategy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T cells, neuroblastoma.

B7-H3-направленные CAR-T клетки: сравнительный анализ конструкций *in vitro* и доклиническая оценка на сингенной мышиной модели нейробластомы

Дмитрий В. Луцкович[1], Светлана В. Маньковская[2], Дмитрий О. Дормешкин[3], Екатерина С. Луцкович[1], Александр Н. Мелешко[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь; [2] Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси; [3] Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Контактная информация: Луцкович Дмитрий Викторович, Lutskovichdm@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) является типичной опухолью детского возраста. У детей из групп высокого риска пятилетняя бессобытийная выживаемость составляет менее 50%. Перспективной стратегией рассматривается CAR-T терапия. В качестве альтернативной мишени к GD2 активно изучается B7-H3 (CD276), который конститутивно экспрессируется на клетках НБ (92 % случаев) и обладает более благоприятным профилем экспрессии на нормальных тканях.

Материалы и методы. Последовательности ДНК, кодирующие CAR на основе scFv антител 8H9 и TE9, клонированы в лентивирусный вектор pWPXL. Для 8H9 получены четыре варианта: второго поколения (8H9-BBz-S), третьего поколения (8H9-28-BBz-S) и их длинные формы с дополнительными вставочными доменами CH2-CH3. TE9 сконструирован в формате второго поколения с костимуляцией CD28 (TE9-28z). Т-клетки донора выделяли набором EasySep Human, активировали частицами CD3/CD28 Dynabeads и трансдуцировали с использованием RetroNectin при множественности инфекции 10. Цитотоксический тест (ЦТТ) проводили на B7-H3+ линиях LAN-1, 143B, Jurkat-B7-H3 и B7-H3- линиях Jurkat, Daudi в соотношениях эффектор:мишень 2:1, 1:1, 1:2. Тест с длительной рестимуляцией выполняли 12 дней при соотношении 1:3 с оценкой маркеров истощения TIM-3, TIGIT, PD-1. Продукцию IFN-γ и TNF-α оценивали методом проточной цитометрии. Для тестов *in vivo* использовали сингенную модель мышей линии A/J с подкожной имплантацией клеток NXS2-B7-H3+ ($1{,}5\times10^6$, экспрессия B7-H3 – 98%). CAR-T клетки (8H9-BBz и армированный вариант мембран связанными цитокинами 8H9-BBz-IL18+IL12) вводили однократно внутривенно в дозе $7{,}5\times10^5$ клеток на фоне лимфодеплеции циклофосфамидом. Контроль – немодифицированные Т-клетки.

Результаты. Все варианты CAR-T показали выраженную дозозависимую ЦТА против B7-H3+ линий при полном отсутствии лизиса B7-H3- клеток. Короткие конструкции значимо превосходили длинные: 8H9-BBz-S был эффективнее 8H9-BBz-L при всех соотношениях ($p<0{,}0001$). Добавление костимулирующего домена CD28 не усиливало ЦТА при высоком соотношении 2:1, однако при низкой опухолевой нагрузке (1:1 и 1:2) TE9-28z значимо превосходил 8H9-28-BBz-S ($p<0{,}0001$ и $p=0{,}034$ соответственно). В тесте с длительной рестимуляцией TE9-28z сохранял цитотоксическую активность на протяжении всех 12 дней, тогда как оба варианта на основе 8H9 утрачивали контроль мишеней. При этом TE9-28z характеризовался наименьшей экспрессией маркеров истощения. По секреции цитокинов 8H9-28-BBz-S и TE9-28z значимо превосходили 8H9-BBz-S, при этом 8H9-28-BBz-S обеспечивал более сбалансированную продукцию IFN-γ и TNF-α.

In vivo оба варианта CAR-T сдерживали рост опухолевого узла относительно контроля. Армированный вариант 8H9-BBz-IL18+IL12 обеспечивал быстрый и выраженный эффект: к 15 дню объем опухоли был в 5,7 раз меньше контроля ($p=0{,}007$) с сохранением преимущества перед базовым 8H9-BBz до 35 дня ($p<0{,}05$). Базовый вариант демонстрировал отсроченный, но устойчивый контроль (значимость на 40-45 дни, $p=0{,}0023$ и $p=0{,}03$). Патоморфологически в обеих группах в центральных отделах опухоли выявлены регрессивные изменения, занимавшие 60-70% площади: опухолевая паренхима сохранялась в виде разрозненных групп клеток с дистрофией, кариорексисом и наличием клеток-теней. Ключевое различие установлено в контроле метастазов в печени: при терапии 8H9-BBz обнаруживались крупные метастатические узлы, тогда как армированный вариант обеспечивал элиминацию метастазов до единичных мелких очагов с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Обе конструкции специфично накапливались в опухоли (23-25%) при отсутствии инфильтрации здоровых органов и без признаков системной токсичности.

Выводы. TE9-28z является оптимальной конструкцией по совокупности *in vitro* хтестов. Армирование 8H9-BBz мембран связанными цитокинами IL-18 и IL-12 значимо ускоряет регрессию первичной опухоли и улучшает контроль метастатического поражения печени без повышения системной токсичности, что обосновывает перспективность данной стратегии для дальнейшей доклинической разработки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T клетки, нейробластома.

P8|

Bispecific CAR-T Cells Targeting CD19 and BCMA: Construct Design and Preclinical Model Development for the Therapy of Systemic Lupus Erythematosus

Kate S. Lutskovich, Dzmitry V. Lutskovich

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Kate S. Lutskovich, ekaterinaluckovic@gmail.com

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which B cells and plasma cells play a central role in pathogenesis. Targeted elimination of these populations via CAR-T therapy is regarded as a promising strategy for achieving deep remission, including in refractory forms. Simultaneous targeting of CD19 (mature B cells) and BCMA (plasmablasts/plasma cells) may potentially provide more complete eradication of autoreactive clones.

Materials and methods. CD19 and BCMA expression was assessed by flow cytometry in peripheral blood samples obtained from two patients with a confirmed diagnosis of SLE (gating on $CD45^+CD3^-CD56^-$ cells). Model cell lines were generated on the K562 background via sequential lentiviral transduction with CD19 and BCMA genes; parental K562 served as a negative control, while the RPMI-1788 line was used as a control with endogenous expression. Two variants of tandem bispecific CARs (CD19 + BCMA) were constructed: one based on murine scFv with a long linker $(G_4S)_4$ between domains, and the other based on humanized scFv with a shortened linker $(G_4S)_1$. For each scFv, second-generation monospecific CARs were additionally generated (4 reference controls). All constructs shared a unified architecture: a CD8 hinge, a CD8 transmembrane domain, a 4-1BB costimulatory domain, a CD3ζ signaling domain, and an EGFRt safety marker.

Results. In patient T-2026, the proportion of $CD19^+$ cells was 13.9%, and $BCMA^+$ cells – 2.0%. In patient G-2026, CD19 expression was detected on 9.0% of cells, and BCMA – on 2.3%. The obtained data confirm the concurrent presence of both targets in the peripheral blood of SLE patients, thereby substantiating the rationale for a bispecific approach. A K562-CD19-BCMA model line with stable heterologous expression of both antigens was established, enabling the assessment of CAR-T cell specificity in comparison with parental K562. Six lentiviral constructs were designed and assembled: 2 tandem bispecific CARs (murine and humanized variants differing in the linker length between scFvs) and 4 monospecific controls. All constructs incorporate EGFRt as a tool for the safe elimination of CAR-T cells *in vivo*.

Conclusions. Co-expression of CD19 and BCMA in SLE patients was confirmed, a panel of model cell lines was generated, and a series of 6 CAR constructs with unified architecture and an integrated safety mechanism was engineered. The obtained toolkit provides a platform for comparative evaluation of the functional activity of bispecific CAR-T cells *in vitro* and *in vivo* in the subsequent phase of the study.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: bispecific CAR-T cells, SLE.

Биспецифические CAR-T клетки против CD19 и BCMA: дизайн конструкций и подготовка доклинической модели для терапии системной красной волчанки

Екатерина С. Луцкович, Дмитрий В. Луцкович

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Луцкович Екатерина Сергеевна, ekaterinaluckovic@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, при котором В-клетки и плазматические клетки играют центральную роль в патогенезе. Таргетная элиминация этих популяций с помощью CAR-T терапии рассматривается как перспективная стратегия для достижения глубокой ремиссии, в том числе при рефрактерных формах.

Одновременное нацеливание на CD19 (зрелые В-клетки) и BCMA (плазмобласты/плазматические клетки) потенциально способно обеспечить более полную эрадикацию аутореактивных клонов.

Материалы и методы. Экспрессию CD19 и BCMA оценивали методом проточной цитометрии в периферической крови двух пациентов с подтвержденным диагнозом СКВ (гейтирование $CD45^{+}CD3^{-}CD56^{-}$). Модельные линии созданы на основе K562 путем последовательной лентивирусной трансдукции генами CD19 и BCMA; нативная K562 служит отрицательным контролем, линия RPMI-1788 – контролем с эндогенной экспрессией. Сконструированы два варианта тандемных биспецифических CAR (CD19 + BCMA): на основе мышиных scFv с длинным линкером $(G_4S)_4$ между доменами и на основе гуманизированных scFv с укороченным линкером $(G_4S)_1$. Для каждого scFv дополнительно получены моноспецифические CAR второго поколения (4 референсных контроля). Все конструкции имеют унифицированную архитектуру: hinge CD8, трансмембранный домен CD8, костимулирующий домен 4-1BB, сигнальный домен CD3ζ и маркер безопасности EGFRt.

Результаты. У пациента Т-2026 доля $CD19^{+}$ клеток составила 13,9%, $BCMA^{+}$ – 2,0%. У пациента Г-2026 экспрессия CD19 выявлена на 9,0% клеток, BCMA – на 2,3%. Полученные данные подтверждают одновременное присутствие обеих мишеней в периферической крови пациентов с СКВ, что обосновывает целесообразность биспецифического подхода. Создана модельная линия K562-CD19-BCMA со стабильной гетерологичной экспрессией обоих антигенов, позволяющая оценивать специфичность CAR-T клеток в сравнении с нативной K562. Спроектировано и собрано 6 лентивирусных конструкций: 2 тандемных биспецифических CAR (мышиный и гуманизированный варианты, различающиеся длиной линкера между scFv) и 4 моноспецифических контроля. Все конструкции содержат EGFRt как инструмент безопасной элиминации CAR-T клеток *in vivo*.

Выводы. Подтверждена коэкспрессия CD19 и BCMA у пациентов с СКВ, создан панель модельных линий и сконструирована линейка из 6 CAR с унифицированной архитектурой и встроенным механизмом безопасности. Полученный инструментарий обеспечивает платформу для сравнительной оценки функциональной активности биспецифических CAR-T клеток *in vitro* и *in vivo* на следующем этапе исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: биспецифические CAR-T клетки, СКВ.

P9|

Study of 4th generation Anti-ROR1 CAR-T cells in a xenotransplantation model of PC3 prostate adenocarcinoma cells in NBSGW mice

Maria O. Nerush[1], Sergey A. Chernovetsky[1], Ivan N. Gaponenko[1], Anna A. Dashkova[1], Tatyana M. Doroshenko[2], Marina L. Vasyutina[3], Yana G. Toropova[3], Albert R. Muslimov[1]

[1] Center for Molecular and Cellular Technologies, St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia; [2] Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Republic of Belarus; [3] Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Contact: Maria O. Nerush, marianerus92@gmail.com

INTRODUCTION

Approaches are being developed for the use of CAR-T cell therapy to treat incurable solid tumors, including prostate adenocarcinoma. The ROR1 receptor, which is barely expressed in normal tissue, is considered a promising target. The creation of ROR1-specific CAR-T cells requires relevant models, and adenocarcinoma cell xenografts allow for the study of key aspects of this therapy.

Materials and methods. A pilot study was conducted using NBSGW mice randomized to experimental and control groups. A PC3 cell line genetically modified to overexpress firefly luciferase was used to generate xenografts. Cells were injected subcutaneously (5 million cells per mouse). Tumor engraftment and growth dynamics were assessed using bioluminescence imaging (IVIS). After tumor nodule formation, laboratory animals were intravenously injected with a biomedical cell product: fourth-generation anti-ROR1 CAR T cells obtained by lentiviral transduction of selected T lymphocytes from a healthy donor. The control group of animals received an equivalent volume of saline intravenously. The therapeutic effect was monitored clinically and using an intravital imaging system. At the final stage, euthanasia was performed, followed by excision of the tumor tissue for histological examination. A larger-scale study is currently underway, involving 20 NBSGW mice randomized into five experimental

groups according to the protocol. This phase involves monitoring the circulation of anti-ROR1 CAR-T cells in peripheral blood using flow cytometry, allowing for an assessment of persistence kinetics and the dynamics of cell product expansion *in vivo*.

Results. A pilot experiment in a limited sample of animals demonstrated the antitumor activity of anti-ROR1 CAR-T cells. The control group showed progressive tumor growth over 14 days, while the experimental group demonstrated both a decrease in bioluminescent signal intensity and a reduction in tumor volume, as well as pronounced lymphoid infiltration at the tumor periphery, as revealed by histological examination. These data demonstrate the specific antitumor activity of anti-ROR1 CAR-T cells and support the need for further studies to verify the safety and specific pharmacological activity of the biomedical cell product being developed.

Conclusions. Preclinical studies of anti-ROR1 CAR-T in a prostate adenocarcinoma model are an important step toward integrating effective cell therapy approaches into treatment protocols for solid tumors. The tumor growth model created during the study could become a valuable tool for overcoming existing research limitations in the development of innovative treatments and their implementation in real-world clinical practice.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, ROR1, NBSGW.

Исследование Анти-ROR1 CAR-T клеток 4-го поколения на модели ксенотрансплантации клеток аденокарциномы предстательной железы PC3 мышам линии NBSGW

Мария О. Неруш[1], Сергей А. Черновецкий[1], Иван Н. Гапоненко[1], Анна А. Дашкова[1], Татьяна М. Дорошенко[2], Марина Л. Васютина[3], Яна Г. Торопова[3], Альберт Р. Муслимов[3]

[1] Центр молекулярных и клеточных технологий, Санкт-Петербургский Химико-Фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия; [2] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; [3] Институт экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Неруш Мария Олеговна, marianerus92@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Разрабатываются подходы к применению CAR-T-клеточной терапии для лечения инкурабельных солидных опухолей, включая аденокарциному предстательной железы. Перспективной мишенью считается рецептор ROR1, почти не экспрессирующийся в нормальных тканях. Создание ROR1-специфических CAR-T требует релевантных моделей, и ксенотрансплантаты клеток аденокарциномы позволяют изучать ключевые аспекты такой терапии.

Материалы и методы. Было проведено пилотное исследование, в которое были включены мыши линии NBSGW, рандомизированные на экспериментальную и контрольную группы. Для создания ксенотрансплантата была использована клеточная линия PC3, генетически модифицированная для гиперэкспрессии люциферазы светлячка. Клетки вводились подкожно (5 млн. клеток/мышь). Приживление и динамика роста опухоли оценивались методом биолюминесцентной визуализации (IVIS). После формирования опухолевых узлов лабораторным животным внутривенно был введен биомедицинский клеточный продукт: анти-ROR1 CAR-T-клетки 4-го поколения, полученные путем лентивирусной трансдукции селектированных Т-лимфоцитов здорового донора. Контрольная группа животных получила эквивалентный объем физиологического раствора внутривенно. Мониторинг терапевтического эффекта проводился клинически, а также посредством системы прижизненной визуализации. На заключительном этапе была произведена эвтаназия с последующей эксцизией опухолевой ткани для гистологического исследования. На данный момент проводится исследование с расширенной выборкой, включающее 20 мышей линии NBSGW, рандомизированных на пять экспериментальных групп в соответствии с протоколом. В рамках этого этапа осуществляется мониторинг циркуляции анти-ROR1 CAR-T-клеток в периферической крови методом проточной цитометрии, что позволяет оценить кинетику персистенции и динамику экспансии клеточного продукта *in vivo*.

Результаты. В результате пилотного эксперимента на ограниченной выборке животных была продемонстрирована противоопухолевая активность анти-ROR1 CAR-T-клеток. В контрольной группе был отмечен прогрессирующий рост объема опухоли в течение 14 дней, в то время как в экспериментальной группе наблюдалось как снижение интенсивности биолюминесцентного сигнала, так и уменьшение объема опухоли, а также выраженная лимфоидная инфильтрация по периферии опухоли, выявленная в результате гистологического исследования. Полученные данные демонстрируют специфическую противоопухолевую активность анти-ROR1 CAR-T-клеток и обосновывают необходимость дальнейших исследований для верификации безопасности и специфической фармакологической активности разрабатываемого биомедицинского клеточного продукта.

Выводы. Доклинические исследования анти-ROR1 CAR-T на модели аденокарциномы предстательной железы являются важным шагом на пути внедрения подходов эффективной клеточной терапии в протоколы лечения солидных новообразований. Созданная в ходе исследования модель опухолевого роста может стать хорошим инструментом для преодоления существующих исследовательских ограничений в разработке инновационных методов лечения и их внедрения в реальную клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, ROR1, NBSGW.

P10|
Comprehensive Evaluation of a Novel Anti-CD19 CAR-T Product with the Low-Affinity Antigen-Recognition Domain XS6

Anna I. Serdyuk, Dmitry V. Dianov, Ekaterina I. Fefelova, Natalia O. Ivanova, Tatiana A. Nenasheva, Apollinariya V. Bogolyubova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anna I. Serdyuk, anne.serdyuk@gmail.com

INTRODUCTION

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has demonstrated high efficacy in the treatment of hematologic malignancies. Most approved anti-CD19 CAR-T products employ the FMC63 single-chain variable fragment (scFv) as the antigen-recognition domain. In recent years, considerable attention has been devoted to the development of CAR-T products incorporating low-affinity antigen-recognition domains. This approach is intended to improve the selective recognition of tumor cells by enabling more precise discrimination based on target antigen expression levels and, consequently, to reduce the risk of toxicity associated with damage to normal tissues expressing the same antigen (the "on-target, off-tumor" effect). The aim of this study was to comprehensively evaluate the functional properties of a novel anti-CD19 CAR-T product incorporating the low-affinity antigen-recognition domain XS6.

Materials and methods. CAR constructs containing either the FMC63 or XS6 antigen-recognition domain in combination with the CD28, OX40, or 4-1BB costimulatory domains were generated using Golden Gate assembly. Corresponding scFv-Fc fusion proteins were produced to characterize the antigen-binding domains. The affinity and binding kinetics of scFv interaction with CD19 were determined by biolayer interferometry. CAR-mediated activation was assessed using the Jurkat E6.1 TPR reporter cell line expressing NF-κB, NFAT, and AP-1 reporters together with each CAR construct. Cytotoxic activity, proliferative capacity, and phenotypic characteristics of high- and low-affinity CAR-T cells were evaluated following short-term (2-day) and prolonged (12-day) antigen stimulation with CD19-positive target cell lines Nalm6 and E6.1 Jurkat TCR-KO CD19+.

Results. The XS6 antigen-recognition domain exhibited substantially lower affinity for CD19 than FMC63 while demonstrating higher association and dissociation rates of the antigen-antibody complex. Regardless of the costimulatory domain employed, XS6-CAR-T cells displayed a higher level of activation and more pronounced cytotoxic activity than FMC63-CAR-T cells. In addition, low-affinity XS6-CAR-T cells exhibited reduced trogocytosis, resulting in decreased fratricide and enhanced expansion in response to antigen stimulation. FMC63- and XS6-based CAR-T products demonstrated comparable levels of IFN-γ production, T-cell exhaustion, and immunophenotypic profiles, suggesting similar efficacy and safety characteristics. Comparison of CAR-T cell subsets carrying different costimulatory domains revealed that OX40-CAR-T cells exhibited a lower proportion of exhausted cells than CD28-CAR-T cells and a twofold higher expansion rate than 4-1BB-CAR-T cells.

Conclusions. The low-affinity antigen-recognition domain XS6 represents a promising platform for the development of anti-CD19 CAR-T cell products, combining high functional activity with a favorable safety profile.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: low-affinity CAR-T, CAR, scFv.

Комплексная оценка характеристик нового анти-CD19 CAR-T продукта с низкоаффинным антиген-распознающим доменом XS6

Анна И. Сердюк, Дмитрий В. Дианов, Екатерина И. Фефелова, Наталия О. Иванова, Татьяна А. Ненашева, Аполлинария В. Боголюбова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Сердюк Анна Игоревна, anne.serdyuk@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) демонстрирует высокую эффективность при лечении гематологических злокачественных новообразований. Большинство зарегистрированных анти-CD19 CAR-T препаратов используют антиген-распознающий домен на основе одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) FMC63. В последние годы значительное внимание уделяется разработке CAR-T-клеточных продуктов с низкоаффинными антиген-распознающими доменами. Такой подход призван повысить селективность распознавания опухолевых клеток за счет более точного разграничения уровня экспрессии целевого антигена и, как следствие, снизить риск развития токсических эффектов, связанных с поражением нормальных тканей, экспрессирующих тот же антиген (эффект «on-target, off-tumor»). Целью исследования являлась комплексная оценка функциональных характеристик нового анти-CD19 CAR-T продукта с низкоаффинным антиген-распознающим доменом XS6.

Материалы и методы. Методом сборки GoldenGate были сконструированы шесть вариантов CAR, содержащих антиген-распознающие домены FMC63 или XS6 в сочетании с костимуляторными доменами CD28, OX40 4-1BB. Для изучения свойств антиген-связывающих доменов были получены соответствующие белки scFv-Fc. Аффинность и кинетику взаимодействия scFv с CD19 определяли методом биослойной интерферометрии. CAR-опосредованную активацию оценивали с использованием клеточной линии Jurkat E6.1 TPR с репортерами NFκB, NFAT и AP-1, несущей каждый из CAR-конструктов. Цитотоксические свойства, пролиферацию и фенотипические характеристики высоко- и низкоаффинных CAR-T-клеток исследовали в условиях краткосрочной (2 суток) и длительной (12 суток) антигенной стимуляции CD19-положительными клетками-мишенями Nalm6 и E6.1 Jurkat TCR-KO CD19+.

Результаты. Антиген-распознающий домен XS6 характеризовался существенно более низкой аффинностью к CD19 по сравнению с FMC63 и одновременно более высокими скоростями ассоциации и диссоциации комплекса антиген-антитело. Независимо от типа костимуляторного домена XS6-CAR-T-клетки демонстрировали более высокий уровень активации и выраженную цитотоксическую активность по сравнению с FMC63-CAR-T-клетками. Кроме того, низкоаффинные XS6-CAR-T-клетки опосредовали уменьшение трогоцитоза, что приводило к снижению фратрицида и повышенному уровню экспансии в ответ на антигенный стимул. При этом клеточные продукты на основе FMC63 и XS6 имели сопоставимые показатели продукции IFNγ, уровень истощения и иммунофенотипический профиль, что может свидетельствовать о сходных характеристиках эффективности и безопасности. Сравнение субпопуляционного состава CAR-T-клеток с различными костимуляторными доменами показало, что для OX40-CAR-T характерно снижение доли истощенных клеток относительно CD28-CAR-T и двукратное увеличение уровня экспансии по сравнению с 4-1BB-CAR-T.

Выводы. Низкоаффинный антиген-распознающий домен XS6 является перспективной платформой для разработки анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов, сочетая высокий уровень функциональной активности с благоприятным профилем безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: низкоаффинные CAR-T, CAR, scFv.

P11|

Evaluation of the effect of monocyte content in PBMCs on the performance of the OKT3-based T-cell activation protocol for CAR-T cell product manufacturing

Ruslan E. Moiseev, Ivan N. Gaponenko, Vladislav S. Sergeev, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ruslan E. Moiseev, rus.moiseev2003@mail.ru

INTRODUCTION

Anti-CD3/anti-CD28 nanoparticles and anti-CD3 antibodies (OKT3, muromonab) are commonly used as primary reagents for T-cell activation during CAR-T cell manufacturing. Although the use of OKT3 represents a more cost-effective approach, transduction efficiency may decrease when the proportion of monocytes in the starting cellular material is elevated (Kan et al., 1986; Noaks et al., 2021). Confirmation of this effect may provide a basis for standardizing the T-cell-to-monocyte ratio in OKT3-based CAR-T manufacturing protocols.

Materials and methods. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from leukapheresis products by density gradient centrifugation using Ficoll. T lymphocytes were obtained by immunomagnetic separation using anti-CD4 and anti-CD8 magnetic particles (GenScript Biotech). Monocytes were isolated using the EasySep Magnetic Cell Separation kit (STEMCELL Technologies). T-cell activation was performed with varying proportions of monocytes in the cell mixture (10-90%) in the presence of OKT3 (100 ng/mL) and IL-2 (150 IU/mL). The control group consisted of T lymphocytes activated with anti-CD3/anti-CD28 particles according to the manufacturer's protocol (Enceed). Seventy-two hours after activation, cells were transduced with a lentiviral vector encoding CAR scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3ζYFF. On day 9, transduction efficiency and the proportion of TEMRA lymphocytes were assessed by flow cytometry. Statistical analysis was performed using RStudio.

Results. No statistically significant differences in cumulative population doublings were observed between the experimental and control groups on day 9 ($p > 0.05$). Transduction efficiency was significantly reduced in groups containing 0–40% monocytes and in the unsorted PBMC group compared with the control group ($p < 0.001$ and $p = 0.0016$, respectively). When the proportion of monocytes in the initial cell suspension was increased to 50-70%, differences compared with the control group were no longer statistically significant ($p > 0.05$). An increase in the monocyte proportion was associated with a trend toward a reduced percentage of TEMRA cells; in groups containing 80% and 90% monocytes, differences compared with the control group reached statistical significance ($p = 0.004$ and $p = 0.011$, respectively).

Conclusions. Activation of T lymphocytes using OKT3 without additional monocyte depletion is characterized by reduced transduction efficiency compared with anti-CD3/anti-CD28-based activation and is comparable to the transduction levels observed in T-cell cultures containing 10-40% monocytes. Increasing the monocyte proportion in the initial suspension to 50-70% enables restoration of transduction efficiency to levels comparable with anti-CD3/anti-CD28 activation. This approach is also associated with a reduction in the proportion of TEMRA cells without adversely affecting expansion parameters. The described strategy may represent a potentially more cost-effective alternative to conventional activation protocols while maintaining key characteristics of CAR-T cell products.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, OKT3, monocytes.

Оценка влияния моноцитов в составе PBMC на показатели эффективности OKT3 протокола активации Т-лимфоцитов при производстве CAR-T продуктов

Руслан Е. Моисеев, Иван Н. Гапоненко, Владислав С. Сергеев, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Моисеев Руслан Евгеньевич, rus.moiseev2003@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В качестве основных реагентов для активации Т-лимфоцитов при производстве CAR-T применяются анти-CD3/анти-CD28 наночастицы и антитело к CD3 (OKT3, муромонаб). Использование OKT3 является более экономически эффективным методом, однако эффективность трансдукции при данном подходе может снижаться при повышенной доле моноцитов в исходном клеточном материале. (Kan et al., 1986; Noaks et al., 2021). Подтверждение данного эффекта создает предпосылки для стандартизации соотношения Т-лимфоцитов и моноцитов при использовании OKT3-протокола производства CAR-T-продуктов.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяли из продукта аппаратного афереза методом центрифугирования на градиенте плотности фиколла. Т-лимфоциты получали методом иммуномагнитной сепарации с использованием anti-CD4 и anti-CD8 магнитных частиц (GenScript Biotech). Моноциты выделяли с применением набора EasySep Magnetic Cell Separation (STEMCELL Technologies). Активацию Т-лимфоцитов проводили с различным содержанием моноцитов в клеточной смеси (10–90%) в присутствии OKT3 (100 нг/мл) и IL-2 (150 МЕ/мл). Контрольную группу составляли Т-лимфоциты, активированные анти-CD3/анти-CD28 частицами согласно протоколу производителя (Enceed). Через 72 часа после активации проводили трансдукцию лентивирусным вектором CAR scFv(FMC63)/CD8H-TM/CD28/CD3ζYFF. На девятый день оценивали уровень трансдукции и содержание TEMRA-лимфоцитов методом проточной цитометрии. Статистический анализ выполняли в RStudio.

Результаты. Статистически значимых различий в кумулятивном удвоении популяции между экспериментальными и контрольной группами на девятый день не выявлено ($p > 0,05$). Уровень трансдукции был значимо снижен в группах с содержанием моноцитов 0-40% и в группе МКПК без селекции по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p = 0,0016$ соответственно). При повышении содержания моноцитов в исходной суспензии до 50-70% различия относительно контрольной группы теряют статистическую значимость ($p > 0,05$). При увеличении содержания моноцитов наблюдалась тенденция к снижению доли TEMRA-клеток; для групп с 80% и 90% моноцитов различия относительно контроля были статистически значимыми ($p = 0,004$ и $p = 0,011$ соответственно).

Выводы. Активация Т-лимфоцитов с использованием OKT3 без дополнительной селекции моноцитов характеризуется сниженной эффективностью трансдукции по сравнению с анти-CD3/анти-CD28 активацией и сопоставима с уровнями трансдукции Т-лимфоцитов при содержании моноцитов от 10 до 40%. При этом увеличение содержания моноцитов до 50-70% в исходной суспензии позволяет повысить уровень трансдукции до значений, сопоставимых с анти-CD3/анти-CD28 активацией. Данный подход также сопровождается снижением доли TEMRA-клеток без негативного влияния на показатели экспансии. Описанный подход может выступить потенциально более экономически выгодной заменой классическим протоколам активации без снижения основных характеристик CAR-T продуктов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, OKT3, моноциты.

P12|

Evaluation of the efficacy of universal CAR-T lymphocytes *in vivo*

Anastasia O. Pestrikova, Elena V. Soboleva, Svetlana V. Popova, Sophia M. Dormidontova, Anton S. Bezrukov, Julia S. Rotova, Natalia V. Isaeva, Vitaliy A. Rosin, Konstantin A. Vorobiev

Federal State Budgetary Institution "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency", Kirov, Russia

Contact: Anastasia O. Pestrikova, pestrikova.work@gmail.com

INTRODUCTION

T-lymphocytes with a universal chimeric antigen receptor (UCAR-T) recognize tumor antigen over a mediator molecule (conjugate), triggering cytotoxicity and lysis of the target cell. Having demonstrated the efficacy of the UCAR-T and "obinutuzumab-barnase" conjugate system *in vitro*, the next step was to evaluate its activity *in vivo* using a xenograft model of a $CD20^+$ tumor (Burkitt's lymphoma).

Materials and methods. Male immunodeficient NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc mice (n=20, 8-10 weeks, Pushchino), were housed in a specific pathogen-free vivarium in individually ventilated cages (3/cage). All procedures adhered to GOST 33216-2014 and European Commission euthanasia standards. In the experimental group, $CD20^+$ Raji tumor cells were injected intravenously at 1×10^6 cells/mouse (n=15). UCAR-T cells were obtained by transducing healthy donor T-lymphocytes with pseudolentiviral particles carrying the UCAR gene. On day 10 after tumor cell injection, UCAR-T cells were administered intravenously (3×10^6 cells/mouse, n=15), followed four hours later by conjugate (15 mg/kg, n=15), repeated on days 4 and 8. Controls (1×10^6 cells/mouse, n=5) received Raji only. Clinical signs and survival time to euthanasia were recorded. Animals were removed from the experiment upon signs of severe organ/system damage (limb paralysis, inability to move). Before euthanasia, peripheral blood was collected for immunophenotyping by flow cytometry (FACS Canto II, BD Biosciences, USA). Pathological, immunohistochemical, and molecular genetic (fluorescence in situ hybridization, FISH) examinations of organs and tissues were subsequently performed. Groups were compared using by Mann-Whitney test ($p<0,05$ significant); date as Me [Q1-Q3].

Results. In Raji-only controls (n=5) $CD45^+$ cells were 0,6 [0,5-1,2] % ($CD20^+$ – 88,9 [87,3-92,8] %, $CD3^+$ absent). The survival of animals until euthanasia according to the established criteria was 27,0 [26,0-28,0] days. Large tumor cells ($CD20^+$, $CD10^+$, Ki-67^+, c-MYC^+) infiltrated kidney, liver, spleen, bone marrow, stomach, small intestine, and brain, consistent with the specific involvement pattern of Burkitt lymphoma and confirmed by FISH (t(8;14)(q24;q32)). The lungs, heart, and pancreas were not involved in the pathological process. No CD3-expressing cells were detected in the organs.

In the experimental group (Raji cells + UCAR-T + conjugate, n=15), peripheral blood $CD45^+$ cells was 0,3 [0,1-1,9] % ($p>0.05$), $CD20^+$ decreased to 14,4 [11,1-60,5] % ($p=0,032$), and $CD3^+$ appeared (7,2 [2,1-20,3] %). Survival duration in the experiment was 66,0 [56,0-78,0] days ($p=0,001$). Single $CD3^+$ T-lymphocytes were observed in tumour-affected organs: spleen, stomach, small intestine, bone marrow, kidneys (Figure 1, a). Moreover, $CD3^+$ cells were visualized in necrotic areas at the periphery of

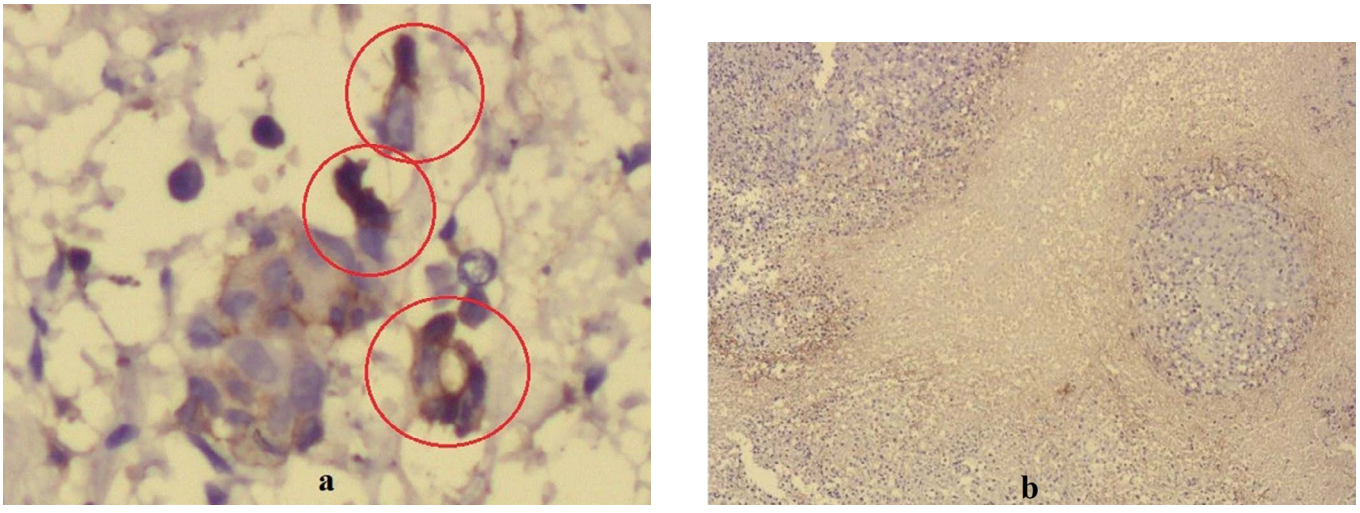


Figure 1: T-cell infiltration of tumor-affected organs (immunohistochemical staining with anti-CD3 antibodies)

(a) Contact of T lymphocytes with tumor cells in the kidney (×200); (b) Distribution of T cells in the small intestine tumor (×100).

the tumor infiltrate, sometimes surrounding it in a "crescent-like" pattern (Figure 1, в). Isolated T-lymphocytes were also found within diffuse proliferations of neoplastic cells.

Conclusions. Administration of UCAR-T lymphocytes and the obinutuzumab-barnase conjugate to NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc mice bearing a CD20⁺ tumor resulted in a significant increase in animal survival in the experiment and a reduction in the number of tumor cells in peripheral blood compared to the control group. Immunohistochemical analysis revealed localization of UCAR-T lymphocytes within tumor foci in the affected organs of the animals.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: T-lymphocytes, universal chimeric receptor.

Оценка эффективности применения универсальных CAR-T-лимфоцитов *in vivo*

Анастасия О. Пестрикова, Елена В. Соболева, Светлана В. Попова, Софья М. Дормидонтова, Антон С. Безруков, Юлия С. Ротова, Наталья В. Исаева, Виталий А. Росин, Константин А. Воробьев

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

Контактная информация: Пестрикова Анастасия Олеговна, pestrikova.work@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Т-лимфоциты с универсальным химерным антигенным рецептором (UCAR-T) распознают опухолевый антиген через молекулу-посредник (конъюгат), вызывая цитотоксичность и лизис клетки-мишени. Система UCAR-T и конъюгата «обинутузумаб-барназа» показала эффективность *in vitro*, поэтому следующим этапом стало исследование ее активности *in vivo* на ксенографтной модели CD20⁺ опухоли (лимфома Беркитта).

Материалы и методы. Использовали 20 самцов иммунодефицитных мышей линии NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc (8-10 нед., питомник «Пущино»). Животных содержали в SPF-виварии (specific pathogen free) в индивидуально вентилируемых клетках по 3 мыши. Работы проводились согласно ГОСТ 33216-2014 и принципам Европейской комиссии по эвтаназии экспериментальных животных. В опытной группе клетки CD20⁺ опухолевой линии Raji вводили внутривенно в количестве 1×10^6 клеток/мышь (n=15). UCAR-T-клетки получали трансдукцией Т-лимфоцитов здоровых доноров крови и ее компонентов псевдолентивирусными частицами с геном UCAR. На 10 сут. после введения опухолевых клеток вводили UCAR-T внутривенно (3×10^6 клеток/мышь, n=15). Через 4 часа после UCAR-T-клеток внутривенно вводили конъюгат (15 мг/кг, n=15). Повторную инъекцию молекулы-посредника в том же количестве осуществляли через 4 и 8 сут. В качестве группы сравнения использовали мышей с внутривенным введением опухолевых клеток Raji (1×10^6 клеток/мышь, n=5). В ходе исследования регистрировали клинические симптомы, продолжительность жизни. Животных выводили из эксперимента при наличии признаков серьезного повреждения органов и систем (паралич конечностей, неспособность передвигаться). Перед эвтаназией у мышей брали периферическую кровь (ПК) для иммунофенотипирования методом проточной цитофлюориметрии (FACS Canto II, «BD Bioscience», США). В дальнейшем выполняли патолого-анатомические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические (флуоресцентная гибридизация *in situ*, FISH) исследования органов и тканей. Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при величине $p<0,05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Me [Q1-Q3].

Результаты. В группе животных с введением клеток Raji (n=5) без UCAR-T и конъюгата уровень CD45⁺-клеток составил 0,6 [0,5-1,2] %, из которых на долю CD20⁺ пришлось 88,9 [87,3-92,8] %, при этом CD3⁺ отсутствовали. Срок жизни животных до эвтаназии по установленным критериям – 27,0 [26,0-28,0] сут. В почке, печени, селезенке, костном мозге, желудке, тонком кишечнике и головном мозге животных обнаружены крупные опухолевые клетки, экспрессирующие маркеры CD20, CD10, Ki-67, c-MYC, что соответствует профилю специфического поражения лимфомой Беркитта и подтверждено FISH-методом (выявлена t(8;14)(q24;q32)). Легкие, сердце и поджелудочная железа животных не вовлечены в патологический процесс. Клеток, экспрессирующих CD3, в органах не выявлено.

В опытной группе животных, которым вводились клетки Raji, UCAR-T и конъюгат (n=15), доля CD45⁺-клеток в ПК составляла 0,3 [0,1-1,9] % ($p>0,05$), количество CD20⁺-клеток уменьшилось и составило 14,4 [11,1-60,5] % ($p=0,032$), кроме того, были обнаружены CD3⁺-клетки – 7,2 [2,1-20,3] %. Продолжительность жизни животных в эксперименте – 66,0 [56,0-78,0] сут. ($p=0,001$). Единичные CD3+ Т-лимфоциты наблюдали в органах, пораженных опухолевыми клетками: в селезенке, желудке и тонком кишечнике, костном мозге, почках (рисунок 1, а). CD3⁺-клетки визуализировались в зонах некроза по периферии опухолевого инфильтрата, местами окружая его в виде «полулуний» (рисунок 1, б). Внутри диффузных разрастаний неоплазированных клеток также встречались единичные Т-лимфоциты.

Выводы. При введении UCAR-T-лимфоцитов и конъюгата «обинутузумаб-барназа» мышам линии NOD-Prkdscid Il2rgem1/Smoc с моделью CD20+ опухоли наблюдалось достоверное увеличение продолжительности жизни животных в эксперименте и снижение количества опухолевых клеток в ПК в сравнении с контролем. Методом иммуногистохимического исследования выявлена локализация UCAR-T-лимфоцитов в зонах опухолевых очагов в пораженных органах животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, универсальный химерный рецептор.

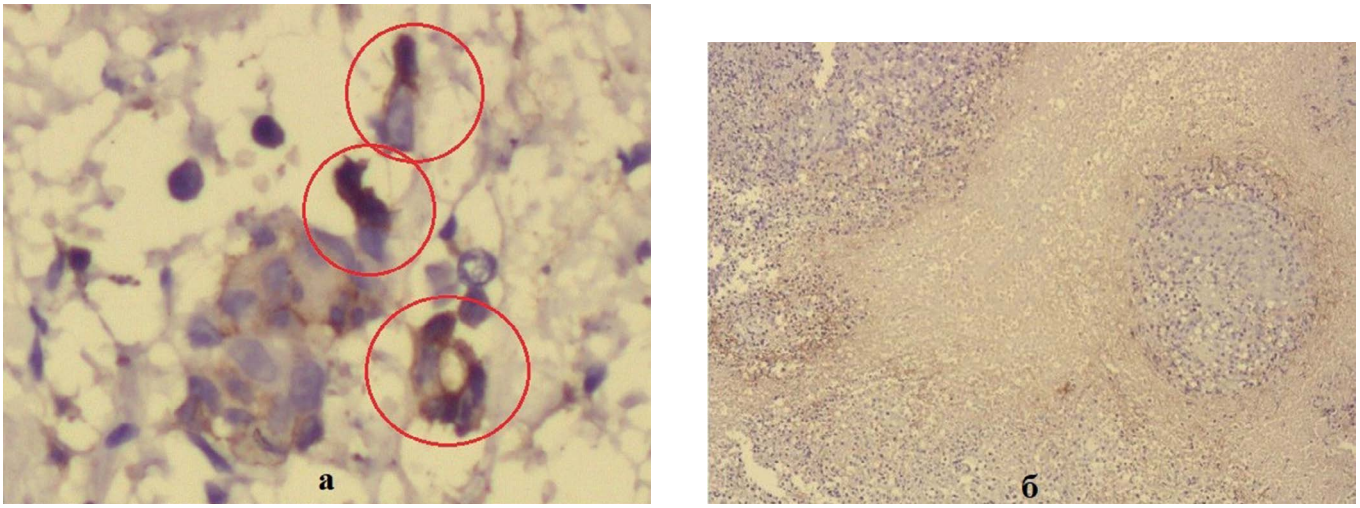


Рисунок 1: Т-клеточная инфильтрация органов, пораженных опухолью (иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD3)

а – контакт Т-лимфоцитов с клетками опухоли в почке (×200); б – распределение Т-клеток в опухоли тонкого кишечника (×100).

P13|

Anti-CD3 darpin produced in *E.coli* for site-specific targeted decoration of lipid nanoparticles and selective mRNA-CAR delivery to human CD3⁺ T cells

Sofya A. Yarmachkova, Ildus I. Pateev, Anastasia Ya. Dakhnevich, Maxim V. Baranov

Sirius University of Science and Technology, Russia

Contact: Sofya A. Yarmachkova, s.yarmachkova@yandex.ru

INTRODUCTION

Lipid nanoparticles are promising for mRNA delivery, particularly for the generation of CAR-T cells *in vivo*. To target T lymphocytes, it is necessary to functionalize LNPs with ligands, such as recombinant DARPin. Their production in *E. coli* is characterized by high speed, low cost, small size, and stability, which is convenient for particle decoration.

Materials and methods. Plasmids were constructed based on the pET30(a)+ vector with N-terminal His- and TRX-tags and an enteropeptidase proteolysis site. After transformation of E. coli Shuffle T7 Express, the protein was induced with 0.7 mM IPTG (18 h, 25 °C). The cells were lysed with ultrasound. DARPin was purified by metal-chelate chromatography, the tags were removed by enteropeptidase, and anion-exchange purification was performed. The protein sequence was confirmed by mass spectrometry. Specificity was confirmed by staining Jurkat cells (CD3⁺ and CD3-) with the DARPin-FITC conjugate. mRNA-GFP-LNPs were prepared by microfluidic mixing and decorated with lipid-PEG-maleimide. The size and ζ-potential were determined by dynamic light scattering. Transfection was evaluated in Jurkat and PBMC cells by analyzing the proportion of GFP+ cells in the CD3+ population by flow cytometry.

Results. Expression vectors were constructed and the DARPin purification protocol from N-terminal tags was optimized. DARPin showed high affinity and specificity to human CD3: on Jurkat cells ($CD3^+$), the proportion of stained cells exceeded 80%, while on $CD3^-$ cells, it was no more than 3%. Decorated DARPin lipid nanoparticles provided efficient and selective delivery of mRNA-CAR-GFP to T cells: the proportion of GFP^+ cells in the $CD3^+$ population was more than 85%, confirming the potential of the protein for targeted delivery to T lymphocytes *in vivo*.

Conclusions. The developed method for producing recombinant DARPin in E. coli is technologically and economically viable. The protein provides specific delivery of mRNA-LNP to T-lymphocytes for the prospective generation of CAR-T *in vivo*.

Conflicts of interest. The work was carried out with the financial support of the state program "Sirius" (Agreement No. 18-03 dated 10.09.2024).

Keywords: CAR-T *in vivo* DARPin.

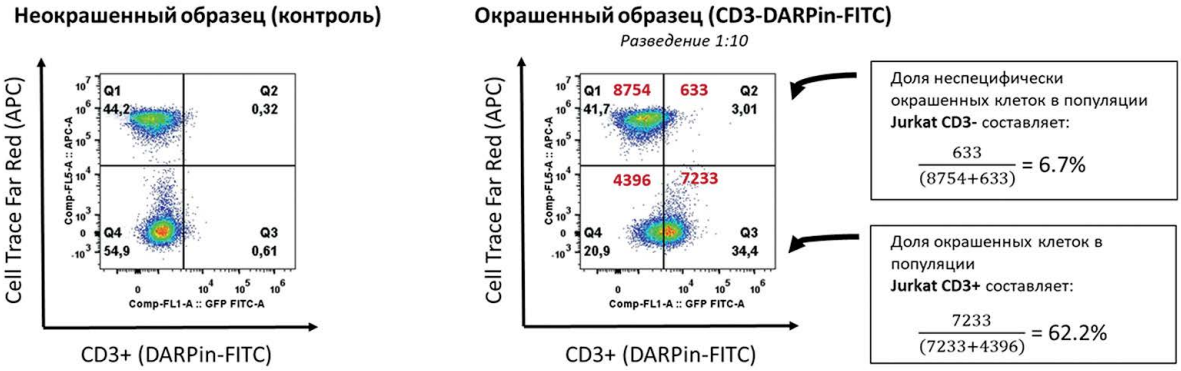


Figure 1: Testing the specificity of anti-hCD3 DARPin on CD3+ and CD3- Jurkat co-culture

Получение и очистка анти-CD3 darpin в *E. coli* для сайт-специфического декорирования липидных наносчастиц и селективной доставки мРНК-CAR в человеческие $CD3^+$ Т-клетки

Софья А. Ярмачкова, Ильдус И. Патеев, Анастасия Я. Дахневич, Максим В. Баранов

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет "Сириус"», Научный центр трансляционной медицины, Россия

Контактная информация: Ярмачкова Софья Александровна, s.yarmachkova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Липидные наночастицы перспективны для доставки мРНК, в частности, для генерации CAR-T-клеток *in vivo*. Для нацеливания на Т-лимфоциты необходима функционализация ЛНЧ лигандами, например, рекомбинантными DARPin. Их получение в *E. coli* отличается высокой скоростью, низкой себестоимостью, малым размером и стабильностью, что удобно для декорирования частиц.

Материалы и методы. Сконструировали плазмиды на основе вектора pET30(a)+ с N-концевыми His- и TRX-тагами и сайтом протеолиза энтеропептидазы. После трансформации *E. coli* Shuffle T7 Express белок индуцировали 0,7 мМ ИПТГ (18 ч, 25 °C). Клетки лизировали ультразвуком. DARPin очищали металло-хелатной хроматографией, удаляли таги энтеропептидазой и проводили анионообменную очистку. Последовательность белка подтверждали масс-спектрометрией. Специфичность подтверждали окрашиванием клеток Jurkat ($CD3^+$ и CD3-) конъюгатом DARPin-FITC. ЛНЧ с мРНК-GFP получали микрофлюидным смешиванием и декорировали через липид-ПЭГ-малеимид. Размер и ζ-потенциал определяли динамическим светорассеянием. Трансфекцию оценивали на клетках Jurkat и PBMC, анализируя долю GFP+ клеток в CD3+ популяции проточной цитометрией.

Результаты. Сконструированы экспрессионные векторы и оптимизирован протокол очистки DARPin от N-концевых тагов. DARPin показал высокую аффинность и специфичность к человеческому CD3: на клетках Jurkat ($CD3^+$) доля окрашенных клеток превысила 80 %, на $CD3^-$ – не более 3%. Декорированные DARPin липидные наночастицы

обеспечили эффективную и селективную доставку мРНК-CAR-GFP в Т-клетки: доля GFP⁺ клеток в CD3⁺ популяции составила более 85%, подтверждая перспективность белка для таргетной доставки в Т-лимфоциты *in vivo*.

Выводы. Разработанный метод получения рекомбинантного DARPin в *E. coli* технологичен и экономичен. Белок обеспечивает специфичную доставку мРНК-ЛНЧ в Т-лимфоциты для перспективной генерации CAR-T *in vivo*.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке государственной программы «Сириус» (Соглашение № 18-03 от 10.09.2024).

Ключевые слова: дарпин, ЛНЧ, декорирование, доставка.

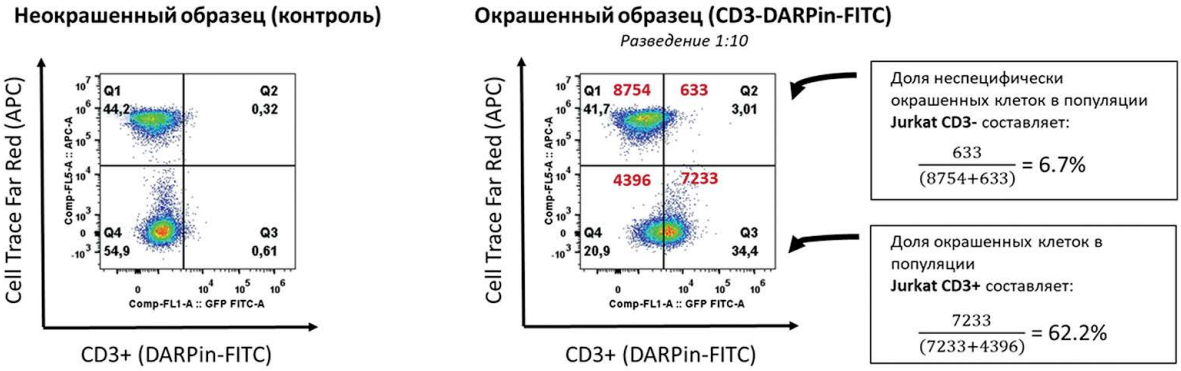


Рисунок 1: Проверка специфичности анти-hCD3 DARPin на ко-культуре CD3+ и CD3- Jurkat

P14|

Production of Soluble Ectodomains of Myeloid Antigens for CAR Cell Detection

Albina A. Avilova[1], Azaliya A. Kaibysheva[2], Kirill A. Zimin[1], Elena I. Nikolaeva[1], Nikita A. Kolchin[1], Anna A. Glukhova[1], Michael A. Maschan[1], Kirill R. Butov[1]

[1] Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; [2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Contact: Albina A. Avilova, avilovaalbina2003@gmail.com

INTRODUCTION

The development of new CAR constructs requires evaluation of their specificity, affinity, and the ability to monitor CAR-T cell persistence. Soluble ectodomains of target antigens represent a convenient tool for these tasks: the ability to rapidly produce recombinant ectodomains for each target enables efficient screening of the most effective variants. The aim of this study was to develop an accessible modular system for CAR cell detection based on soluble ectodomains of model antigens CD33, CD19, and CLL1 and to validate this approach using flow cytometry.

Materials and methods. Extracellular domains of CD33, CD19, and CLL1 were cloned with an N-terminal His-tag and modified solubility tags, as well as a C-terminal affinity tag for secondary detection. The constructs were expressed in the Expi293 system and purified using Ni-affinity chromatography. VHH against the affinity tag was expressed in an *E. coli*-based system. VHH and a subset of recombinant ectodomains were chemically modified using NHS esters of low-molecular-weight dyes. Purity and yield were assessed by SDS-PAGE, conjugation efficiency by spectrophotometry, and functional performance by flow cytometry on cell lines stably expressing the corresponding CARs. Commercial reagents from ACROBiosystems were used for comparison.

Results. For all three targets (CD33, CD19, and CLL1), highly purified recombinant ectodomains were obtained with yields of 1.5-2 mg/L of culture; sample homogeneity was confirmed by SDS-PAGE. Equilibrium dissociation constants for ectodomain binding to the corresponding CARs were determined by flow cytometric titration, confirming high-affinity interactions. All reagents demonstrated highly specific staining with a clear fluorescence shift and no cross-reactivity with non-target or CAR-negative cells. Optimization of detection conditions using the VHH reagent significantly reduced staining time while maintaining efficiency comparable to that of the commercial reagent.

Conclusions. The proposed modular platform based on soluble antigens with an affinity tag and in-house VHH-based detection reagents enables the generation of highly specific, accessible, and versatile tools for CAR-T cell detection, making it a promising approach for clinical monitoring and research applications.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T cells, recombinant ectodomains.

Получение растворимых эктодоменов миелоидных антигенов для детекции CAR-клеток

Альбина А. Авилова[1], Азалия А. Кайбышева[2], Кирилл А. Зимин[1], Елена И. Николаева[1], Никита А. Колчин[1], Анна А. Глухова[1], Михаил А. Масчан[1], Кирилл Р. Бутов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Авилова Альбина Алексеевна, avilovaalbina2003@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых CAR-конструкций требует оценки их специфичности, аффинности и возможности мониторинга персистенции CAR-клеток. Удобным инструментом для решения этих задач служат растворимые эктодомены антигенов-мишеней: способность быстро нарабатывать рекомбинантные эктодомены под каждую разрабатываемую мишень открывает путь к оперативному скринингу наиболее эффективных вариантов. Целью работы было разработать доступную модульную систему детекции CAR-клеток на основе растворимых эктодоменов модельных антигенов CD33, CD19 и CLL1 и валидировать подход методом проточной цитометрии.

Материалы и методы. Внеклеточные домены CD33, CD19 и CLL1 клонировали с N-концевым His-тагом и модифицированными вариантами тагов для растворимости, а также с C-концевым аффинным тагом для вторичной детекции. Полученные конструкты экспрессировали в системе Expi293 с дальнейшей очисткой методом Ni-аффинной хроматографии. VHH к аффинному тагу экспрессировали в системе на основе *E. coli*. VHH и часть рекомбинантных эктодоменов подвергалась химической модификации с использованием NHS-эфиров низкомолекулярных красителей. Чистоту и выход оценивали методом SDS-PAGE, эффективность конъюгирования – спектрофотометрически, а функциональную оценку проводили методом проточной цитометрии на клеточных линиях со стабильной экспрессией соответствующих CAR. Для сравнения использовали коммерческие реагенты от компании ACROBiosystems.

Результаты. Для всех трех мишеней (CD33, CD19, CLL1) получены высокоочищенные рекомбинантные эктодомены с выходом 1,5-2 мг/л культуры; гомогенность препаратов подтверждена методом SDS-PAGE. Титрованием методом проточной цитометрии определены равновесные константы диссоциации эктодоменов с соответствующими CAR, подтвердившие высокоаффинное связывание. Все реагенты обеспечивали высокоспецифическое окрашивание с четким сдвигом флуоресцентного сигнала и без перекрестного взаимодействия с нецелевыми и CAR-отрицательными клетками. Оптимизация условий детекции с VHH реагентом позволила значительно сократить время окрашивания, сохраняя сравнимую с коммерческим реагентом эффективность.

Выводы. Предложенная модульная платформа на основе растворимых антигенов с аффинным тагом и собственных реагентов для детекции на основе VHH позволяет создавать высокоспецифичные, доступные и универсальные реагенты для детекции CAR-T-клеток, что делает ее перспективным инструментом для клинического мониторинга и научных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T клетки, рекомбинантные эктодомены.

P15|

The potential role of culture medium factors generated under the influence of MK2206 on T-cell transduction by lentiviral vectors

Egor S. Goryunov, Ekaterina D. Markovina, Ivan N. Gaponenko, Ruslan Y. Moiseev, Kirill V. Lepik, Vladislav S. Sergeev, Alyona I. Shakirova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin, Marina O. Popova

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Egor S. Goryunov, egorgorunov.ru16@gmail.com

INTRODUCTION

CAR-T therapy is a modern method of cellular immunotherapy. One of the key steps in the manufacturing process is T-cell transduction using a viral vector. The pan-Akt kinase inhibitor MK2206 increases transduction efficiency in the CAR-T lymphocyte production protocol using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and OKT3 at the activation stage. However, the mechanism underlying the effect of MK2206 has not yet been elucidated. One hypothesis suggests that changes occurring in the culture medium during T-cell activation within PBMCs under the influence of MK2206 may be responsible.

Materials and methods. On Day 0 (D0), OKT3-activated PBMCs from venous blood of healthy donors were cultured for 48 hours in RPMI medium supplemented with fetal bovine serum (10%) and IL-2 (150 IU/mL), either without MK2206 or with 4 μM MK2206 (hereinafter referred to as experimental conditioned media). PBMCs were removed from the experimental media by repeated centrifugation. A purified population of CD4/CD8+ T cells obtained from healthy donor blood was activated with anti-CD3/anti-CD28 nanoparticles and cultured for 48 hours in RPMI medium with fetal bovine serum (10%) and IL-2 (150 IU/mL), supplemented with various proportions of the experimental conditioned media (20%, 50%, 80%, 100%). Samples without experimental media, with or without 4 μM MK2206, served as controls (0%).

Transduction with a lentiviral vector (anti-CD19 CAR) using protamine sulfate by spinoculation (MOI 3) was performed on Day +4. On Day +9, cell counts were determined, and CAR expression was assessed by flow cytometry (anti-FMC63-PE).

Results. Data are presented as "sample without MK2206 / with MK2206" for each experimental conditioned medium.

On Day +9, the percentage of CAR+ T lymphocytes at 20% experimental medium was 12.4%/16.7%; at 50% – 12.5%/22.3%; at 80% – 14.2%/23.4%; and at 100% – 16.3%/28.6%. In control samples, transduction rates without/with MK2206 were 11.1% and 18.5%, respectively (Fig. 1).

On Day +9, the absolute number of CAR+ T lymphocytes at 20% experimental medium was $0.55\times10^6/0.49\times10^6$; at 50% – $0.82\times10^6/0.77\times10^6$; at 80% – $0.65\times10^6/0.78\times10^6$; and at 100% – $0.87\times10^6/1.86\times10^6$. In control samples without/with MK2206, the absolute number of CAR+ T cells was 0.52×10^6 and 0.44×10^6 cells, respectively (Fig. 2).

Thus, across the series of experiments, a trend toward an increase in both the percentage and absolute number of CAR+ T lymphocytes was observed with increasing proportions of the experimental medium containing MK2206.

Conclusions. Culture medium factors generated under the influence of the Akt kinase inhibitor on OKT3-activated T cells within PBMCs may exert a positive effect on lentiviral vector-mediated T-cell transduction. Further studies are planned to obtain more detailed data and to clarify the underlying mechanism.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T-cells, CAR, AKT-inhibitor, AKT.

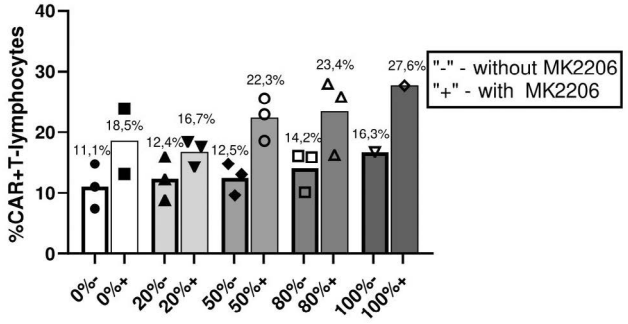


Figure 1: Percentage of CAR-T-positive limphocytes, D+9

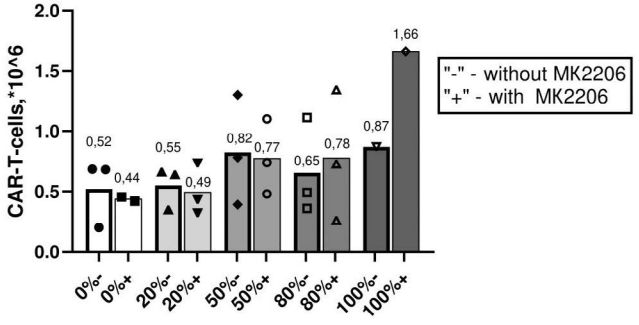


Figure 2: Absolute CAR-T-positive lymphocyte count, D+9

Потенциальная роль факторов культуральной среды, образующихся под влиянием МК2206, на трансдукцию Т-клеток лентивирусным вектором

Егор С. Горюнов, Екатерина Д. Марковина, Иван Н. Гапоненко, Руслан Е. Моисеев, Кирилл В. Лепик, Владислав С. Сергеев, Алена И. Шакирова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин, Марина О. Попова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Горюнов Егор Сергеевич, egorgorunov.ru16@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

CAR-T-терапия – современный метод клеточной иммунотерапии. Один из ключевых этапов производства – трансдукция Т-клеток с использованием вирусного вектора. Панингибитор Akt-киназ МК2206 повышает уровень трансдукции в протоколе производства CAR-T-лимфоцитов с использованием мононуклеарных клеток периферической крови (МНКП) и ОКТ3 на этапе активации. Механизм влияния МК2206 на текущий момент не изучен. Одна из версий – изменения в культуральной среде при активации Т-клеток в составе МНКП под воздействием МК2206.

Материалы и методы. На День 0 (Д0) активированные ОКТ3 МНКП из венозной крови здоровых доноров культивировались в течение 48 часов в среде RPMI с фетальной бычьей сывороткой (10%) и IL-2 (150 МЕ/мл) без добавления МК2206 и с добавлением 4 мкМ МК2206 (далее – экспериментальные среды). МНКП удалены из экспериментальных сред путем многократного центрифугирования. Выделенная популяция CD4/CD8+ Т-клеток из крови здоровых доноров активировалась анти-CD3/анти-CD28 наночастицами и культивировалась в течение 48 часов в среде RPMI с фетальной бычьей сывороткой (10%) и IL-2 (150 МЕ/мл) с добавлением долей экспериментальных сред (20%, 50%, 80%, 100%), образцы без экспериментальных сред с добавлением 4 мкМ МК2206 и без добавления выступают в качестве контролей (0%).

Трансдукция лентивирусным вектором (анти-CD19 CAR) с протамина сульфатом путем спинокуляции (MOI 3) была проведена на Д+4. На Д+9 проводился подсчет клеточности и оценка экспрессии CAR путем проточной цитофлуориметрии (anti-FMC63-PE).

Результаты. Данные представлены в формате образец с экспериментальной средой без МК2206/с МК2206.

На Д+9 доля CAR+ Т-лимфоцитов при содержании экспериментальных сред 20% – 12,4%/16,7%; при 50% – 12,5/22,3%; при 80% – 14,2%/23,4%; при 100% – 16,3%/28,6%. В контрольных образцах уровень трансдукции без/с МК2206 составил 11,1% и 18,5% соответственно (Рис. 1).

На Д+9 абсолютное число CAR+ Т-лимфоцитов при содержании экспериментальных сред 20% – $0,55\times10^6/0,49\times10^6$; при 50% – $0,82\times10^6/0,77\times10^6$; при 80% – $0,65\times10^6/0,78\times10^6$; при 100% – $0,87\times10^6/1,86\times10^6$. В контрольных образцах без/с МК2206 абсолютное число CAR+ Т-клеток составило $0,52\times10^6$ и $0,44\times10^6$ клеток соответственно (Рис. 2).

Таким образом, серии экспериментов отмечена тенденция к возрастанию доли и абсолютного числа CAR-T-лимфоцитов при увеличении содержания экспериментальной среды с МК2206.

Выводы. Факторы культуральной среды, образующихся под влиянием ингибитора АКТ-киназ на активированные ОКТ3 Т-клетки в составе МНКП, могут оказывать положительное влияние на трансдукцию Т-клеток лентивирусным вектором. Для получения более детализированных данных и уточнения механизма запланировано проведение дальнейшего исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR, CAR-T-клетки, АКТ-ингибитор, АКТ.

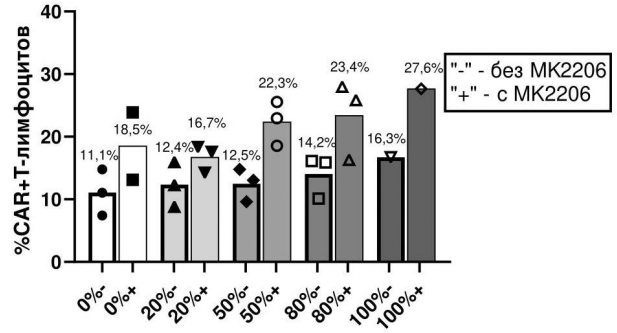


Рисунок 1: **Доля CAR-позитивных Т-лимфоцитов, Д+9**

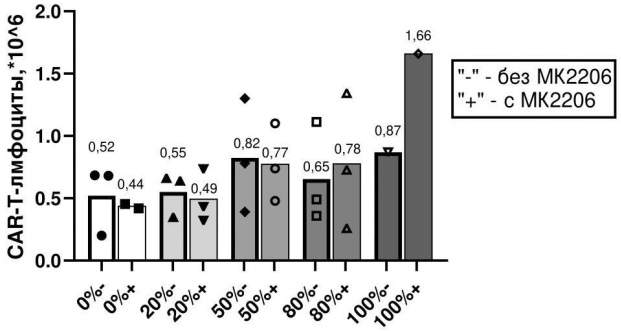


Рисунок 2: **Абсолютное число CAR-T-лимфоцитов, Д+9**

P16|

Development of Targeted Lipid Nanoparticles for *In Vivo* Delivery of CAR-Encoding mRNA to Murine T Cells

Igor K. Shalik, Alisa M. Krasnodubets, Anastasia A. Mentova, Vasily V. Reshetnikov, Ivan A. Skvortsov, Maksim V. Baranov

Sirius University of Science and Technology, Russia

Contact: Igor K. Shalik, shalik.ik@talantiuspeh.ru

INTRODUCTION

Lipid nanoparticles (LNPs) are an effective platform for mRNA delivery; however, their application in targeted immunotherapy is limited by a lack of specificity toward target cell populations. Targeted LNPs (tLNPs) functionalised with antibodies or their fragments enable directed delivery of CAR-encoding mRNA to T cells directly *in vivo*, circumventing labour-intensive and costly *ex vivo* manipulations. The aim of this work is to develop a platform for the production of tLNPs decorated with antibody fragments specific to T-cell surface receptors, for subsequent delivery of CAR-encoding mRNA. This study focuses on validation of the platform approach in syngeneic mouse models as a prototype for a future clinical agent for *in vivo* CAR-T therapy.

Materials and methods. To obtain Fab fragments, expression vectors encoding the Fab fragment of an anti-mouse CD3 antibody were constructed. The constructs included a signal peptide to direct secretion of the recombinant protein and a His-tag for purification by immobilised metal affinity chromatography (IMAC). Fab fragment expression was performed in CHO-S, 4BGD, and ExpiCHO cell lines, with comparison of yield, purity, and growth dynamics. Purification was carried out using IMAC. Prior to LNP attachment, Fab functionality was assessed by flow cytometry after fluorophore labelling on mCD3-positive EL4 cells (mouse T-cell lymphoma) and mCD3-negative A20 cells (mouse B-cell lymphoma). For attachment to the LNP surface *via* a maleimide group, a cysteine-rich peptide tail was designed to ensure optimal Fab orientation and conjugation. LNP formulation was performed using a Dolomite Microfluidics device, incorporating maleimide-functionalised PEG-lipid (PEG-Mal) to enable subsequent conjugation of thiolated Fab fragments via thiol-maleimide click chemistry.

Results. Use of standard culture media (Eminence) reduced IMAC efficiency due to EDTA acting as a metal chelator. This was resolved by introducing tangential flow filtration to remove EDTA prior to chromatography. Comparative analysis showed that ExpiCHO cells provided the best combination of yield, purity, and culture stability, with a moderate proliferation rate supporting prolonged transient expression. The Fab fragments were successfully purified and characterised. Flow cytometry confirmed specific binding of the Fab fragments to mCD3-positive EL4 cells, with no significant binding to mCD3-negative A20 cells. The Fab fragments were successfully conjugated to PEG-Mal-containing LNPs via thiol-maleimide chemistry and tested *in vivo*.

Conclusions. A platform has been developed for producing tLNPs decorated with antibody fragments specific to murine CD3. The Fab fragments demonstrated selective binding to CD3-positive T cells. The resulting tLNPs represent a promising platform for targeted delivery of CAR-encoding mRNA to T cells in syngeneic mouse models, enabling CAR-T cell generation directly *in vivo*. This approach is considered a prototype for a future clinical candidate for cell-based immunotherapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: tLNP, antibodies, conjugation, mRNA.

Разработка таргетных липидных наночастиц для адресной доставки CAR-мРНК в мышиные Т-клетки *in vivo*

Игорь К. Шалик, Алиса М. Краснодубец, Анастасия А. Ментова, Василий В. Решетников, Иван А. Скворцов, Максим В. Баранов

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет “Сириус”», Россия

Контактная информация: Шалик Игорь Константинович, shalik.ik@talantiuspeh.ru

ВВЕДЕНИЕ

Липидные наночастицы (ЛНЧ) зарекомендовали себя как эффективная платформа для доставки мРНК, однако их применение в адресной иммунотерапии ограничено отсутствием специфичности к целевым клеточным популяциям. Создание таргетных ЛНЧ (tLNP), функционализированных антителами или их фрагментами, открывает возможность направленной доставки CAR-мРНК в Т-клетки непосредственно *in vivo*, что позволяет отказаться от трудоемких

и дорогостоящих *ex vivo* манипуляций. Цель данной работы – разработка платформы для получения таргетных ЛНЧ, декорированных фрагментами антител, специфичных к рецепторам на поверхности Т-клеток, для последующей адресной доставки, CAR-кодирующей мРНК. Настоящее исследование ориентировано на отработку платформенного подхода по доставке tLNP в сингенных моделях мышей как прототипа будущего клинического препарата для *in vivo* CAR-T-терапии.

Материалы и методы. Для получения Fab-фрагментов были сконструированы экспрессионные векторы, кодирующие Fab-фрагмент антитела против мышиного CD3. Конструкции включали сигнальный пептид для обеспечения секреции рекомбинантного белка в культуральную среду и His-таг для последующей очистки методом металл-хелатной хроматографии (IMAC). Экспрессию Fab-фрагментов проводили в линиях CHO-S, 4BGD и ExpiCHO. Сравнивали выход целевого продукта, его чистоту и динамику роста клеточных культур. Очистку Fab-фрагментов осуществляли с помощью IMAC. Перед присоединением к ЛНЧ функциональность полученных Fab-фрагментов проверяли методом проточной цитометрии после мечения флуорофором на $mCD3^+$ клеточной линии EL4 (Т-клеточная лимфома мыши) и $mCD3^-$ линии A20 (В-клеточная лимфома мыши). Для присоединения к поверхности ЛНЧ через малеимидную группу был сконструирован цистеин-богатый пептидный «хвост», для обеспечения оптимальной ориентации Fab-фрагмента и его присоединения через малеимидную группу. Формуляцию ЛНЧ осуществляли на микрофлюидном приборе Dolomite Microfluidics с включением в состав липидной смеси PEG-липида, функционализированного малеимидной группой (PEG-Mal), что обеспечивало возможность последующего присоединения тиолированных Fab-фрагментов по тиол-малеимидной клик-реакции через цистеин-богатый «хвост».

Результаты. В ходе работы было установлено, что использование стандартных сред для культивирования (Eminence) приводит к снижению эффективности IMAC-очистки вследствие присутствия EDTA в составе сред, который выступает в роли хелатора металлов. Данная проблема была решена путем введения дополнительного этапа тангенциальной фильтрации, что позволило эффективно удалить EDTA из культуральной среды перед проведением металл-хелатной хроматографии. Сравнительный анализ клеточных линий показал, что линия ExpiCHO обеспечивает наилучшее сочетание выхода целевого продукта, его чистоты и стабильности клеточной культуры: линия характеризуется умеренной скоростью пролиферации, что позволяет проводить длительную транзиентную экспрессию без быстрой гибели клеток. Наработанные Fab-фрагменты были успешно очищены и охарактеризованы. Анализ селективности с помощью проточной цитометрии продемонстрировал специфическое связывание полученных Fab-фрагментов с $mCD3^+$ клетками EL4 при отсутствии значимого связывания с $mCD3^-$ клетками A20. Fab-фрагменты были успешно конъюгированы с ЛНЧ, содержащими PEG-Mal, посредством тиол-малеимидной реакции и протестированы *in vivo*.

Выводы. Разработана платформа для получения таргетных липидных наночастиц (tLNP), декорированных фрагментами антител, специфичных к mCD3. Показана селективность полученных Fab-фрагментов к $CD3^+$ Т-клеткам. Полученные tLNP представляют собой перспективную платформу для адресной доставки CAR-мРНК в Т-клетки *in vivo* в сингенных моделях мышей с целью генерации CAR-Т-клеток непосредственно в организме, что рассматривается как прототип будущего клинического препарата для *in vivo* клеточной иммунотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: tLNP, антитела, конъюгация, мРНК.

P17|

Transfer vector as a key element of highly efficient lentiviral particles production in CAR-T manufacturing

Natalia O. Ivanova, Anna I. Serdyuk, Dmitry V. Dianov, Apollinariya V. Bogolyubova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Natalia O. Ivanova, ivanova.n@blood.ru

INTRODUCTION

Lentiviral vectors are widely used for genetic modification of CAR-T cells due to their ability to integrate into the host genome, ensuring stable long-term expression of chimeric antigen receptor (CAR) [1]. The self-inactivating pLV2 lentiviral vector, driven by the CMV promoter, provides an increased transcriptional activity and greater transcript abundance than the frequently used pLABE-cPPT vector utilizing the RSV promoter.

This study aimed to optimize the architecture of the transfer vector, as well as the process of obtaining a highly effective lentiviral concentrate and a reliable method for evaluating its functional titer for the production of CAR-T products with the new

low-affinity anti-CD19 single-chain variable fragment (scFv) XS6 as the antigen-binding domain, which has 100 times lower affinity for CD19 compared to the FMC63 scFv (K_D: FMC63 = 2.17×10^{-8} M, XS6 = 2.39×10^{-6} M).

Materials and methods. A panel of low-affinity XS6-CAR constructs containing a short FLAG-tag sequence for detection and CD28/4-1BB/OX40 costimulatory domains was generated using Golden Gate assembly with BpiI-restrictase and T4-ligase, and cloned into the pLABE-cPPT vector (EF1α promoter, cPPT, WPRE, self-inactivating U3-deleted 3'-LTR) [2]. XS6-CAR cassettes were subsequently excised using AgeI and KpnI and ligated into the pLV2 vector [3]. Following transformation of *E. Coli* cells, plasmid DNA was isolated, and chosen working clone was validated by PCR screening, restriction analysis using HindIII and BpiI, and Sanger sequencing.

Third-generation lentiviral vectors were produced in HEK293T cells by PEI25K-mediated transient transfection using four plasmids: transfer plasmid (XS6-pLABE/XS6-pLV2) and packaging plasmids pLP1 (gag/pol), pLP2 (rev), and pLP/VSV-G [4]. Viral supernatants were filtered through 0.45 μm PES-filters and concentrated overnight at 4000g/4°C using a 10-50 concentration factor. Functional titers were assessed by transduction of TCR-knocked-out cell line of human T-lymphoblastic leukemia (Jurkat E6.1 TCR-KO) followed by flow cytometry analysis after staining with recombinant protein rCD19-Fc and anti-FLAG antibodies (both conjugated to AlexaFluor647).

Results. Transfer of XS6-CAR constructs from pLABE to pLV2 vector contributed to a significant increase in the functional titer of concentrated lentiviral preparations, revealing an important advantage for scalable manufacturing. Functional analysis also demonstrated that rCD19-Fc is unsuitable for evaluating CAR expression due to inefficient binding to the low-affinity CAR-T cells. In contrast, anti-FLAG staining enabled sensitive and specific detection of CAR expression on the cell surface, improving the accuracy of quality control for the low-affinity CAR-T products and lentiviral concentrates.

Conclusions. Optimization of the transfer vector architecture and the methodology of functional titer assessment enabled the generation of a panel of lentiviral vectors encoding the novel low-affinity XS6 scFv as the antigen-binding domain with different costimulatory modules for further obtaining affinity-variable anti-CD19 CAR-T products. Furthermore, anti-FLAG–based detection was identified as the most reliable approach for quality control and functional titer evaluation of the low-affinity anti-CD19 CAR-T products. However, the potential immunogenicity of the FLAG-tag may limit its clinical application [5], highlighting the necessity for safer detection strategies development with the same efficacy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: transfer vector, CAR constructs.

Трансферный вектор как ключевой элемент высокоэффективной наработки лентивирусных частиц при производстве CAR-T

Наталия О. Иванова, Анна И. Сердюк, Дмитрий В. Дианов, Аполлинария В. Боголюбова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Иванова Наталия Олеговна, ivanova.n@blood.ru

ВВЕДЕНИЕ

Использование лентивирусных векторов при генетической модификации CAR-T-клеточного продукта надежно зарекомендовало себя благодаря их способности интегрироваться в геном и тем самым обеспечивать долгосрочную экспрессию химерного антигенного рецептора (CAR) [1]. Самоинактивирующийся лентивирусный вектор pLV2 обеспечивает усиление транскрипции за счет активности промотора CMV, что способствует увеличению количества транскриптов по сравнению с более распространенным вектором pLABE-cPPT, содержащим промотор RSV.

Целью настоящей работы являлась оптимизация архитектуры трансферного вектора, а также процесса получения высокоэффективного лентивирусного препарата со специфичностью к антигену CD19 и способа оценки его функционального титра для внедрения в производство CAR-T продуктов на основе нового низкоаффинного анти-CD19 антиген-распознающего домена XS6, который характеризуется значительно более низким сродством к CD19 по сравнению с высокоаффинным вариантом FMC63 (K_D: FMC63 = 2.17×10^{-8} M, XS6 = 2.39×10^{-6} M).

Материалы и методы. Панель низкоаффинных XS6-CAR конструкций, содержащих короткую пептидную последовательность FLAG-tag для детекции, с костимуляторными доменами CD28/4-1BB/OX40, получали методом сборки GoldenGate с BpiI-рестриктазой и T4-лигазой, клонировали в вектор pLABE-cPPT (промотор EF1a, cPPT, WPRE, самоинактивирующийся за счет делеции в U3 области в 3'-LTR [2]). Для переклонирования в вектор pLV2 XS6-CAR конструкции вырезали из вектора pLABE-cPPT по сайтам рестрикции AgeI и KpnI и лигировали в вектор pLV2 по тем же сайтам [3]. Далее проводили трансформацию компетентных клеток *E. Coli*, после чего выделяли плазмидную ДНК.

Выбор рабочего клона осуществляли по результатам ПЦР-скрининга, анализа с использованием рестриктаз HindIII и BpiI и секвенирования по методу Сэнгера.

Лентивирусные векторы третьего поколения получали с помощью линейного полиэтиленимина (PEI25K) методом транзиентной трансфекции клеточной линии HEK293T смесью из четырех плазмид: трансферная (XS6-pLABE/XS6-pLV2) и упаковочные плазмиды pLP1 (gag/pol), pLP2 (rev) и pLP/VSV-G (оболочка VSV-G) [4]. Концентрировали вирусный супернатант в течение ночи при 4000g 4°C с использованием фактора концентрирования 10-50 после фильтрации через PES-фильтр с размером пор 0,45 μm. Для оценки функциональных титров XS6-pLABE и XS6-pLV2 лентивирусов проводили трансдукцию ТКР-нокаутированной клеточной линии Т-лимфобластной лейкемии человека (Jurkat E6.1 TCR-KO), уровень трансдукции оценивали методом проточной цитофлуориметрии путем окрашивания клеток рекомбинантным белком rCD19-Fc, а также по экспрессии маркера FLAG-tag с использованием анти-FLAG антитела (детектирующие реагенты были конъюгированы с флуорофором AlexaFluor647).

Результаты. Переклонирование XS6-CAR конструкций из вектора pLABE в вектор pLV2 способствовало значительному увеличению титра функциональных вирусных частиц в лентивирусных препаратах после концентрирования, что принципиально при масштабировании ранней разработки на производственные мощности. Результаты анализа трансдукции продемонстрировали, что rCD19-Fc не может быть использован для оценки, поскольку не обеспечивает эффективного связывания со значительной долей низкоаффинных CAR-T-клеток. При этом детекция экспрессии CAR на клеточной поверхности с помощью анти-FLAG-антитела позволила увеличить специфичность метода, что критически важно на этапе контроля качества низкоаффинных CAR-T продуктов и лентивирусных препаратов для их производства.

Выводы. Оптимизация архитектуры трансферного вектора и методики оценки функционального титра позволила сформировать пул лентивирусных препаратов с новым низкоаффинным антиген-распознающим доменом XS6 и различными костимуляторными доменами для дальнейшего получения вариабельных по уровню аффинности анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов, а также определить наиболее точный метод оценки функционального титра лентивирусных препаратов с повышенной специфичностью, что является важным шагом для обеспечения процесса контроля качества низкоаффинных CAR-T продуктов. При этом использование FLAG-tag в клинической практике может иметь ограничения из-за его иммуногенности [5], что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки более безопасных и эффективных методов детекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансферный вектор, CAR-T-клеточный продукт.

P18|

Functional Evaluation of Anti-CLL1 CAR Constructs with Different Antigen-Binding Domains

Azaliia A. Kaibysheva[1,2], Elena I. Nikolaeva[1], Andrey V. Russiyanov[1], Albina A. Avilova[1], Nikita A. Kolchin[1], Anna A. Glukhova[1], Dmitry E. Pershin[1], Michael A. Maschan[1,2], Kirill R. Butov[1,2]

[1] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; [2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Contact: Azaliia A. Kaibysheva, azaliiakai@gmail.com

INTRODUCTION

The CLL1 (CLEC12A) receptor is expressed on leukemic blasts in more than 90% of patients with acute myeloid leukemia (AML), making CLL1-targeted therapy a promising strategy for the treatment of AML both as monotherapy and in combination with other anti-myeloid agents. Anti-CLL1 CAR T cells have already demonstrated promising efficacy in clinical studies; however, their therapeutic performance largely depends on the properties of the antigen-binding domain. Therefore, the aim of this study was to functionally evaluate and compare a panel of anti-CLL1 CAR constructs containing different antigen-binding domains and to identify the most promising candidates for further development of anti-CLL1 CAR T-cell therapy.

Materials and methods. Anti-CLL1 CAR constructs were generated using scFvs derived from clones 50C1 (L-H and H-L orientations) and MCLL0517A, as well as a single-domain VHH variant targeting CLL1. Analogous constructs with the anti-CD19 scFv FMC63 were used as controls. For each antigen-binding domain, both first-generation (CD3ζ) and second-generation (4-1BB–CD3ζ) CARs were constructed. All vectors contained a P2A-eGFP cassette to enable detection of transduced cells. Antigen-binding capacity was confirmed using the recombinant soluble CLL1 ectodomain. CAR-mediated activation and tonic signaling were assessed by measuring CD69 expression in CAR-Jurkat cells following co-culture with CLL1-positive target cells

at different effector-to-target (E:T) ratios. Cytotoxic activity was evaluated by flow cytometry in co-cultures of CAR-transduced primary human T cells with CLL1-positive target cells.

Results. Among the first-generation CAR constructs, only MCLL0517A- and VHH-based CARs demonstrated specific binding to the CLL1 ectodomain and antigen-dependent activation of Jurkat cells, whereas both 50C1-based constructs (L-H and H-L) were non-functional. Incorporation of the 4-1BB costimulatory domain into MCLL0517A- and VHH-based CARs preserved antigen-specific recognition while maintaining low tonic signaling and significantly enhanced functional activity, resulting in a ~17-fold and ~15-fold increase in *in vitro* activation, respectively. Robust activation was maintained across all tested effector-to-target ratios (100:1 to 1:1). Primary human T cells expressing second-generation MCLL0517A or VHH CARs exhibited cytotoxic activity against CLL1-positive target cells.

Conclusions. The MCLL0517A and VHH constructs demonstrated comparable antigen-specific activation and cytotoxicity while maintaining low tonic signaling, supporting their development as candidate anti-CLL1 CAR-T cell therapies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CLL1 (CLEC12A), CAR-T, AML.

Функциональная оценка анти-CLL1 CAR с различными антиген-связывающими доменами

Азалия А. Кайбышева[1,2], Елена И. Николаева[1], Андрей В. Руссиянов[1], Альбина А. Авилова[1], Никита А. Колчин[1], Анна А. Глухова[1], Дмитрий Е. Першин[1], Михаил А. Масчан[1,2], Кирилл Р. Бутов[1,2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Кайбышева Азалия Азатовна, azaliiakai@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рецептор CLL1 (CLEC12A) экспрессируется на бластных клетках у более чем 90% пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), что делает CLL1-направленную терапию перспективным подходом к лечению ОМЛ как в монорежиме, так и в комбинации с другими анти-миелоидными агентами. Анти-CLL1 CAR-T-клетки показали эффективность в клинических исследованиях, однако их активность напрямую зависит от свойств антиген-связывающего домена. В связи с чем целью настоящей работы было разработать и провести сравнительную функциональную оценку анти-CLL1 CAR-конструкций с различными антиген-связывающими доменами и отобрать наиболее перспективные для дальнейшей разработки анти-CLL1 CAR-T-терапии.

Материалы и методы. Анти-CLL1 CAR сконструированы на основе scFv из клонов 50c1 (в комбинациях L-H и H-L), MCLL0517A, а также на основе однодоменного VHH варианта к CLL1. В качестве контроля использованы аналогичные конструкции с анти-CD19 scFv FMC63. Для каждого связывающего домена получены конструкции первого (CD3ζ) и второго (4-1BB–CD3ζ) поколения; для детекции трансдуцированных клеток конструкции содержали P2A-eGFP. Антиген-связывающую способность подтверждали с использованием растворимого эктодомена CLL1. Функциональную активность и тонический сигнал CAR оценивали по экспрессии CD69 после ко-культивирования CAR-Jurkat с CLL1-положительными клетками-мишенями в различных соотношениях. Цитотоксическую активность определяли в ко-культурах трансдуцированных Т-клеток человека с CLL1-положительными мишенями методом проточной цитометрии.

Результаты. Среди конструкций первого поколения антиген-специфическое эффективное связывание эктодомена CLL1 и активацию Jurkat показали MCLL0517A и VHH; обе конструкции на основе 50c1 (L-H и H-L) не показали достаточной функциональной активности. Перевод MCLL0517A и VHH во второе поколение (4-1BB–CD3ζ) сохранял специфическое распознавание при низком тоническом сигнале и усиливал функциональный ответ (рост активности *in vitro* в ~17 и ~15 раз, соответственно). Активация оставалась сопоставимой во всем диапазоне соотношений эффектор:мишень (100:1-1:1). Т-клетки человека, трансдуцированные MCLL0517A или VHH CARвторого поколения, проявляли цитотоксичность в отношении CLL1-положительных мишеней.

Выводы. Конструкции MCLL0517A и VHH продемонстрировали сопоставимую антиген-специфическую активацию и цитотоксичность при низком тоническом сигнале, что позволяет использовать их в качестве кандидатных анти-CLL1 CAR-T.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CLL1 (CLEC12A), CAR-T-терапия, ОМЛ.

P19|

Characteristics of the apheresis product obtained for CAR-T therapy: first results

Madina E. Ospanova, Saniya A. Abdrakhmanova, Tolkyn S. Baltabayeva, Sabit D. Ualiyev, Kuralay K. Zhangazieva, Balzhan M. Turabayeva

RSE on the REM "Scientific and Production Center for Transfusiology" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Contact: Madina E. Ospanova, sk_ospanova_me@mail.ru

INTRODUCTION

Obtaining a high-quality cell product is a critical first step in CAR-T cell manufacturing. Although CAR-T therapy is widely implemented worldwide, the technology for collecting starting cellular material is still being introduced in the Republic of Kazakhstan. According to the FDA guidance (2024), acceptance criteria for starting leukapheresis material should be established, including Collection Efficiency (CE). International experience indicates that successful CAR-T cell manufacturing depends on obtaining a sterile and infection-safe apheresis product with an adequate number of $CD3^+$ T lymphocytes (typically 2-5×10^9, minimum ~1×10^9 cells).

Materials and methods. 12 leukapheresis procedures performed at the Scientific and Production Center of Transfusiology for 2024-2025 were analyzed. The procedure was performed on an automated cell separator Spectra Optia (Terumo BCT, USA), the number of leukocytes (WBC) in the cell product was determined on an automatic hematology analyzer Sysmex XN (Sysmex Corporation, Japan). $CD3^+$ T cells were quantified by multicolor flow cytometry using anti-CD3 monoclonal antibodies. The infective safety of the cell product was assessed by determination of VICh-1/2, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and syphilis markers by Chemiluminescence Immuno analysis (CLIA) followed by molecular biological polymerase chain reaction (PCR) testing to detect VICh-1/2 RNA, HCV RNA, and HBV DNA. Sterility control of the apheresis product was carried out bacteriologically by inoculating samples on nutrient media followed by incubation and microbial growth evaluation.

Results. A total of 12 leukapheresis procedures were performed. The mean patient age was 47.3 years (31-66). The average processed blood volume was 9549 mL (5385-11630 mL), corresponding to 2.0 total blood volumes (1.0-2.6), with a mean procedure time of 231 min (136-316). The mean apheresis product volume was 126.5 mL (60-265). The final product contained 6.5-32.1×10^9 WBCs and 1.29-16.30×10^9 $CD3^+$ T cells (mean 6.07×10^9). Screening by CLIA and PCR was negative for HIV, HBV, and HCV in all cases, and all products (100%) met sterility requirements. Despite variability in patient characteristics and product parameters, adequate cellular material for subsequent CAR-T cell manufacturing was successfully obtained in all cases.

It should be noted that despite the significant variability in the clinical characteristics of patients and the obtained quantitative indicators of the apheresis product, in all cases it was possible to obtain cellular material for the further production of CAR-T cells.

Conclusions. The results obtained indicate the possibility of obtaining a high-quality apheresis product by leukapheresis in the conditions of the Scientific and Production Center of Transfusiology for the subsequent production of CAR-T cells. All procedures performed yielded a sterile cell product with $CD3^+$ T cell counts meeting the minimum recommended requirements for CAR-T cell production. The obtained data are the basis for further standardization of the leukapheresis process, implementation of cell collection efficiency (CE) indicators and improvement of the apheresis product quality control system.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T therapy, leukapheresis, $CD3^+$.

Характеристика аферезного продукта, полученного для CAR-T-терапии: первые результаты

Мадина Е. Оспанова, Сания А. Абдрахманова, Толкын С. Балтабаева, Сабит Д. Уалиев, Куралай Х. Жангазиева, Балжан М. Турабаева

РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Контактная информация: Оспанова Мадина Ералыевна, sk_ospanova_me@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Получение качественного клеточного продукта является первым и одним из наиболее значимых этапов производства CAR-T-клеток. Несмотря на широкое внедрение CAR-T-терапии в мире, в Республике Казахстан технология получения исходного клеточного материала для производства CAR-T-клеток находится на этапе внедрения. Согласно руководству FDA по разработке CAR-T-клеточных препаратов (2024), разработчик производственного процесса должен установить

критерии приемлемости (acceptance criteria) для исходного лейкаферезного материала. Одним из показателей качества выполнения процедуры лейкафереза является Collection Efficiency (CE), отражающий эффективность сбора целевых клеток. По данным ведущих центров США, Европы и Китая, для производства CAR-T-клеток обычно получают 2-5×10^9 $CD3^+$ Т-лимфоцитов, тогда как минимально допустимое количество составляет около 1×10^9 $CD3^+$ клеток. Международный опыт показывает, что успешное производство CAR-T-клеток напрямую зависит от качества исходного аферезного продукта, включая достаточное содержание $CD3^+$ Т-лимфоцитов, а также его стерильность и инфекционную безопасность.

Материалы и методы. Проведен анализ 12 процедур лейкафереза, выполненных в Научно-производственном центре трансфузиологии за 2024-2025 гг. Процедура выполнялась на автоматизированном клеточном сепараторе Spectra Optia (Terumo BCT, США), количество лейкоцитов (WBC) в клеточном продукте определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN (Sysmex Corporation, Япония). Количественное определение $CD3^+$ Т-лимфоцитов выполняли методом многоцветной проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD3. Инфекционную безопасность клеточного продукта оценивали путем определения маркеров ВИЧ-1/2, вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV) и сифилиса методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с последующим молекулярно-биологическим исследованием методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления РНК ВИЧ-1/2, РНК HCV и ДНК HBV. Контроль стерильности аферезного продукта проводили бактериологическим методом путем посева образцов на питательные среды с последующей инкубацией и оценкой роста микроорганизмов.

Результаты. За период наблюдения выполнено 12 процедур лейкафереза. Средний возраст пациентов составил 47,3 года (31-66 лет). Средний объем обработанной крови составил 9549 мл (5385-11630 мл), что соответствовало обработке в среднем 2,0 ОЦК (1,0-2,6). Продолжительность процедуры составила в среднем 231 минуту (136-316 минут). Средний объем полученного клеточного продукта составил 126,5 мл (60-265 мл). Концентрация лейкоцитов (WBC) в конечном продукте варьировала от 69,4 до 263,1×10^9/л, а количество лейкоцитов в дозе – от 6,5 до 32,1×10^9 клеток. Количество $CD3^+$ Т-лимфоцитов в аферезном продукте составило от 1,29×10^9 до 16,30×10^9 клеток, при среднем значении 6,07×10^9 клеток. Скрининг методом ИХЛА и ПЦР не выявил ВИЧ, вирусных гепатитов В и С ни в одном случае. Все 12 клеточных продуктов (100%) соответствовали требованиям стерильности по результатам бактериологического контроля.

Следует отметить, что несмотря на значительную вариабельность клинических характеристик пациентов и полученных количественных показателей аферезного продукта, во всех случаях удалось получить клеточный материал, для дальнейшего производства CAR-T-клеток.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности получения качественного аферезного продукта методом лейкафереза в условиях Научно-производственного центра трансфузиологии для последующего производства CAR-T-клеток. Во всех выполненных процедурах был получен стерильный клеточный продукт с количеством $CD3^+$ Т-лимфоцитов, соответствующим минимальным рекомендуемым требованиям для производства CAR-T-клеток. Полученные данные являются основой для дальнейшей стандартизации процесса лейкафереза, внедрения показателей эффективности сбора клеток (Collection Efficiency, CE) и совершенствования системы контроля качества аферезного продукта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, лейкаферез, $CD3^+$.

J20|

Impact of chemical modification of sgRNA on knockout efficiency for the generation of allogeneic CAR-T cells

Ekaterina S. Pokladok[1], Alexander N. Meleshko[1], Egor A. Ulashchik[2]

[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; [2] Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Ekaterina S. Pokladok, katena.pokladok@mail.ru

INTRODUCTION

CAR-T cell immunotherapy is a cutting-edge cancer treatment method based on harvesting and genetically reprogramming a patient's own T cells. However, this approach (autologous CAR-T therapy) faces a number of limitations that directly impact treatment availability and effectiveness. The autologous CAR-T production process is individualized for each patient and takes weeks. The cost of this personalized therapy is quite high due to the need to create a separate line from scratch for each patient. The quality of the final product varies greatly due to the initial state of the patient's T cells. Creating allogeneic CAR-T cells from donor material allows for the use of a ready-to-use product, skipping lengthy production steps, reducing costs. This cell product

has improved phenotypic characteristics compared to T cells from a patient who has undergone chemotherapy. The main problem with using an allogeneic product is immunological incompatibility: foreign T cells are perceived by the recipient's body as invaders and attacked by their immune system, leading to graft rejection. Donor cells themselves, if unmodified, can recognize the patient's tissues as foreign and cause a severe graft-versus-host reaction. The B2M gene is responsible for the proper assembly and expression of major histocompatibility complex class I (MHCI) molecules on the cell surface, the presence of which on the surface of donor cells causes their rejection after infusion. Knocking out the B2M gene using the CRISPR/Cas9 system will prevent MHCI assembly on the T-cell membrane surface. CRISPR/Cas9 is a genome editing system that can precisely introduce a double-strand break into DNA, preventing the formation of a functionally active form of the target protein. The aim of the work is to evaluate the efficiency of B2M gene editing by the CRISPR/Cas9 system using modified guide RNAs.

Materials and methods. The Jurkat T-lymphocyte cell line was used as a model culture. Three variants of guide RNA were used: sgRNA-B2M without modification; sgRNA-B2M with the addition of 2'-O-methylated nucleotides on the first and last three nucleotides, a phosphorothioate bond between the modified nucleotides; a separated sgRNA molecule – crRNA-B2M and tracrRNA. These RNA sequences were incubated with the Cas9 protein (CAS9PROT Sigma-Aldrich) at a molar ratio of RNA:Cas9 of 5:1. The resulting ribonucleoprotein complexes were delivered into the Jurkat cell culture by electroporation on a Lonza Nucleofector System. Knockout efficiency was assessed on a flow cytometer 3 days after transduction after staining the modified cultures with anti-HLAI-PE antibodies.

Results. The knockout efficiency of sgRNA B2M without modifications was 5.06% of cells; sgRNA B2M with 2'-O-methylated nucleotides caused knockout in 29.19% of cells; using crB2M+tracr gave a result of 2.09%.

Conclusions. The study demonstrated that chemical modification by 2'-O-methylation of three nucleotides at both ends of the B2M sgRNA can increase the knockout rate in the Jurkat T-cell model line by sixfold (29% versus 5%). Using the separated crB2M+tracr molecule did not demonstrate the desired efficacy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: alloCAR-T, CRISPR/Cas9, sgRNA, B2M.

Влияние химической модификации гидРНК на эффективность нокаута для создания аллогенных CAR-T

Екатерина С. Покладок[1], Александр Н. Мелешко[1], Егор А. Улащик[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь; [2] Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Покладок Екатерина Сергеевна, katena.pokladok@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия с применением CAR-T-клеток представляет собой передовой метод лечения онкологических заболеваний, в основе которого лежит забор собственных Т-лимфоцитов пациента и их генетическое перепрограммирование. Однако такой подход (аутологичная CAR-T-терапия) сталкивается с целым рядом ограничений, которые напрямую влияют на доступность и эффективность лечения. Процесс производства аутоCAR-T индивидуален для каждого пациента и занимает недели. Стоимость такой персонализированной терапии достаточно высока из-за необходимости создавать «с нуля» отдельную линию для каждого пациента. Качество конечного продукта сильно варьирует из-за первоначального состояния Т-клеток пациента. Создание аллогенных CAR-T клеток на основе донорского материала позволяет использовать готовый к введению препарат пропуская длительные этапы производства, что удешевляет процесс. Такой клеточный продукт обладает улучшенными фенотипическими характеристиками в отличии от Т-клеток пациента, прошедшего курс химиотерапии. Основная проблема использования аллогенного продукта заключается в иммунологической несовместимости – чужеродные Т-клетки воспринимаются организмом реципиента как агрессоры и атакуются его иммунной системой, что ведет к реакции отторжения трансплантата, а сами донорские клетки, если их не модифицировать, способны распознавать ткани пациента как чужеродные и вызывать тяжелую реакцию «трансплантат против хозяина. Ген B2M отвечает за правильную сборку и экспрессию на поверхности клетки молекул главного комплекса гистосовместимости первого класса (MHCI), присутствие которого на поверхности клеток донора является причиной их отторжения после инфузии. Нокаут гена B2M системой CRISPR/Cas9 приведет к невозможности сборки MHCI на поверхности мембраны Т-клеток. CRISPR/Cas9 – система геномного редактирования, которая способна точно вносить двуцепочечный разрыв в ДНК, препятствуя образованию функционально-активной формы белка-мишени. Целью работы является оценка эффективности редактирования гена B2M CRISPR/Cas9 системой с использованием модифицированных гидРНК.

Материалы и методы. В качестве модельной культуры была использована клеточная линия Т-лимфоцитов Jurkat. Были использованы 3 варианта гидРНК: sgRNA-B2M без модификации; sgRNA-B2M с добавлением 2'-O-метилированных

нуклеотидов на трех первых и последних нуклеотидах, между модифицированными нуклеотидами фосфотиоатная связь; разделенная молекула sgRNA – crRNA-B2M и tracrRNA. Данные РНК последовательности инкубировали с белком Cas9 (CAS9PROT Sigma-Aldrich), в молярном соотношении РНК:Cas9 – 5:1. Полученные рибонуклеопротеидные комплексы доставляли в клеточную культуру Jurkat методом электропорации на Lonza Nucleofector System. Эффективность нокаута оценивалась на проточном цитометре на 3 сут. после трансдукции после окрашивания модифицированных культур антителами anti-HLAI-PE.

Результаты. Эффективность нокаута при доставке sgRNA B2M без модификаций составила 5,06% клеток; sgRNA B2M с 2'-O-метилированными нуклеотидами вызвала нокаут у 29,19% клеток; использование crB2M+tracr дало результат в 2,09%.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало, что химическая модификация 2'-O-метилированием 3-х нуклеотидов с обоих концов sgRNA B2M способна повышать уровень нокаута в модельной Т-клеточной линии Jurkat в 6 раз (29% против 5%). Использование разделенной молекулы crB2M+tracr не продемонстрировало должной эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аллоCAR-T, CRISPR/Cas9, sgRNA, B2M.

J21|

A Study of CSF1R in the Context of CAR-T Therapy for Acute Myeloid Leukemia

Sergei D. Losev, Anastasia A. Zotova, Apollinariya V. Bogolyubova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Sergei D. Losev, sergey.losev.01@gmail.com

INTRODUCTION

CAR-T therapy is a promising treatment option for acute myeloid leukemia (AML). At the same time, it is known that the immunosuppressive microenvironment of the bone marrow can significantly affect its efficacy.

The immunosuppressive effect of CSF1R+ myeloid cells in impairing CAR-T cell therapy efficacy has been demonstrated in B-cell malignancies. CSF1R+ cells have also been detected among tumor blasts in AML. However, their role in the formation of the immunosuppressive microenvironment remains poorly understood, despite the emergence of the first preclinical studies of anti-CSF1R CAR-T therapy for AML.

In this study, in order to investigate CSF1R expression and assess the contribution of CSF1R+ AML cells to the formation of an immunosuppressive microenvironment, we analyzed publicly available transcriptomic data as well as single-cell RNA-sequencing data from the bone marrow of patients with AML.

Materials and methods. Bulk RNA-sequencing data from bone marrow samples of adult patients with acute myeloid leukemia (AML) at disease onset and at relapse were obtained from the NCI GDC and Gene Expression Omnibus (GEO) databases. Read quality control was performed using FastQC; adapter sequences removal and reads filtering were performed with Trimmomatic. The processed reads were mapped to the human reference genome (GRCh38 assembly) using STAR Aligner. For subsequent analysis, expression levels were normalized to TPM and log2-transformed. Genes differentially expressed between groups were identified using the DESeq2 package (R).

Single-cell sequencing data were obtained as gene read count matrices from the GEO repository. Data normalization, sample aggregation, and further analysis were performed in Python using the Scanpy package.

Results. We analyzed CSF1R expression at the RNA level in bone marrow samples from patients with acute myeloid leukemia (AML) at diagnosis (N=186) and at relapse (N=102). At diagnosis, the mean CSF1R expression was 61.9 TPM, whereas in the relapse group it was 35.7 TPM. Thus, CSF1R expression at diagnosis was 1.73 times higher than at relapse (p = 2e-4). Furthermore, based on single-cell RNA-sequencing data of bone marrow from patients with AML, high heterogeneity was observed among samples in terms of CSF1R expression levels within the tumor cell cluster.

The analysis of the expression of other genes and signatures associated with the immunosuppressive microenvironment revealed a positive correlation between TGFβ cytokine expression and CSF1R levels based on bulk RNA-sequencing data (r = 0.3, p = 1.46e-5). This is consistent with the literature on the relationship between TGFβ and CSF1R in the formation of an immunosuppressive microenvironment in solid tumors. Analysis of single-cell RNA sequencing data from the bone marrow of patients with AML revealed high expression of TGFβ in T lymphocytes.

Conclusions. Given the confirmed expression of CSF1R in the bone marrow of patients with AML and the presumed relationship between CSF1R and TGFβ, targeting this receptor with CAR-T therapy may prove to be a promising approach to reducing the immunosuppressive effects of the microenvironment in AML. However, the observed heterogeneity in CSF1R expression among patients suggests a possible need for preliminary stratification of patients based on the expression level of this marker.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: microenvironment, CSF1R, CAR-T, AML.

Изучение CSF1R в контексте CAR-T терапии острого миелоидного лейкоза

Сергей Д. Лосев, Анастасия А. Зотова, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Лосев Сергей Дмитриевич, sergey.losev.01@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

CAR-T терапия – перспективная терапевтическая опция для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В то же время известно, что существенное влияние на ее эффективность может оказывать иммуносупрессивное микроокружение костного мозга.

На примере В-клеточных злокачественных новообразований было показано иммуносупрессивное воздействие CSF1R+ миелоидных клеток, снижающее эффективность CAR-T терапии. CSF1R+ клетки также были обнаружены и среди опухолевых бластов при ОМЛ, однако их роль в формировании иммуносупрессивного микроокружения остается малоизученной, несмотря на появление первых доклинических исследований анти-CSF1R CAR-T терапии ОМЛ.

В этой работе с целью изучения экспрессии CSF1R и оценки вклада CSF1R+ клеток в формирование иммуносупрессивного микроокружения нами был проведен анализ публично доступных транскриптомных данных, а также данных секвенирования РНК единичных клеток из костного мозга пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Данные тотального РНК-секвенирования образцов костного мозга взрослых пациентов с ОМЛ в дебюте и при рецидиве заболевания были получены из баз данных NCI GDC и Gene Expression Omnibus (GEO). Контроль качества прочтений выполнялся с использованием утилиты FastQC, удаление адаптерных последовательностей и фильтрация прочтений осуществлялись с применением Trimmomatic. Обработанные прочтения картировались на референсный геном человека (сборка GRCh38) при помощи утилиты STAR Aligner. Для последующего анализа количественные показатели экспрессии были нормализованы в единицах TPM и подвергнуты log2-трансформации. Выявление генов с дифференциальной экспрессией между группами проводили в рамках пакета DESeq2 (R).

Данные секвенирования единичных клеток были получены в виде матриц количеств прочтений генов с ресурса GEO. Нормализация данных, агрегирование образцов и дальнейший анализ были реализованы на языке Python с применением пакета Scanpy.

Результаты. Мы проанализировали экспрессию CSF1R на уровне РНК в образцах костного мозга пациентов с ОМЛ в дебюте (N=186) и рецидиве заболевания (N=102). В дебюте средняя экспрессия CSF1R оказалась на уровне 61.9 TPM, тогда как в группе рецидива – 35.7 TPM. Таким образом, экспрессия CSF1R в дебюте была выше, чем при рецидиве, в 1.73 раза (p-value = 0.0002). При этом по данным секвенирования РНК единичных клеток костного мозга пациентов с ОМЛ была установлена высокая гетерогенность между образцами по уровню экспрессии CSF1R в кластере опухолевых клеток.

В ходе изучения экспрессии других генов и сигнатур, связанных с иммуносупрессивным окружением, была обнаружена положительная корреляция между экспрессией цитокина TGFβ с уровнем CSF1R по данным тотального РНК-секвенирования (r = 0.3, p-value = 1.46e-5). Это согласуется с данными литературы о взаимосвязи между TGFβ и CSF1R при формировании иммуносупрессивного микроокружения в солидных опухолях. Анализ данных РНК-секвенирования единичных клеток костного мозга пациентов с ОМЛ показал высокую экспрессию фактора TGFβ в Т-лимфоцитах.

Выводы. Ввиду подтвержденной экспрессии CSF1R в костном мозге пациентов с ОМЛ и предполагаемой взаимосвязи между CSF1R и TGFβ, таргетирование данного рецептора с помощью CAR-T терапии может оказаться перспективным подходом к снижению иммуносупрессивного влияния микроокружения при ОМЛ. Однако выявленная гетерогенность экспрессии CSF1R между пациентами указывает на возможную необходимость предварительной стратификации пациентов по уровню экспрессии данного маркера.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: микроокружение, CSF1R, CAR-T, ОМЛ.

J22|

The use of a universal chimeric antigen receptor makes it possible to adapt lymphocytes to destroy tumors with diverse antigenic profiles

Irina O. Chikileva[1], Polina O. Fedorova[1,2,3], Mikhail V. Kiselevskiy[1]

[1] NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia; [2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [3] II Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

Contact: Irina O. Chikileva, i.chikileva@ronc.ru

INTRODUCTION

Typically, a chimeric antigen receptor (CAR) incorporates, as its receptor domain, antigen-binding regions of monoclonal antibodies – modified into a single-chain fragment – that target a specific epitope of a single tumor-associated antigen (TAA). This limits the reactivity of effector CAR-lymphocytes to only those tumor cells that express it. Given the significant capacity of tumor cells to rapidly mutate and lose either tumor-associated antigens (TAAs) or their epitopes, this characteristic of CARs drastically limits their application. Various universal CARs (unCARs – sometimes referred to as "adaptable CARs") consist of constant adaptor regions, yet they lack domains capable of recognizing TAAs. They bind to intact or modified anti-TAA antibodies, followed by the activation of intracellular signaling domains that trigger cytotoxic lymphocyte responses against tumors. The receptor domains of the CD16 and CD64 immunoglobulin receptors are frequently used as extracellular adapter domains of unCARs. unCAR addresses the issue of the extremely narrow specificity associated with typical CARs by enabling the use of various therapeutic TAA-specific antibodies or their combinations. Furthermore, in the absence of cell-bound antibodies, unCAR-modified lymphocytes remain inactive; this allows their activity to be regulated by adjusting the concentration of the antibodies, thereby mitigating the side effects of CAR-T-cell therapy.

Materials and methods. We employed an unCAR with a receptor region derived from a high-affinity allelic CD16-variant and three signaling domains (CD3ζ, CD28, and OX40) of a third-generation CAR adapted for T lymphocytes. To analyze the specific activity of unCAR-T lymphocytes directed by antitumor antibodies, their cytotoxicity against SKBR3 and PANC-1 tumor cell lines with varying levels of different TAAs was evaluated. Cytotoxicity was determined based on the number of viable fluorescently labeled tumor cells.

Results. It was demonstrated that the cytotoxic activity of unCAR-T lymphocytes increases significantly in the presence of antibodies specific for TAAs highly expressed on the surface of the tested tumor cell lines. The antibodies themselves did not exhibit statistically significant cytotoxic activity under the conditions of the *in vitro* experiments. The cell membrane of the SKBR3 breast cancer cell line expresses significant levels of HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, the target of trastuzumab) but

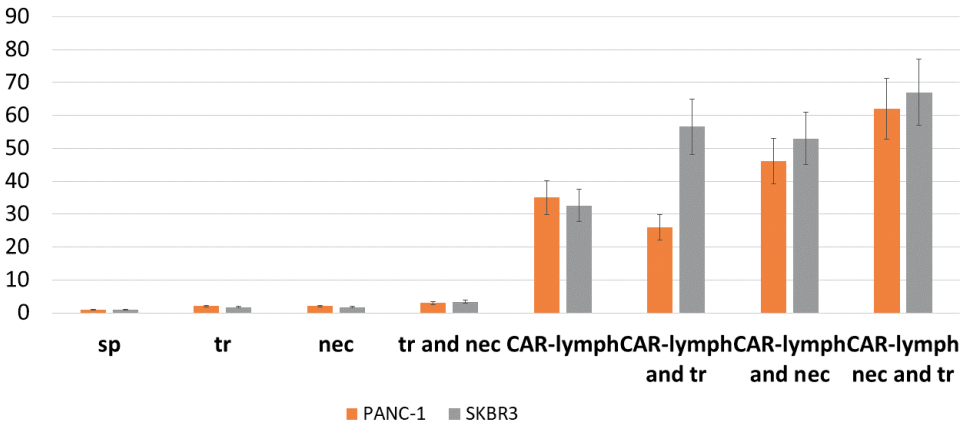


Figure 1: Cytotoxic activity of trastuzumab, necitumumab, unCAR lymphocytes, or their combinations against PANC-1 and SKBR3 cells after 24 hours of incubation

PANC-1 and SKBR3 tumor samples were incubated with necitumumab (nec) (8 μg/mL), trastuzumab (tr) (60 μg/mL), or unCAR lymphocytes (CAR-lymph), either alone or in combination. Effector-to-target ratios for unCAR lymphocytes were 0.6 for PANC-1 and 4 for SKBR3. sp – spontaneous death of tumor cells.The Y-axis represents cytotoxicity. Error bars indicate the Student's confidence interval.

low levels of EGFR (human epidermal growth factor receptor, the target of necitumumab). unCAR-T lymphocytes lysed SKBR3 cells significantly more effectively upon the addition of trastuzumab, and a bit less effectively with necitumumab.The PANC-1 pancreatic cancer cell line is characterized by low HER2 expression but significantly expresses EGFR. Accordingly, trastuzumab did not exert a statistically significant stimulatory effect on the cytotoxic activity of unCAR-T lymphocytes in the experimental setting – unlike necitumumab, which targets EGFR rather than HER2, and caused a statistically significant increase in the unCAR-T lymphocyte activity compared to baseline levels. However, the most pronounced cytotoxic activity of unCAR-T lymphocytes against PANC-1 and SKBR3 was observed when combining necitumumab and trastuzumab.

Conclusions. Thus, it is possible to direct unCAR-T-cell-activity by varying and combining monoclonal anti-tumor antibodies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: unCAR-lymphocytes, trastuzumab, necitumumab.

Использование универсального химерного рецептора антигенов позволяет адаптировать лимфоциты для уничтожения опухолей с различным антигенным составом

Ирина О. Чикилева[1], Полина О. Федорова[1,2,3], Михаил В. Киселевский[1]

[1] ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; [2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [3] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия

Контактная информация: Чикилева Ирина Олеговна, i.chikileva@ronc.ru

ВВЕДЕНИЕ

Обычно химерный рецептор антигенов (CAR) в качестве рецепторного домена содержит модифицированные в одноцепочечный фрагмент антиген-связывающие участки моноклональных антител к отдельному эпитопу опухоль-ассоциированного антигена (ОАА). Это ограничивает реактивность эффекторных CAR-лимфоцитов только теми опухолевыми клетками, что несут его. Учитывая значительную способность опухолевых клеток быстро мутировать и терять либо сам ОАА, либо отдельный его эпитоп, это свойство CAR оказывается существенным лимитирующим фактором для его применения. Разнообразные варианты универсальных(un)CAR (в некоторых источниках называются адаптируемыми CAR) представляют собой постоянные, адапторные компоненты, но не содержат доменов, распознающих ОАА. Их роль заключается в связывании с интактными или модифицированными антителами к ОАА с последующей активацией внутриклеточных сигнальных компонентов для запуска цитотоксических реакций лимфоцитов против опухолей. Часто в качестве адаптерного, внеклеточного домена unCAR используют рецепторные домены рецепторов иммуноглобулинов CD16 и CD64. unCAR позволяет решить проблему крайне узкой специфичности типичных CAR за счет возможности использования различных терапевтических антител против ОАА или даже их комбинаций. Кроме того, в отсутствии антител, связавшихся с клетками организма, лимфоциты, модифицированные unCAR, не активны, что позволяет регулировать их функционирование через концентрацию таргетных антител для подавления побочных эффектов CAR-T-терапии.

Материалы и методы. В нашей работе был использован unCAR с рецепторным участком от высокоаффинного аллельного варианта CD16 и тремя сигнальными доменами (CD3ζ, CD28 и OX40) CAR третьего поколения, адаптированного для Т-лимфоцитов. С целью анализа специфической активности unCAR-T-лимфоцитов, направляемой противоопухолевыми таргетными антителами, была проанализирована их цитотоксичность в отношении опухолевых линий SKBR3 и PANC-1 с разной экспрессией ОАА. Цитотоксичность определяли по количеству оставшихся жизнеспособными флуоресцентно меченых опухолевых клеток.

Результаты. Было показано, что цитотоксическая активность unCAR-T-лимфоцитов значительно возрастает в присутствии таргетных антител, специфичных к ОАА, находящимся на поверхности тестируемых опухолевых линий. Сами же таргетные препараты в условиях проведенных экспериментов *in vitro* статистически значимой цитотоксической активности не проявляли. На клеточной мембране линии рака молочной железы SKBR3 присутствует значительное количество ОАА HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2, мишень трастузумаба) и меньше EGFR (рецептор человеческого эпидермального фактора роста, мишень нецитумумаба). unCAR-T-лимфоциты лизировали SKBR3 значительно эффективнее при добавлении трастузумаба и несколько менее эффективно в присутствии нецитумумаба. Линия рака поджелудочной железы PANC-1 отличается низкой экспрессией HER2, но значительно экспрессирует EGFR. Соответственно трастузумаб не оказывал статистически достоверного стимулирующего воздействия на цитотоксическую активность unCAR-T-лимфоцитов в условиях эксперимента, в отличие от нецитумумаба, который статистически достоверно увеличивал активность unCAR-лимфоцитов по сравнению с фоновой. Однако наиболее выраженная цитототоксическая активность unCAR-T-лимфоцитов против PANC-1 и SKBR3 наблюдалась при комбинировании препаратов нецитумумаба и трастузумаба.

Выводы. Таким образом, варьируя и комбинируя препараты моноклональных противоопухолевых антител, можно направлять их активность на опухоли с разной экспрессией ОАА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: unCAR-лимфоциты, трастузумаб, нецитумумаб.

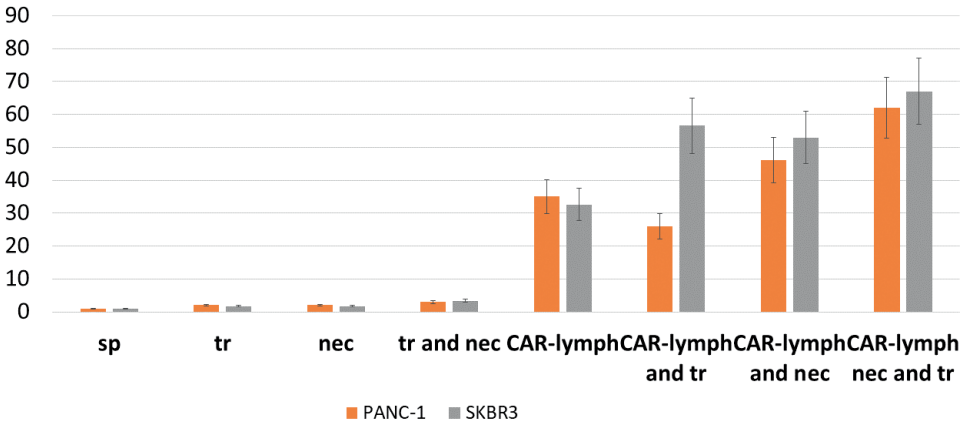


Рисунок 1: Цитотоксическая активность трастузумаба, нецитумумаба, unCAR-лимфоцитов или их комбинаций против PANC-1 и SKBR3 через сутки инкубации

Образцы опухолей PANC-1 и SKBR3 инкубировали с нецитумумабом (nec) (8 мкг/мл), трастузумабом (tr) (60 мкг/мл), un-CAR-лимфоцитами (CAR-lymph), либо в присутствии их комбинаций. Соотношение эффекторы:мишени по unCAR 0,6 для PANC-1 и 4 для SKBR3. sp – спонтанная гибель опухолевых клеток. По оси Y – цитотоксичность. Планки погрешностей – доверительный интервал по Стьюденту.

J23|

In vitro cytotoxicity testing of anti-BCMA CAR-NK cells derived from umbilical cord blood

Olga V. Tyumina[1], Dmitriy Yu. Klyuchnikov[1], Igor L. Davydkin[1], Ekaterina A. Druz[2], Igor G. Kuznetsov[2]

[1] Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; [2] Euroservice Firm JSC

Contact: Dmitriy Yu. Klyuchnikov, d.yu.klyuchnikov@samsmu.ru

INTRODUCTION

Despite the clinical progress achieved, multiple myeloma (MM) remains an incurable disease with the inevitable development of relapses. A promising area of MM therapy is the use of cells with a chimeric antigen receptor (CAR) directed against B-cell maturation antigen (BCMA). However, the autologous production of CAR-T cells is associated with the risk of severe adverse events for the patient and a relatively high cost. CAR-NK cells are free of these limitations: they do not cause GvHD, have a significantly lower risk of CRS and neurotoxicity, which makes them safe for allogeneic use. Umbilical cord blood is an attractive source of NK cells, allowing the creation of standardized cryopreserved "ready-to-use" cellular products. In the Biomedical Cell Product Manufacturing department of the Samara State Medical University under a research agreement with Firm EUROSERVICE (project No. 55n/2024 dated March 25, 2024) the anti-BMA CAR-NK cells was developed and the cytotoxic effect *in vitro* was evaluated. The aim of the study was to study the specific *in vitro* cytotoxic activity of anti-BCMA CAR-NK cells using the RPMI-8226 model.

Materials and methods. The umbilical cord of donors who gave their voluntary informed consent to the collection and use of biomaterial was used as the source of NK-cells. Mononuclear fraction NK-cells were transduced by the BaEV lentiviral vector. Culture was carried out without the use of feeder cells on NK MACS Medium (Miltenyi Biotec, Germany). The ability of anti-BCMA CAR-NK cells to eliminate RPMI-8226 cells was evaluated using flow cytometry using antibodies against CD 269 and 7-AAD on a CELLRIVER cytometer (Labvision, Russia). In the experiments, RPMI-8226 cells were cultured with CAR-NK cells and non-transduced NK cells in a 1:1 ratio for 2 days. The cell culture was monitored using light microscopy on a Zeiss Axio Observer.A1 microscope (Carl Zeiss AG, Germany).

Results. Determination of the viability of CD269+ RPMI-8226 target cells by 7-AAD showed that after 12 hours the viability decreases to 53,86±2,58 % (50,42-58,66), 24 hours after 30,6±4,05% (23,11-35,88), and after 48 hours to 1.99±0.98% (1.01-3.8). At the same time, the untransduced cells used as a non-specific control did not have a cytotoxic effect on CD296+ RPMI-8226 and, when co-cultured in the same proportions, the viability of the target cells remained virtually unchanged after 12 hours. 97,05±1,19% (95,43-99,20), after 24 hours, 97.05±1.56% (94.13-99.01), and after 48 hours 94,01±2,36% (89,1-97,16).

Conclusions. Thus, in the tests performed to determine the cytotoxic effect, it was shown that the anti-BCMA CAR-NK cells specifically eliminate BCMA-positive RPMI-8226 within 48 hours at an E:T ratio of 1:1.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-NK, BCMA, cord blood.

Оценка цитотоксического эффекта anti-BCMA CAR-NK-клеток пуповинной крови *in vitro*

Ольга В. Тюмина[1], Дмитрий Ю. Ключников[1], Игорь Л. Давыдкин[1], Екатерина А. Друзь[2], Игорь Г. Кузнецов[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
[2] Акционерное общество «Фирма Евросервис»

Контактная информация: Ключников Дмитрий Юрьевич, d.yu.klyuchnikov@samsmu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ), несмотря на достигнутый клинический прогресс, по-прежнему остается неизлечимым заболеванием с неизбежным развитием рецидивов. Перспективным направлением терапии ММ является применение клеток с химерным антигенным рецептором (CAR), направленных против антигена созревания В-клеток (BCMA). Однако аутологичное производство CAR-T-клеток сопряжено с риском тяжелых нежелательных явлений для пациента и относительно высокой стоимостью. CAR-NK-клетки лишены этих ограничений: они не вызывают РТПХ, имеют значительно более низкий риск СВЦ и нейротоксичности, что делает их безопасными для аллогенного использования. Пуповинная кровь является привлекательным источником NK-клеток, позволяющим создавать стандартизированные криоконсервированные «готовые к применению» клеточные продукты. В отделении по производству БМКП ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в рамках договора НИР с АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» НИР № 55н/2024 от 25 марта 2024 г. разработан биомедицинский продукт anti-BCMA CAR-NK-клетки и проведена оценка цитотоксического действия *in vitro*. Цель исследования: изучение специфической цитотоксической активности anti-BCMA CAR-NK-клеток на модели RPMI-8226 *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве источника NK-клеток была использована пуповинная доноров, давших свое добровольное информированное согласие на сбор и использованием биоматериала. NK-клетки мононуклеарной фракции трансдуцированы BaEV лентивирусным вектором. Культивирование проводилось без использования фидерных клеток на среде NK MACS Medium (Miltenyi Biotec, Германия). Способность полученных anti-BCMA CAR-NK-клеток элиминировать клетки-мишени RPMI-8226 оценивалась с помощью проточной цитометрии с использованием антител против CD 269 и красителя 7-AAD на цитометре CELLRIVER (Лабвижн, Россия). В экспериментах клетки RPMI-8226 культивировались с CAR-NK-клетками и нетрансдуцированными NK-клетками в соотношении 1:1 в течение 2 суток. Контроль клеточной культуры проводился при помощи световой микроскопии на микроскопе Zeiss Axio Observer.A1 (Carl Zeiss AG, Германия).

Результаты. Определение жизнеспособности CD269+ клеток-мишеней RPMI-8226 по 7-AAD показало, что уже спустя 12 часов жизнеспособность снижается до 53,86±2,58 % (50,42-58,66), спустя 24 часа до 30,6±4,05% (23,11-35,88), и спустя 48 часов до 1,99±0,98% (1,01-3,8). При этом нетрансдуцированные клетки, используемые в качестве неспецифического контроля, не оказывают цитотоксического действия на CD296+ RPMI-8226 и при совместном культивировании в тех же соотношениях жизнеспособность клеток-мишеней практически не менялась и составляла спустя 12 часа 97,05±1,19% (95,43-99,20), спустя 24 часа 97,05±1,56% (94,13-99,01), и спустя 48 часов 94,01±2,36% (89,1-97,16).

Выводы. Таким образом, в проведенных тестах по определению цитотоксичноческого эффекта показано, что полученные anti-BCMA CAR-NK клетки специфически элиминируют BCMA-позитивные RPMI-8226 в течение 48 часов при отношении E:T 1:1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-NK, BCMA, пуповинная кровь.

J24|

Comparative evaluation of AML cell lines models for CAR-T testing *in vitro*

Vassa D. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Yulia O. Davydova, Kseniya A. Nikiforova, Dmitry V. Dianov, Tatiana A. Nenasheva, Irina E. Zaichenko, Irina V. Galtseva, Apollinariya V. Bogoliubova-Kuznetsova, Anastasia A. Zotova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Vassa D. Davydova, vasso4kaa@gmail.com

INTRODUCTION

Assessing the functional activity of a CAR-T product in an *in vitro* model involves co-culturing CAR-T cells with a tumor cell line that expresses the target antigen. In this context, the correct interpretation of cytotoxicity test results depends largely on the choice of the model tumor cell line. In most cases, the model line is selected based on the level of target antigen expression, without considering the line's complex immunophenotype, growth kinetics or baseline sensitivity to primary activated T cells. The latter are typically used as negative controls but may exhibit significant cytotoxicity, which substantially distorts the assessment of CAR-T cytotoxicity in *in vitro* preclinical studies. The aim of this study was to conduct a comparative characterization of a panel of nine myeloid cell lines and to select the most relevant cellular models, taking into account the parameters described above.

Materials and methods. The study included 9 myeloid cell lines (Oci-AML2, Oci-AML5, THP-1, HL-60, MOLM-13, U937, Kasumi-1, MV4;11, KG-1), representing different molecular-genetic backgrounds and FAB classification. For each line, flow cytometry was used to determine surface expression (MFI) of markers used to monitor minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) and target antigens (CD33, CLL1, CD117, CD123, CD38), and immunophenotypic profiles were compared with blast cells and healthy monocytes from 162 MRD+ AML patients by principal component analysis. Growth kinetics (growth curves and doubling time) were evaluated under conditions identical to cytotoxicity assays, and sensitivity to apoptosis induced by primary activated, non-transduced donor T cells was assessed in co-culture at different effector-to-target ratios. Tumor cell viability and surface expression of Fas (CD95) and HLA-I were measured by flow cytometry.

Results. Based on PCA of the phenotypic profile, most AML cell lines clustered between blasts and monocytes, consistent with an intermediate immunophenotype, whereas KG-1 and HL-60 were clearly separated from both, indicating a divergent profile. HL-60 showed high autofluorescence and was excluded, while analysis of growth kinetics revealed unstable proliferation of KG-1, leading to its removal from further experiments. Co-culture with activated, non-transduced primary donor T cells showed reduced viability across all tested lines except Oci-AML5, with the magnitude of killing varying among models. Quantitative assessment of surface Fas and HLA-I expression showed that Oci-AML5 had the lowest HLA-I expression, which may partially account for its resistance to T cell-mediated apoptosis. At the same time, marked heterogeneity in Fas and HLA-I expression was observed among the cell lines, and this heterogeneity did not correlate with the intensity of T cell-mediated apoptosis, suggesting that additional HLA- and Fas-independent mechanisms contribute to the sensitivity of these cell models to T cells.

Conclusions. A comprehensive evaluation of myeloid tumor cell lines based on a range of criteria - such as immunophenotypic profile, growth kinetics, and sensitivity to background T cell cytotoxicity – allowed us to choose the Oci-AML2, Oci-AML5, and MOLM-13 as optimal model lines for preclinical studies of CAR-T products in acute myeloid leukemia.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, CAR-T, cell lines.

Сравнительная характеристика опухолевых клеточных линий как модели для *in vitro* оценки эффективности CAR-T продуктов

Васса Д. Давыдова, Николай М. Капранов, Юлия О. Давыдова, Ксения А. Никифорова, Дмитрий В. Дианов, Татьяна А. Ненашева, Ирина Е. Заиченко, Ирина В. Гальцева, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова, Анастасия А. Зотова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Давыдова Васса Дмитриевна, vasso4kaa@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Оценка функциональной активности CAR-T продукта в *in vitro* модели предполагает сокультивацию CAR-T-клеток с опухолевой клеточной линией, экспрессирующей целевой антиген. При этом корректная интерпретация результатов цитотоксических тестов во многом определяется выбором модельной опухолевой линии. В большинстве случаев клеточную линию выбирают исходя из уровня экспрессии целевого антигена, без учета комплексного иммунофенотипа линии, кинетики роста и фоновой чувствительности к первичным активированным Т-клеткам. Последние, как правило, рассматриваются как отрицательный контроль, но могут обладать выраженной цитотоксичностью, что существенно искажает оценку цитотоксичности CAR-T-клеток в *in vitro* доклинических исследованиях. Целью работы являлось проведение сравнительной характеристики панели из девяти клеточных линий миелоидного происхождения и выбор наиболее релевантной клеточной модели, с учетом вышеописанного ряда параметров.

Материалы и методы. В исследование были включены 9 различных клеточных линий миелоидного происхождения (Oci-AML2, Oci-AML5, THP-1, HL-60, MOLM-13, U937, Kasumi-1, MV4;11, KG-1), различающихся по молекулярно-генетическим характеристикам и степени дифференцировки согласно FAB-классификации. Для каждой из линий методом проточной цитофлуориметрии проводили оценку плотности экспрессии антигенов (MFI), используемых для мониторинга МОБ (минимальной остаточной болезни) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), и целевых антигенов (CD33, CLL1, CD117, CD123, CD38). Иммунофенотипические профили линий сопоставляли с профилем экспрессии антигенов на бластных клетках и здоровых моноцитах 162 МОБ+ пациентов с ОМЛ с помощью метода главных компонент (PCA). Кинетику роста клеточных линий определяли по кривым роста и времени удвоения популяции с учетом условий, идентичных при проведении цитотоксических тестов. Чувствительность линий к апоптозу, опосредованному добавлением первичных активированных нетрансдуцированных Т-клеток доноров, оценивали при их сокультивации в нескольких соотношениях эффектор:таргет. Жизнеспособность опухолевых клеток, а также поверхностную экспрессию FAS (CD95) и HLA-I оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. По результатам оценки фенотипического профиля методом PCA большинство клеточных линий локализовались на границе между кластерами бластных клеток и моноцитов, отражая промежуточный иммунофенотип опухолевых линий. Линии KG-1 и HL-60 располагались вдали как от бластных клеток пациентов, так и от моноцитов, что свидетельствует об их дивергентном иммунофенотипе. Более того, линия HL-60 характеризовалась высоким уровнем аутофлуоресценции и в силу этого была исключена из дальнейшего анализа. Анализ кинетики роста позволил определить время удвоения для каждой из линий и исключить из дальнейшего рассмотрения KG-1 из-за нестабильного роста. Сокультивация опухолевых линий с активированными нетрансдуцированными первичными Т-клетками доноров показала, что все рассмотренные линии, кроме Oci-AML5, демонстрировали снижение жизнеспособности, причем эффект был разной степени выраженности. Далее мы количественно оценили поверхностную экспрессию проапоптотичекого рецептора Fas (CD95) и главного комплекса гистосовместимости первого класса (HLA-I) на клеточных линиях, чтобы проанализировать возможные механизмы их различной чувствительности к апоптозу, опосредованному Т-клетками. Линия Oci-AML5 демонстрировала наименьший уровень экспрессии HLA-I, что может объяснять ее резистентность к апоптозу, опосредованному Т-клетками. При этом была выявлена выраженная гетерогенность экспрессии Fas и HLA-I между линиями, которая не коррелировала с интенсивностью апоптоза, опосредованного Т-клетками, что указывает на вклад дополнительных, HLA- и Fas-независимых механизмов в формирование чувствительности клеточных моделей к Т-клеткам.

Выводы. Комплексная оценка опухолевых линий миелоидного происхождения по ряду критериев, таких как иммунофенотипический профиль, кинетика роста, чувствительность к фоновой Т-клеточной цитотоксичности, позволила рассматривать клеточные линии Oci-AML2, Oci-AML5 и MOLM-13 в качестве оптимальных модельных линий для доклинических исследований CAR-T продуктов при ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, CAR-T, клеточные линии.

O25|

Establishment of Critical Quality Attributes for CAR-T Cell Products Using a Risk-Based Approach

Anna A. Yurina, Dinara A. Barakova, Valeriya A. Osipova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anna A. Yurina, anna.yurina9@gmail.com

INTRODUCTION

The manufacture of CAR-T cell products in accordance with the Eurasian Economic Union (EAEU) Good Manufacturing Practice (GMP) standards requires the development of a comprehensive control strategy to ensure the safety and optimal quality of the manufactured products. The establishment of Critical Quality Attributes (CQAs) based on Critical Process Parameters (CPPs) directly determines the compliance of cellular products with predefined specifications regarding safety and efficacy parameters [1].

Materials and methods. To evaluate the impact of CPPs on CQAs, the Quality by Design (QbD) approach was applied. Based on the CPP/CQA relationship, risk analyses (RA) were performed for all stages of the manufacturing process, as well as for quality control (QC) release requirements.

The target quality attributes were achieved through the implementation of a Pharmaceutical Quality System (PQS) within a risk-based approach, including incoming quality control of starting materials and consumables, manufacturing process validation, analytical method validation, and internal and external audits. In cases of deviations, corrective and preventive actions (CAPA) were developed and implemented in accordance with established procedures to eliminate potential non-conformities.

Results. Within the framework of the clinical trial (CT) HemC101-01-01 conducted at the National Research Center for Hematology in 2024-2025, CQAs and CPPs were established for the manufacturing of Utzhefra CAR-T cells as an Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP). The main CQAs are presented in Table 1.

Table 1: The main CQAs in the HemC101-01-01 clinical trial

CQA
Cell viability (%)
T cell content (%)
CAR-T cell content (%)
Sterility
Bacterial endotoxin content
Content of process- and product-related impurities
CAR-T cell dose
Hepatitis B and C viruses, HIV content

CQA – Critical Quality Attributes

Table 2: The median values of the main quantitative CQAs of the Utzhefra CAR-T cell product

CQA	Median CQA values in HemC101-01-01 CT	Recommendations from the EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [2]	Number of Utzhefra ATMP batches not meeting specifications	Number of rejected products according to published data [3, 4]
Cell viability (%)	97,94%	>70%	1,7%	0-8,3%
T cell content (%)	98,64%	>70%	0%	0-13%
CAR-T cell content (%)	15,32%	>10-20%	1,7%	0-25%

CQA – Critical Quality Attributes, CT – clinical trial, EHA – European Hematology Association, EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation, ATMP – Advanced Therapy Medicinal Product.

The main areas of RA identified during the clinical trial included incoming control of raw materials and consumables, microbiological environmental monitoring of manufacturing facilities, product contamination risks, and sampling procedures for QC testing.

Based on the clinical trial data, CQAs and their acceptance criteria were adjusted, enabling the establishment of more stringent QC requirements. The requirements for the most critical parameters, deviations of which most frequently result in product rejection [3,4], were aligned with international standards (Table 2). These requirements subsequently formed the basis for the development of specifications for CAR-T cell manufacturing as an individualized biomedical cellular product (iBMCP).

Conclusions. Thus, the implementation of a risk-based approach enabled a reduction in the probability of critical deviations, ensured reproducibility of the key CQAs, and maintained a quality profile of CAR-T cell products comparable with international standards for products manufactured within an academic medical center.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, CQA, risk-based approach.

Определение критических показателей качества CAR-T-клеточных продуктов на основе риск-ориентированного подхода

Анна А. Юрина, Динара А. Баракова, Валерия А. Осипова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Юрина Анна Алексеевна, anna.yurina9@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

При производстве CAR-T-клеточных продуктов в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (GMP) ЕАЭС необходима разработка стратегии контроля безопасности и оптимального качества производимых продуктов. Установление критических показателей качества (Critical Quality Attributes, CQA) исходя из критических параметров процесса (Critical Process Parameters, CPP) напрямую определяет соответствие клеточных продуктов спецификации по параметрам безопасности и эффективности [1].

Материалы и методы. Для изучения влияния, которое оказывают CPP на CQA, был использован подход «качество через дизайн» (Quality by Design, QbD). На основе CPP/CQA были проведены анализы рисков (risk analysis, RA) всех этапов производственного процесса и требований к выпускающему контролю качества (quality control, QC).

Целевые показатели качества были достигнуты с помощью инструментов фармацевтической системы качества (ФСК) в рамках риск-ориентированного подхода: входного контроля исходного сырья и расходных материалов, валидации процессов производства, аналитических методик, проведения внешних и внутренних аудитов. В случае отклонений были разработаны и приняты меры в соответствии с планами корректирующих и предупреждающих действий (Corrective and Preventive Actions, CAPA) для устранения потенциальных несоответствий.

Результаты. В рамках клинического исследования (КИ) HemC101-01-01, проходившего в ФГБУ “НМИЦ гематологии” в 2024-2025 годах, были установлены CQA и CPP для производства CAR-T Утжефра в формате высокотехнологического лекарственного препарата (ВТЛП). Основные CQA приведены в таблице 1.

Основные направления RA, возникшие в ходе КИ, включали в себя входной контроль сырья и материалов, микробиологический мониторинг производственной среды, контаминация продукта, отбор проб для QC.

На основе данных КИ были скорректированы CQA и их границы нормы, что позволило установить более строгие требования к QC. При этом требования по наиболее критическим параметрам, несоответствия по которым чаще всего приводят к забраковке продукта [3,4], были на уровне мировых стандартов (таблица 2). Эти требования также легли в основу разработки спецификации для производства CAR-T-клеток в формате индивидуального биомедицинского клеточного продукта (иБМКП).

Выводы. Таким образом, внедрение риск-ориентированного подхода позволило снизить вероятность критических отклонений и обеспечить воспроизводимость основных CQA и поддержание сопоставимого с мировым профиля качества CAR-T-клеточных продуктов, выпускаемых на базе академического центра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, CQA, риск-ориентированный подход.

Таблица 1: Основные CQA в клиническом исследовании HemC101-01-01

CQA
Жизнеспособность клеток (%)
Содержание Т-лимфоцитов (%)
Содержание CAR+ клеток(%)
Стерильность
Содержание бактериальных эндотоксинов
Содержание примесей (родственных и производственных)
Доза CAR-T клеток
Содержание вирусов гепатита B, C, ВИЧ

CQA – критические показатели качества, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Таблица 2: Медиана значений основных количественных CQA CAR-T-клеточного продукта Утжефра

CQA	Медиана значений CQA в КИ HemC101-01-01 CT	Рекомендации EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [2]	Количество серий ВТЛП Утжефра, не соответствующих спецификации	Количество забракованных продуктов по литературным данным [3, 4]
Жизнеспособность клеток (%)	97,94%	>70%	1,7%	0-8,3%
Содержание Т-лимфоцитов (%)	98,64%	>70%	0%	0-13%
Содержание CAR+ клеток (%)	15,32%	>10-20%	1,7%	0-25%

CQA – Critical Quality Attributes, критические показатели качества, EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга, EHA – European Hematology Association, Европейская гематологическая ассоциация, КИ – клиническое исследование, ВТЛП – высокотехнологичный лекарственный препарат.

O26|

Experience of therapy of multiple myeloma patients with anti-BCMA CAR-T lymphocytes

Ihar M. Seviaryn, Alexey A. Beleevsky, Nadezhda M. Bobrova, Tatiana M. Doroshenko, Katsiaryna Yu. Zharkova, Tatyana V. Savich, Anna S. Portyanko, Natalya E. Konoplya

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Ihar M. Seviaryn, ihar.in@gmail.com

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a malignant plasma cell disease that accounts for 13% of all hematological malignancies. A novel cellular immunotherapy approach known as chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy offers new treatment options for MM, particularly for patients with exhausted therapeutic options. One of the most studied and effective targets for CAR-T therapy for MM is the B-cell maturation antigen (BCMA). The purpose of our work was to generate anti-BCMA CAR-T lymphocytes for the treatment of patients with multiple myeloma and to estimate their clinical efficacy.

Materials and methods. Chimeric receptor DNA sequences (Synbio, China) were cloned into the pWPXL lentiviral vector using the restriction/ligation method. Lentiviral particles were produced by cotransfection of HEK293FT cells. The cellular product was obtained from the apheresis product by separation and separate processing of CD4+ and CD8+ lymphocytes in the presence of interleukin-7, -15, -21. Activated T cells were transduced with a virus containing the anti-BCMA construct at a multiplicity of infection of 5. T cells were cultured in IMDM medium supplemented with 15% serum and IL-7,15,21. After a period of *in vitro* expansion (7-14 days), the cells were frozen. After expansion and quality control, CAR-T were administered to patients who had previously received lymphodepleting chemotherapy. Evaluation of CAR-T cell expansion and persistence was performed by flow cytometry based on the expression of the FLAG tag, which is in the same reading frame as the CAR anti-BCMA gene.

Results. We generated 10 doses of CAR-T lymphocytes for patients with refractory multiple myeloma between April 2025 and June 2026. The median dose was 1,746,000 CAR+ cells/kg (range: 138,947-2,782,000 cells/kg), the percentage of modified CAR+ lymphocytes was 35.62±3.89% (range: 5.93–70.61%), and the CD4+ to CD8+ ratio among CAR+ cells was in the range of 1:1-5:1. The content of naive cells in the cell product was 9.89±3.09% (range: 1.4%-27.16%). Following administration, CAR-T cell expansion was observed in all patients. The objective response rate was 100% (10/10), complete remission was achieved in 9 patients.

Conclusions. The developed method for obtaining CAR-T provides therapeutic doses of an anti-BCMA cell product that is highly effective in treating patients with multiple myeloma who have exhausted treatment options.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, CAR-T therapy.

Опыт терапии пациентов с множественной миеломой CAR-T лимфоцитами против BCMA

Игорь Н. Северин, Алексей А. Белеевский, Надежда М. Боброва, Татьяна М. Дорошенко, Екатерина Ю. Жаркова, Татьяна В. Савич, Анна С. Портянко, Наталья Е. Конопля

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Северин Игорь Николаевич, ihar.in@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) является злокачественным заболеванием плазматических клеток, на долю которого приходится 13% всех гематологических злокачественных новообразований. Новый подход клеточной иммунотерапии, известный как терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) открывает новые возможности лечения 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). Целью нашей работы являлось получение анти-BCMA CAR-T лимфоцитов для терапии пациентов с множественной миеломой и оценка их клинической эффективности.

Материалы и методы. Синтетические последовательности ДНК рецептора (Synbio, Китай) были клонированы в лентивирусный вектор pWPXL методом рестрикции/лигирования. Получение лентивирусных частиц проведено путем котрансфекции клеток HEK293FT. Клеточный продукт был получен из продукта афереза путем сепарации и раздельного процессинга CD4+ и CD8+ лимфоцитов в присутствии интерлейкина-7, -15 -21. Активированные Т-клетки трансдуцировали вирусом, содержащим анти-BCMA конструкцию, с множественностью инфекции 5. Т-клетки культивировали в среде IMDM с добавлением 15% сыворотки и IL-7,15,21. После периода экспансии *in vitro* (7-14 суток) клетки замораживали. После экспансии и контроля качества CAR-T вводили пациентам с предыдущей лимфодеплецирующей химиотерапией. Оценка экспансии и персистенции CAR-T клеток проводилась методом проточной цитометрии по экспрессии тэга FLAG, находящегося в одной рамке считывания с геном CAR анти-BCMA.

Результаты. Нами были получены 10 доз CAR-T лимфоцитов для пациентов с рефрактерной множественной миеломой в период с апреля 2025 года по июнь 2026 года. Средняя доза составила 1 746 000 CAR+ клеток/кг (диапазон: 138 947-2 782 000 клеток/кг), процент модицифированных CAR+ лимфоцитов составил 35,62±3,89% (диапазон 5,93-70,61%), соотношение CD4+ к CD8+ среди CAR+ клеток было в диапазоне 1:1-5:1. Содержание наивных клеток в клеточном продукте составило 9,89±3,09% (диапазон 1,4%-27,16%). После введения экспансия CAR-T-клеток отмечалась у всех пациентов. Частота объективного ответа составила 100 % (10/10), полная ремиссия достигнута у 9 пациентов.

Выводы. Разработанный метод получения CAR-T обеспечивает получение терапевтических доз анти-BCMA клеточного продукта, обладающего высокой эффективностью в терапии пациентов с исчерпанными опциями лечения множественной миеломы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, CAR-T терапия.

O27|

Experience of the National Medical Research Center for Hematology: outcomes of CAR-T-cell therapy in lymphomas

Runiza R. Abdurashidova, Yana K. Mangasarova, Nelli G. Gabeeva, Daria S. Belkina, Karina A. Akezheva, Fatima E. Babaeva, Anastasia A. Ievleva, Aminat U. Magomedova, Amina A. Sadreeva, Daria A. Koroleva, Darima S. Badmazhapova, Ekaterina S. Gitelzon, Oleg V. Margolin, Madina O. Bagova, Ekaterina A. Fastova, Olga O. Shchetsova, Tanzila R. Ushaeva, Anna A. Kravtsova, Inna V. Krasilnikova, Anna K. Smolianinova, Sergey K. Kravchenko, Dinara A. Barakova, Apollinaria V. Bogolyubova, Olga A. Aleshina, Evgeny E. Zvonkov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Runiza R. Abdurashidova, runiza.abdurashidova@yandex.ru

INTRODUCTION

CAR-T-cell therapy is a key advance in the treatment of relapsed/refractory (r/r) B-cell lymphomas. However, real-world outcomes are heterogeneous and may depend on lymphoma subtype, disease burden, clinical status, and timely referral.

Aim. To evaluate CAR-T-cell therapy outcomes in patients with lymphomas and identify factors associated with poor prognosis.

Materials and methods. This retrospective analysis included 85 patients with lymphomas managed at the National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2017-2026 during preparation, treatment, and follow-up after CAR-T-cell therapy. Baseline clinical characteristics are presented in Table 1. CAR-T-cell product infusion was performed in Russia, China, and the Republic of Belarus (Fig. 1). Thirty-eight patients were treated within the clinical trial of the Russian CAR-T-cell product Utzhefra (hemagenlecleucel), accounting for 88% of all patients who received CAR-T-cell therapy in Russia.

Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were assessed. OS was calculated from the date of CAR-T-cell infusion to death from any cause or the date of last contact. EFS was calculated from the date of CAR-T-cell infusion to progression/relapse, death, or the date of last contact. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method, and between-group differences were assessed with the log-rank test. Prognostic factors were evaluated using univariable and multivariable Cox regression analyses. Multivariable models included clinically relevant factors associated with the corresponding endpoint in univariable analysis.

Results. At a median follow-up of 13 months (95% CI 10–18), the median EFS was 4 months (95% CI 3-12). The 2-year EFS rate was 33% (95% CI 23-48), and the 2-year OS rate was 51% (95% CI 38-69) (Fig. 2). No significant differences in OS or EFS were observed according to the country where CAR-T-cell therapy was performed (p = 0.705 and p = 0.444, respectively).

In univariable analysis, factors associated with inferior OS included age >60 years (p = 0.009), aggressive lymphoma subtype (p = 0.013), extranodal involvement (p = 0.010), and CAR-T-cell therapy administered after ≥3 prior lines of treatment (p = 0.042). For EFS, significant adverse factors were age >60 years (p = 0.044), aggressive lymphoma subtype (p = 0.002), extranodal involvement (p = 0.001), and refractory disease course (p = 0.043).

Table 1: Patient characteristics, n = 85

Parameter	Value (%)
Age, median (range), years	45 (21-73)
Male sex, n (%)	42 (49)
Aggressive lymphomas	60 (71)
Indolent lymphomas	25 (29)
DLBCL	27 (32)
Follicular lymphoma	20 (24)
Transformation of indolent lymphomas	13 (15)
Extranodal involvement	43 (51)
Primary refractory disease	48 (56)
Number of prior treatment lines before CAR-T, median (range)	2 (1-8)
≥3 prior treatment lines before CAR-T	31 (36)
CAR-T-cell therapy in Russia	43 (51)
CAR-T-cell therapy in China	28 (33)
CAR-T-cell therapy in Belarus	14 (16)
Anti-CD19 CAR-T-cell therapy	61 (72)

In multivariable Cox regression analysis for OS, aggressive lymphoma subtype retained an independent association with inferior OS (HR 3.56; 95% CI 1.04-12.17; p = 0.043). In the multivariable analysis for EFS, independent adverse prognostic factors were aggressive lymphoma subtype (HR 2.29; 95% CI 1.03-5.06; p = 0.041) and extranodal involvement (HR 1.89; 95% CI 1.03-3.48; p = 0.039) (Fig. 3).

Conclusions. In real-world practice, CAR-T-cell therapy provides durable disease control in a subset of patients with r/r lymphomas, although outcomes remain heterogeneous. Poor prognosis was mainly associated with aggressive lymphoma subtype and extranodal involvement. These data support early consideration of CAR-T-cell therapy in patients with high-risk aggressive lymphomas, before increasing tumor burden and clinical deterioration.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, lymphomas, relapse.

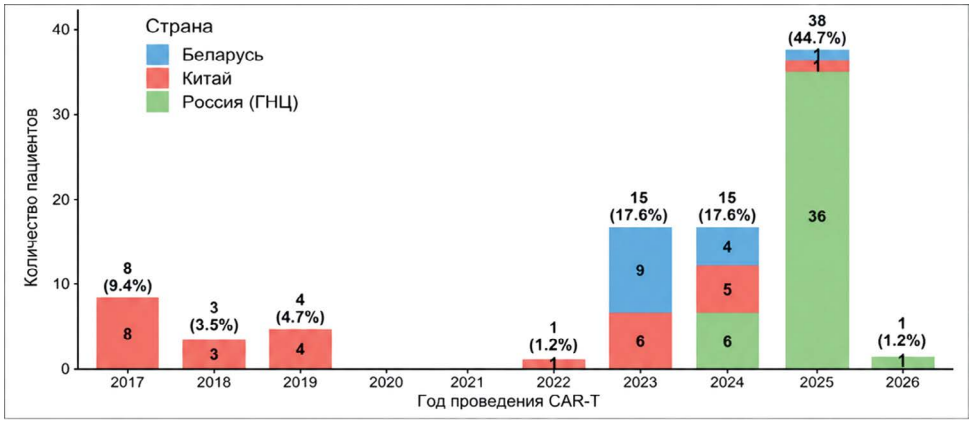


Figure 1: CAR-T-cell therapy dynamics in patients with lymphomas in 2017-2026 by country of infusion

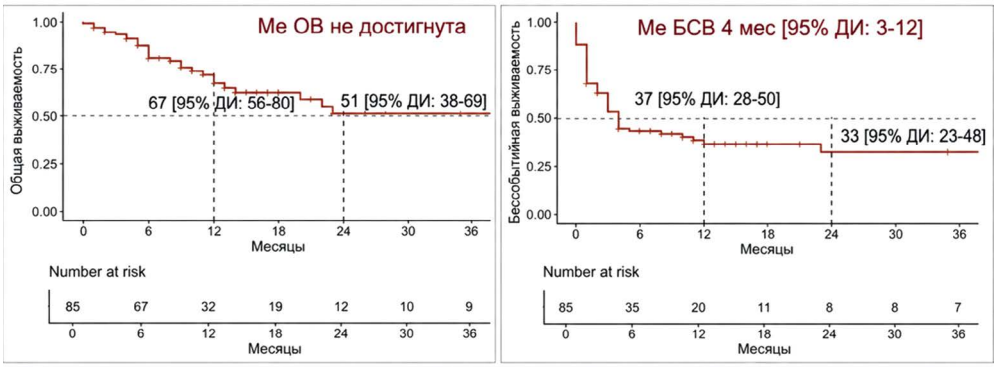


Figure 2: Overall survival (A) and event-free survival (B) in patients with lymphomas after CAR-T-cell therapy

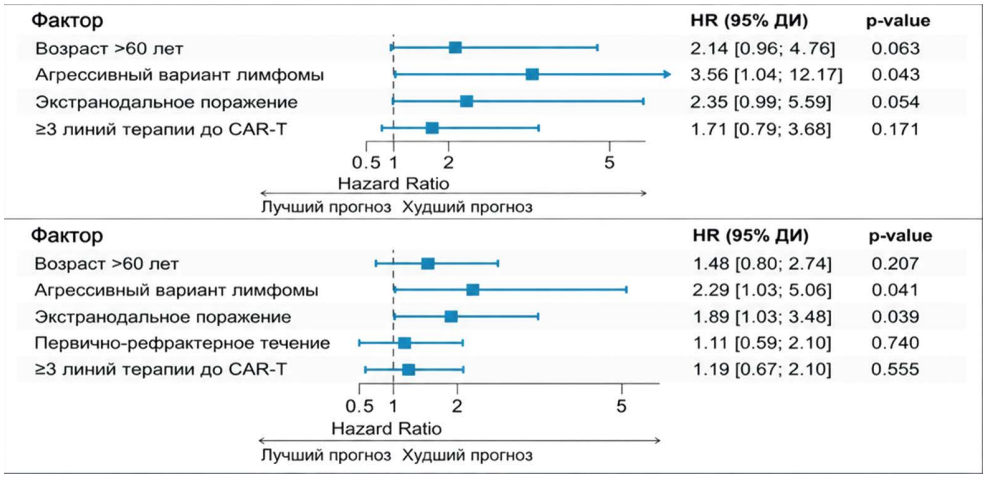


Figure 3: Multivariable Cox regression analysis of factors associated with overall survival (A) and event-free survival (B) after CAR-T-cell therapy

Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии»: результаты CAR-T-клеточной терапии при лимфомах

Руниза Р. Абдурашидова, Яна К. Мангасарова, Нэлли Г. Габеева, Дарья С. Белкина, Карина А. Акежева, Фатима Э. Бабаева, Анастасия А. Иевлева, Аминат У. Магомедова, Амина А. Садреева, Дарья А. Королева, Дарима С. Бадмажапова, Екатерина С. Гительзон, Олег В. Марголин, Мадина О. Багова, Екатерина А. Фастова, Ольга О. Щецова, Танзила Р. Ушаева, Анна А. Кравцова, Инна В. Красильникова, Анна К. Смолянинова, Сергей К. Кравченко, Динара А. Баракова, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова, Ольга А. Алешина, Евгений Е. Звонков, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Абдурашидова Руниза Равильевна, runiza.abdurashidova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

CAR-T-клеточная терапия является одним из наиболее значимых достижений в лечении рецидивирующих и рефрактерных (р/р) В-клеточных лимфом за последнее десятилетие. Вместе с тем ее эффективность в реальной клинической практике остается неоднородной и может зависеть от варианта лимфомы, распространенности заболевания, клинического статуса пациента и своевременности направления на клеточную терапию. Анализ собственного опыта ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России имеет существенное значение для оптимизации отбора больных и определения групп наиболее высокого риска.

Цель. Оценить результаты CAR-T-клеточной терапии у пациентов с лимфомами и определить клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 85 пациентов с лимфомами, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2017-2026 гг. на этапах подготовки, проведения и последующего наблюдения после CAR-T-клеточной терапии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Инфузия CAR-T-клеточного продукта проводилась в России, в Китае и в Республике Беларусь (Рис. 1). В рамках клинического исследования отечественного препарата «Утжефра» (гемагенлеклейцел) пролечены 38 пациентов, что составило 88% среди получивших CAR-T в России.

Оценивали общую выживаемость (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ). ОВ рассчитывали от даты инфузии CAR-T до смерти от любой причины или даты последнего контакта; БСВ от даты инфузии CAR-T до прогрессии/рецидива, смерти или даты последнего контакта. Выживаемость анализировали методом Каплана-Мейера, различия между группами оценивали с использованием log-rank теста. Факторы прогноза оценивали в однофакторном и многофакторном анализе Кокса; в многофакторные модели включали клинически значимые факторы, ассоциированные с соответствующей конечной точкой в однофакторном анализе.

Таблица 1: Характеристика пациентов, n = 85

Показатель	Значение
Возраст, медиана (диапазон), годы	45 (21-73)
Мужчины, n (%)	42 (49)
Агрессивные лимфомы	60 (71)
Индолентные лимфомы	25 (29)
ДВКЛ	27 (32)
Фолликулярная лимфома	20 (24)
Трансформация индолентных лимфом	13 (15)
Экстранодальное поражение	43 (51)
Первично-рефрактерное течение	48 (56)
Медиана (диапазон) линий терапии до CAR-T	2 (1-8)
≥3 линий терапии до CAR-T	31 (36)
CAR-T в России	43 (51)
CAR-T в Китае	28 (33)
CAR-T в Беларуси	14 (16)
Анти-CD19 CAR-T	61 (72)

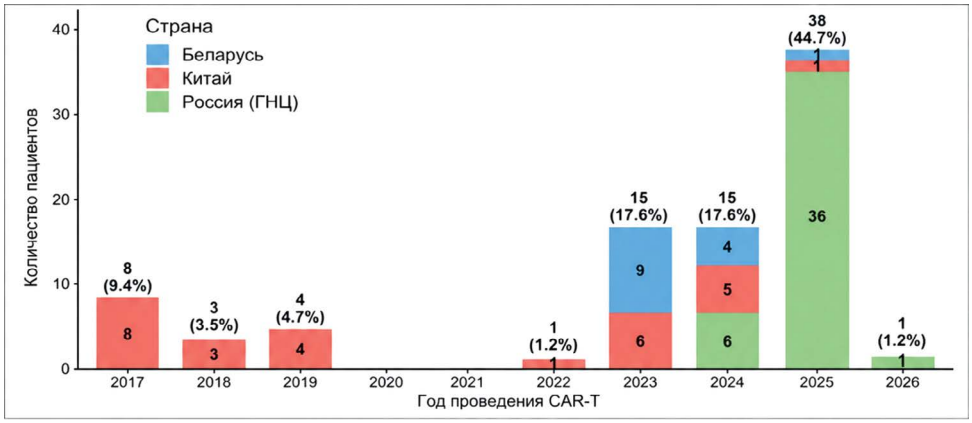


Рисунок 1: **Динамика проведения CAR-T-клеточной терапии у пациентов с лимфомами в 2017-2026 гг. в зависимости от страны проведения инфузии**

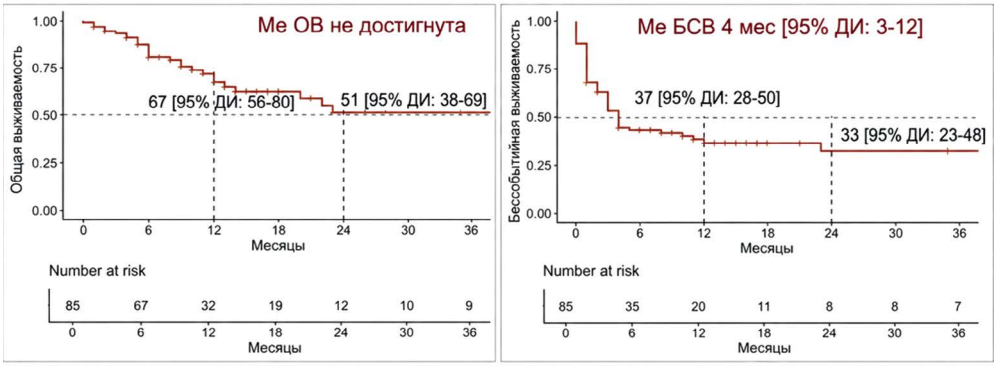


Рисунок 2: **Общая (A) и бессобытийная (B) выживаемость пациентов с лимфомами после CAR-T-клеточной терапии**

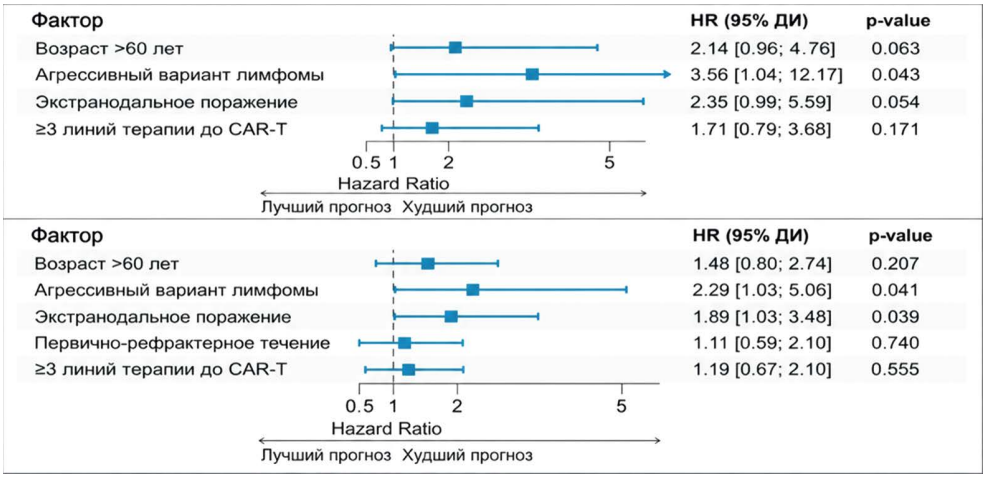


Рисунок 3: **Многофакторный анализ факторов, ассоциированных с общей (A) и бессобытийной (B) выживаемостью после CAR-T-клеточной терапии**

Результаты. При медиане наблюдения 13 месяцев (95% ДИ 10-18) медиана БСВ составила 4 месяца (95% ДИ 3-12). Двухлетняя БСВ составила 33% (95% ДИ 23-48). Двухлетняя ОВ составила 51% (95% ДИ 38-69) (Рис. 2). Значимых различий ОВ и БСВ в зависимости от страны проведения CAR-T-терапии выявлено не было (p=0,705 и p=0,444 соответственно).

В однофакторном анализе факторами, ассоциированными с худшей ОВ, были возраст >60 лет (p = 0,009), агрессивный вариант лимфомы (p = 0,013), экстранодальное поражение (p = 0,010) и проведение CAR-T после ≥3 линий терапии (p = 0,042). Для БСВ значимыми неблагоприятными факторами являлись возраст >60 лет (p = 0,044), агрессивный вариант лимфомы (p = 0,002), экстранодальное поражение (p = 0,001) и рефрактерное течение заболевания (p = 0,043).

В многофакторном анализе Кокса для ОВ агрессивный вариант лимфомы сохранял независимую ассоциацию с худшей ОВ (HR 3,56; 95% ДИ 1,04-12,17; p = 0,043). В многофакторном анализе для БСВ независимыми неблагоприятными факторами являлись агрессивный вариант лимфомы (HR 2,29; 95% ДИ 1,03-5,06; p = 0,041) и экстранодальное поражение (HR 1,89; 95% ДИ 1,03-3,48; p = 0,039) (Рис. 3).

Выводы. В реальной клинической практике CAR-T-клеточная терапия позволяет достичь длительного контроля заболевания у части пациентов с р/р лимфомами, однако результаты остаются неоднородными и зависят от клинических характеристик заболевания. Неблагоприятный прогноз был ассоциирован преимущественно с агрессивным вариантом лимфомы и экстранодальным поражением. Значимых различий выживаемости в зависимости от страны проведения инфузии не выявлено. Полученные данные подчеркивают необходимость раннего обсуждения CAR-T-терапии у пациентов с агрессивными лимфомами высокого риска, до нарастания опухолевой массы и ухудшения клинического статуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, лимфомы, рецидив, рефрактерность.

O28|

The application of CAR T-cell therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia

Vitaliy D. Litvinov, Larisa N. Shelihova, Olga O. Molostova, Yulia G. Abugova, Lili A. Khachatryan, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Vitaliy D. Litvinov, vitaly.litvinov2011@yandex.ru

INTRODUCTION

Infant leukemia is a rare subgroup of pediatric acute leukemias. This group of children has the poorest survival prognosis, and their treatment is associated with a high risk of toxic complications.

One of the promising approaches to the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the use of T cells with a chimeric antigen receptor (CAR). This therapy is particularly useful in relapses after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Most studies investigating the use of CAR T-cell therapy in children under 3 years of age demonstrate a relatively good rate of achieving minimal residual disease (MRD)-negative status, as well as satisfactory tolerability of this therapy in the infant population. The main cause of failure of CAR T-cell therapy is considered to be the status of active disease with the presence of >5% blast cells in the bone marrow at the time of infusion.

Materials and methods. We present our experience of CD19/22-targeted CAR T-cell therapy in infants with ALL treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between 2019 and 2025.

The study included patients with relapsed/refractory ALL diagnosed during the first year of life with B-cell precursor immunophenotype. A total of 17 infants received CAR T-cell therapy during the study period.

Results. The median age at therapy was 17 months (range: 9-50), and the median follow-up was 45 months (range: 7-100). *KMT2A* rearrangements were detected in 88% of cases (15/17). Relapse after prior HSCT occurred in 41% of patients (7/17). At the time of CAR T-cell infusion, 88% (15/17) were in clinical and hematologic remission; however, 76.5% (13/17) had detectable MRD by flow cytometry or PCR. Two patients received CAR T-cell therapy concurrently with HSCT.

Haploidentical donor-derived CAR T cells were used in 47% of cases (8/17), while the remaining patients received autologous products.

On day +30, 88% of patients (15/17) achieved remission. Both non-responders had active disease at infusion; one case involved target antigen loss. Subsequently, 76.5% (13/17) underwent HSCT as consolidation.

Treatment was well tolerated, with toxicity not exceeding grade 1-2. Cytokine release syndrome (grade 1-2) occurred in 30% of patients (5/17), and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (grade 1) was observed in 6% (1/17).

Relapse after CAR T-cell therapy occurred in 2 patients, including one with antigen loss; both died from disease progression. The cumulative incidence of relapse was 11.8%. Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were both 82.4%.

Conclusions. Despite the limited cohort size, our data suggest that CAR T-cell therapy in infants with ALL is a well-tolerated approach that enables achievement of MRD-negative remission. In relapsed/refractory disease, CAR T-cell therapy represents a promising treatment option, particularly in cases resistant to conventional therapies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cellular therapy, infants, ALL.

Применение CAR T-клеточной терапии у младенцев с острым лимфобластным лейкозом

Виталий Д. Литвинов, Лариса Н. Шелихова, Ольга О. Молостова, Юлия Г. Абугова, Лили А. Хачатрян, Михаил А. Масчан

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Литвинов Виталий Дмитриевич, vitaly.litvinov2011@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Младенческий лейкоз является редкой подгруппой детских острых лейкозов. Данная группа детей обладает наиболее плохими прогнозами выживаемости, а их лечение ассоциировано с высоким риском токсических осложнений.

Одним из многообещающих подходов к терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является применение Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR). Данная терапия особенно привлекательна при рецидивах после проведенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Большинство исследований, направленных на применение CAR Т-клеточной терапии у детей младше 3 лет, свидетельствуют о неплохой частоте достижения МОБ негативного статуса, а также удовлетворительной переносимости данной терапии в младенческой популяции. Основной причиной неудач CAR Т-клеточной терапии считается статус активного заболевания с наличием >5% бластных клеток в костном мозге на момент инфузии.

Материалы и методы. В данном тезисе представлен опыт применения CD19/22 направленной CAR Т-клеточной терапии при лечении младенцев с острым лимфобластным лейкозом в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» в период с 2019 по 2025 годы.

В исследование включались пациенты с рецидивом/рефрактерным течением ОЛЛ при ранее установленном диагнозе ОЛЛ из В-клеточных предшественников в возрасте до 1 года жизни. Всего с 2019 по 2025 год в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» CAR Т-клеточная терапия была применена у 17 младенцев с диагнозом ОЛЛ из В-клеток предшественников.

Результаты. Медиана возраста на момент проведения терапии составила 17 месяцев (9-50). Медиана длительности наблюдения составила 45 месяцев (7-100). Реаранжировка гена KMT2A встречалась в 88% случаев (15/17). У 41% пациентов (7/17) рецидив заболевания случался после ТГСК. Статус клинико-гематологической ремиссии на момент проведения терапии CD19/22 CAR Т-клетками отмечался у 88% пациентов (15/17), при этом у 76,5% (13/17) имелись признаки минимальной остаточной болезни (МОБ) по данным проточной цитометрии или полимеразной цепной реакции. Двум пациентам CAR Т-клеточная терапия была проведена одновременно с ТГСК.

В 47% (8/17) случаев проводилась инфузия CAR Т-клеток от гаплоидентичного донора, в остальных случаях применялись аутологичные CAR Т-клетки.

Ремиссии по основному заболеванию на +30 сутки после введения CAR Т-клеток достигли 88% пациентов (15/17). Оба пациента, не достигших ответа, находились в статусе активного заболевания на момент начала терапии (потеря таргетного антигена в одном случае). В дальнейшем 76,5% (13/17) пациентам была проведена ТГСК в качестве консолидирующего метода лечения.

Отмечалась неплохая переносимость терапии и токсичность не превышающая 1-2 степени. Синдром выброса цитокинов 1-2 степени отмечался у 30% пациентов (5/17), синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками, 1 степени наблюдался в 6% случаев (1/17).

Рецидив заболевания после проведения CAR T-клеточной терапии наблюдался у 2 пациентов (потеря таргетного антигена в одном случае). Оба пациента умерли от прогрессии заболевания. Кумулятивный риск развития рецидива составил 11,8%. Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) в нашей когорте пациентов составили 82,4%.

Выводы. Таким образом, несмотря на малую численность пациентов в нашей когорте, полученные данные свидетельствуют о том, что CAR T-клеточная терапия у младенцев с ОЛЛ является хорошо переносимым методом терапии, способствующим достижению МОБ негативной ремиссии. При рецидиве/рефрактерном течении заболевания у детей данной возрастной группы CAR T-клеточная терапия представляет собой перспективный метод лечения, особенно в случаях неэффективности стандартных схем лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: клеточная терапия, младенцы, ОЛЛ.

O29|

Comparative analysis of leukapheresis strategies in CAR-T cell therapy: experience with commercial anti-CD19 CAR-T products and Utjefra

Dinara A. Barakova, Maksim A. Telyashov, Apollinaria V. Bogoliubova-Kuznetsova, Tatiana V. Gaponova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dinara A. Barakova, Barakova.d@blood.ru

INTRODUCTION

Leukapheresis is the initial step of CAR-T cell manufacturing; however, the approaches to this procedure vary considerably among different commercial products [1]. For example, an individualized strategy is employed for tisagenlecleucel (tisa-cel) manufacturing, in which the processed total blood volume (TBV) is determined using a predictive model that takes into account the baseline level and the target output of peripheral blood CD3+ T-cell [2]. In contrast, for axicabtagene ciloleucel (axi-cel) a fixed TBV value is primarily used, and the initial peripheral blood lymphocyte count serves only as a guideline [3].

In 2025, a Phase I/II clinical trial of Utjefra, the first Russian anti-CD19 CAR-T cell product developed at the National Medical Research Center (NMRC) for Hematology for the treatment of B-cell malignancies, was completed in Russia. The implementation of this novel therapy required modifying the established institutional leukapheresis strategies to ensure efficient collection of a starting material complied with the manufacturing specifications.

Materials and methods. A retrospective analysis of 56 leukapheresis procedures performed during the Phase I/II Utjefra clinical trial was conducted. Key leukapheresis protocol parameters and cell collection outcomes were compared with published data for tisa-cel, axi-cel, and liso-cel.

Results. Analysis of real-world experience and NMRC for Hematology expertise enabled a CD3+ yield-oriented leukapheresis strategy. The primary objective was to reduce processed TBV and procedure duration while achieving target starting material specifications. Implementation during the clinical trial demonstrated its effectiveness. The median processed TBV and duration were lower than for tisa-cel by 65% and 55%; for axi-cel by 71% and 44%; and for liso-cel by 71% and 55%. The proportion meeting manufacturing specifications exceeded those for tisa-cel and liso-cel. Algorithms based on baseline and target CD3+ yields provide consistent collection with reduced burden [4]. This patient-oriented approach decreases TBV and time, improving CAR-T manufacturing reliability. Successful implementation depends on predictive parameters during planning. ALC is an informative pre-procedural predictor of CD3+ yield. In the Utjefra trial, patients with lower baseline ALC required larger processed blood volumes to achieve target yield.

Conclusions. The choice of leukapheresis strategy directly influences the consistency and reproducibility of the starting material characteristics, thereby improving the efficiency of subsequent CAR-T cell manufacturing. Baseline ALC, peripheral blood CD3+ T-cell count, and individualized adjustment of the processed TBV are important predictors of successful collection [6]. The current findings indicate that the proposed strategy provides an optimal balance between efficient collection and reduced procedural burden for patients. This leukapheresis algorithm may therefore be recommended for clinical implementation as an optimized approach for collecting starting material for CAR-T cell manufacturing.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: leukapheresis, CAR-T product, Utjefra.

Сравнительный анализ подходов к лейкаферезу в CAR-T-клеточной терапии: опыт применения коммерческих анти-CD19 CAR-T продуктов и препарата Утжефра

Динара А. Баракова, Максим А. Теляшов, Аполлинария В. Боголюбова-Кузнецова, Татьяна В. Гапонова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Баракова Динара Алибековна, Barakova.d@blood.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лейкаферез является первым этапом производства CAR-T-клеточного продукта, однако подходы к его проведению существенно различаются между продуктами [1]. Так, для tisagenlecleucel (tisa-cel) применяется индивидуализированный подход, при котором объем переработки крови (Total Blood Volume, TBV) определяется с помощью прогностической модели, учитывающей исходный уровень и целевой выход CD3+ клеток [2]. Для axicabtagene ciloleucel (axi-cel) приоритет отдается фиксированному TBV, а исходное количество клеток в периферической крови используется лишь как ориентир [3]. В 2025 году в России было завершено клиническое исследование I/II фазы первого отечественного CAR-T-клеточного препарата Утжефра (гемагенлеклейцел), разработанного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для терапии В-клеточных злокачественных новообразований. Внедрение нового препарата требует адаптации существующих в медицинском учреждении протоколов лейкафереза, определяющих успешность клеточного сбора и соответствие стартового материала спецификации.

Материалы и методы. В настоящем исследовании был проведен ретроспективный анализ 56 процедур лейкафереза, выполненных в рамках клинического исследования I/II фазы препарата Утжефра. На основе анализа проведено сопоставление ключевых параметров и результатов протоколов клеточного сбора с литературными данными для tisa-cel, axi-cel и liso-cel.

Результаты. Анализ международного опыта и накопленной практики НМИЦ гематологии позволили на начальном этапе определить эффективную стратегию лейкафереза. Приоритетной целью было снижение TBV и времени процедуры при сохранении стабильного достижения целевых показателей стартового материала. Применение разработанного подхода в рамках клинического исследования препарата Утжефра продемонстрировало его эффективность: медианные показатели TBV и времени процедуры оказались на 65% и 55% ниже по сравнению с tisa-cel, на 71% и 44% ниже по сравнению с axi-cel, и на 71% и 55% ниже по сравнению с liso-cel, соответственно. При этом доля сборов, соответствующих спецификации на стартовый материал, превышала показатели tisa-cel и liso-cel. Представленные данные подтверждают, что алгоритмы, определяющие TBV на основе целевого выхода клеток и исходного уровня CD3+ в периферической крови, обеспечивают стабильный и предсказуемый сбор клеток при меньшей процедурной нагрузке на пациента [4]. Такой пациент-ориентированный подход позволяет не только сократить время процедуры и TBV, но и повысить надежность производства CAR-T-клеточного продукта за счет стандартизации стартового материала.

Успешная реализация такого подхода зависит от выбранных предиктивных параметров на этапе планирования афереза, одним из которых является абсолютное количество лимфоцитов (Absolute Lymphocyte Count, ALC), способное служить надежным предиктором выхода CD3+ клеток. В клиническом исследовании препарата Утжефра пациентам с низким ALC при проведении лейкафереза требовалось увеличение TBV для достижения целевого выхода.

Выводы. Выбор протокола лейкафереза напрямую влияет на стабильность и воспроизводимость характеристик получаемого стартового материала, что повышает эффективность последующих производственных этапов. Важными предикторами успешного сбора являются значения ALC и исходное содержание CD3+ клеток в периферической крови, а также адаптация объема переработки крови к индивидуальным показателям пациента [6]. Представленные данные демонстрируют, что выбранный подход позволяет достичь баланса между эффективностью сбора и снижением процедурной нагрузки на пациента. Разработанный алгоритм может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику как оптимальная стратегия заготовки стартового материала для производства CAR-T-клеточного продукта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкаферез, CAR-T продукт, Утжефра.

O30|

Standardization of Approaches to Health Technology Assessment for Complex Medical Technologies as a Tool for Translating Innovation into Clinical Practice: The Example of CAR-T Therapy and HSCT

Andrey B. Abrosimov, Ilya S. Pastushkov, Kirill V. Breslavsky, Dmitry S. Blinov, Michael A. Maschan, Nikolay S. Grachev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Andrey B. Abrosimov, andrei.abrosimov@dgoi.ru

INTRODUCTION

The implementation of high-cost innovations, such as gene and cell therapies, requires not only evidence of clinical efficacy but also a robust and precise economic rationale to support their subsequent integration into the state-funded healthcare system. Experience from the first years of clinical trials revealed a systemic "interdisciplinary gap" between clinicians and health economists, which frequently resulted in funding rejections due to a lack of transparency in cost calculations. To overcome these barriers, the Dmitry Rogachev National Medical Research Center implemented a mediator-department model that coordinates health technology assessment across all stages of the process. In collaboration with an expert body of the Russian Ministry of Health, the Department has also participated in developing the methodological framework and tools for assessing complex medical technologies to ensure their effective translational pathway and adequate financing.

Materials and methods. A retrospective analysis of the activities of the Department of Organizational and Economic Support was conducted for the period from 2015 to 2025.

The study database included:

1. More than 50 protocols of clinical approbations.

2. A methodology for calculating the costs of treatment for an average patient model and the use of standardized clinical process maps developed by the Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation and further specified under a partnership agreement.

3. Data from pilot projects evaluating the costs of multicomponent medical technologies, including CAR-T-cell therapy.

Results. A linear technology life-cycle model of six stages was developed, covering the pathway from initiation of a research concept to integration into the State Guarantees Program.

Key achievements over the 10-year period included:

1. Translation efficiency: 22 clinical approbation projects were successfully completed, and 30 medical technologies were introduced into routine clinical practice employing various translational pathways.

2. Role of the mediator department: the department provided a "translation" of clinical protocols into the language of clinical and economic analysis, thereby minimizing the risk of applications being rejected by expert councils.

3. Assessment of complex technologies: using CAR-T-cell therapy as an example, a cost-decomposition tool was tested that enabled calculation of the cost of an average treatment case, with respect to the multistage make-up of the process, including manufacturing, lymphodepletion, infusion, monitoring and management of cytokine release syndrome.

4. System-level impact: data obtained from the clinical testing programs have provided the basis for the development of novel funding mechanisms. For example, the clinical-statistical group (KSG) st19.122 RBPT was introduced for the post-transplantation period. In addition, the results of economic assessment for CAR-T-cell therapy were used to determine reimbursement rates within the high-technology medical care section of the State Guarantees Program, thus enabling this medical technology to be financed from the public healthcare budget.

Conclusions.

1. Establishing a specialized methodological unit is a critical factor in successful navigation of translational pathway for innovative medical technologies.

2. The use of standardized clinical process roadmaps at the planning stage of clinical research provides transparency and comparability of data required by regulatory and funding authorities.

3. Standardization of health technology assessment processes may reduce the time lag between completion of clinical approbation and inclusion of high-technology medical interventions into the state-funded healthcare system.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, translation, health technology assessment (HTA).

Стандартизация подходов к оценке сложных технологий здравоохранения как инструмент трансляции инноваций на примере CAR-T терапии и ТГСК

Андрей Б. Абросимов, Илья С. Пастушков, Кирилл В. Бреславский, Дмитрий С. Блинов, Михаил А. Масчан, Николай С. Грачев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Абросимов Андрей Борисович, andrei.abrosimov@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение высокозатратных инноваций, таких как генная и клеточная терапия, требует не только подтверждения клинической эффективности, но и прецизионного экономического обоснования для их последующей интеграции в систему государственных гарантий. Опыт первых лет реализации программ клинической апробации (КА) выявил системный «междисциплинарный разрыв» между клиницистами и экономистами, что часто приводило к отказам в финансировании из-за непрозрачности расчетов. Для преодоления этих барьеров в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была внедрена модель отдела-медиатора, координирующего процесс оценки технологий здравоохранения на всех этапах, совместно с экспертной организацией Минздрава России участвующего в разработке методической базы и инструментария для оценки сложных медицинских технологий для обеспечения трансляционного пути и адекватного его финансирования.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ деятельности отдела организационно-экономического обеспечения за период 2015–2025 гг..

База исследования включила:

1. Более 50 протоколов клинической апробации.

2. Методологию расчета стоимости затрат на лечение усредненной моедл пациента, использования унифицированных технологических карт, разработанных ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России и совершенствуемых на основании партнерского соглашения.

3. Данные пилотных проектов по расчету себестоимости многокомпонентных методов, включая CAR-T клеточную терапию.

Результаты. В ходе работы была сформирована линейная модель жизненного цикла технологии, состоящая из 6 этапов: от инициации научной идеи до интеграции в программу государственных гарантий (ПГГ).

Ключевые достижения за 10 лет:

1. Эффективность трансляции: успешно завершены 22 клинических апробации, 30 методов внедрены в рутинную практику с использованием разнообразных путей трансляции.

2. Роль отдела-медиатора: подразделение обеспечило «перевод» клинических протоколов на язык клинико-экономического анализа, что позволило минимизировать риски отклонения заявок экспертными советами.

3. Оценка сложных технологий: на примере CAR-T терапии апробирован инструмент декомпозиции затрат, позволивший рассчитать стоимость усредненного случая с учетом многоэтапности процесса (производство, лимфодеплеция, инфузия, мониторинг цитокинового шторма).

4. Системный эффект: данные КА послужили базой для создания новых источников финансирования, например, группы КСГ (st19.122 RBPT) для посттрансплантационного периода, данные оценки CAR-T терапии легли в основу стоимости группым ВМП IV раздела ПГГ и позволили финансировать данную медицинскую технологию из бюджета.

Выводы.

1. Создание специализированного методического звена является критическим фактором успешного прохождения «трансляционного пути» инновации.

2. Применение унифицированных технологических карт на этапе планирования клинических исследований обеспечивает необходимую прозрачность и сопоставимость данных для регулятора.

3. Стандартизация процессов ОТЗ позволяет сократить временной лаг между завершением апробации и включением высокотехнологичных методов в систему государственного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, трансляция, ОТЗ.

O31|

Characteristics of T-cell expansion following anti-BCMA CAR T-cell immunotherapy

Mikhail A. Uss[1], Katsiaryna V. Drazhko-Miatselskaya[1], Tatyana V. Shman[1], Nadzeya A. Bialiai[1], Anatoly L. Uss[1], Anastasiya V. Punko[1], Hanna V. Klych[1], Aleksandr N. Meleshko[2]

[1] State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus; [2] Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Mikhail A. Uss, mikhail.uss@mail.ru

INTRODUCTION

The treatment of patients with multiple myeloma remains a challenge in modern oncohematology, given the prevalence of this disease and its continuously relapsing course. High clinical efficacy of anti-BCMA CAR T-cell therapy has been demonstrated in studies using chimeric antigen receptors with various structures. Insufficient persistence of CAR T-cells is known to limit their antitumor efficacy. The aim of this study is to analyze the expansion and persistence parameters of anti-BCMA CAR T-cells following immunotherapy in patients with multiple myeloma.

Materials and methods. The treatment of patients with multiple myeloma remains a challenge in modern oncohematology, given the prevalence of this disease and its continuously relapsing course. High clinical efficacy of anti-BCMA CAR T-cell therapy has been demonstrated in studies using chimeric antigen receptors with various structures. Insufficient persistence of CAR T-cells is known to limit their antitumor efficacy. The aim of this study is to analyze the expansion and persistence parameters of anti-BCMA CAR T-cells following immunotherapy in patients with multiple myeloma.

Results. In the overall patient cohort, the total number of infused CAR T-cells was 75.8 (43.8-125.0) × 10^6, with an infused cell dose of 0.95 (0.7-1.7) × 10^6/kg, and a CD4/CD8 CAR T-cell ratio of 1.3 (0.9-3.3). No statistically significant differences in the number of infused CAR T-cells were observed between the patient groups receiving different CAR constructs. In the overall group of patients, the peak expansion (Tmax) of CAR T-cells was observed on day 14 (13-19) post-infusion. The absolute CAR T-cell count in peripheral blood at the peak of expansion (Cmax) was 123.6 (50.0-763.0) cells/μL, and the area under the curve reflecting cell expansion during the first month post-infusion ($AUC0_{-28d}$) was 1,089.6 (401.2-3,019.1) cells/μL. Among the CAR T-cells persisting in the peripheral blood of patients, CD4+ cells predominated. No statistically significant differences in CAR T-cell expansion parameters were found depending on the used CAR construct.

Spearman's correlation analysis demonstrated that the total number and dose of infused cells did not influence the expansion parameters in the overall CAR T-cell population (Tmax, Cmax, and $AUC0_{-28d}$). However, the CD8+ CAR T-cell subpopulation was found to be the most dependent on the quantitative composition of the cellular product. The expansion parameters of CD8+ CAR T-cells were influenced by the total number and dose of infused CAR T-cells, the number of infused CD4+ CAR T-cells, and the number of infused CD4+ CAR T-cells with a naive phenotype. The pre-immunotherapy tumor burden exerted the strongest influence on Cmax and $AUC0_{-28d}$ for total CAR T-cell population and the CD4+ and CD8+ CAR T-cell subsets. Specifically, the correlation coefficient between the baseline bone marrow plasma cell count and $AUC0_{-28d}$ was Rs = 0.63 at p = 0.001.

Conclusions. The expansion parameters of anti-BCMA CAR T-cells during the first month following immunotherapy did not depend on the structure of the CAR construct used. The baseline tumor cell count prior to immunotherapy exerted the strongest influence on CAR T-cell expansion during this time period.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, CAR-T therapy.

Характеристика показателей экспансии Т-клеток после анти-BCMA CAR Т-клеточной иммунотерапии

Михаил А. Усс[1], Екатерина В. Дрожко-Метельская[1], Татьяна В. Шман[1], Надежда А. Беляй[1], Анатолий Л. Усс[1], Анастасия В. Пунько[1], Анна В. Клыч[1], Александр Н. Мелешко[2]

[1] Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь; [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» , Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Усс Михаил Анатольевич, mikhail.uss@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с множественной миеломой остается проблемой современной онкогематологии, учитывая частоту распространения данной нозологии и непрерывное рецидивирующее течение. Высокая клиническая эффективность анти-BCMA CAR Т-клеточной терапии была продемонстрирована в исследованиях с использованием различных по структуре химерных рецепторов. Известно, что недостаточная персистенция CAR Т-клеток ограничивает противоопухолевую эффективность иммунотерапии. Цель работы – анализ показателей экспансии и персистенции анти-BCMA CAR Т-клеток после проведения иммунотерапии для пациентов с множественной миеломой.

Материалы и методы. В исследование включено 28 пациентов в возрасте от 26 до 67 лет с диагнозом множественная миелома, получившие анти-BCMA CAR Т-клеточную терапию. Исследовали два варианта анти-BCMA CAR второго поколения, отличающиеся антиген-распознающим участком. В первом варианте (LCAR-B38M) распознающий домен рецептора включал два однодоменных антитела; во втором варианте (25C2) – одноцепочечный вариабельный фрагмент гуманизированного антитела 25C2. 15 пациентов получили CAR Т-клетки на основе LCAR-B38M CAR, 13 пациентов – 25C2. Выявление CAR Т-клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием меченного белка BCMA. Результаты представлены в виде значений медианы и интерквантильного диапазона.

Результаты. В общей группе пациентов количество введенных CAR Т-клеток составило 75,8 (43,8-125,0)*10^6, доза введенных клеток – 0,95 (0,7-1,7)*10^6/кг, соотношение CD4/CD8 CAR Т – 1,3 (0,9-3,3). Достоверных различий в количестве введенных CAR-Т клеток между группами пациентов с различными вариантами используемого CAR выявлено не было. В общей группе пациентов пик экспансии (Tmax) CAR Т-клеток наблюдали на 14 (13-19) сутки после введения, абсолютное количество CAR Т-клеток в периферической крови на момент пика экспансии (Cmax) составило 123,6 (50,0-763,0) клеток/мкл, показатель, отражающий экспансию клеток в течение первого месяца после введения клеток ($AUC0_{-28d}$), составил 1089,6 (401,2-3019,1) клеток/мкл. Среди персистирующих в периферической крови пациентов среди CAR Т-клеток преобладали CD4+ клетки. Достоверных различий в показателях экспансии CAR Т-клеток в зависимости от используемого CAR выявлено не было. С использованием корреляционного анализа по Спирману установлено, что количество и доза введенных клеток не влияют на показатели экспансии общей популяции CAR Т-клеток Tmax, Cmax и $AUC0_{-28d}$. Однако, выявлено, что наиболее зависимой от количественного состава клеточного продукта являлась CD8+ субпопуляция CAR Т-клеток. На показатели экспансии CD8+ CAR Т-клеток влияли общее количество и доза введенных CAR Т клеток, количество введенных CD4+CAR Т клеток, а также количество CD4+CAR Т клеток с фенотипом наивных клеток. Наибольшее влияние на показатели Cmax и $AUC0_{-28d}$ как для общей популяции CAR Т-клеток, так и для субпопуляций CD4+ и CD8+ CAR Т-клеток оказывало количество опухолевых клеток до начала иммунотерапии. Так, коэффициент корреляции между количеством плазматических клеток в костном мозге до начала иммунотерапии и $AUC0_{-28d}$ составил Rs=0,63 при p=0,001.

Выводы. Показатели экспансии анти-BCMA CAR Т-клеток в первый месяц после иммунотерапии не зависели от структуры используемого CAR. Наибольшее влияние на экспансию CAR Т-клеток в данном периоде времени оказывало количество опухолевых клеток до начала иммунотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, CAR-Т терапия.

P32|

Anti-BCMA CAR-T Therapy in a Young Patient with Aggressive Extramedullary Multiple Myeloma: A Case Report

Anastasiya V. Punko, Ekaterina V. Drozhko-Metelskaya, Tatyana V. Shman, Mikhail A. Uss, Hanna V. Klych, Nadzeya A. Bialiai, Ekaterina S. Pokrova, Yuliya N. Shibut, Anatoly L. Uss

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Anastasiya V. Punko, punkoaspasp@gmail.com

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a common hematologic malignancy that rarely presents at a young age and may be characterized by an aggressive clinical course. We report the case of a female patient born in 2000 with primary refractory disseminated MM who underwent anti-BCMA CAR-T-cell therapy.

Materials and methods. The disease initially manifested with visual impairment. Diagnostic work-up revealed diffuse-focal MM with IgGκ secretion, Durie-Salmon stage IIIA, and ISS stage III disease. The patient's performance status was ECOG 3 (diffuse osteolytic skeletal involvement with multiple soft-tissue masses located bilaterally in the paraorbital regions, sternum, pelvic bones, and ribs). Cytogenetic analysis revealed an IGH(14q32) rearrangement and one copy of the MAF(16q23.1-q23.2). Despite treatment with four cycles of PAD, four cycles of VRD, three cycles of IRD, disease progression was documented, characterized by enlargement of the soft-tissue masses, an increase in serum M-protein concentration to 49 g/L, and an increase in bone marrow plasma cell infiltration to 55%. Due to life-threatening disease progression, the patient was enrolled in an anti-BCMA CAR-T-cell therapy program following bridging therapy with alkylating agents. Standard lymphodepletion was administered with cyclophosphamide 300 mg/m^2 on days -5, -4, -3 and fludarabine 30 mg/m^2 on days -5, -4, -3. A total of 43,9 × 10^6 CAR-positive cells (0,91 × 10^6 cells/kg) were infused. The CD4/CD8 ratio in the product was 1,23. Considering the patient's young age and the presence of multiple dysmorphic features whole-exome sequencing was performed.

Results. Treatment was complicated by grade 1 CRS on day +9 (managed with tocilizumab and dexamethasone). Additional complications included internal jugular vein thrombosis, B-cell aplasia requiring immunoglobulin replacement therapy, and a soft-tissue infection on day +25. All complications were managed conservatively. By day +14, bone marrow plasma cell infiltration had decreased from 55% to 0,5%, and no clonal plasma cells were detected by immunophenotyping. On day +21, the serum M-protein level had decreased by 92%, corresponding to a VGPR, accompanied by significant clinical improvement, including reduction of exophthalmos and bone pain. PET/CT performed on day +32 demonstrated a complete metabolic response (Figure 1). The AUC28 values were 2390,2 cells/μL×day for total CAR-T cells, 1944,98 cells/μL×day for CD4+ CAR-T cells, and 443,72 cells/μL×day for CD8+ CAR-T cells. The maximum expansion reached 406 cells/μL and was observed on day +13. Whole-exome sequencing identified two rare heterozygous variants of uncertain significance in TERT (rs200119385; NM_198253.3:c.2422G>A, p.Val808Ile) and FBN2 (rs1750088547; NM_001999.4:c.4786G>A, p.Glu1596Lys). The TERT gene encodes the catalytic subunit of telomerase and has been associated with telomeropathies and hereditary predisposition syndromes to hematologic malignancies. The FBN2 gene encodes fibrillin-2 and is associated with autosomal dominant connective tissue disorders, including congenital contractural arachnodactyly.

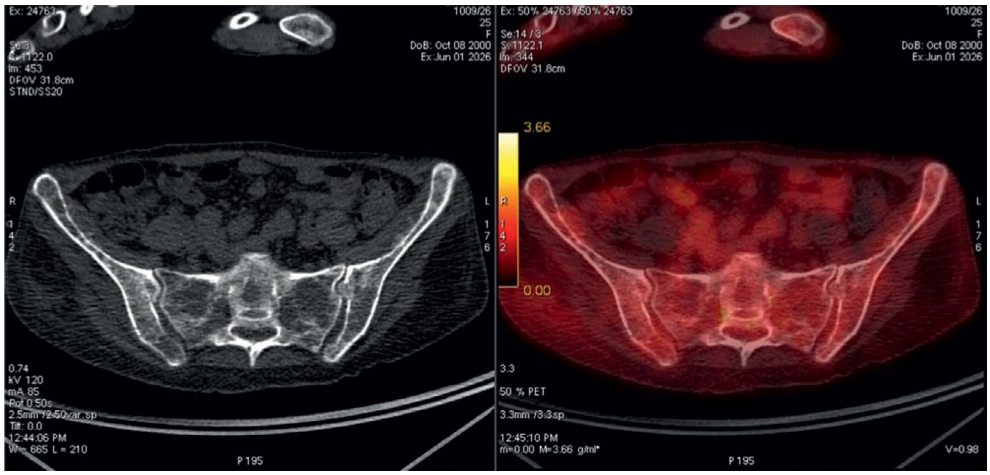


Figure 1: PET/CT performed on day +32 after anti-BCMA CAR-T-cell therapy demonstrating a complete metabolic response

Conclusions. Even in this young patient with highly aggressive primary refractory extramedullary MM, anti-BCMA CAR-T-cell therapy induced an early and profound antitumor response despite severe baseline disease burden and treatment-related complications. Further follow-up is needed to assess response durability and the potential contribution of TERT and FBN2 variants to early-onset aggressive MM.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MM, CAR-T, WES.

Анти-BCMA CAR-T терапия при агрессивной множественной миеломе с экстрамедуллярным поражением у молодой пациентки: клинический случай

Анастасия В. Пунько, Екатерина В. Дрожко-Метельская, Татьяна В. Шман, Михаил А. Усс, Анна В. Клыч, Надежда А. Беляй, Екатерина С. Покрова, Юлия Н. Шибут, Анатолий Л. Усс

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Пунько Анастасия Владимировна, punkoaspasp@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – распространенное гематологическое злокачественное новообразование, которое крайне редко дебютирует в молодом возрасте и может характеризоваться агрессивным течением. Представлен клинический случай пациентки А., 2000 года рождения, с первично-рефрактерной распространенной ММ, которой была выполнена анти-BCMA CAR-T клеточная терапия.

Материалы и методы. Заболевание дебютировало снижением зрения. При обследовании диагностирована ММ, диффузно-очаговая форма, IgGκ-секреция, IIIA стадия по Durie-Salmon, III стадия по ISS. Общее состояние пациентки соответствовало 3 баллам по шкале ECOG (диффузное тотальное остеолитическое поражение скелета с наличием множественных мягкотканных компонентов: латерально параорбитально с обеих сторон, в области тела грудины, костях таза, ребрах). Цитогенетически выявлены реаранжировка гена IGH (14q32) и одна копия гена MAF (16q23.1-q23.2). Делеция TP53, делеция RB1 (13q14) и транслокации t(4;14), t(11;14), t(14;16) не обнаружены. На фоне проводимой терапии (4 курса PAD, 4 курса VRD, 3 курса IRD) констатирована прогрессия заболевания: увеличение мягкотканных компонентов, повышение концентрации М-протеина до 49 г/л в сыворотке, нарастание инфильтрации костного мозга плазматическими клетками до 55%. По жизненным показаниям пациентка была включена в программу анти-BCMA CAR-T клеточной терапии с предшествующей bridge-терапией алкилирующими агентами. Проведена стандартная лимфодеплеция: циклофосфамид 300 мг/м^2 в дни -5, -4, -3 и флударабин 30 мг/м^2 в дни -5, -4, -3. Введено 43,9×10^6 CAR+ клеток или 0,91×10^6 клеток/кг. Соотношение CD4/CD8 составило 1,23. Также учитывая молодой возраст пациентки и наличие множественных стигм дизэмбриогенеза (высокий лоб, диспластическое развитие зубов, аномалии ушных раковин, пупочная грыжа, диспластическое телосложение), выполнено полноэкзомное секвенирование.

Результаты. Лечение перенесла с развитием CRS 1 степени на +9 сутки (купирован тоцилизумабом и дексаметазоном). В дальнейшем отмечались тромбоз внутренней яремной вены, В-клеточная аплазия, потребовавшая заместительной терапии иммуноглобулином, а также инфекция мягких тканей на +25 сутки. Все осложнения контролировались консервативно. На +14 сутки плазматические клетки в миелограмме снизились с 55% до 0,5%, по данным иммунофенотипирования клональные плазматические клетки не определялись. На +21 сутки отмечено снижение уровня М-протеина на 92%, что соответствует ОХЧР, положительная клиническая динамика, включая уменьшение экзофтальма и выраженности болевого синдрома. Полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ на +32 день (Рисунок 1). AUC28 для всех CAR-T клеток составила 2390,2 кл/мкл×сут, для CD4+ CAR-T клеток – 1944,98 кл/мкл×сут, для CD8+ CAR-T клеток – 443,72 кл/мкл×сут. Максимальная экспансия составила 406 кл/мкл и была достигнута на +13 сутки. По результатам полноэкзомного секвенирования обнаружены два редких гетерозиготных варианта неопределенного клинического значения в генах TERT (rs200119385; NM_198253.3:c.2422G>A, p.Val808Ile) и FBN2 (rs1750088547; NM_001999.4:c.4786G>A, p.Glu1596Lys). Ген TERT кодирует каталитическую субъединицу теломеразы и ассоциирован с теломеропатиями и синдромами наследственной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям. Ген FBN2 кодирует белок фибриллин-2 и ассоциирован с аутосомно-доминантными заболеваниями соединительной ткани, включая врожденную контрактурную арахнодактилию.

Выводы. Таким образом, даже у молодой пациентки с крайне агрессивной первично-рефрактерной экстрамедуллярной ММ анти-BCMA CAR-T терапия обеспечила ранний выраженный противоопухолевый ответ, несмотря на сохранение тяжелого общего состояния, обусловленного распространённостью заболевания и сопутствующими осложнениями. Требуется дальнейшее наблюдение для оценки длительности достигнутого ответа, варианты в генах TERT

и FBN2 требуют дальнейшего изучения, проведения семейного сегрегационного анализа и оценки их возможной роли в формировании предрасположенности к раннему дебюту и агрессивному течению заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: MM, CAR-T, полноэкзомное секвенирование.

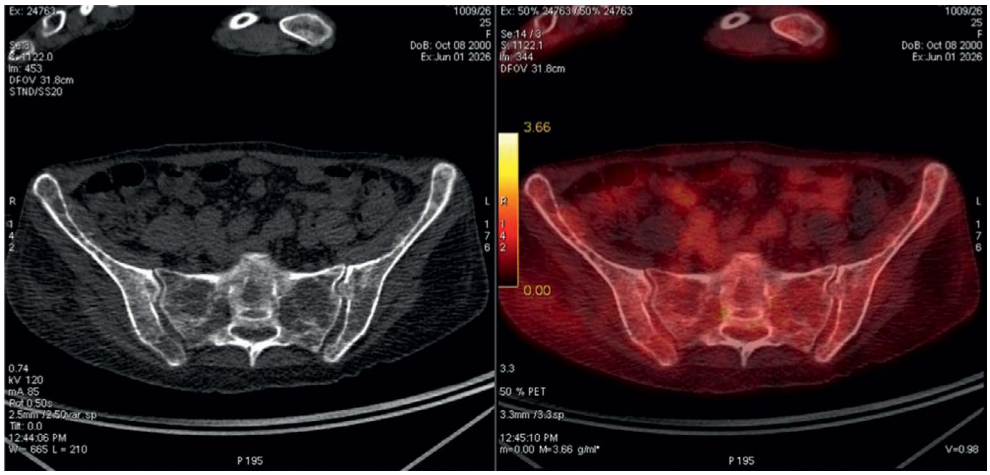


Рисунок 1: ПЭТ-КТ на +32 день после анти-BCMA CAR-T терапии

P33|

Results of anti-CD19 CAR-T therapy in Russia for adult patients with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell Non-Hodgkin's lymphomas

Olga A. Aleshina[1], Ekaterina S. Kotova[1], Gennadiy M. Galstyan[1], Michael A. Maschan[2], Eugene E. Zvonkov[1], Apollinaria V. Bogolyubova[1], Natalia O. Ivanova[1], Yana V. Serduk[1], Dinara A. Barakova[1], Nelli G. Gabeeva[1], Maxim A. Telyashov[1], Dmitriy E. Pershin[2], Alexia S. Kazachenok[2], Yakov O. Muzalevskiy[2], Larisa A. Kuzmina[1], Karina A. Akezheva[1], Vera V. Troitskaya[1], Daria A. Koroleva[1], Yana K. Mangasarova[1], Elena N. Parovichnikova[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [2] Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Olga A. Aleshina, Dr.gavrilina@mail.ru

INTRODUCTION

The long-term outcome for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL) and relapsed and refractory B-cell lymphomas (B-NHL) is extremely poor. Anti-CD19 CAR T-cell therapy is a novel perspective treatment approach for this cohort of patients.

Objective. To evaluate the outcomes and toxicity of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 16 adult patients with r/r B-ALL and B-NHL who received therapy under a hospital exemption.

Materials and methods. From 2020 to 2024, anti-CD19 CAR-T cell therapy was administered to eight adult patients with r/r B-ALL and 7 adult patients with B-NHL (1 – mantle cell lymphoma, 1 – follicular lymphoma, 5 – DLBCL) and 1 patient with Burkitt leukemia/lymphoma by NRCH-CAR-T-2020 pilot study (approved by the local ethics committee). All patients had no alternative effective and safe treatment options. After signing an informed consent, all patients underwent lymphodepletion with fludarabine and cyclophosphamide on days -5 to -2 of therapy, CRS prophylaxis with tocilizumab and anti-CD19 CAR-T cell infusion on day 0. The efficacy and safety of CAR-T therapy were assessed in November 2025.

Results. nfusions of locally produced (academic) anti-CD19 CAR-T lymphocytes were performed in 8 adult (age 19-37 years, median 28 years) patients with r/r B-ALL (5 with early relapse, 2 with MRD persistence and 1 with primary refractory disease) and in 7 adult (age 21-69 years, median 42 years) patients with r/r B-NHL (2 with early relapse, 1 with MRD persistence

and 4 with primary refractory disease); In 1 patient with refractory Burkitt leukemia, woman 26 years old. All patients received 1 to 6 (median 3) lines of chemotherapy and/or immunotherapy before CAR-T therapy. Fourteen patients received anti-CD19 CAR-T, and 2 patients with B-ALL received anti-CD19/CD22 CAR-T. The median of infused CAR-T lymphocytes was 1.5×10^6 CAR+ cells/kg (range: 0.15 to 4×10^6). All patients (100%) with r/r ALL and B-NHL achieved an overall response to therapy (complete remission or complete remission without recovery of hemogram parameters) on day 28 after CAR-T administration, except patient with Burkitt leukemia without CR. Immune complications were noted in 7 of 16 patients (44%): CRS – in 33% of cases (CRS 1-3 (50%), CRS 2-2 (33%), CRS 3-1 (17%) patient), ICANS grade 3 – in 1 patient (6%). There were no fatal outcomes from complications of CAR-T therapy. The median follow-up period for patients was 17 (2-50) months. Eight of 16 patients (50%) died from relapse and progression; 6 of them developed a relapse with a median of 2 months after therapy, 1 patient refractory Burkitt leukemia, 1 patient died from infection in 50 month of observation. Eight patients (50%) are under observation. Three of the five patients with ALL in complete remission with a median of 3 months after CAR-T therapy underwent allo-HSCT. The overall 2-year survival rate was 50%.

Conclusions. The development and application of CAR-T therapy is an effective approach in a cohort of patients who have little chance of achieving favorable long-term results with other therapies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CAR-T, B-ALL, B-NHL.

Результаты анти-CD19 CAR-T терапии в России у взрослых пациентов с рефрактерным/рецидивирующим В-клеточными острыми лимфобластными лейкозами и В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Ольга А. Алешина[1], Екатерина С. Котова[1], Геннадий М. Галстян[1], Михаил А. Масчан[2], Евгений Е. Звонков[1], Аполлинария В. Боголюбова[1], Наталья О. Иванова[1], Яна В. Сердюк[1], Динара А. Баракова[1], Нелли Г. Габеева[1], Максим А. Теляшов[1], Дмитрий Е. Першин[2], Алексей С. Казаченок[2], Яков О. Музалевский[2], Лариса А. Кузьмина[1], Карина А. Акежева[1], Вера В. Троицкая[1], Дарья А. Королева[1], Яна К. Мангасарова[1], Елена Н. Паровичникова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Алешина Ольга Александровна, Dr.gavrilina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Долгосрочные результаты терапии при рецидивирующих и рефрактерных формах В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (р/р В-ОЛЛ) и В-клеточных Неходжкинских лимфомах (В-НХЛ) крайне неблагоприятный. Терапия CAR-T-клетками против антигена CD19 представляет собой новый перспективный подход к лечению этой группы пациентов.

Цель. Оценить результаты и токсичность терапии анти-CD19 CAR-T-клетками у 16 взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ и В-НХЛ, получавших терапию в рамках госпитального исключения.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2024 годы терапию анти-CD19 CAR-T-клетками была проведена 8 взрослым пациентам с р/р В-ОЛЛ, 7 взрослым пациентам с р/р В-НХЛ (1 – лимфома из клеток мантийной зоны, 1 – фолликулярная лимфома, 5 – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), а также 1 пациентке с лейкемией/лимфомой Беркитта в рамках пилотного исследования NRCH-CAR-T-2020 (одобренного этическим комитетом ФГБУ НМИЦ гематологии в 2020г.). У всех пациентов не было альтернативных эффективных и безопасных вариантов лечения. После подписания информированного согласия всем пациентам была проведена лимфодеплеция флударабином и циклофосфамидом с -5 по -2 дни до инфузии CAR-T, профилактика синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) тоцилизумабом и инфузия CAR-T-клеток на 0-й день. Эффективность и безопасность терапии CAR-T были оценены в мае 2026 года.

Результаты. Введение локально произведенных (академических) анти-CD19 CAR-T лимфоцитов было проведено у 8 взрослых пациентов (возраст 19–37 лет, медиана 28 лет) с р/р В-ОЛЛ (5 с ранним рецидивом, 2 с персистенцией минимальной остаточной болезни и 1 с первично рефрактерным заболеванием), у 7 взрослых пациентов (возраст 21-69 лет, медиана 42 года) с В-НХЛ (2 с ранним рецидивом, 1 с персистенцией минимальной остаточной болезни и 4 с первично-рефрактерным заболеванием); у 1 пациентки 26 лет с рефрактерным лейкозом Беркитта. Все пациенты получили от 1 до 6 (медиана 3) линий химиотерапии и/или иммунотерапии до начала CAR-T-терапии. Четырнадцать пациентов

получили анти-CD19 CAR-T, а 2 пациента с В-ОЛЛ получили анти-CD19/CD22 CAR-T. Медиана количества введенных CAR-T лимфоцитов составило $1,5\times10^6$ CAR+ клеток/кг (диапазон: от 0,15 до 4×10^6). Все пациенты (100%) с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ и В-клеточной неходжкинской лимфомой достигли общего ответа на терапию (полная ремиссия или полная ремиссия без восстановления показателей гемограммы) на 28-й день после введения CAR-T-клеток, за исключением пациентки с рефрактерной лейкемией Беркитта – достигнут частичный ответ. Иммунные осложнения были отмечены у 7 из 16 пациентов (44%): СВЦ – в 33% случаев (СВЦ 1 ст. – 3 (50%), СВЦ 2 ст. – 2 (33%), СВЦ 3 ст. – 1 (17%), ИКАНС 3 степени – у 1 пациента (6%). Летальных исходов от осложнений CAR-T-терапии не было. Медиана периода наблюдения за пациентами составил 19 (2-50) месяцев. Восемь из 16 пациентов (50%) умерли от рецидива или прогрессирования заболевания; у 6 из них рецидив развился в среднем через 2 месяца после терапии, у 1 пациента – рефрактерный лейкоз Беркитта, 1 пациент умер от инфекции на 50 месяце наблюдения. Восемь пациентов (50%) находятся под наблюдением. Троим из 5 пациентов с В-ОЛЛ в полной ремиссии с медианой 3 месяца после CAR-T-терапии была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Общая 2-летняя выживаемость составила 50%.

Выводы. Разработка и внедрение CAR-T-терапии является перспективным и эффективным методом терапии для группы пациентов с В-клеточными лейкозами и лимфомами, у которых мало шансов на достижение благоприятных долгосрочных результатов при использовании других методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CAR-T, В-ОЛЛ, В-НХЛ.

O34|

A clinical case of a 22-year remission of highly active multiple sclerosis after auto-HSCT

Aleksey Yu. Polushin, Evgenia I. Lopatina, Mikhail O. Sadovskikh, Alexander A. Tsynchenko, Yuri R. Zalyalov, Natalia A. Totolyan, Lyudmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Aleksey Yu. Polushin, alexpolushin@yandex.ru

INTRODUCTION

High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is one of the most effective treatments for aggressive multiple sclerosis (MS) resistant to standard therapy. However, the method is still not included in the routine clinical recommendations of most countries. The accumulated data indicate that the greatest effectiveness is achieved with early use in patients with high inflammatory activity, short duration of the disease and preserved functional reserve.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical documentation of a patient with aggressive MS who underwent autoHSCT with BEAM-ATG conditioning in 2003 was performed. Neurological status, EDSS dynamics, MRI image (brain and spinal cord), cerebrospinal fluid (CSF) parameters were assessed: cytosis, oligoclonal IgG, kappa free light chains (SLC-k), as well as the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in dynamics. The effectiveness was evaluated according to the NEDA-3 criterion (absence of exacerbations, progression and MR activity).

Results. A 36-year-old women with MS manifestation in the form of optic neuritis (08.2002) suffered three exacerbations within 12 months with an increase in disability to EDSS 6.0 points. MRI showed multiple lesions in the brain and spinal cord (C2 level) with contrast. In Dec. 2003, the autoHSCT was completed. Restoration of hematopoiesis was achieved by D+12. During the 22 years of follow-up (until 2026), no clinical exacerbations or progression were recorded, and DMTs were not used. Disability regressed to an EDSS of 1.5 points, which corresponds to the NEDA-3 status. According to MRI (2026), there are no foci of contrast accumulation, single small lesions are classified as vascular degeneration. In CSF: cytosis is normal, oligoclonal IgG is absent, the concentration of SLC-k decreased from 0.33 (before treatment) to 0.14 (reference 0.00-0.50). IPT of blood lymphocytes without significant deviations.

Conclusions. The presented case demonstrates the possibility of achieving long-term clinical, radiological and immunological remission after early use of autoHSCT in a patient with aggressive MS. The clinical and laboratory-instrumental parameters meet

the NEDA-3 criterion and indicate deep immune reconstruction. This observation confirms the concept of a therapeutic window for immune reconstitution in the aggressive course of MS and serves as an argument for expanding the possibilities of using the method in the Russian Federation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple sclerosis, autologous transplantation.

Клинический случай 22-летней ремиссии высокоактивного рассеянного склероза после ВИСТ-АТГСК

Алексей Ю. Полушин, Евгения И. Лопатина, Михаил О. Садовских, Александр А. Цынченко, Юрий Р. Залялов, Наталья А. Тотолян, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Полушин Алексей Юрьевич, alexpolushin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения агрессивного рассеянного склероза (РС), резистентного к стандартной терапии. Однако метод до сих пор не входит в рутинные клинические рекомендации большинства стран. Накопленные данные свидетельствуют, что наибольшая эффективность достигается при раннем применении у пациентов с высокой воспалительной активностью, короткой длительностью заболевания и сохраненным функциональным резервом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентки с агрессивным РС, которой в 2003 г. выполнена ВИСТ-АТГСК с режимом кондиционирования BEAM-ATG. Оценивались неврологический статус, динамика EDSS, МРТ-картина (головной и спинной мозг), показатели цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): цитоз, олигоклональные IgG, свободные легкие цепи каппа (СЛЦ-к), а также субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в динамике. Оценка эффективности проводилась по критерию NEDA-3 (отсутствие обострений, прогрессирования и МР-активности).

Результаты. Пациентке 36 лет с манифестацией РС в виде оптического неврита (08.2002) в течение 12 месяцев перенесла три обострения с нарастанием инвалидизации до EDSS 6,0 баллов. МРТ демонстрировала множественные очаги в головном и спинном мозге (уровень С2) с контрастированием. В декабре 2003 выполнена ВИСТ-АТГСК (BEAM-ATG). Восстановление гемопоэза достигнуто к Д+12. За 22 года наблюдения (до 2026 г.) клинических обострений и прогрессирования не зарегистрировано, ПИТРС не применялась. Инвалидизация регрессировала до EDSS 1,5 балла, что соответствует статусу NEDA-3. По МРТ (2026) очагов накопления контраста нет, единичные мелкие очаги расценены как сосудисто-дегенеративные. В ЦСЖ: цитоз в норме, олигоклональные IgG отсутствуют, концентрация СЛЦ-к снизилась с 0,33 (до лечения) до 0,14 (референс 0,00-0,50). ИФТ лимфоцитов крови без значимых отклонений.

Выводы. Представленный случай демонстрирует возможность достижения длительной клинико-радиологической и иммунологической ремиссии после раннего применения ВИСТ-АТГСК у пациента с агрессивным РС. Клинические и лабораторно-инструментальные параметры соответствуют критерию NEDA-3 и указывают на глубокую иммунную реконституцию. Данное наблюдение подтверждает концепцию терапевтического окна для ВИСТ-АТГСК при агрессивном течении РС и служит аргументом для расширения возможностей применения метода в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, аутологичная трансплантация.

P35|

Experience with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation at the Hematology Center of the Samarkand Multidisciplinary Medical Center

Dilafruz A. Amerova

Republican Research Institute of Hematology (Republic of Uzbekistan), Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center, Samarkand State Medical University

Contact: Dilafruz A. Amerova, dilafruzamerova@gmail.com

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a modern, high-tech treatment method for multiple myeloma and a number of autoimmune diseases. In regions with hot climates, performing the transplant requires special attention to the prevention of infectious complications, the maintenance of water-electrolyte balance, adherence to temperature requirements for storing cellular material, and the provision of optimal conditions for patients during the period of profound cytopenia.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of the results of autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) performed at the Hematology Center of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center, in collaboration with the Department of Hematology at Samarkand State Medical University, between 2023 and 2026. During the analyzed period, seven autologous hematopoietic stem cell transplantations were performed: in four patients with multiple myeloma, two patients with multiple sclerosis, and one patient with systemic lupus erythematosus. The duration of hospitalization ranged from 23 to 37 bed-days. Starting in 2025, the Center's immunogenetic, molecular, and cytogenetic laboratory implemented modern diagnostic methods: flow cytometry, karyotyping, and donor-specific antibody testing (cross-matching). Between 2025 and the first half of 2026, 48 patients underwent flow cytometry and karyotyping, enabling the timely diagnosis of hematologic malignancies and the initiation of targeted therapy. Cross-match testing was performed on 230 patients, significantly enhancing the quality of immunological support for transplantation.

Results. All transplantations were performed successfully. Hematopoiesis was restored during the early post-transplantation period, with no transplant-related mortality. Despite high ambient temperatures, autologous HSCT was not associated with an increased incidence of infectious complications, thanks to strict adherence to sanitary-epidemiological protocols, the use of modern air conditioning systems, continuous monitoring of water-electrolyte balance, infection prophylaxis, and round-the-clock patient observation.

The implementation of modern immunogenetic and molecular diagnostic methods has made it possible to improve the timeliness of diagnosis, determine indications for transplantation, and personalize patient therapy.

Conclusions. The initial experience with autologous hematopoietic stem cell transplantation at the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center demonstrates the feasibility of safely and effectively delivering this type of high-tech medical care. The establishment of a specialized immunogenetic, molecular, and cytogenetic laboratory, the implementation of modern diagnostic methods, and multidisciplinary collaboration with Samarkand State Medical University have ensured the successful development of the region's transplantation service.

Conflicts of interest. The initial experience with autologous hematopoietic stem cell transplantation at the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center demonstrates the feasibility of safely and effectively delivering this type of high-tech medical care. The establishment of a specialized immunogenetic, molecular, and cytogenetic laboratory, the implementation of modern diagnostic methods, and multidisciplinary collaboration with Samarkand State Medical University have ensured the successful development of the region's transplantation service.

Keywords: AHSCT, multiple sclerosis, transplantation.

Опыт проведения аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток гематологического центра самаркандского многопрофильного медицинского центра

Амерова Дилафруз Абдихалимовна

Республиканский научно-исследовательский институт гематологии (Республика Узбекистан), Самаркандский областной многопрофильный медицинский центр, Самаркандский государственный медицинский университет

Контактная информация: Амерова Дилафруз Абдихалимовна, dilafruzamerova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является современным высокотехнологичным методом лечения множественной миеломы и ряда аутоиммунных заболеваний. В регионах с жарким климатом проведение трансплантации требует особого внимания к профилактике инфекционных осложнений, поддержанию водно-электролитного баланса, соблюдению температурного режима хранения клеточного материала и обеспечению оптимальных условий пребывания пациентов в период глубокой цитопении.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов аутологичной ТГСК, выполненных в Гематологическом центре Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра совместно с кафедрой гематологии Самаркандского государственного медицинского университета в 2023–2026 гг. За анализируемый период выполнено 7 аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток: у 4 пациентов с множественной миеломой; у 2 пациентов с рассеянным склерозом; у 1 пациента с системной красной волчанкой. Продолжительность госпитализации составляла от 23 до 37 койко-дней.

С 2025 года в иммуногенетической, молекулярной и цитогенетической лаборатории центра внедрены современные методы диагностики: проточная цитометрия, кариотипирование и исследование донор-специфических антител (Cross Match). За 2025 год и первое полугодие 2026 года методом проточной цитометрии и кариотипирования обследовано 48 пациентов, что позволило своевременно установить диагноз онкогематологических заболеваний и назначить таргетную терапию. Исследование Cross Match выполнено 230 пациентам, что значительно повысило качество иммунологического сопровождения трансплантации.

Результаты. Все трансплантации выполнены успешно. В раннем посттрансплантационном периоде достигнуто восстановление гемопоэза без трансплантационной летальности. Несмотря на высокие температуры окружающей среды, проведение ауто-ТГСК не сопровождалось увеличением числа инфекционных осложнений благодаря строгому соблюдению санитарно-эпидемиологического режима, использованию современных систем кондиционирования воздуха, постоянному мониторингу водно-электролитного баланса, профилактике инфекций и круглосуточному наблюдению за пациентами. Внедрение современных методов иммуногенетической и молекулярной диагностики позволило улучшить своевременность постановки диагноза, определить показания к трансплантации и персонализировать терапию пациентов.

Выводы. Первый опыт проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Самаркандском областном многопрофильном медицинском центре свидетельствует о возможности безопасного и эффективного выполнения данного вида высокотехнологичной медицинской помощи. Создание специализированной иммуногенетической, молекулярной и цитогенетической лаборатории, внедрение современных методов диагностики и мультидисциплинарное сотрудничество с Самаркандским государственным медицинским университетом обеспечили успешное развитие трансплантационной службы региона.

Конфликт интересов. Первый опыт проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Самаркандском областном многопрофильном медицинском центре свидетельствует о возможности безопасного и эффективного выполнения данного вида высокотехнологичной медицинской помощи. Создание специализированной иммуногенетической, молекулярной и цитогенетической лаборатории, внедрение современных методов диагностики и мультидисциплинарное сотрудничество с Самаркандским государственным медицинским университетом обеспечили успешное развитие трансплантационной службы региона.

Ключевые слова: АТГСК, аутоиммунные заболевания, склероз.

P36|

Validation of a Bioinformatics Pipeline for the *In Silico* Design of Custom Genome and Epigenome Editors

Artem S. Ivanov, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Marina O. Popova

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Artem S. Ivanov, ivanovartem0501@gmail.com

INTRODUCTION

The development of custom nucleases capable of targeting diverse genomic loci for subsequent genome or epigenome editing is a promising yet challenging and resource-intensive task. Its success largely depends on the initial design and comprehensive *in silico* physicochemical characterization of the engineered constructs. The stability and activity of TALEN nucleases are influenced by multiple structural factors, including the architecture of the DNA-binding domain, the positioning of the effector nuclease domain, and the linker. Structural optimization using deep learning-based approaches, combined with DNA molecular docking and molecular dynamics simulations, represents a promising strategy for the rational design of genome-editing tools. The aim of this study was to validate an *in silico* pipeline for the design and structural evaluation of eBCL11A-FMPU-TALEN nucleases targeting the *BCL11A* enhancer as part of the development of a gene therapy approach for β-thalassemia and sickle cell disease.

Materials and methods. The first stage of the pipeline involved identifying an optimal target site within the *BCL11A* enhancer based on literature analysis. An automated algorithm was developed to select TALEN target sites by considering the mandatory 5' thymine requirement, GC content, spacer length, and optimization of the DNA-binding domain length. The second stage comprised the design of the nuclease amino acid sequence followed by three-dimensional structure prediction using AlphaFold2 for protein modeling and Boltz2 for protein-DNA complex prediction. Generated models were ranked according to the predicted Local Distance Difference Test (pLDDT) and predicted TM-score (pTM). Next, the selected structures were refined using the Rosetta Relax protocol prior to molecular dynamics simulations. Finally, molecular dynamics simulations were performed in GROMACS using the Martini force field (100 ns) to evaluate global conformational stability and the CHARMM36 force field (50 ns) to investigate protein–DNA interactions at atomic resolution. Structural stability was assessed using the root mean square deviation (RMSD) and root mean square fluctuation (RMSF) metrics.

Results. Application of the first stage of the pipeline identified a target locus containing a GATA-binding site within the *BCL11A* enhancer. TALEN left and right arms were designed for this site using spacer lengths of 13, 17, and 21 bp. Following three-dimensional structure prediction, the best candidate models were selected based on pLDDT > 0.85 and pTM > 0.60. Molecular dynamics simulations using the Martini force field revealed no significant differences in RMSD or RMSF among the designed constructs. In contrast, atomistic simulations with the CHARMM36 force field identified differences in RMSF at the nuclease domain-DNA interface. The construct with a 17-bp spacer exhibited the most stable protein-DNA interface, indicating the optimal positioning of the TALEN arms for target binding.

Conclusions. The validated pipeline provides a robust framework for the rational design of custom nucleases for genome and epigenome editing. The bioinformatics platform being developed on the basis of this workflow can be further expanded by incorporating algorithms for parsing genomic and epigenomic datasets to optimize target site selection, as well as machine learning approaches to automate candidate structure prioritization for molecular dynamics simulations and the identification of optimal editor designs.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: TALEN, β-thalassemia, molecular dynamics.

Апробация биоинформатического пайплайна для *in silico* разработки дизайнерских геномных и эпигеномных редакторов

Артем С. Иванов, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Марина О. Попова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Иванов Артем Сергеевич, ivanovartem0501@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Разработка дизайнерских нуклеаз, способных к нацеливанию на различные участки генома для последующего геномного или эпигеномного редактирования, является перспективной, но трудной и объемной задачей, успех которой во многом зависит от изначального дизайна и физико-химической характеризации разрабатываемой конструкции *in silico*. На стабильность и эффективность нуклеазы TALEN влияют факторы, относящиеся к структурным особенностям ДНК-связывающего домена, лоцированию эффекторного нуклеазного домена и линкера. Оптимизация структур методами глубокого анализа с применением нейросетей и методов молекулярного докинга к ДНК и молекулярной динамики является многообещающей стратегией для многих дизайнерских инструментов редактирования. Целью данной работы стала апробация пайплайна in silico дизайна и валидации структур нуклеаз eBCL11A-FMPU-TALEN для редактирования энхансера гена *BCL11A* в рамках разработки подхода к генной терапии талассемии и серповидноклеточной анемии.

Материалы и методы. В качестве первого этапа разработки нуклеазы был осуществлен поиск оптимального участка в энхансере гена для нацеливания TALEN по результатам литературного анализа. Для лоцирования плечей TALEN был разработан алгоритм автоматического поиска оптимального локуса, учитывающего обязательное наличие тимина в 5'-положении каждой TALEN-мишени, GC-состав локуса и перебор вариантов длин спейсера между плечами с оптимизацией задаваемой длины ДНК-связывающих доменов. Вторым этапом разработки стало конструирование аминокислотной последовательности нуклеазы с целью предсказания трехмерной структуры с помощью нейросетевых инструментов Alphafold2 (генерация белковой молекулы) и Boltz2 (предсказание структуры комплекса белок-ДНК). Отбор сгенерированных структур после нейросетевой генерации производился по критериям pLLDT (Predicted Local Distance Difference Test) и pTM (predicted TM-score). Третьим этапом пайплайна стала подготовка структуры к анализу молекулярной динамики с помощью релаксации с использованием протокола Rosetta Relax. На заключительном этапе выполнялось молекулярно-динамическое моделирование в GROMACS с использованием силового поля Martini для оценки глобальной конформационной стабильности белка в течение 100 нс и силового поля CHARMM36 для детального анализа взаимодействия нуклеазного домена с ДНК в течение 50 нс. По результатам моделирования анализировалась стабильность структуры и комплекса белок-ДНК по параметрам RMSD (Root Mean Square Deviation) и RMSF (Root Mean Square Fluctuation).

Результаты. По итогам применения первого этапа пайплайна был определен локус с GATA-сайтом в энхансерной последовательности *BCL11A*, для таргетирования которого были подобраны левые и правые плечи нуклеазы TALEN с вариацией длины спейсера между ними (13, 17 и 21 п.н.). По результатам предсказания трехмерной структуры из пула кандидатных конформационных итераций были отобраны лучшие модели с pLLDT > 0,85 и pTM > 0,6. При анализе моделей в силовом поле Martini не было получено значимых различий в RMSF и RMSD между различными доменами сравниваемых моделей. При анализе комплекса нуклеазный домен – ДНК в силовом поле CHARMM36 были выявлены различия в показателе RMSF. Стабилизация интерфейса в необходимом положении была достигнута для пары плеч со спейсером в 17 п.н.

Выводы. Подобранный пайплайн может позволить проводить более точную и качественную разработку дизайнерских нуклеаз для геномного и эпигеномного редактирования. Биоинформатический инструмент, разрабатываемый на основе апробированного пайплайна, может быть расширен и улучшен с применением алгоритмов парсинга геномных и эпигеномных данных в целях оптимизации локуса нацеливания, а также с применением методов машинного обучения в целях автоматизации подбора кандидатных белковых структур для анализа методом молекулярной динамики и выбора лидерной последовательности редактора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: TALEN, бета-талассемия, молекулярная динамика.

P37|

Novel 2A peptides retain high efficiency in eukaryotic cells

Egor V. Panferov, Maria N. Osinnikova, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Minskaia

Sirius University of Science and Technology, Russia

Contact: Egor V. Panferov, panferov.ev@talantiuspeh.ru

INTRODUCTION

2A peptides are short (18-22) amino acid sequences found in certian virus families, which mediate the separation of nonstructural viral proteins encoded in a single ORF by forcing the ribosome to skip the formation of the peptide bond between them. These peptides are widely used in biological research, and have been shown, among other things, to enable the correction of multigene pathlogies, enable the expression of therapeutic levels of monoclonal antibodies *in vivo*, and deliver all factors requied for iPSC reprogramming, all in a single vector. The 4 canonical peptides, P2A, T2A, E2A и F2A, the first ones to be discovered and characterised, are the most commonly used ones. However, they are not equally efficient, and each can only be used once in a vector, to prevent homologous recombination, which limits both the number of genes in an expression cassette, and its efficiency. New 2A-like peptides are regularily discovered during bioniformatic screenings, however their efficiency is seldom demonstrated experimentally. In this study we assesed the efficiency of 5 novel 2A-peptides (neo2AX1-5), which have previously only been characterised in cell-free transcription systems.

Materials and methods. Fluorescent reporters were assembled by sequentially cloning the EGFP and Katushka2S genes (the latter containing the neo2A peptide and the NLS at the N-terminus) into the pcDNA3.1 vector. HEK293 cells were then transfected with the resulting reporter plasmids. After the 72h incubation the cells were fixed with 4% PFA and visualized using the LSM980 confocal microscope.

For western blotting cells were likewise processed after 72h. Protien lysate was separated in a 12% PAAG. After a semi-dry tranfer the membrane was blocked in 5% dry milk solution and stained with anti-EGFP polyclonal antibodies (AB121, Evrogen).

The bicistronic plasmid with the Oct4 and Klf4 transcription factors separated by the neo2AX3 peptide was assembled using overlap extension PCR and cloned into the pcDNA3.1 vector.

Results. We obtained 5 reporter plasmids with novel 2A peptides neo2AX1-5, separating the green fluorescent protein EGFP and far-red fluorescent protein Katushka2S, the latter additionally containing the NLS. Confocal imaging of HEK293 cells expressing the resulting reporters shows that all neo2A peptides exhibit high efficiency and sucesfully separate both fluorescent proteins. However, all novel peptides bar the neo2AX3 had EGFP signal observable not just in the cytoplasm, but in the nucleus as well. The specificity of this intranuclear EGFP signal was further validated by lambda-scanning.

Densitometry analysis of western blot results shows that for all neo2A-peptides the band corresponding to the separated EGFP with a C-terminal 2A fragment (30 kDa) accounts for nearly 93% of the stained protein. The sole exception is 2AX4, where the amount of separated protein is much lower, just 72.9%.

Conclusions. The observed efficiency of neo2A is seemingly superior to that of most canonical 2A peptides, and is comparable to P2A. In the future, this may enable the assembly of polycistronic vectors with more than 4 genes. As a proof of principle, we have assembled a bicistronic vector with Oct4 and Klf4 separated by neo2AX3.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: 2A peptides, polycistronic vectors.

Неканонические 2A-пептиды сохраняют высокую эффективность в эукариотических клетках

Егор В. Панферов, Мария Н. Осинникова, Роман А. Иванов, Екатерина С. Минская

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Научно-технологический университет “Сириус”», Россия

Контактная информация: Панферов Егор Валерьевич, panferov.ev@talantiuspeh.ru

ВВЕДЕНИЕ

2A-пептиды – короткие (18-22) последовательности аминокислот, встречающиеся в некоторых семействах вирусов, и опосредующие разделение между собой неструктурных белков, лежащих в одной рамке считывания, за счет пропуска формирования пептидной связи между ними. Использование этих пептидов в полицистронных кассетах экспрессии находит широкое применение в клеточной технологии, и позволяет, например, корректировать мультигенные заболевания одним вектором, добиваться терапевтического уровня экспрессии моноклональных антител *in vivo*, доставлять все транскрипционные факторы, необходимые для перепрограммирования соматических клеток в иПСК трансдукцией единым вектором; и многое другое. В настоящее время для этих задач используются 4 канонических пептида, P2A, T2A, E2A и F2A, открытые первыми и хорошо охарактеризованные. Однако, не все они одинаково эффективны, а в полицистронных кассетах возможно только однократное использование каждого из них, для исключения риска гомологической рекомбинации, что в совокупности накладывает ограничение как на количество белков в кассете, так и на ее эффективность. Новые 2A-подобные пептиды регулярно выявляются в результатах биоинформатических скринингов, однако их эффективность редко проверяется экспериментально. В данной работе нами была предварительно оценена эффективность разделения двух белков 5 новыми, неканоническими 2A-пептидами (neo2AX1-5), ранее охарактеризованными только в системе бесклеточной трансляции.

Материалы и методы. Сборку флуоресцентных репортеров осуществляли путем последовательного клонирования в вектор pcDNA3.1 наработанных при помощи ПЦР фрагментов EGFP и Katushka2S, несущего сигнал ядерной локализации (NLS) и neo2A-пептид перед ним. Полученные флуоресцентные репортеры использовали для трансфекции клеток HEK293 при помощи PEI. Для флуоресцентной микроскопии клеточные культуры инкубировали на слайд-камере в течение 72ч после трансфекции, после чего фиксировали в 4% PFA. Визуализацию образцов проводили на конфокальном микроскопе LSM980.

Для вестерн-блота клетки лизировали на 72ч после трансфекции. Разделение белков осуществлялось в 12% полиакриламидном геле, после полусухого переноса мембрану блокировали в 5% растворе сухого молока на PBST и окрашивали поликлональными антителами к EGFP (AB121, Евроген).

Сборку бицистронной конструкции, несущей транскрипционные факторы Oct4 и Klf4, разделенные пептидом neo2AX3, осуществляли при помощи overlap extension ПЦР и клонировали в вектор pcDNA3.1.

Результаты. В ходе работы нами было получено 5 репортерных плазмид, несущих неканонические 2A-пептиды neo2AX1-5, разделяющие зеленый флуоресцентный белок EGFP и дальнекрасный флуоресцентный белок Katushka2S, дополнительно несущий сигнал ядерной локализации. Конфокальная визуализация фиксированных препаратов клеток HEK293, экспрессирующих репортерные белки, показала, что все neo2A-пептиды демонстрируют высокую активность, и успешно разделяют между собой два флуоресцентных белка. Однако, во всех пептидах кроме neo2AX3 наблюдается наличие сигнала от EGFP не только в цитоплазме, но и в ядре. Специфичность внутриядерного сигнала в канале EGFP дополнительно подтверждается при помощи негативных контролей и лямбда-сканирования, в то время как использование высокапертурного объектива в сочетании с оптимальным диаметром конфокальной диафрагмы, соответствующему 1AU, исключает попадание в оптический срез сигнала из внеядерной области.

Результаты вестерн-блота также согласуются с данными флуоресцентной микроскопии: согласно денситометрическому анализу, во всех изученных neo2A-пептидах на полосу, соответствующую разделенному EGFP с концевым 2A-фрагментом (30 кДа), приходится более 93% окрашенного белка, за исключением 2AX4, где доля разделенного фрагмента существенно ниже, и достигает 72,9%.

Выводы. Демонстрируемая эффективность neo2A предварительно превосходит таковую для канонических 2A-пептидов, таких как F2A, и сопоставима с P2A. В будущем это может позволить создавать более эффективные полицистронные конструкции, несущие более 4 генов. В качестве пробного эксперимента была собрана бицистронная конструкция, несущая факторы плюрипотентности Oct4 и Klf4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: 2A-пептиды, полицистронные векторы.

P38|

Heteroplasmic Shift of Pathogenic m.8993T>G Mutation of mtDNA using CRISPR/SpCas9

Elvira G. Zakirova[1], Svetlana V. Sergeeva[2], Ksenia N. Morozova[2], Elena V. Kiseleva[3], Ilya O. Mazunin[4], Konstantin E. Orishchenko[1]

[1] Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", Novosibirsk, Russia; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia; University of Milano-Bicocca, Milan, Italy; [2] Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", Novosibirsk, Russia; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia; [3] Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", Novosibirsk, Russia; [4] Department of Biology and Genetics, Petrovsky Medical University, Moscow, Russia

Contact: Ilya O. Mazunin, ilya.mazunin@gmail.com

INTRODUCTION

Mitochondrial DNA (mtDNA) mutations cause a number of severe neuromuscular and neurodegenerative diseases. The severity of clinical manifestations is largely determined by the level of heteroplasmy, i.e., the ratio of mutant to normal mtDNA copies in the cell. One clinically significant pathogenic mutation is the m.8993T>G variant in the *MT-ATP6* gene, associated with NARP syndrome. Therefore, the approaches leading to selective reduction of mutant mtDNA proportion and shifting heteroplasmy toward the wild-type are of great interest for the modeling and potential therapy of mitochondrial diseases. In this study, we tested the CRISPR/SpCas9 system for shifting heteroplasmy of the m.8993T>G mutation.

Materials and methods. We used a modified SpCas9 nuclease fused to the mitochondrial signal peptide COX8A, which provided its import into mitochondria. Modified sgRNAs containing mitochondrial import determinants were used for targeted recognition of mutant mtDNA. The study was conducted on the NARP3-1 and NARP3-2 hybrid cell lines carrying the m.8993T>G mutation with initial heteroplasmy levels of approximately 95% and 60%, respectively. The intracellular localization of the system components was analyzed using Western blotting, immunofluorescence, confocal microscopy, and immunoelectron microscopy. The level of heteroplasmy was assessed by PCR-RFLP on days 2 and 6 post-transfection. The bioenergetic profile of the cells was also assessed using the Seahorse XF Mito Stress Test.

Results. The obtained data showed that mitoCas9 efficiently localizes to the mitochondrial matrix, and modified sgRNAs are capable of penetrating mitochondria. The use of CRISPR-SpCas9 system ensured a reproducible shift of heteroplasmy towards the wild-type in cells stably expressing mitoCas9. In the NARP3-1 cell line, the proportion of wild-type mtDNA increased from about 5% to 21% by day 6, thus corresponding to a heteroplasmy shift of approximately 16%. In the NARP3-2 line, the proportion of wild-type mtDNA increased from about 40% to 60%, corresponding to a shift of 20%. No statistically significant effect was observed with unmodified sgRNA. Despite the achieved molecular effect, no significant recovery of mitochondrial respiration parameters was observed at the short terms

Conclusions. The mitochondria-targeted CRISPR-SpCas9 system is capable of selectively reducing the proportion of pathogenic mtDNA carrying the m.8993T>G mutation and inducing a reproducible shift of heteroplasmy towards the wild type in human cells. These results confirm the fundamental applicability of RNA-directed editing for mitochondrial genome manipulation. However, to enhance the practical value of this approach, further improvement of guide RNA delivery is required, thus enhancing the degree of heteroplasmy shift, and providing a long-term functional effect.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CRISPR/SpCas9, mtDNA, NARP, m.8993T>G.

Сдвиг гетероплазмии патогенной мутации m.8993T>G мтДНК с помощью CRISPR/SpCas9

Эльвира Г. Закирова[1], Светлана В. Сергеева[2], Ксения Н. Морозова[2], Елена В. Киселева[3], Илья О. Мазунин[4], Константин Е. Орищенко[2]

[1] Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», Новосибирск, Россия; Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия; University of Milano-Bicocca, Milan, Italy; [2] Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», Новосибирск, Россия; Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия; [3] Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», Новосибирск, Россия; [4] Кафедра биологии и генетики, Медицинский университет Петровского, Москва, Россия

Контактная информация: Мазунин Илья Олегович, ilya.mazunin@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) являются причиной ряда тяжелых нейромышечных и нейродегенеративных заболеваний. Тяжесть клинических проявлений в значительной степени определяется уровнем гетероплазмии, то есть соотношением мутантных и нормальных копий мтДНК в клетке. Одной из клинически значимых патогенных мутаций является вариант m.8993T>G в гене *MT-ATP6*, ассоциированный с синдромом NARP. В связи с этим разработка подходов, обеспечивающих селективное снижение доли мутантной мтДНК и сдвиг гетероплазмии в сторону дикого типа, представляет большой интерес для моделирования и потенциальной терапии митохондриальных заболеваний. В настоящей работе апробирована система CRISPR/SpCas9 для сдвига гетероплазмии мутации m.8993T>G.

Материалы и методы. В работе использовали модифицированную нуклеазу SpCas9, слитую с митохондриальным сигнальным пептидом COX8A, что обеспечивало ее импорт в митохондрии. Для направленного распознавания мутантной мтДНК применяли модифицированные sgRNA, содержащие детерминанты митохондриального импорта. Исследование проводили на цибридных клеточных линиях NARP3-1 и NARP3-2, несущих мутацию m.8993T>G с исходным уровнем гетероплазмии около 95% и 60% соответственно. Внутриклеточную локализацию компонентов системы анализировали методом вестерн-блоттинга, иммунофлуоресценции, конфокальной и иммуноэлектронной микроскопии. Уровень гетероплазмии оценивали методом ПЦР-ПДРФ на 2-е и 6-е сутки после трансфекции. Дополнительно оценивали биоэнергетический профиль клеток с использованием Seahorse XF Mito Stress Test.

Результаты. Полученные данные показали, что mitoCas9 эффективно локализуется в митохондриальном матриксе, а модифицированные sgRNA способны проникать в митохондрии. Применение системы CRISPR-SpCas9 обеспечило воспроизводимый сдвиг гетероплазмии в сторону дикого типа в клетках, стабильно экспрессирующих mitoCas9. В линии NARP3-1 доля мтДНК дикого типа увеличивалась примерно с 5% до 21% к 6-м суткам, что соответствовало сдвигу гетероплазмии примерно на 16%. В линии NARP3-2 доля мтДНК дикого типа возрастала примерно с 40% до 60%, что соответствовало сдвигу примерно на 20%. При использовании немодифицированной sgRNA статистически значимого эффекта не наблюдали. Несмотря на достигнутый молекулярный эффект, выраженного восстановления параметров митохондриального дыхания в короткий срок наблюдения выявлено не было.

Выводы. Направленная в митохондрии система CRISPR-SpCas9 способна селективно снижать долю патогенной мтДНК, несущей мутацию m.8993T>G, и вызывать воспроизводимый сдвиг гетероплазмии в сторону дикого типа в клетках человека. Полученные результаты подтверждают принципиальную применимость РНК-направляемого редактирования для манипуляции митохондриальным геномом. В то же время для повышения практической ценности подхода необходима дальнейшая оптимизация эффективности доставки гидовых РНК, усиление степени сдвига гетероплазмии и оценка долгосрочного функционального эффекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: CRISPR/SpCas9, мтДНК, NARP, m.8993T>G.

P39|

Evaluation of a Candidate Lentiviral Vector Construct with an Improved Safety Profile for Gene Cell Therapy of X-Linked Adrenoleukodystrophy

Eva A. Milovanova[1], Evgeniia Yu. Platonova[1], Anastasiia E. Khapugina[1], Valeriia O. Laushkina[1], Alena I. Shakirova[1], Kirill V. Lepik[1], Marina O. Popova[1], Egor B. Prokhorchuk[2], Alexander D. Kulagin[1]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Contact: Eva A. Milovanova, killlucifmd@gmail.com

INTRODUCTION

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is caused by mutations in *ABCD1* that impair the oxidation of very-long-chain fatty acids. The cerebral form of the disease is associated with high childhood mortality. Allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplantation can halt disease progression, however, it has substantial limitations. Autologous HSC gene therapy, represented by Skysona™, has emerged as an alternative. Nevertheless, long-term follow-up identified hematologic malignancies in 10% of patients as a result of insertional mutagenesis driven by the MNDU3 promoter. These findings underscore the need to develop safer lentiviral vector (LV) constructs.

Materials and methods. Candidate LV constructs containing a promoter and the *ABCD1* coding sequence were synthesized by SYNBIO Technologies (China). For LV production, the constructs were subcloned into a WPRE-containing transfer plasmid. Lentiviral particles were produced by PEI-mediated cotransfection of HEK293T cells with three plasmids. The titer was determined by flow cytometry. The resulting particles were used to transduce a model monocytic THP-1 cell line (a THP-1 monoclonal line with Cas9-mediated *ABCD1* knockout) and primary HSCs from three healthy donors. Particle functionality was assessed by determining the mean number of integrated lentiviral vector copies in the cell product (vector copy number, VCN) using droplet digital PCR (ddPCR). *ABCD1* expression was quantified by real-time quantitative PCR relative to the *ABL1* reference gene; the normalized expression level was calculated using the $-\Delta\Delta$Ct method.

Results. Flow-cytometric titration of the produced LV particles demonstrated high production efficiency. The titer was 30.72×10^6 TU/mL.

According to ddPCR, VCN values after transduction of the THP-1 clone with the LV carrying the myeloid-specific promoter were 0.73–1.09 on D+7 and 0.63–1.02 on D+14, depending on the LV concentration used for cell transduction. The relative level of *ABCD1* expression driven by the myeloid-specific promoter in the model cell line was 6.88-11.66 on D+7 and 0.99-3.10 on D+14 relative to the control lacking endogenous *ABCD1* expression.

Following HSC transduction, VCN was determined in cells from two donors. On D+7, VCN values ranged from 0.05 to 3.00 for donor 2 and from 0.707 to 1.156 for donor 3. On D+14, VCN in donor 2 decreased to 0.03-0.09, whereas in donor 3 it remained at a comparable level of 0.711-0.900.

Quantitative PCR revealed pronounced inter-donor variability in *ABCD1* expression. On D+7, expression was detected in two of the three donors: in donor 1, only at the highest LV concentration, reaching 4.6; and in donor 2, at all tested LV concentrations, ranging from 0.4 to 5.9, with the highest values observed at high LV concentrations. On D+14, expression levels in donors 1 and 2 ranged from 0 to 1.7, and the maximum values were lower than those observed on D+7. No expression was detected in donor 3.

Conclusions. The therapeutic vector evaluated in this study supported *ABCD1* expression in the THP-1 model cell line and in HSCs from two of the three donors. Primary HSCs showed marked inter-donor variability. These findings confirm the functionality of the construct but indicate that further optimization of HSC transduction conditions is required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: gene cell therapy.

Тестирование кандидатной структуры лентивирусного вектора с улучшенным профилем безопасности для генной клеточной терапии Х-сцепленной адренолейкодистрофии

Ева А. Милованова[1], Евгения Ю. Платонова[1], Анастасия Е. Хапугина[1], Валерия О. Лаушкина[1], Алена И. Шакирова[1], Кирилл В. Лепик[1], Марина О. Попова[1], Егор Б. Прохорчук[2], Александр Д. Кулагин[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Милованова Ева Александровна, killlucifmd@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Х-сцепленная адренолейкодистрофия – заболевание, вызванное мутациями в гене *ABCD1*, нарушающими окисление очень длинноцепочечных жирных кислот. Церебральная форма заболевания сопряжена с высокой детской смертностью. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), способна остановить развитие заболевания, однако имеет существенные ограничения. Альтернативой стала генная терапия на основе аутологичных ГСК – препарат Skysona™. Однако при долгосрочном наблюдении у 10% пациентов были выявлены случаи онкогематологических осложнений в результате инсерционного мутагенеза, инициируемого промотором MNDU3. Это подчеркивает необходимость разработки более безопасных конструктов лентивирусов (LV).

Материалы и методы. Кандидатные конструкции LV с промотором и кодирующей частью гена *ABCD1* синтезированы в SYNBIO Technologies (Китай). Для сборки LV конструкции переклонировали в трансферную плазмиду с элементом WPRE. Лентивирусные частицы собирали PEI-опосредованной ко-трансфекцией клеток HEK293T тремя плазмидами. Титр оценивали методом проточной цитофлюориметрии. Полученные частицы использовали для трансдукции модельной моноцитарной клеточной линии THP-1 (THP-1 моноклон с Cas9-нокаутом гена *ABCD1*) и первичных ГСК трех здоровых доноров в диапазоне концентраций. Для оценки функциональности частиц измеряли среднее количество копий встроенного лентивирусного вектора в продукт (VCN) методом цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Экспрессию *ABCD1* определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени относительно референсного гена *ABL1*, нормализованный уровень экспрессии обсчитывали по формуле (-ΔΔCt).

Результаты. Измерение титров собранных частиц LV методом проточной цитофлюоремитрии показало высокую эффективность сборки. Концентрация составила $30{,}72\times10^6$ TU/ml.

По данным цкПЦР значения VCN после трансдукции моноклона THP-1 LV с миелоид-специфичным промотором составили 0,73-1,09 на Д+7 и 0,63-1,02 на Д+14, в зависимости от концентрации LV, используемой для трансдукции клеток. Относительный уровень экспрессии ABCD1 под контролем миелоид-специфичного промотора в модельной клеточной линии составил 6,88-11,66 на Д+7 и 0,99-3,10 на Д+14 относительно контроля без эндогенной экспрессии *ABCD1*.

VCN после трансдукции определяли в ГСК двух из трех взятых в исследование здоровых доноров. На Д+7 значения VCN составляли 0,05-3,00 у донора 2 и 0,707-1,156 у донора 3. На Д+14 у донора 2 VCN снижался до 0,03-0,09, тогда как у донора 3 сохранялся на сопоставимом уровне – 0,711-0,900.

По данным количественной ПЦР выявлена выраженная междонорская вариабельность экспрессии ABCD1. На Д+7 экспрессия детектировалась у двух из трех доноров: у донора 1 – только при наибольшей концентрации LV и составила 4,6, у донора 2 – при всех исследованных концентрациях LV в диапазоне 0,4-5,9 с максимальными значениями при высоких концентрациях LV. На Д+14 уровень экспрессии у доноров 1 и 2 составлял 0-1,7, при этом максимальные значения были ниже, чем на Д+7. В клетках донора 3 экспрессия не детектировалась.

Выводы. Исследуемый терапевтический вектор обеспечивал экспрессию ABCD1 в модельной линии THP-1 и ГСК двух из трех доноров. В первичных ГСК выявлена выраженная междонорская вариабельность: у двух доноров максимальные значения экспрессии наблюдались на Д+7 с последующим снижением к Д+14, тогда как у одного донора экспрессия не детектировалась, несмотря на наличие интегрированного вектора. Полученные результаты подтверждают функциональность конструкции, однако указывают на необходимость дальнейшей оптимизации условий трансдукции ГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: генная клеточная терапия.

P40|

Comprehensive characterization of Cas9-edited ABCD1 model cell lines for preclinical evaluation of novel gene and cell therapy approaches for X-linked adrenoleukodystrophy

Evgeniya Yu. Platonova[1], Eva A. Milovanova[1], Ivan N. Gaponenko[1], Albert R. Muslimov[2], Vladimir V. Vasipov[2], Alena I. Shakirova[1], Kirill V. Lepik[1], Marina O. Popova[1], Egor B. Prokhortchouk[3], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia; [3] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Contact: Evgeniya Yu. Platonova, evgen.platonovaa@gmail.com

INTRODUCTION

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an inherited peroxisomal disorder caused by pathogenic variants in the *ABCD1* gene, resulting in impaired peroxisomal β-oxidation and accumulation of very-long-chain fatty acids (VLCFAs). The development of novel gene therapy strategies requires standardized cellular models for preclinical evaluation of therapeutic constructs. Immortalized cell lines carrying *ABCD1*-disrupting alterations provide high experimental reproducibility and enable assessment of restoration of ABCD1 expression and recovery of ALDP protein function. Following Cas9-mediated editing of the *ABCD1* gene in THP-1 cells and subsequent single-cell cloning, three independent clonal cell lines were generated: THP-1_2C2, THP-1_5D4, and THP-1_5D5. The present study aimed to genetically and functionally characterize the generated *ABCD1*-edited THP-1 cell lines.

Materials and methods. Genomic alterations introduced by Cas9 editing were characterized by Sanger sequencing. *ABCD1* transcript levels were measured by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and normalized to the reference gene *ABL1*; relative expression levels were calculated using the ΔCt method. ALDP expression was assessed by intracellular flow cytometry and further examined by confocal microscopy. VLCFA accumulation was analyzed by gas chromatography coupled with flame ionization detection (GC-FID).

Results. Sanger sequencing confirmed the presence of unique indel mutations within exon 3 of the *ABCD1* gene in all analyzed monoclonal cell lines. Quantitative PCR analysis using exon 3-specific primers revealed reduced *ABCD1* transcript levels compared with parental THP-1 cells, with decreases of 2.3-, 3.2-, and 15-fold in THP-1_2C2, THP-1_5D4, and THP-1_5D5 cells, respectively. Reduced *ABCD1* transcript levels were accompanied by lower ALDP signal intensity, as determined by flow cytometric analysis. The ALDP-to-background fluorescence intensity ratio was reduced 1.5-fold in THP-1_2C2 cells and 2.3-2.4-fold in THP-1_5D4 and THP-1_5D5 cells. ALDP signal detection was further confirmed qualitatively by confocal microscopy. GC-FID analysis demonstrated VLCFA accumulation in all *ABCD1*-edited monoclonal cell lines, whereas no VLCFA accumulation was detected in parental THP-1 cells. The C26:0/C22:0 ratio, a commonly used indicator of VLCFA accumulation, was 4.52, 7.11, and 5.91 in THP-1_2C2, THP-1_5D4, and THP-1_5D5 cells, respectively, indicating impaired peroxisomal β-oxidation.

Conclusions. The generated THP-1_2C2, THP-1_5D4, and THP-1_5D5 cell lines recapitulate key molecular and functional features associated with impaired ALDP function and may serve as a platform for preclinical testing of gene therapy constructs aimed at restoring ALDP function in hematopoietic stem cells.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: X-ALD, *ABCD1*, cell models.

Углубленная характеризация модельных клеточных линий с Cas9- опосредованным редактированием гена ABCD1 для тестирования новых подходов генной клеточной терапии Х-АЛД

Евгения Ю. Платонова[1], Ева А. Милованова[1], Иван Н. Гапоненко[1], Альберт Р. Муслимов[2], Владимир В. Васипов[2], Алена И. Шакирова[1], Кирилл В. Лепик[1], Марина О. Попова[1], Егор Б. Прохорчук[3], Александр Д. Кулагин[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Платонова Евгения Юрьевна, evgen.platonovaa@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) – наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *ABCD1*, приводящими к нарушению пероксисомального β-окисления и накоплению очень длинноцепочечных жирных кислот (VLCFA). Разработка новых подходов генной терапии требует стандартизированных клеточных моделей для доклинической оценки терапевтических конструкций. Иммортализованные клеточные линии с инактивацией *ABCD1* характеризуются высокой воспроизводимостью и позволяют оценивать восстановление экспрессии данного гена и функции его белкового продукта ALDP. В результате Cas9-опосредованного редактирования гена *ABCD1* в клеточной линии THP-1 с последующим моноклонированием были получены три клеточные линии THP-1_2C2, THP-1_5D4 и THP-1_5D5. Целью настоящей работы являлась характеристика генетических и функциональных особенностей полученных клеточных линий с Cas9-опосредованным редактированием гена *ABCD1*.

Материалы и методы. Внесенные мутации анализировали методом секвенирования по Сэнгеру. Уровень мРНК *ABCD1* определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени относительно референсного гена *ABL1*, относительную экспрессию рассчитывали методом ΔCt. Уровень белка ALDP оценивали методом проточной цитометрии с внутриклеточным окрашиванием, результаты качественно подтверждали конфокальной микроскопией. Накопление очень длинноцепочечных жирных кислот определяли методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД).

Результаты. Секвенирование по Сэнгеру подтвердило наличие различных индел-мутаций в третьем экзоне гена *ABCD1* во всех исследуемых моноклонах. По данным количественной ПЦР уровень транскрипта ABCD1, определяемого праймерами к третьему экзону, был снижен относительно исходной линии THP-1 в 2,3, 3,2 и 15 раз для линий THP-1_2C2, THP-1_5D4 и THP-1_5D5 соответственно. Снижение уровня транскрипта сопровождалось уменьшением интенсивности сигнала ALDP: по данным проточной цитометрии отношение интенсивности флуоресценции ALDP к фоновому окрашиванию было снижено в 1,5 раза для THP-1_2C2 и в 2,3–2,4 раза для THP-1_5D4 и THP-1_5D5. Полученные результаты были качественно подтверждены методом конфокальной микроскопии. По данным ГХ-ПИД во всех исследуемых моноклональных линиях выявлено накопление очень длинноцепочечных жирных кислот, отсутствующее в клеточной линии THP-1 дикого типа. Соотношение гексакозановой (C26:0) и докозановой (C22:0) кислот, используемое для оценки накопления VLCFA, составило 4,52, 7,11 и 5,91 для THP-1_2C2, THP-1_5D4 и THP-1_5D5 соответственно, что подтверждает нарушение пероксисомального β-окисления.

Выводы. Полученные клеточные линии THP-1_2C2, THP-1_5D4 и THP-1_5D5 воспроизводят ключевые молекулярные и функциональные признаки нарушения функции ALDP и могут быть использованы как платформа для доклинического тестирования генно-терапевтических конструкций, направленных на восстановление функции ALDP в гемопоэтических стволовых клетках.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Х-АЛД, *ABCD1*, клеточные модели.

P41|

Pharmaceutical development of mRNA drugs for combination immunotherapy of oncological diseases

Maria O. Nerush[1], Artem S. Ivanov[1], Ivan N. Gaponenko[2], Alena I. Shakirova[2], Kirill V. Lepik[2], Albert R. Muslimov[1]

[1] Center for Molecular and Cellular Technologies, St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia; [2] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Maria O. Nerush, marianerus92@gmail.com

INTRODUCTION

Bispecific antibodies in the BiTE format have demonstrated high clinical efficacy in a number of hematological oncologies. However, their production remains technologically complex, and prolonged systemic exposure to the recombinant protein can be associated with a number of adverse reactions. Platform mRNA technologies enable the production of biosimilars of such molecules more quickly and cost-effectively, providing a more manageable pharmacokinetic profile, potentially reducing toxicity and expanding the possibilities of targeted therapy. In this study, mRNA encoding the CD3-CD19 bispecific antibody (BiTE) was developed and subsequently tested for expression and functional activity.

Materials and methods. The study utilized peripheral blood mononuclear cells (PBMC) isolated by Ficoll gradient centrifugation, as well as the HEK293T cell line. PBMC were cultured in complete RPMI-1640 medium and activated with recombinant IL-2. HEK293T cells were maintained in logarithmic growth phase in DMEM medium and used to express mRNA-encoded CD3-CD19 BiTE. Capped mRNA was synthesized in the original mRNA synthesis buffer of the Voronezh State University of Chemical and Pharmaceutical Sciences at 37°C for 4 hours. mRNA was purified by precipitation with 7.5 M lithium chloride. mRNA concentration was estimated by fluorometry (Ribo488, Lumiprobe). mRNA integrity was confirmed by denaturing agarose gel electrophoresis. mRNA transfection was performed by electroporation (Gene Pulser XCell, Bio-Rad), after which the cells were incubated for 24–48 hours, and the supernatant containing the expressed protein was collected. Correct translation was verified by SDS-PAGE, comparing the protein profile of the HEK293T-mRNA-BiTE supernatant with the original blinatumomab; matching bands confirmed the correct molecular weight and successful expression. The functional activity of mRNA-BiTE was assessed in PBMCs by analyzing changes in the proportion of $CD19^+$ cells using flow cytometry. In the presence of HEK293T-mRNA-BiTE supernatant, a decrease in the $CD19^+$ population was observed compared to the control, indicating the ability of expressed BiTE to induce T-cell cytotoxicity in a mixed PBMC population.

Results. Expression of mRNA-encoded CD3-CD19 BiTE in HEK293T cells was successful: after electroporation, the cells produced protein, which accumulated in the supernatant for 24-48 hours. Quality control of expression confirmed the correctness of synthesis: SDS-PAGE showed that the protein band of the HEK293T-mRNA-BiTE supernatant matched that of the original blinatumomab, indicating the correct molecular weight and correct translation. The functional activity of the expressed BiTE was confirmed in PBMC. In the presence of HEK293T-mRNA-BiTE supernatant, a decrease in the proportion of $CD19^+$ cells was observed compared to the control, indicating the ability of expressed BiTE to induce T-cell cytotoxicity in a mixed PBMC population.

Conclusions. During the study, a complete workflow for producing an mRNA-encoding bispecific antibody CD3-CD19 was successfully developed and implemented, including mRNA synthesis, its transfection into HEK293T, and collection of the expressed product. The obtained data confirm the potential of the BiTE mRNA format as a more flexible and potentially less toxic platform for immunotherapy of B-cell tumors. This work lays the foundation for further preclinical studies, including *in vivo* validation, pharmacokinetic and safety assessment, and potential scaling of the technology for future medical applications.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: mRNA, blinatumomab, bispecific antibodies.

Фармацевтическая разработка мРНК-препаратов для комбинированной иммунотерапии онкологических заболеваний

Мария О. Неруш[1], Артем С. Иванов[1], Иван Н. Гапоненко[2], Алена И. Шакирова[2], Кирилл В. Лепик[2], Альберт Р. Муслимов[1]

[1] Центр молекулярных и клеточных технологий, Санкт-Петербургский Химико-Фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия; [2] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Неруш Мария Олеговна, marianerus92@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Биспецифические антитела формата BiTE доказали высокую клиническую эффективность при ряде онкогематологических заболеваний, однако их производство остается технологически сложным, а длительная системная экспозиция рекомбинантного белка может сопровождаться рядом нежелательных реакций. Платформенные мРНК-технологии позволяют получать биоаналог таких молекул быстрее и экономичнее, обеспечивая более управляемый фармакокинетический профиль, что потенциально снижает токсичность и расширяет возможности таргетной терапии. В рамках данной работы была разработана мРНК, кодирующая биспецифическое антитело CD3-CD19 (BiTE) с последующей проверкой ее экспрессии и функциональной активности.

Материалы и методы. В исследовании использовали мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), выделенные методом градиентного центрифугирования на фиколле, а также линию HEK293T. PBMC культивировали в полной среде RPMI-1640 и активировали рекомбинантным IL-2. Клетки HEK293T поддерживали в логарифмической фазе роста в среде DMEM и использовали для экспрессии мРНК-кодируемого CD3-CD19 BiTE. Синтез кэпированной мРНК проводился в оригинальном буфере ФГБУ ВО СПХФУ для синтеза мРНК при 37 градусах в течение 4 часов. Очистка мРНК была проведена методом преципитации с 7,5М хлоридом лития. Концентрация мРНК была оценена методом флуорометрии (Ribo488, Lumiprobe). Целостность мРНК была подтверждена методом денатурирующего электрофореза в агарозном геле. Трансфекцию мРНК проводили методом электропорации (Gene Pulser XCell, Bio-Rad), после чего клетки инкубировали 24-48 часов и собирали супернатант, содержащий экспрессированный белок. Корректность трансляции проверяли с помощью SDS-PAGE, сравнивая белковый профиль супернатанта HEK293T-мРНК-BiTE с оригинальным блинатумомабом; совпадение бэндов подтверждало правильную молекулярную массу и успешную экспрессию. Функциональную активность мРНК-BiTE оценивали на PBMC, анализируя изменение доли $CD19^+$ клеток методом проточной цитометрии. В присутствии супернатанта HEK293T-мРНК-BiTE наблюдалось снижение $CD19^+$ популяции по сравнению с контролем, что свидетельствовало о способности экспрессированного BiTE индуцировать Т-клеточную цитотоксичность в смешанной популяции PBMC.

Результаты. Экспрессия мРНК-кодируемого CD3-CD19 BiTE в клетках HEK293T была успешной: после электропорации клетки продуцировали белок, который накапливался в супернатанте в течение 24-48 часов. Контроль качества экспрессии подтвердил корректность синтеза: SDS-PAGE показал совпадение белкового бэнда супернатанта HEK293T-мРНК-BiTE с бэндом оригинального блинатумомаба, что свидетельствует о правильной молекулярной массе и корректной трансляции. Функциональная активность экспрессированного BiTE была подтверждена на PBMC. В присутствии супернатанта HEK293T-мРНК-BiTE наблюдалось снижение доли $CD19^+$ клеток по сравнению с контролем, что указывает на способность экспрессированного BiTE индуцировать Т-клеточную цитотоксичность в смешанной популяции PBMC.

Выводы. В ходе работы была успешно разработана и реализована полная технологическая цепочка получения мРНК-кодирующего биспецифического антитела CD3-CD19, включающая синтез мРНК, ее трансфекцию в HEK293T и сбор экспрессированного продукта. Полученные данные подтверждают перспективность мРНК-формата BiTE как более гибкой и потенциально менее токсичной платформы для иммунотерапии В-клеточных опухолей. Работа создает основу для дальнейших доклинических исследований, включая *in vivo*-валидацию, оценку фармакокинетики и безопасности, а также возможное масштабирование технологии для будущего медицинского применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мРНК, блинатумомаб, биспецифические антитела.

J42|

Generation of a Monoclonal NALM6 Cell Line with a Heterozygous *CCR5* Knockout as a Platform for Homology-Directed Repair Studies

Artem S. Ivanov, Alena S. Sergeeva, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Marina O. Popova, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Artem S. Ivanov, ivanovartem0501@gmail.com

INTRODUCTION

Gene therapy approaches represent a promising strategy for the treatment of inherited monogenic disorders. Genome editing technologies, including CRISPR/Cas9, zinc finger nucleases (ZFNs), and transcription activator-like effector nucleases (TALENs), induce DNA double-strand breaks (DSBs), which are repaired through either non-homologous end joining (NHEJ) or homology-directed repair (HDR). HDR requires the delivery of a donor DNA template; however, the efficiency of donor template integration into primary hematopoietic stem cells (HSCs) using non-viral delivery methods generally does not exceed 10-15%. To investigate strategies for improving HDR-mediated integration efficiency, it is advisable to establish a model cell line capable of accurate HDR, in which a mutant allele serves as the donor template for repairing induced DNA breaks. The aim of this study was to generate a monoclonal NALM6 cell line carrying a heterozygous knockout of the *CCR5* gene to establish a homology-directed repair model for the development and evaluation of genome-editing tools with knock-in capabilities.

Materials and methods. To identify the most suitable candidate cell line, mutations in key HDR-related genes were analyzed in the HEK293T, NALM6, K562, and Kasumi cancer cell lines using data from the Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE). The expression levels of *RAD51, BRCA1*, and *RRM2* were compared between asynchronous and cell cycle-synchronized cultures by real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). Cell cycle synchronization was achieved using hydroxyurea. Gene expression data were analyzed using the ΔCt method with *GAPDH* as the reference gene and the 2^−ΔΔCt method. Hematopoietic stem cells (HSCs) served as the reference group. The selected model cell line was transfected with *CCR5-UCO-TALEN* nuclease mRNA at a concentration of 12 μg/mL by electroporation and cultured for 14 days to allow clone stabilization. On days 4 and 7 post-transfection, genomic DNA was isolated from a subset of cells for droplet digital PCR (ddPCR) analysis to verify gene knockout. On day 14, monoclonal cell populations were generated by limiting dilution, followed by confirmation of the heterozygous knockout using ddPCR.

Results. The screening analysis revealed no mutations associated with impaired HDR in any of the candidate cell lines. Compared with hematopoietic stem cells (HSCs), significantly higher expression of HDR-related genes was observed in the NALM6 and K562 cell lines, with *RAD51, BRCA1*, and *RRM2* expression increased by approximately 3- and 7-fold, 16- and 9-fold, and 3- and 2-fold, respectively. Following release from cell cycle arrest, all cell lines exhibited an upregulation of S-phase-associated genes. Based on the robust expression of HDR-related genes and the presence of wild-type *TP53*, the NALM6 cell line was selected as the model for subsequent genome editing. ddPCR analysis demonstrated a *CCR5* knockout efficiency of 33% on day 7 post-transfection. Cell viability prior to monoclonal isolation was 94%. Isolation was performed by limiting dilution. Following clonal stabilization and expansion, 12 viable monoclonal colonies were obtained, of which four were confirmed by ddPCR to carry a heterozygous *CCR5* knockout.

Conclusions. NALM-6 is a cell line harboring wild-type TP53 and lacking mutations in key HDR-related genes, making it a suitable model for investigating homology-directed repair.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Homology-Directed Repair, TALEN, *CCR5*.

Получение моноклональной линии NALM6 с гетерозиготным нокаутом гена *CCR5* для создания модели гомологичной репарации

Артем С. Иванов, Алена С. Сергеева, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Марина О. Попова, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Иванов Артем Сергеевич, ivanovartem0501@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Генотерапевтические подходы являются перспективным направлением для лечения врожденных моногенных заболеваний. Методы редактирования генома с применением инструментов CRISPR/Cas9, ZFN или TALEN способны индуцировать двуцепочечные разрывы (ДЦР) в ДНК, репарируемые по методу негомологичного сшивания концов (non-homology end joint – NHEJ) или гомологичной репарации (homology-directed repair – HDR). Для HDR требуется доставка донорской матрицы, но эффективность её вставки в первичных ГСК при использовании невирусных методов не превышает 10-15%, что недостаточно для коррекции заболеваний. Для исследования способов повышения эффективности вставки целесообразно создание модельной линии с возможностью корректного HDR, в которой мутантная аллель будет служить донором для восстановления разрывов. Целью данной работы стал получение моноклональной линии клеток NALM6 с гетерозиготным нокаутом гена *CCR5* для создания модели гомологичной репарации для апробации и отработки инструментов редактирования генома с knock-in мутационным потенциалом.

Материалы и методы. Для отбора кандидатной клеточной линии был проведён анализ мутаций ключевых генов HDR в опухолевых культурах HEK293T, NALM6, K562 и Kasumi в базе данных CCLE, сравнительный анализ экспрессии *RAD51, BRCA1* и *RRM2* на культурах с разобщенным и синхронизированным клеточным циклом методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для синхронизации клеточного цикла была использована гидроксимочевина. Анализ данных был проведен методом dCt с референсным геном *GAPDH* и методом 2^{-ddCt}. Группой сравнения послужили гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Выбранная модельная линия была трансфецирована матричной РНК нуклеазы *CCR5-UCO-TALEN* в концентрации 12 мкг/мл методом электропорации и велась 14 дней для стабилизации клона. На дни +4 и +7 из части клеток была выделена ДНК для проведения цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) и верификации нокаута. На день +14 проведено моноклонирование серийным разведением для получения моноклональной колонии и последующего подтверждения гетерозиготного нокаута методом цкПЦР.

Результаты. По результатам поискового анализа, в кандидатных клеточных культурах не было обнаружено мутаций, ассоциированных с HDR. При анализе уровня экспрессии генов HDR по сравнению с ГСК среди опухолевых клеток значимое повышение отмечено в линиях NALM6 и K562 (в 3 и 7, 16 и 9, 3 и 2 раза для *RAD51, BRCA1* и *RRM2*, соответственно). При анализе профиля экспрессии после снятия блока клеточного цикла значимое повышение S-фазовых генов было отмечено у всех экспериментальных линий. С учетом достаточной экспрессии генов HDR и диким типом *TP53*, NALM6 были выбраны модельной линией для последующего нокаута. По результатам цкПЦР, нокаут гена *CCR5* составил 33% на 7 день. Жизнеспособность модельной линии перед моноклонированием составила 94%. Моноклонирование было проведено на пять 96-луночных планшетов для последующего культивирования. После моноклонирования колонии были стабилизированы и размножены. Из 12 жизнеспособных колоний у 4 был верифицирован гетерозиготный нокаут *CCR5*.

Выводы. NALM6 – клеточная линия со диким типом гена *TP53* и отсутствием мутаций в ключевых генах HDR, что делает ее удобной моделью для изучения гомологичной репарации и испытания инструметов с knock-in потенциалом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гомологичная репарация, TALEN, *CCR5*.

P43|

Establishment of a Xenotransplantation Protocol for Human Neonatal Thymus in NBSGW Mice to Generate a Humanized Model of T-Lymphopoiesis

Valeriia O. Laushkina[1], Marina L. Vasyutina[2], Galina Yu. Yukina[1], Elena G. Sukhorukova[1], Evgenii S. Kulemin[3], Yana G. Toropova[2], Alena I. Shakirova[1], Kirill V. Lepik[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; [3] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Valeriia O. Laushkina, valeriia.laushkina@gmail.com

INTRODUCTION

The lack of relevant animal models limits the preclinical evaluation of gene therapy products based on genetically modified hematopoietic stem cells (HSCs) for the treatment of primary immunodeficiencies associated with T-cell deficiency and HIV infection. A promising approach to overcome this limitation is the development of a humanized mouse model through human thymus transplantation to support human T-cell immunity. The NOD,B6.SCID Il2rg/KitW41/W41 (NBSGW) mouse strain is widely used in preclinical studies of HSC-based gene therapy because it allows HSC engraftment without prior conditioning (Joo et al., 2022; Butt et al., 2025).However, its ability to support human T-cell immune reconstitution following human thymus transplantation has not been investigated. The aim of this study was to establish a protocol for xenotransplantation of human neonatal thymus fragments under the kidney capsule of NBSGW mice.

Materials and methods. Human neonatal thymus tissue was obtained as surgical waste following routine thymectomy during cardiac surgery in a 1-day-old newborn. After removal of adipose tissue, the thymus was dissected into 1×1 mm fragments and cryopreserved in DPBS containing 10% DMSO. Before transplantation, cell viability was assessed by flow cytometry (FC) using DRAQ7 (BioLegend, USA). Six NBSGW mice (5 males and 1 female; median age, 5 months) were included in the study. Xenotransplantation was performed in the SPF operating facility at the Almazov National Medical Research Centre. Mice were anesthetized by intraperitoneal injection of Zoletil (20 mg/kg) and xylazine (2 mg/kg). A lumbar incision was made to expose the kidney, after which the renal capsule was incised and separated from the renal parenchyma to create a subcapsular pocket for thymus implantation. Animals were euthanized on D0, D+1, and D+7 after transplantation. Kidneys containing the graft were fixed in 10% neutral buffered formalin (pH 7.4) for at least 24 h, dehydrated through graded ethanol, and embedded in paraffin according to standard histological procedures. Sections (5 μm) were prepared using an Accu-Cut SRT 200 microtome (Sakura, Japan) and stained with Mayer's hematoxylin and eosin (BioVitrum, Russia). Histological examination was performed using a Nikon Eclipse Ni light microscope (Nikon, Japan). Digital images were acquired using a Nikon DS-Ri2 camera (Nikon, Japan).

Results. FC confirmed 79.66% viability of isolated thymic cells before transplantation. Dynamic histological examination revealed close anatomical apposition of the thymus graft to the renal capsule, with no evidence of exudative or proliferative inflammatory changes at the graft-host interface or in the surrounding tissues. On D0, the transplanted thymic tissue contained a dense thymocyte population. By D+1, depletion of lymphoid cells had begun, while the characteristic stromal architecture of the thymus, including Hassall's corpuscles, remained preserved. By D+7, complete depletion of the lymphoid compartment was observed within the graft parenchyma.

Conclusions. A protocol for xenotransplantation of human neonatal thymus into NBSGW mice was successfully established to generate a humanized model of T-lymphopoiesis. The ability of the developed hu-NeoThy NBSGW model to support the maturation of human T lymphocytes derived from transplanted hematopoietic stem cells remains to be investigated.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: NBSGW, gene therapy.

Отработка протокола ксенотрансплантации неонатального тимуса человека мышам NBSGW для создания гуманизированной модели Т-лимфопоэза

Валерия О. Лаушкина[1], Марина Л. Васютина[2], Галина Ю. Юкина[2], Елена Г. Сухорукова[2], Евгений С. Кулемин[3], Яна Г. Торопова[2], Алена И. Шакирова[1], Кирилл В. Лепик[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Лаушкина Валерия Олеговна, valeriia.laushkina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Отсутствие релевантных животных моделей ограничивает доклиническую оценку продуктов генной терапии на основе генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для лечения первичных иммунодефицитов с дефицитом Т-клеточного звена и ВИЧ-инфекции. Решением данной проблемы является создание гуманизированной модели с трансплантацией тимуса человека для воспроизведения Т-клеточного иммунитета. Мыши линии NOD,B6.SCID Il2rg/KitW41/W41 (NBSGW) широко используются в доклинических исследованиях генной терапии ГСК благодаря возможности трансплантации без предварительного кондиционирования (Joo et al., 2022; Butt et al., 2025). Однако возможность формирования Т-клеточного иммунитета человека после котрансплантации тимуса в данной модели ранее не изучалась. Целью исследования является отработка протокола ксенотрансплантации фрагментов неонатального тимуса человека под капсулу почки мышей линии NBSGW.

Материалы и методы. Тимус был получен в качестве операционного материала при тимэктомии, рутинно выполняемой для обеспечения хирургического доступа во время кардиохирургического вмешательства у новорожденного в возрасте 1 дня. После иссечения окружающей жировой ткани тимус подвергали механическому измельчению до получения фрагментов размером 1×1 мм и замораживали в DPBS с добавлением 10% DMSO. Жизнеспособность фрагмента из замороженной серии дополнительно оценивали перед процедурой ксенотрансплантации методом проточной цитофлуориметрии (ПЦ) Beckman Coulter Navios при окрашивании витальным красителем DRAQ7 (BioLegend, США). В исследование было включено 6 мышей линии NBSGW (5 самцов, 1 самка; медиана возраста – 5 месяцев). Процедуру ксенотрансплантации проводили в операционном блоке SPF вивария барьерного типа ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ. Перед операцией животным проводили внутрибрюшинную анестезию комбинацией золетила и ксилазина в дозировках 20 мг/кг и 2 мг/кг соответственно. Для доступа к почке выполняли люмботомический разрез. Капсулу почки рассекали и отслаивали от паренхимы, формируя субкапсулярное пространство для подсадки тимуса. На Д0, Д+1 и Д+7 животных эвтаназировали, почки с трансплантатом фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7.4) не менее 24 ч, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротома Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином Майера и эозином (БиоВитрум, Россия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse Ni (Nikon, Япония) с использованием окуляра 10×, объективов 4, 10, 20 ×. Запись цифровых изображений выполняли с помощью фотокамеры Nikon DS-Ri2 (Nikon, Япония).

Результаты. По данным ПЦ, жизнеспособность изолированных клеток тимуса перед трансплантацией составила 79,66%. При динамическом морфологическом исследовании установлено тесное топографо-анатомическое прилегание трансплантата тимуса к капсуле почки; признаки экссудативно-пролиферативной воспалительной реакции в зоне контакта и окружающих тканях отсутствовали. На исходном этапе (день Д0) гистологическая картина трансплантированной ткани характеризовалась высокой плотностью клеточного инфильтрата тимоцитами. К Д+1 верифицировано начало опустошения трансплантата лимфоидными элементами при сохранении типичной морфологической структуры стромальной ткани тимуса (тельца Гассаля). На этапе Д+7 в паренхиме трансплантата отмечено тотальное опустошение лимфоидного компартмента.

Выводы. Был отработан протокол ксенотрансплантации неонатального тимуса человека мышам NBSGW для создания гуманизированной модели Т-лимфопоэза. Релевантность разработанной модели hu-NeoThy NBSGW в отношении способности к обеспечению созревания Т-лимфоцитов из гемопоэтических стволовых клеток человека предстоит изучить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: NBSGW, генная терапия.

P44|

Efficacy study of TALEN-mediated target knockout and colony-forming potential evaluation of hematopoietic stem cells *in vitro* in patients with lymphoproliferative diseases with indications for autologous transplantation after chemotherapy and HSCs mobilization

Olga S. Kopteva, Valeria O. Laushkina, Vladislav V. Markelov, Alena I. Shakirova, Vladislav S. Sergeev, Kirill V. Lepik, Marina O. Popova, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Olga S. Kopteva, olga.s.kopteva@yandex.ru

INTRODUCTION

Mobilization regimen choice and chemotherapy load critically affect the quality and engraftment potential of CD34+ hematopoietic stem cells (HSCs) in patients with lymphoproliferative diseases (LPD). This study evaluated how the number of prior chemotherapy cycles and mobilization regimens impact TALEN-mediated *CCR5* knockout (KO) efficacy and *in vitro* colony-forming capacity of LPD patients' HSCs.

Materials and methods. CD34+ HSCs were obtained by magnetic separation from PBSC samples of healthy donors (G-CSF mobilization, n=3) and patients with resistant/refractory LPD using two mobilization regimens: under conditions of stable hematopoiesis (SH) with G-CSF (n=3) and chemomobilization (CM) (n=2) according to the protocols Bortezomib, Lenalidomide, Etoposide, Cisplatin, Dexamethasone, Cyclophosphamide with Plerixafor and G-CSF; Cytarabine with G-CSF. The purity of isolated fraction was verified by flow cytometry. Obtained HSCs were cultured in StemSpan SFEM II medium with TPO, SCF and Flt3-L. Cells were electroporated with 5-moU-modified CCR5-Uco-hetTALEN mRNA (25 μg/ml) and then seeded 10^6 cells/ml, incubated for 24 h at 32°C, after that transferred to 37°C. To assess repopulation potential, the day after 200 cells *per* dish were seeded in MethoCult™ GF H84435 medium (three replicates). The *CCR5* gene KO frequency was determined by droplet digital PCR (ddPCR) on days 6 and 13 (Mock U.,et al., *Nat.Protoc.*2016). The results are presented as an average with standard deviation. Statistical analysis was performed by nonparametric Kruskal-Wallis test with Dunn's post-hoc test ($p<0,05$).

Results. The purity of CD34+ HSC selection was 79,58±13,23%. No statistically significant differences were found in the overall gene KO, non-homologous end joining (NHEJ) and homology-directed repair (HDR) rates of *CCR5* double-strand breaks, determined by ddPCR, between groups of donors and patients with different mobilization regimens. On day 6, the overall level of *CCR5* KO in the patients' HSCs didn't significantly differ from the donor control (60,20±2,93%) – 73,28±8,56% in the group with SH mobilization (p=0,113) and 65,91% in the group with CM (p=0,687). In the group of patients with SH, HDR accounted for 46,23±6,24% (p=0,113) *versus* 27,05±2,47% NHEJ (p>0,999). In the group of CM, NHEJ appeared in 40,91% of events (p=0,326). In donor HSCs distribution of repair pathways was balanced (NHEJ – 53,14±16,48%, HDR – 46,86±14,75%). By the 13th day in the group with SH, the overall KO remained high (68,44±6,37%, p>0,999) with HDR level 38,55±0,88% (p=0,235).

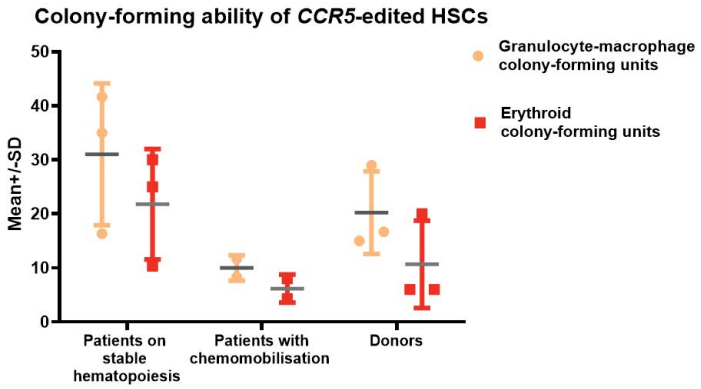


Figure 1: Analysis of colony-forming properties of patients' HSCs genetically modified with CCR5-Uco-hetTALEN mRNA in groups with mobilization under conditions of stable hematopoiesis with G-CSF and with chemomobilization in comparison with healthy donors on the 13th day after transfection

In the control group, KO rate was 72,70±1,79%, while NHEJ-modified alleles – 49,79±21,47%. In the CM group, the overall KO level was 56,23±3,57% (p=0,133) with HDR 0,86±1,21% (p=0,098) while NHEJ stood at 55,37±2,35% (p>0,999). Colony forming unit assay showed (Fig. 1) the highest colony-forming activity in the group with SH mobilization (granulocyte-macrophage:31,00±13,14; erythroid:21,78±10,22), whereas in the group CM the number of colonies was lower without proven statistical significance (10,00±2,36, p=0,092 and 6,17±2,60, p=0,183, respectively).

Conclusions. HSCs obtained by mobilization under conditions of stable hematopoiesis do not differ from HSCs collected after chemomobilization in terms of *CCR5* editing levels and colony-forming capacity. The colony-stimulating potential of HSCs in the chemomobilization group tends to decrease, which requires confirmation in larger sample groups.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSC, knockout, chemomobilization, LPDs.

Эффективность TALEN-опосредованного нокаута целевой мишени и оценка репопулирующей способности гемопоэтических стволовых клеток *in vitro* у больных с лимфопролиферативными заболеваниями с показаниями к аутологичной трансплантации после курсов химиотерапии

Ольга С. Коптева, Валерия О. Лаушкина, Владислав В. Маркелов, Алена И. Шакирова, Владислав С. Сергеев, Кирилл В. Лепик, Марина О. Попова, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Коптева Ольга Сергеевна, olga.s.kopteva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Выбор режима мобилизации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) является критическим фактором, определяющим репопулирующую способность трансплантата, что проявляется в количестве и функциональной активности CD34+ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Актуальность работы продиктована недостаточной изученностью влияния суммарной химиотерапевтической нагрузки и выбора схемы мобилизации ГСК на их колониеобразующую активность и восприимчивость к генетической модификации при лимфопролиферативных заболеваниях. Целью исследования являлось определение степени воздействия числа проведенных курсов химиотерапии и режима мобилизации на эффективность нокаута *CCR5* с помощью CCR5-Uco-hetTALEN и колониестимулирующий потенциал ГСК *in vitro*.

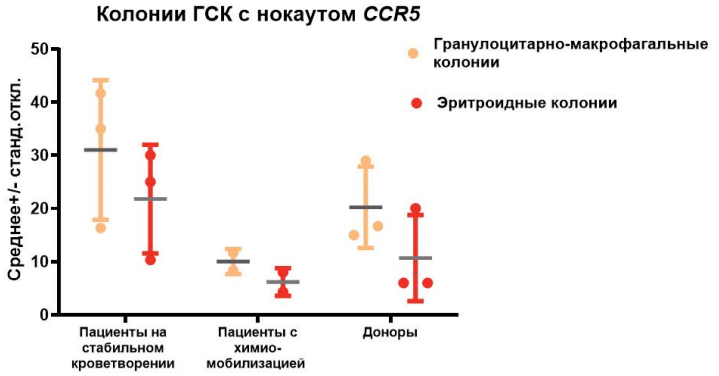


Рисунок 1: Анализ колониеобразующих свойств ГСК, генетически модифицированных с помощью мРНК CCR5-Uco-hetTALEN, в группах пациентов с мобилизацией на стабильном кроветворении и с химиомобилизацией в сравнении со здоровыми донорами на 13-й день после трансфекции

Материалы и методы. CD34+ ГСК были получены методом магнитной сепарации из продукта аппаратного афереза от здоровых доноров (мобилизация Г-КСФ, n=3) и пациентов с резистентными/рефрактерными формами ЛПЗ с применением двух режимов мобилизации: Г-КСФ на стабильном кроветворении (СК) (n=3) и химиомобилизация (ХМ) (n=2) по протоколам Бортезомиб, Леналидомид, Этопозид, Цисплатин, Дексаметазон, Циклофосфамид с Плериксафором и Г-КСФ; Цитарабин с Г-КСФ. Чистоту выделенной фракции верифицировали проточной цитофлуориметрией. Полученные ГСК культивировали в среде StemSpan SFEM II с TPO, SCF и Flt3-L. Доставляли мРНК CCR5-Uco-hetTALEN, модифицированную 5-moU, методом электропорации (25 мкг/мл). Затем клетки высевали по 10^6 кл/мл, инкубировали 24 ч при 32 °C, после переносили в стандартные условия (37 °C). Для оценки репопулирующего потенциала на следующие сутки высевали по 200 клеток на чашку в среду MethoCult™ GF H84435 (три повтора на образец). Частоту нокаута гена CCR5 определяли цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) на 6-й и 13-й день по опубликованному протоколу (Mock U., et al., *Nat Protoc.*2016). Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна ($p<0,05$).

Результаты. Чистота селекции CD34+ ГСК составила 79,58±13,23%. Статистически значимых отличий общего нокаута гена, доли негомологичного соединения концов (NHEJ) и гомологичной репарации (HDR) двухцепочечного разрыва в CCR5, определённых методом цкПЦР, в группах здоровых доноров и пациентов с разными режимами мобилизации выявлено не было. На 6-й день общий уровень нокаута *CCR5* в ГСК пациентов не отличался от донорского контроля (60,20±2,93%) и составил 73,28±8,56% в группе с мобилизацией на СК ($p=0,113$) и 65,91% – с ХМ ($p=0,687$). В группе пациентов на СК HDR-механизм составил 46,23±6,24% ($p=0,113$) против 27,05±2,47% NHEJ ($p>0,999$), тогда как при ХМ NHEJ имел место в 40,91% событий ($p=0,326$). У доноров распределение путей репарации было сбалансированным (NHEJ – 53,14±16,48%, HDR – 46,86±14,75%). К 13-му дню в группе СК общий нокаут оставался высоким (68,44±6,37%, $p>0,999$) с сохранением HDR (38,55±0,88%, $p=0,235$). В контрольной группе уровень нокаута был 72,70±1,79%, доля NHEJ-модифицированных аллелей – 49,79±21,47%. В группе ХМ при общем уровне 56,23±3,57% ($p=0,133$) численное падение уровня HDR (0,86±1,21%, $p=0,098$) не достигло статистической значимости, а доля NHEJ составила 55,37±2,35% ($p>0,999$). Анализ колониеобразования показал (Рисунок 1), что в группе пациентов с мобилизацией на СК наблюдалась наибольшая колониеобразующая активность (гранулоцитарно-макрофагальные колонии: 31,00±13,14; эритроидные: 21,78±10,22), тогда как в группе с ХМ количество колоний было ниже без доказанной статистической значимости (10,00±2,36, $p=0,092$ и 6,17±2,60, $p=0,183$ соответственно).

Выводы. ГСК, полученные путем мобилизации на стабильном кроветворении, не отличаются от ГСК, собранных после химиомобилизации, по уровню редактирования *CCR5* и колониеобразующей способности. Колониестимулирующий потенциал ГСК в группе пациентов с химиомобилизацией имеет тенденцию к снижению, что требует подтверждения на большей выборке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ГСК, нокаут, химиомобилизация, ЛПЗ.

J45|

Functional efficacy and immune profiling of the viral vector carrying codon optimized human dysferlin gene *in vitro* and *in vivo* in genetically modified models

Irina G. Starostina[1], Alisa A. Fattakhova[1], Valeriya V. Solovyeva[1], Ivan A. Yakovlev[2], Arthur A. Isaev[3], Roman V. Deev[4], Albert A. Rizvanov[1]

[1] Institute of fundamental medicine and biology, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia; [2] Genotarget LLC, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia; [3] PJSC «Artgen», Moscow, Russia; [4] A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Contact: Irina G. Starostina, fairin@mail.ru

INTRODUCTION

Innovative drug development and delivery strategies are critical for improving therapeutic efficacy. In gene therapy, the choice of method and delivery platform depends largely on the creation of a highly efficient system that accounts for the host immune response. Owing to their ability to transduce both dividing and non-dividing cells, as well as to enable efficient *in vivo* gene transfer and high transgene expression, adenovirus serotype 5 represents a promising vector as a gene delivery system. Although

biosafety concerns regarding adenoviral vectors remain relevant, several successful clinical applications have already been implemented, including adenovirus-based vaccines. Given that optimal dosing regimens and administration routes for adenoviruses are well established, these vectors are widely used in clinical studies, accounting for more than 20% of all gene therapy trials. In this study, we aimed to deliver a codon-optimized dysferlin gene using a replication-deficient adenovirus serotype 5 vector to improve biosafety in mice carrying a dysferlin mutant allele associated with progressive muscular dystrophy.

Materials and methods. Recombinant adenoviruses Ad5-Dysf and Ad5-GFP were amplified, concentrated by ultracentrifugation in a cesium chloride density gradient, dialyzed, and titrated. Viral transduction was performed *in vitro* and subsequently *in vivo via* systemic administration. Transgene expression efficiency was assessed by quantitative real-time PCR and Western blot analysis. The immunogenic properties of the recombinant genetic constructs were evaluated using multiplex analysis (Bio-Plex Pro Mouse Cytokine 23-plex Assay).

Results. Successful assembly of the genetic constructs was confirmed *in vitro*. Following retroorbital administration of recombinant adenoviruses Ad5-Dysf and Ad5-GFP, dysferlin mRNA transcription was confirmed in muscle homogenates of Bla/J mice using real-time PCR. Dysferlin protein biosynthesis was demonstrated in these animal models following administration of the recombinant constructs. No significant immune response was observed when adenovirus containing dysferlin was administered to laboratory animals at the concentration we selected.

Conclusions. The results obtained in this study demonstrate the potential of a recombinant replication-deficient adenoviral vector as a gene therapy platform for dysferlinopathy. Overall, the developed pharmaceutical composition appears to be a promising candidate for further preclinical and translational development of gene therapy approaches for this group of diseases, particularly with regard to its efficacy, biosafety, and applicability for targeted genetic correction.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: dysferlin, Bla/J, adenovirus, dysferlinopathy.

Исследование функциональной эффективности и иммуногенности вирусного вектора с кодон-оптимизированным геном дисферлина *in vitro* и *in vivo* на генетически модифицированных моделях

Ирина Г. Старостина[1], Алиса А. Фаттахова[1], Валерия В. Соловьева[1], Иван А. Яковлев[2], Артур А. Исаев[3], Роман В. Деев[4], Альберт А. Ризванов[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; [2] ООО «Генотаргет», Инновационный центр «Сколково», Москва, Россия; [3] ПАО «Артген», Москва, Россия; [4] НИИ морфологии человека имени академика А. П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Россия

Контактная информация: Старостина Ирина Георгиевна, fairin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инновационные стратегии в области разработки и доставки лекарственных средств имеют решающее значение для повышения эффективности терапии. Наибольшее значение при выборе метода и инструмента генной терапии имеет создание высокоэффективной системы доставки с учетом иммунного ответа организма. Благодаря способности аденовирусов инфицировать как делящиеся, так и неделящиеся клетки, а также обеспечивать высокую эффективность переноса генов *in vivo* и высокие уровни экспрессии трансгена, аденовирус серотипа 5 выделяется как перспективный вектор для доставки генетического материала. Несмотря на то, что вопросы биобезопасности аденовирусных векторов остаются актуальными, на сегодняшний день уже реализован ряд успешных клинических применений, включая создание вакцин на основе аденовирусов. Учитывая, что оптимальные схемы дозирования и методы введения аденовирусов хорошо разработаны, данные векторы широко используются в клинических исследованиях, составляя более 20% всех испытаний генной терапии. В настоящем исследовании мы ставили целью доставку кодон-оптимизированного гена дисферлина с использованием репликативно-дефектного аденовируса серотипа 5, чтобы обеспечить повышенную биологическую безопасность у мышей с мутантным аллелем дисферлина, ассоциированным с прогрессирующей мышечной дистрофией.

Материалы и методы. Была проведена амплификация рекомбинантных аденовирусов Ad5-Dysf, Ad5-GFP, концентрирование рекомбинантного аденовируса методом ультрацентрифугирования в градиенте плотности хлорида цезия, диализ концентрированного рекомбинантного аденовируса, определен титр вируса.

Проводили трансдукцию вирусными конструкциями *in vitro*, затем *in vivo* путем системного введения. Анализ эффективности рекомбинантной экспрессии гена проводили методом ПЦР в реальном времени, вестерн-блот-анализом. Оценку иммунногенных свойств рекомбинантных генетических конструкций проводили методом мультиплексного анализа (Bio-Plex Pro Mouse Cytokine 23-plex Assay).

Результаты. Успешная сборка генетических конструкций была подтверждена *in vitro*. После проведения ретроорбитального введения рекомбинантных аденовирусов Ad5-Dysf, Ad5-GFP была подтверждена транкрипция мРНК дисферлина в гомогенатах мышц модельных мышей Bla/J методом ПЦР в реальном времени. Продемонстрирован биосинтез белка дисферлина на модельных животных после введения рекомбинантных конструкций. При введении аденовируса с дисферлином лабораторным животным в подобранной нами концентрации не было зарегистрировано ярко выраженного иммунного ответа.

Выводы. Полученные в ходе работы результаты о применении рекомбинантного репликационно дефектного аденовируса в контексте генной терапии дисферлинопатии свидетельствуют о перспективности применения полученной фармацевтической композиции для разработки генной терапии этой группы заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дисферлин, Bla/J, аденовирус, дисферлинопатия.

O46|

Application of Donor Granulocytes in the Treatment of Post-Cytostatic Neutropenia and Refractory Infections in Oncohematological Patients: Real-World Clinical Practice (Analysis of 19 Procedures)

Olga V. Gerasimovich[1], Igor A. Iskrov[2], Irina U. Lendina[3], Ekaterina V. Lendina[4], Olga V. Levandovskaya[4], Anna V. Melnikovich[5], Aleksandr Y. Ovodok[5], Veronika O. Charniak[1], Anna V. Yermakovich[1], Ksenia N. Ralovets[1], Aleksandra I. Marchanka[1]

[1] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Department of Bone Marrow Transplantation No. 1, Minsk, Republic of Belarus; [2] Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, Department of Hematology and Clinical Transfusiology, Minsk, Republic of Belarus; [3] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Hematology Department No. 3, Minsk, Republic of Belarus; [4] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; City Center for Transfusiology, Minsk, Republic of Belarus; [5] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 3 (for Hematological Patients), Minsk, Republic of Belarus

Contact: Olga V. Gerasimovich, gerasimovichov@gmail.com

INTRODUCTION

Profound neutropenia (<0.5×10^9/L) lasting more than 5-10 days and resistant to granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) remains a leading cause of infectious complications and mortality in patients with oncohematological diseases after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Granulocyte transfusions represent a method of adoptive immunotherapy, yet their clinical efficacy is variable and requires further investigation. In the Republic of Belarus, the use of this method is regulated by Instruction No. 068-0611 (2021).

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 19 granulocyte concentrate transfusions in 11 patients (median age 58 years; 6 males, 5 females) with oncohematological malignancies (AML, MDS, lymphomas, multiple myeloma, ALL) treated at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology in 2024–2025. Inclusion criteria: neutropenia <0.5×10^9/L, severe non-viral infection refractory to antibacterial/antifungal therapy for ≥48 hours, predicted neutropenia duration >5-10 days, and failure of G-CSF stimulation. Granulocytes were collected by apheresis using the SPECTRA OPTIA® system after donor mobilization with G-CSF (5-10 μg/kg) and dexamethasone (8 mg orally twice). The concentrate was irradiated and transfused within 24 hours after apheresis. Transfusions were given alongside baseline etiotropic therapy. Efficacy was assessed by changes in absolute leukocyte (Le) and platelet (Tr) counts 24 hours post-transfusion. Statistical analysis used the Wilcoxon signed-rank test.

Results. The median granulocyte concentrate volume was 0.467 L (interquartile range 0.437-0.469), consistent with standard protocols. The median duration of agranulocytosis (from onset to neutrophil recovery) was 15 days (range 6-54 days). The median leukocyte count before transfusion was 0.23×10^9/L (0.03-0.49), increasing to 0.868×10^9/L (0.12-1.65) after transfusion ($p<0.01$). Platelet counts rose from 29×10^9/L (9-41) to 50×10^9/L (34-79) ($p<0.05$). A leukocyte increment was observed in 15 of 19 procedures (79%), while no response occurred in 4 cases (21%), associated with severe clinical status, active sepsis, or possible immunization.

Case 1. Patient K., 38 years, AML after allo-HSCT (9/10) with primary graft failure. During deep neutropenia (Le 0.01×10^9/L, Tr 29×10^9/L), 4 transfusions were given. Leukocyte increases were noted after each: from 0.01 to 0.12 after the first, and up to 2.04×10^9/L after the fourth; platelets rose from 29 to 143×10^9/L. Clinically, febrile neutropenia resolved.

Case 2. Patient N., 61 years, marginal zone lymphoma stage IV after auto-HSCT complicated by pneumonia and septic shock. A single granulocyte transfusion (0.467 L) did not yield a leukocyte response ($0.38\rightarrow0.37\times10^9$/L), though platelets increased from 7 to 11×10^9/L. Temporary stabilization was observed, but the patient eventually died from multi-organ failure.

No serious transfusion-related adverse events occurred; one febrile reaction was managed by slowing the infusion rate.

Conclusions. Granulocyte transfusions in oncohematological patients with agranulocytosis significantly increase leukocyte and platelet counts, although the haematological response is variable and depends on baseline severity. The procedure is safe and can be recommended as part of combination therapy for refractory infections. Further research is warranted to identify predictors of efficacy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: granulocytes, apheresis, neutropenia, HSCT.

Применение донорских гранулоцитов в терапии постцитостатической нейтропении и рефрактерных инфекций у онкогематологических пациентов: реальная клиническая практика (анализ 19 процедур)

Ольга В. Герасимович[1], Игорь А. Искров[2], Ирина Ю. Лендина[3], Екатерина В. Лендина[4], Ольга В. Левандовская[4], Анна В. Мельникович[5], Александр Е. Оводок[5], Вероника О. Черняк[1], Анна В. Ермакович[1], Ксения Н. Раловец[1], Александра И. Марченко[1]

[1] Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», гематологическое отделение трансплантации костного мозга №1, Минск, Республика Беларусь; [2] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ, кафедра гематологии и клинической трансфузиологии, Минск, Республика Беларусь; [3] Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», гематологическое отделение №3, Минск, Республика Беларусь; [4] Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», городской центр трансфузиологии, Минск, Республика Беларусь; [5] Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», отделение анестезиологии и реанимации №3 (для гематологических пациентов), Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Герасимович Ольга Владимировна, gerasimovichov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Глубокая нейтропения (<0,5×10⁹/л) длительностью более 5-10 дней, резистентная к стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), остается ведущей причиной инфекционных осложнений и летальности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Трансфузии донорских гранулоцитов представляют собой метод заместительной иммунотерапии, однако их клиническая эффективность вариабельна и требует дальнейшего изучения. В Республике Беларусь применение метода регламентировано инструкцией № 068-0611 (2021).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 19 трансфузий гранулоцитарного концентрата у 11 пациентов (медиана возраста 58 лет; 6 мужчин, 5 женщин) с онкогематологическими заболеваниями (ОМЛ, МДС, лимфомы, множественная миелома, ОЛЛ), лечившихся в ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» в 2024-2025 гг. Критерии включения: нейтропения <0,5×10⁹/л, тяжелое инфекционное осложнение, рефрактерное к антибактериальной/антимикотической терапии ≥48 ч, прогнозируемая длительность нейтропении >5-10 дней, неэффективность G-CSF. Гранулоциты заготавливали на автоматизированной системе SPECTRA OPTIA® после мобилизации донора G-CSF (5-10 мкг/кг) и дексаметазоном (8 мг per os двукратно). Концентрат облучали и переливали в течение 24 ч после афереза. Трансфузии проводили на фоне базовой этиотропной терапии. Эффективность оценивали по динамике абсолютного числа лейкоцитов (Le) и тромбоцитов (Tr) через 24 ч после трансфузии. Статистический анализ – критерий Уилкоксона для связанных выборок.

Результаты. Медиана объема гранулоцитарного концентрата составила 0,467 л (интерквартильный размах 0,437-0,469), соответствовала стандартным протоколам. Медиана периода агранулоцитоза (от даты начала до восстановления уровня нейтрофилов) составила 15 дней (от 6 до 54 дней). Медиана уровня лейкоцитов до трансфузии – 0,23×10^9/л (0,03-0,49), после трансфузии – 0,868×10^9/л (0,12-1,65), p<0,01. Медиана тромбоцитов возросла с 29×10^9/л (9-41) до 50×10^9/л (34-79), p<0,05. В 15 из 19 трансфузий (79%) отмечен прирост лейкоцитов, в 4 случаях (21%) – отсутствие динамики, что ассоциировалось с тяжелым состоянием пациентов, активным инфекционным процессом или иммунизацией.терминальным состоянием и активным сепсисом.

Клинический случай 1. Пациент К., 38 лет, ОМЛ, после аллоТГСК (9/10) с первичным неприживлением. На фоне глубокой нейтропении (Le 0,01×10^9/л, Tr 29×10^9/л) проведено 4 трансфузии. После каждой отмечен подъем лейкоцитов: после 1-й – до 0,12, после 4-й – до 2,04×10^9/л, тромбоциты повысились с 29 до 143×10^9/л. Клинически – купирование фебрильной нейтропении.

Клинический случай 2. Пациент Н., 61 год, лимфома маргинальной зоны IV стадии, после аутоТГСК, осложненной пневмонией и септическим шоком. Трансфузия (0,467 л) не привела к приросту лейкоцитов (0,38→0,37×10^9/л), тромбоциты повысились с 7 до 11×10^9/л. Отмечена временная стабилизация, однако пациент скончался от полиорганной недостаточности.

Осложнений, связанных с трансфузией, не зафиксировано (одна фебрильная реакция купирована снижением скорости инфузии).

Выводы. Трансфузии гранулоцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период агранулоцитоза приводят к достоверному повышению уровня лейкоцитов и тромбоцитов, однако гематологический ответ вариабелен и зависит от исходной тяжести состояния. Метод безопасен и может быть рекомендован как компонент комплексной терапии при рефрактерных инфекциях. Необходимы дальнейшие исследования для выявления предикторов эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гранулоциты, аферез, нейтропения, ТГСК.

P47|

Analysis of CT patterns of pulmonary mucormycosis and timing of response assessment

Polina A. Tikhomirova, Marina O. Popova, Ilya Yu. Nikolaev, Anna A. Spiridonova, Alisa G. Volkova, Tatiyana A. Bykova, Lyudmila S. Zubarovskaya, Olga V. Lukina, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Polina A. Tikhomirova, tihomirova.polina2010@yandex.ru

INTRODUCTION

Mucormycosis is an aggressive opportunistic fungal infection with high mortality that requires early diagnosis and immediate initiation of antifungal therapy, often combined with surgical intervention. Computed tomography (CT) plays a key role in detecting lung involvement and assessing disease dynamics. Identification of characteristic CT patterns and optimal timing for response assessment is important for treatment planning and prognosis.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of CT scans and medical records of 24 patients with pulmonary mucormycosis treated at the R. M. Gorbacheva Research Institute. Proven mucormycosis was diagnosed in 7 patients (29.2%), and probable mucormycosis in 17 patients (70.8%) according to the 2020 EORTC/MSGERC criteria. The median observation period was 65.5 days (range 9-535). A total of 126 CT examinations were performed; based on published data and our own observations, seven CT patterns were distinguished, and treatment response was assessed according to the 2008 EORTC/MSG criteria.

Results. The median number of CT examinations *per* patient was 5 (range 2-11). On baseline CT, the most frequent pattern was the halo sign, observed in 16/24 patients (66.7%). Over the entire observation period, the halo sign was recorded in 20/24 patients (83.3%), the reverse halo sign in 15/24 (62.5%), the air crescent sign in 12/24 (50.0%), CIFS in 11/24 (45.8%), and cavitation in 8/24 (33.3%). The halo sign appeared statistically significantly earlier than late destructive patterns, including the air crescent sign, central necrosis, and cavitation (p=0.000156). In cases with an absolute neutrophil count below 500 cells/μL, the halo sign was observed significantly more often, whereas with an absolute neutrophil count above 500 cells/μL, nodules or consolidation without halo and cavitation were more frequent. To determine the optimal timing for assessment of treatment response, we analyzed data from patients with a complete response, using the day of therapy initiation as day 0. In our cohort, the median time to the first follow-up CT after therapy initiation was approximately 10 days.

Conclusions. Dynamic CT allows identification of phases of morphological transformation of lesions during antifungal therapy. The halo sign appeared statistically significantly earlier than destructive patterns, including the air crescent sign, central necrosis, and cavitation (p=0.0001). The obtained data emphasize that CT interpretation in mucormycosis must take into account the temporal evolution of imaging patterns and the patient's immune status, including neutrophil count, rather than relying on a single static examination. In clinically stable patients, it is reasonable to perform the first follow-up chest CT approximately 10 days after initiation of antifungal therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: mucormycosis, computed tomography.

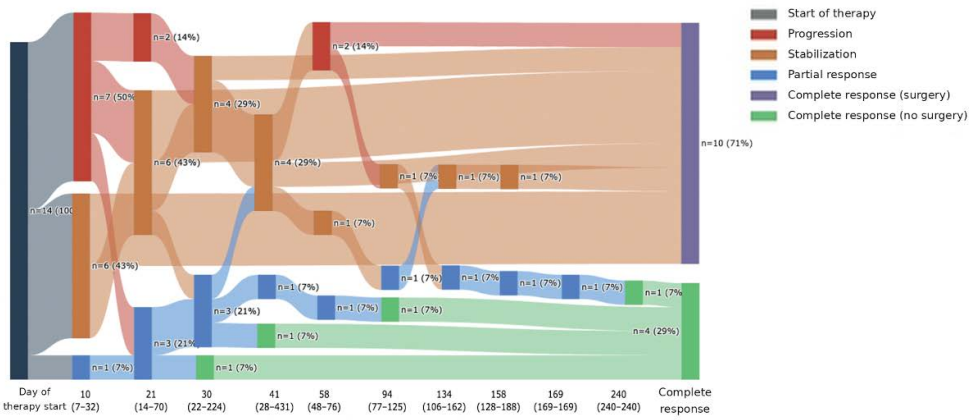


Figure 1: Sankey diagram illustrating the dynamics of treatment responses

Анализ КТ-паттернов мукормикоза легких и сроков оценки ответа на терапию

Полина А. Тихомирова, Марина О. Попова, Илья Ю. Николаев, Анна А. Спиридонова, Алиса Г. Волкова, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, Ольга В. Лукина, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Тихомирова Полина Александровна, tihomirova.polina2010@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Мукормикоз – агрессивная оппортунистическая грибковая инфекция с высокой летальностью, требующая ранней диагностики и немедленного начала антимикотической терапии, нередко в сочетании с хирургическим вмешательством. Компьютерная томография (КТ) играет ключевую роль в выявлении поражения легких и оценке динамики. Определение характерных КТ-паттернов и оптимальных сроков оценки ответа важно для выбора тактики лечения и прогноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ КТ и медицинской документации 24 пациентов с легочным мукормикозом, лечившихся в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Доказанный мукормикоз диагностирован у 7 (29,2%) больных, вероятный – у 17 (70,8%) согласно критериям EORTC/MCG 2020. Медиана периода наблюдения составила 65,5 дней (9-535). Всего выполнено 126 КТ-исследований, на основании данных литературы и собственных наблюдений выделено 7 КТ-паттернов, ответ оценивался по критериям EORTC/MCG 2008.

Результаты. Медиана числа КТ-исследований на одного пациента составила 5 (2-11). На первичной КТ наиболее частым паттерном был симптом «гало» – 16/24 (66,7%). За весь период наблюдения симптом «гало» зарегистрирован у 20/24 пациентов (83,3%), симптом «обратного гало» – у 15/24 (62,5%), симптом «воздушного полумесяца» – у 12/24 (50,0%), CIFS – у 11/24 (45,8%), полость – у 8/24 (33,3%). Симптом «гало» выявлялся статистически значимо раньше поздних деструктивных паттернов, включая симптом полумесяца, центральный некроз и полость (p=0,0001). При АЧН менее 500 клеток/мкл статистически значимо чаще определялся симптом «гало», тогда как при АЧН более 500 клеток/мкл чаще выявлялись очаг или консолидация без «гало» и полость. Для того, чтобы определить оптимальные сроки оценки ответа на терапию были проанализированы данные пациентов с полным ответом, за день 0 соответственно был взят день начала терапии.В нашей когорте медиана срока первой контрольной КТ после начала терапии составила около 10 дней.

Выводы. Динамическая КТ позволяет определять фазу морфологической трансформации очагов на фоне антимикотической терапии. Симптом «гало» выявлялся статистически значимо раньше деструктивных паттернов, включая симптом полумесяца, центральный некроз и полость (p=0,0001). Полученные данные подчеркивают, что интерпретация КТ-картины при мукормикозе должна учитывать временную эволюцию паттернов и состояние иммунной системы пациента, в том числе уровень нейтрофилов, а не ограничиваться фиксированной оценкой отдельного исследования. При клинически стабильном состоянии пациента первую контрольную КТ органов грудной клетки целесообразно проводить через 10 дней после начала противогрибковой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мукормикоз, компьютерная томография.

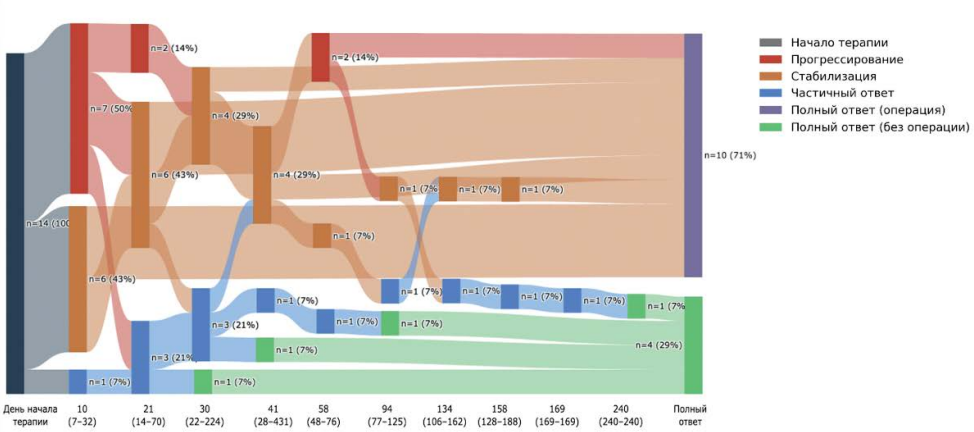


Рисунок 1: Sankey диаграмма, отражающая динамику ответов на терапию

P48|

Impact of infectious complications and poor graft function on survival in patients with acute GVHD after allo-HCT with post-transplant cyclophosphamide-based prophylaxis

Aleksandr A. Siniaev, Marina O. Popova, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg, Russia

Contact: Aleksandr A. Siniaev, drsiniaev@yandex.ru

INTRODUCTION

Infection is the leading cause of non-relapse mortality (NRM) in acute GVHD (aGVHD). Poor graft function (PGF) remains poorly characterised in this population, as most definitions exclude patients with aGVHD. The independent contributions of specific infections and PGF to overall survival (OS) and NRM under post-transplant cyclophosphamide (PTCy)-based prophylaxis have not been defined.

Materials and methods. We retrospectively analysed 144 adults with grade II-IV aGVHD requiring systemic therapy after a first allo-HCT with PTCy-based prophylaxis at a single centre. OS was estimated by Kaplan-Meier from aGVHD onset and NRM by cumulative incidence with relapse as the competing event. Infectious complications and severe PGF were modelled as time-dependent covariates in Cox (OS) and Fine–Gray (NRM) regression; a landmark analysis using the latest documented onset of each infection category addressed immortal-time bias.

Results. One-year OS was 68.0% (95% CI 60.1-75.6) and 1-year NRM 26.0% (95% CI 19.2-33.5). Fifty-four of 144 patients (37.5%) died; infection was the leading cause (32/54, 59.3%), accounting for 84.2% of non-relapse deaths with a documented cause. Sepsis with multi-organ failure was the terminal event in 26/32 (81.3%) infection-related deaths and arose on a background of PGF in 18/32 (56%). PGF occurred in 38/144 patients (26.4%), was tri-lineage in 68.4%, with hypocellular marrow in 86.8% and contributing factors in 94.7% (ruxolitinib 52.6%, ganciclovir 50.0%). On landmark analysis, 1-year OS was reduced

by bacterial infection (67.3% vs 91.4%; p<0.001) and gram-negative bloodstream infection (GN-BSI; 40.3% vs 83.5%; p=0.002), whereas CMV, HHV-6 and invasive fungal disease showed no effect. In multivariable models, GN-BSI (HR 19.89, p<0.001; sHR 24.71, p<0.001), first bacterial infection (HR 2.71, p=0.042; sHR 4.26, p=0.023) and severe PGF (HR 3.63, p<0.001; sHR 3.65, p=0.003) were independently associated with OS and NRM.

Conclusions. In aGVHD after PTCy-based prophylaxis, bacterial infection – particularly GN-BSI – and severe PGF are independent determinants of mortality, acting largely through a shared pathway of sepsis on a background of prolonged pancytopenia.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute GVHD, infections, PGF.

Влияние инфекционных осложнений и гипофункции трансплантата на выживаемость пациентов с острой РТПХ после алло-ТГСК с профилактикой на основе посттрансплантационного циклофосфамида

Александр А. Синяев, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Синяев Александр Альбертович, drsiniaev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции – ведущая причина летальности, не связанной с рецидивом (ЛНСР), у пациентов с острой РТПХ (оРТПХ). Гипофункция трансплантата (ГТ) остается малоизученной в этой популяции: большинство определений исключают пациентов с оРТПХ. Независимый вклад отдельных инфекций и ГТ в общую выживаемость (ОВ) и ЛНСР при профилактике на основе посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) не охарактеризован.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включено 144 взрослых пациента с оРТПХ II-IV степени, потребовавшей системной терапии, после первой алло-ТГСК с ПТЦф-профилактикой. ОВ оценивали методом Каплана-Мейера от начала оРТПХ, ЛНСР – методом кумулятивной инцидентности с рецидивом как конкурирующим событием. Инфекционные осложнения и тяжелую ГТ анализировали как зависящие от времени ковариаты в моделях Кокса (ОВ) и Файна-Грея (ЛНСР); для контроля систематической ошибки бессмертного времени выполнен ландмарк-анализ по наиболее позднему дебюту каждой категории инфекции.

Результаты. Годичная ОВ составила 68,0% (95% ДИ 60,1-75,6), ЛНСР – 26,0% (95% ДИ 19,2-33,5). Умерли 54/144 (37,5%); ведущей причиной смерти была инфекция – 32/54 (59,3%), что составило 84,2% смертей, не связанных с рецидивом, с документированной причиной. Терминальным событием у 26/32 (81,3%) был сепсис с полиорганной недостаточностью; у 18/32 (56%) он развился на фоне ГТ. ГТ выявлена у 38/144 (26,4%), трехлинейная – у 68,4%, гипоклеточный костный мозг – у 86,8%, сопутствующие факторы – у 94,7% (руксолитиниб 52,6%, ганцикловир 50,0%). В ландмарк-анализе годичная ОВ снижалась при бактериальной инфекции (67,3% против 91,4%; p<0,001) и грамотрицательной инфекции кровотока (ГО-ИК; 40,3% против 83,5%; p=0,002); ЦМВ, ВГЧ-6 и ИГЗ влияния не оказали. В многофакторных моделях независимо ассоциированы с ОВ и ЛНСР: ГО-ИК (ОР 19,89, p<0,001; cОР 24,71, p<0,001), первый эпизод бактериальной инфекции (ОР 2,71, p=0,042; cОР 4,26, p=0,023) и тяжелая ГТ (ОР 3,63, p<0,001; cОР 3,65, p=0,003).

Выводы. При оРТПХ после ПТЦф-профилактики бактериальные инфекции – прежде всего ГО-ИК – и тяжелая ГТ независимо определяют летальность, действуя преимущественно через общий механизм сепсиса на фоне длительной панцитопении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острая РТПХ, инфекции, гипофункция.

P49|

Microbiological monitoring in hematology patients: a retrospective observational single-center study

Angelina V. Talko, Pavel V. Dunts, Vitaliy S. Dubov

Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Contact: Angelina V. Talko, Talkang92@mail.ru

INTRODUCTION

Hematological patients receiving specific therapy are at high risk of developing infectious complications caused by polyresistant microorganisms. The main risk factor for the development of severe bacterial infections is neutropenia caused by the myelosuppressive effect of chemotherapy drugs. Translocation of intestinal microflora through the mucosal barrier damaged by cytostatics is the main mechanism of development of bacteremia during neutropenia. Regular microbiological screening is the basis of infection control in hematology departments. The aim of the study was to analyze data from microbiological monitoring of patients in the hematology department and compare it with hospital-wide indicators.

Materials and methods. A retrospective observational study of 2,652 first isolates from 604 patients was conducted on the basis of the hematology department of the Regional Clinical Hospital No. 2 in Vladivostok (from 2023-2025). Screening samples (rectum, pharynx) accounted for 79.0%, clinical samples (urine, sputum, bronchoalveolar lavage, wounds) – 21.0%. The species identification was performed by phenotyping using manual strips and an automatic BD Phoenix M50 analyzer (Becton Dickinson, USA). Sensitivity to antimicrobials was determined by the disco diffusion method and the method of minimal inhibitory concentration on the same analyzer. The interpretation was carried out according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and clinical recommendations. Resistance is calculated with 95% CI (Wilson's method), trends are based on the Cochran-Armitage test.

Results. During the period 2023-2025, 2,652 first isolates from 604 patients were identified in the Department of Hematology. The number of isolated strains increased 3.5 times: from 391 (2023) to 1350 (2025). The leading pathogens were *Escherichia coli (E. coli)* (21.9%), *Enterococcus faecalis (E. Faecalis)* (12.1%), *Klebsiella pneumoniae (K. Pneumoniae)* (8.5%), *Streptococcus mitis (S. Mitis)* (8.1 %), *Enterococcus faecium (E. faecium)* (7.6%). *E. coli* had statistically significantly lower resistance to meropenem than in other departments: 6.9% *versus* 12.1% (odds ratio (OR) = 0.54, p = 0.002). This is due to the predominance of community-acquired strains. At the same time, the incidence of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in *E. faecium* reached 61.7% compared to other departments (OR = 3.00), $p < 0.001$), and over the year (from 2023 to 2024), the indicator increased from 13.3% to 68.9%. Rectal smear screening revealed VRE carriage in 63.7% of patients who had *E. faecium* isolated and carbapenem-resistant *K. Pneumoniae* was detected in 38.0% of the examined patients. *Staphylococcus epidermidis (S. Epidermidis)* showed significantly higher resistance to meropenem and cephalosporins (about 55.6% and 56.0%, respectively) compared with other hospital departments (28.1% and 27.3%). At the same time, linezolid's activity against VRE was preserved, and resistance to it was recorded only in 3.6% of cases.

Conclusions. The Department of Hematology is a place of distribution of vancomycin-resistant enterococci. Regular microbiological monitoring of rectal smears will reveal the carriage of not only vancomycin-resistant enterococci, but also carbapenem-resistant enterobacteria. The data obtained can be used in the development of empirical antibacterial therapy schemes in patients with febrile neutropenia.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: antibiotic resistance, febrile neutropenia.

Микробиологический мониторинг у пациентов гематологического профиля: ретроспективное наблюдательное одноцентовое исследование

Ангелина В. Талько, Павел В. Дунц, Виталий С. Дубов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Приморского края, Владивосток, Россия

Контактная информация: Талько Ангелина Владимировна, Talkang92@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты гематологического профиля, получающие специфическую терапию, являются группой высокого риска по развития инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Основным фактором риска развития тяжелых бактериальных инфекций является нейтропения, вызванная миелосупрессивным действием химиопрепаратов. Транслокация кишечной микрофлоры через поврежденный цитостатиками слизистый барьер является основным механизмом развития бактериемий в период нейтропении. Регулярный микробиологический скрининг – основа инфекционного контроля в отделениях гематологии. Цель исследования – проанализировать данные микробиологического мониторинга пациентов отделения гематологии и сравнение с общебольничными показателями.

Материалы и методы. На базе гематологического отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока проведено ретроспективное обсервационное исследование 2652 первых изолятов от 604 пациентов (в период с 2023-2025 гг.). Скрининговые образцы (прямая кишка, зев) составили 79,0%, клинические (моча, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, раны) – 21,0%. Видовая идентификация выполнена методом фенотипирования с использованием ручных стрипов и автоматического анализатора BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Чувствительность к антимикробным препаратам определялась диско-диффузионным методом и методом минимальной ингибирующей концентрации на том же анализаторе. Интерпретация проводилась по критериям European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing и клиническим рекомендациям. Резистентность рассчитана с 95% ДИ (метод Уилсона), тренды – тест Кохрана-Армитажа.

Результаты. За период 2023-2025 гг. в отделении гематологии идентифицировано 2652 первых изолята от 604 пациентов. Количество выделенных штаммов увеличилось в 3,5 раза: с 391 (2023 г.) до 1350 (2025 г.). Ведущими возбудителями являлись *Escherichia coli (E. coli)* (21,9%), *Enterococcus faecalis (E. Faecalis)* (12,1%), *Klebsiella pneumoniae (K. Pneumoniae)* (8,5%), *Streptococcus mitis (S. Mitis)* (8,1%), *Enterococcus faecium (E. faecium)* (7,6%).

E. coli статистически значимо имела более низкую устойчивость к меропенему, чем в других отделениях: 6,9% против 12,1% (отношение шансов (ОШ) = 0,54, p = 0,002). Это обусловлено преобладанием внебольничных штаммов. При этом, частота резистентности к ванкомицину (Vancomycin-Resistant Enterococci, VRE) у *E. faecium* достигла 61,7% по сравнению с другими отделениями (ОШ = 3,00), p < 0,001), а за год (с 2023 по 2024 гг.) показатель вырос с 13,3% до 68,9%. Скрининг ректальных мазков выявил носительство VRE у 63,7% пациентов, у которых выделяли *E. faecium*, а карбапенем резистентная *K. pneumoniae* обнаружена у 38,0% обследованных. У *Staphylococcus epidermidis (S. Epidermidis)* получена достоверно более высокая резистентность к меропенему и цефалоспоринам (около 55,6% и 56,0% соответственно) по сравнению с другими отделениями стационара (28,1% и 27,3%). При этом у линезолида активность против VRE была сохранена, устойчивости к нему зафиксирована только в 3,6% случаев.

Выводы. Отделение гематологии является местом распространения ванкомицин-резистентных энтерококков. Проведение регулярного микробиологического мониторинга ректальных мазков позволит выявить носительство не только ванкомицин-резистентных энтерококков, но и карбапнем-резестентных энтеробактерий. Полученные данные можно использовать при разработке схем эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, фебрильная нейтропения.

P50|
The problem of “rare” bacteria in immunocompromised patients

Pavel V. Naumov, Oleg V. Goloshchapov, Igor A. Korolev, Ruslana V. Klementieva, Alexander A. Shcherbakov

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Pavel V. Naumov, naumov1982pavel@mail.ru

INTRODUCTION

Infectious complications remain a leading cause of mortality among patients with hematologic malignancies and those undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Beyond the well-characterized nosocomial pathogens (ESKAPE), “rare” bacterial agents gain clinical significance during periods of immunosuppression. Diagnosing these microorganisms is challenging, and their intrinsic antibiotic resistance renders standard empirical regimens ineffective, necessitating personalized approaches.

Materials and methods. A retrospective study included 1,476 patients from the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, with 3,355 episodes of rare bacterial detection recorded between 2014 and 2024. A subgroup of 170 patients was identified in whom the causative agent was confirmed in sterile sites (blood, cerebrospinal fluid, aspirate, or biopsy specimen). Bacteriological analysis relied on culture-based methods until 2020, whereas MALDI-TOF mass spectrometry has been used from 2020 to the present. The study analyzed species composition, timing of detection, and 180-day survival.

Results. Sixty-six microbial species were identified. Gram-positive bacteria predominated (54.7%). The most frequently isolated agents were *Bacillus cereus* (n=21), *Klebsiella oxytoca* (n=13), and *Chryseobacterium indologenes* (n=8). Blood was the primary sterile site (119 patients, 70%). HSCT was performed in 136 patients (80%), and 34 individuals received chemotherapy. The median time to pathogen isolation from the date of admission was 22 days (range: 14-48 days) in both the adult and pediatric cohorts.

The implementation of MALDI-TOF in 2020 led to a significant increase in the detection of rare bacteria: the isolation rate relative to the number of HSCT procedures rose from 0.67-5% (2014-2020) to 9% in 2024.

The overall mortality rate reached 45.2% (77 patients), with 47 deaths (27.6% of the total cohort) occurring in the hospital. Among the deceased, 37 patients had undergone HSCT. The highest mortality rates were observed in the allogeneic unrelated (29.7%) and haploidentical (27.6%) transplantation groups.

An analysis of in-hospital mortality (with the date of pathogen detection as the reference point) yielded the following rates: 30-day – 48.9% (n=21), 60-day – 68% (n=32), 90-day – 72.3% (n=34), and 180-day – 91.4% (n=43). The ratio of adults to children among the fatal cases was 32:15. The worst prognosis regarding early mortality (41% of patients dying within 30 days of pathogen detection) was observed in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia (AML/ALL).

Conclusions. Infections caused by “rare” bacteria are associated with an extremely high risk of a fatal outcome, particularly in allogeneic HSCT recipients and patients with AML or ALL. The increased detection rate following the implementation of MALDI-TOF indicates that these pathogens were previously underdiagnosed. The pronounced intrinsic resistance of the isolated strains necessitates the development of aggressive protocols for prophylaxis and initial antibacterial therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: rare bacteria, immunocompromised patients.

Проблема «редких» бактерий у иммунокомпрометированных пациентов

Павел В. Наумов, Олег В. Голощапов, Игорь А. Королев, Руслана В. Клементьева, Александр А. Щербаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Наумов Павел Валерьевич, naumov1982pavel@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной летальности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Помимо хорошо изученных нозокомиальных патогенов (ESKAPE), в период иммуносупрессии возрастает клиническая значимость «редких» бактериальных

агентов. Диагностика этих микроорганизмов сложна, а их природная резистентность к антибиотикам делает стандартные эмпирические схемы неэффективными, диктуя необходимость персонализированных подходов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 1476 пациентов «НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой» с 3355 эпизодами обнаружения редких бактерий за период 2014-2024 гг. Сформирована группа из 170 пациентов с верификацией возбудителя в стерильных локусах (кровь, ликвор, пунктат, биоптат). До 2020 года при бактериологическом исследовании использовался культуральный метод, с 2020 по настоящее время используется масс-спектрометрия MALDI-TOF. Проведен анализ видовой структуры, сроков выявления и 180-дневной выживаемости.

Результаты. Идентифицировано 66 видов микроорганизмов. В структуре преобладали грамположительные бактерии (54,7%). Наиболее частыми агентами явились *Bacillus cereus* (n=21), *Klebsiella oxytoca* (n=13) и *Chryseobacterium indologenes* (n=8). Основным стерильным локусом была кровь (119 пациентов, 70%). ТГСК проведена 136 пациентам (80%), химиотерапию получали 34 человека. Медиана времени выделения возбудителя с момента госпитализации составила 22-й день (14-48 д.) как во взрослой, так и в детской когорте.

Внедрение MALDI-TOF в 2020 году привело к значимому росту детекции редких бактерий: частота выделения относительно числа ТГСК увеличилась с 0,67-5% (2014-2020) до 9% в 2024 году.

Общая летальность достигла 45,2% (77 пациентов), из которых 47 (27,6% от всей выборки) умерли в стационаре. Среди умерших 37 пациентам была выполнена ТГСК. Наиболее высокие показатели летальности зафиксированы в группах аллогенной неродственной (29,7%) и гаплоидентичной (27,6%) трансплантации.

При анализе госпитальной летальности (точкой отсчета принята дата выявления патогена): 30-дневная – 48,9% (n=21), 60-дневная – 68% (n=32), 90-дневная – 72,3% (n=34), 180-дневная – 91,4% (n=43). Соотношение взрослые/дети среди летальных исходов – 32/15. Наихудший прогноз ранней летальности (41% пациентов умирают в течение 30 дней от даты выявления патогена) отмечен у пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами (ОМЛ/ОЛЛ).

Выводы. Инфекции, вызванные «редкими» бактериями, характеризуются крайне высоким риском фатального исхода, особенно у реципиентов аллогенной ТГСК и больных ОМЛ/ОЛЛ. Рост выявляемости после внедрения MALDI-TOF указывает на прежнюю гиподиагностику этих патогенов. Выраженная природная резистентность выделенных штаммов требует разработки агрессивных протоколов профилактики и стартовой антибактериальной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: редкие бактерии, иммунокомпрометированные пациенты.

P51|
CMV reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: current prevention and treatment strategies

Svetlana I. Lapaeva, Yulia V. Dinikina

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Contact: Svetlana I. Lapaeva, cveta.lapaeva@gmail.com

INTRODUCTION

Cytomegalovirus (CMV) infection is a fatal complication of allogeneic stem cell transplantation (alloHSCT), with variable clinical symptoms. Uncontrolled viral replication can lead to CMV disease, which can lead to various organ damage, including pneumonia, gastrointestinal complications, and bone marrow failure. Timely diagnosis and effective antiviral therapy are prognostically significant.

Materials and methods. The analysis included allogeneic HSCT recipients (n=85) treated between June 2018 and May 2026. CMV detection in biological samples was performed using polymerase chain reaction (PCR); a CMV DNA level of 500-1,000 copies/μL – or any detectable amount in other biological samples in the presence of a corresponding clinical picture – was considered clinically significant.

Results. The median patient age was 10 years (10 months–18 years), with boys predominating (53%). Indications for allo-HSCT in the study cohort were acute lymphoblastic leukemia (68%), acute myeloid leukemia (AML, 19%), and myelodysplasia and aplasia of the hematopoiesis (13%). Donor serological status was positive for CMV in 92% and negative in 8%. When using a seronegative donor, antiviral prophylaxis with ganciclovir was administered during conditioning, followed by a switch to foscarnet after HSCT. In the post-transplant period with a median of 18 days (5-30), DNAemia was diagnosed in 70% of patients. CMV-associated complications included grade 3-4 cytopenia (7%), grade 2-3 colitis (2%), and grade 2 hemorrhagic cystitis (1%).

Ganciclovir (80%), achieving a response rate of 60%, and maribavir (5%) and foscavir (15%) were used as first-line therapy with 100% efficacy. The most common adverse events with ganciclovir were bone marrow failure (50%), and with foscavir, nausea and vomiting (44%). No adverse events were recorded with maribavir. In cases of CMV inability to control or associated toxicity, cidofovir (37%) or foscavir (63%) were used as second-line therapy, achieving CMV elimination. The median duration of therapy was 14 days (7-21 days).

An 11-year-old female patient with refractory AML, FLT3+, underwent two allo-HSCTs complicated by grade III cGVHD involving the skin, gastrointestinal tract, and bone marrow. Recurrent CMV reactivation occurred in the early and late post-transplant periods. Viremia was controlled with sequential administration of ganciclovir, cidofovir, and foscarnet. Despite clinical improvement in cGVHD with combination immunosuppressive therapy (IST), colonoscopy revealed progressive mucosal lesions with multiple erosions/ulcers and contact bleeding. The diagnosis was verified by isolation of CMV DNA in a colon biopsy (with no DNA in the blood), which determined the indication for subsequent therapy with maribavir to achieve a complete response. Given the ongoing IST and the high risk of further CMV reactivation, maintenance therapy with letermovir was continued. The observation period is over 6 months.

Conclusions. Our center's experience demonstrates a high rate of CMV reactivation in alloHSCT recipients. Cases of organ damage are always accompanied by clinically significant symptoms, requiring prompt diagnosis verification and initiation of effective antiviral therapy. The use of new-generation antiviral drugs (maribavir, letermovir), despite very limited experience, demonstrates high efficacy with minimal associated toxicity.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cytomegalovirus infection, antiviral therapy.

Реактивация ЦМВ у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: актуальные вопросы профилактики и терапии

Светлана И. Лапаева, Юлия В. Диникина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Лапаева Светлана Игоревна, cveta.lapaeva@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из фатальных осложнений аллогенной трансплантации стволовых клеток (аллоТГСК) с вариабельной клинической симптоматикой. Неконтролируемая репликация вируса может приводить к ЦМВ болезни с развитием различных органных поражений, в том числе пневмонии, гастроинтестинальных осложнений, костномозговой недостаточности. Прогностически значимым является своевременная диагностика и эффективная противовирусная терапия.

Материалы и методы. В анализ включены реципиенты алло-ТГСК (n=85) за период с июня 2018 г. по май 2026 г. Диагностика ЦМВ в биологическом материале осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), клинически значимым являлся уровень ДНК ЦМВ 500-1000 копий/мкл или любое количество в другом биологическом материале при соответствующей клинической картине.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 10 лет (10 мес. – 18 лет), преобладали мальчики (53%). Показаниями к алло-ТГСК в исследуемой когорте были острый лимфобластный лейкоз (68%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, 19%), миелодисплазии и аплазии кроветворения (13%). Серологический ЦМВ статус доноров был позитивным в 92%, негативным – в 8%. При использовании серонегативного донора проводилась противовирусная профилактика ганцикловиром во время кондиционирования с последующим переходом на фоскарнет после ТГСК. В посттрансплантационном периоде с медианой 18 дней (5-30) у 70% пациентов диагностирована ДНК-емия. ЦМВ-ассоциированными осложнениями были цитопения 3-4 степени (7%), колит 2-3 степени (2%), геморрагический цистит 2 степени (1%). В качестве первой линии терапии использовались ганцикловир (80%) с достижением ответа в 60% случаев, марибавир (5%) и фоскавир (15%) со 100% эффективностью. Наиболее частыми нежелательными событиями на фоне применения ганцикловира была костномозговая недостаточность (50%), фоскавира – тошнота, рвота (44%), при приеме марибавира побочных эффектов не было зафиксировано. При отсутствии контроля над ЦМВ или в случаях ассоциированной токсичности, во 2-й линии использовались цидофовир (37%) или фоскавир (63%) с достижением элиминации ЦМВ. Медиана продолжительности терапии составила 14 дней (7-21 день).

Пациентка 11 лет с рефрактерным ОМЛ, FLT3+, после 2х алло-ТГСК, осложненных течением хРТПХ III степени с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, костного мозга. В раннем и позднем посттрансплантационном периодах

имела место рецидивирующая реактивация ЦМВ. Контроль над вирусемией достигался на фоне последовательного применения ганцикловира, цидофовира, фоскарнета. Несмотря на клиническое улучшение хРТПХ на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), по данным колоноскопии отмечалось прогрессирующее поражение слизистой с множественными эрозиями/язвами, контактной кровоточивостью. Диагноз был верифицирован на основании выделения ДНК ЦМВ в биоптате кишки (при отсутствии в крови), что определило показания к последующей терапии марибавиром с достижением полного ответа. С учетом продолжающейся ИСТ, высоких рисков очередной реактивации ЦМВ, была продолжена поддерживающая терапия летермовиром. Период наблюдения составляет более 6 месяцев.

Выводы. Опыт нашего центра демонстрирует высокую частоту реактивации ЦМВ у реципиентов алло-ТГСК. Случаи органного поражения всегда сопровождаются клинически значимой симптоматикой, что требует своевременной верификации диагноза и старта эффективной противовирусной терапии. Применение противовирусных препаратов нового поколения (марибавир, летермовир), несмотря на очень ограниченный опыт, демонстрируют высокую эффективность с минимальной ассоциированной токсичностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, противовирусная терапия.

P52|

Spectrum and structure of infectious complications in patients with plasma cell dyscrasias after first autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis

Mikhail A. Kotkin, Alexander A. Siniaev, Julia A. Rogacheva, Marina O. Popova, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Mikhail A. Kotkin, Strong.kotkin@mail.ru

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is the standard consolidation therapy for multiple myeloma and several other plasma cell dyscrasias. The period of post-transplant neutropenia is associated with a high risk of infectious complications; however, current data on the incidence, spectrum, and pattern of infections specifically in this patient population remain scarce. The aim of the study was to assess the incidence and pattern of infectious complications in patients with plasma cell dyscrasias after first autologous HSCT.

Materials and methods. This retrospective study included 139 patients with plasma cell dyscrasias who underwent first auto logous HSCT between January 2024 and December 2025; patients who received a second (tandem) auto-HSCT were excluded. Patient characteristics are presented in Table 1. The endpoints were the incidence of febrile neutropenia (FN), infectious complications, sepsis, ICU transfer, and 30-day post-transplant survival.

Results. Febrile neutropenia occurred in 129 of 139 patients (92.8%), with a median onset at day +8 (range 0–15). Infectious complications were documented in 50/139 patients (36.0%). More than one infectious episode was diagnosed in 7/50 patients (2 episodes in 5/7, 3 episodes in 2/7), for a total of 59 infectious episodes. Bloodstream infections (BSI) were the most common complications – 31 cases (22.3% of patients). Among BSI pathogens, gram-negative bacteria predominated – 23 (74.2%) compared with gram-positive – 8 (25.8%). The most common pathogens were *Escherichia coli* (12; 38.7%), S*taphylococcus epidermidis* (6; 19.4%), and *Klebsiella pneumoniae* (3; 9.7%).

Among other infections, pneumonia was most frequent – 11.9% (7/59): bacterial pneumonia – 28.6% (2/7), invasive pulmonary aspergillosis – 14.3% (1/7), viral pneumonia – 14.3% (1/7), mixed fungal-viral pneumonia – 14.3% (1/7), and pathogen not identified – 28.6% (2/7). Sinusitis and soft tissue infections were equally frequent – 8.5% each (5/59 each). Pathogens were identified in only isolated cases: influenza A virus in one case of sinusitis and *Staphylococcus epidermidis* in one soft tissue infection (20.0% each, 1/5); in the remaining episodes, the etiology remained unknown (80.0%, 4/5). Infective endocarditis, associated with *S. epidermidis*, occurred in 1.7% (1/59). Colitis associated with *Clostridioides difficile* occurred in 1.7% (1/59). Among other infections, upper respiratory viral infections predominated – 10.2% (6/59); HHV-6 reactivation and CMV were less frequent (3.4% and 1.7%, respectively).

Sepsis with multiple organ dysfunction developed in 3 patients (2.2%), and ICU transfer was required in 3 patients (2.2%; median ICU stay – 4 days, range 4-42). The overall mortality rate was 0.7% (1/139); the cause of death was bloodstream infection associated with *Serratia marcescens*. Overall 30-day survival was 100%.

Conclusions. In patients with plasma cell dyscrasias after first auto-HSCT, infectious complications occurred in more than one third of patients (36.0%), with bloodstream infection being the most common form, predominantly caused by gram-negative organisms. Severe complications (sepsis with multiple organ dysfunction, ICU transfer, death) were rare.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: plasma-cell dyscrasias, infectious complications.

Table 1: Patient characteristics

Parameter	Value (n=139)
Age, median (range)	59 (27-72)
Sex	
Male	73 (52.5%)
Female	66 (47.5%)
Diagnosis	
Multiple myeloma	108 (77.7%)
AL amyloidosis	12 (8.6%)
POEMS syndrome	9 (6.5%)
Monoclonal gammopathy of renal significance	6 (4.3%)
Combined variant	4 (2.9%)
Conditioning regimen	
Mel200	89 (64.0%)
Mel140	41 (29.5%)
Other melphalan doses (Mel70–180)	9 (6.5%)
Median follow-up (days)	127 (14-764)

Спектр и структура инфекционных осложнений у пациентов с плазмоклеточными дискразиями после первой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: ретроспективный анализ

Михаил А. Коткин, Александр А. Синяев, Юлия А. Рогачева, Марина О. Попова, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Коткин Михаил Александрович, Strong.kotkin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом консолидирующей терапии множественной миеломы и ряда других плазмоклеточных дискразий. Период посттрансплантационной нейтропении сопряжён с высоким риском развития инфекционных осложнений, однако актуальные данные о частоте, спектре и структуре инфекций именно в этой популяции пациентов ограничены. Цель исследование – оценить частоту, структуру развития инфекционных осложнений у пациентов с плазмоклеточными дискразиями после первой ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 139 пациентов с плазмоклеточными дискразиями, которым выполнена первая аутологичная ТГСК в период с января 2024 г. по декабрь 2025 г.; пациенты, получившие 2-ю (тандемную) ауто-ТГСК, были исключены из анализа. Характеристики пациентов представлены в таблице №1. Конечные точки: частота развития фебрильной нейтропении (ФН), инфекционных осложнений, сепсиса, перевода в ОРИТ и 30-дневная посттрансплантационная выживаемость.

Результаты. ФН развилась у 129/139 пациентов (92,8%), медиана дебюта – Д+8 (0–15). Инфекционные осложнения подтверждены у 50/139 пациентов (36,0%). У 7/50 пациентов диагностировано более одного эпизода инфекции (2 эпизода – 5/7; 3 эпизода – 2/7), общее число инфекционных эпизодов составило 59. В структуре преобладали

инфекции кровотока (ИК) – 31 случай (у 22,3% пациентов); в спектре возбудителей ИК преобладали грамотрицательные бактерии – 23 (74,2%), грамположительные – 8 (25,8%). Наиболее частые возбудители – *Escherichia coli* (12; 38,7%), *Staphylococcus epidermidis* (6; 19,4%), *Klebsiella pneumoniae* (3; 9,7%).

Среди других инфекций наиболее часто встречалась пневмония – 11,9 (7/59): бактериальная – 28,6% (2/7), инвазивный аспергиллез легких – 14,3% (1/7), вирусная – 14,3% (1/7), смешанная грибково-вирусная – 14,3% (1/7), возбудитель не верифицирован – 28,6% (2/7). Синусит и инфекция мягких тканей встречались с равной частотой – по 8,5% (5/59); возбудитель верифицирован лишь в единичных случаях: вирус гриппа А при синусите и *Staphylococcus epidermidis* при инфекции мягких тканей (по 20,0% , 1/5), в остальных эпизодах этиология не установлена 80,0% (4/5). Инфекционный эндокардит, ассоциированный с *S. Epidermidis* 1,7% (1/59). Колит, ассоциированный с *Clostridioides difficile*, 1,7% (1/59). Среди прочих инфекций преобладала группа ОРВИ – 10,2% (6/59), реже отмечены реактивация HHV-6 – 3,4% (2/59) и CMV – 1,7% (1/59).

Сепсис с полиорганной недостаточностью развился у 3 пациентов (2,2%), перевод в ОРИТ потребовался 3 пациентам (2,2%; медиана длительности пребывания в ОРИТ – 4 дня, 4-42). Общая летальность за период наблюдения составила 1/139 (0,7%), причина летального исхода – инфекция кровотока, ассоциированная с *Serratia marcescens*. Общая 30-дневная выживаемость составила 100%.

Выводы. У пациентов с плазмоклеточными дискразиями после первой ауто-ТГСК инфекционные осложнения развились более чем у трети пациентов (36,0%), при этом ведущей формой являлась инфекция кровотока с преобладанием грамотрицательной флоры. Тяжелые осложнения (сепсис с полиорганной недостаточностью, перевод в ОРИТ, летальный исход) наблюдались редко.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: плазмоклеточные дискразии, инфекционные осложнения.

Таблица 1: Характеристика пациентов

Показатель	Значение (n=139)
Возраст, медиана (диапазон)	59 (27-72)
Пол	
Мужской	73 (52.5%)
Женский	66 (47.5%)
Диагноз	
Множественная миелома	108 (77.7%)
AL-амилоидоз	12 (8.6%)
POEMS-синдром	9 (6.5%)
Моноклональная гаммапатия почечного значения	6 (4.3%)
Сочетанные варианты	4 (2.9%)
Режим кондиционирования	
Mel200	89 (64.0%)
Mel140	41 (29.5%)
Другие дозы мелфалана (Mel70–180)	9 (6.5%)
Медиана наблюдения, дни	127 (14-764)

P53|

Epidemiology of viral infections and features of EBV DNA detection in patients after allo-HSCT

Marina B. Pogorova, Yuliya A. Rogacheva, Aleksandr A. Siniaev, Marina O. Popova, Yulia Yu. Vlasova, Sergey N. Bondarenko

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Marina B. Pogorova, pogorovam@yandex.ru

INTRODUCTION

Viral reactivations remain a significant challenge after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). EBV infection is of particular concern, as there are no universally accepted criteria for clinically significant EBV reactivation, standardized viral load thresholds, or clearly defined indications for initiating pre-emptive therapy. Data on the epidemiology of EBV infection and the patterns of EBV DNA detection in patients after allo-HSCT remain limited.

Materials and methods. The study included 120 patients aged over 18 years who underwent their first allo-HSCT in 2023 at the R.M. Gorbacheva Research Institute. Six patients in whom the first documented viral event occurred before the date of allo-HSCT were excluded from the analysis. A total of 114 patients were included in the final analysis. The median age at transplantation was 40 years (18-72), and 45.6% (n=52) were male. Patient characteristics are presented in Table 1. DNA viruses were detected using polymerase chain reaction (PCR). Viral reactivation was recorded when more than 500 copies of viral DNA were detected in the biological specimen tested.

Table 1: Patient and allo-HSCT characteristics

Characteristics	Study cohort
	%, n=114
Median age, years	40 (18-72)
Male	45.6% (52)
Primary diagnosis	
AML	53.5% (61)
ALL	17.5% (20)
MPN	8.8% (10)
HL and NHL	6.1% (7)
AA	6.1% (7)
MDS	7.9% (9)
Transplant type	
MRD	21.1% (24)
MUD	28.1% (32)
MMUD	21.9% (25)
Haplo	28.9% (33)
Conditioning intensity	
MAC	41.2% (7)

Results. The incidence of viral reactivation after allo-HSCT was 65.8% (n=75). The median time to the first viral event was 29 days (16-727) after transplantation. A single virus was detected in 36.8% (n=42) of patients, while two or more different viruses were detected in 28.9% (n=33).The most frequently detected viruses were CMV in 36.0% (n=41), HHV-6 in 26.3% (n=30), Parvovirus B19 in 23.7% (n=27), EBV in 8.8% (n=10), and HSV-1/2 in 5.3% (n=6). The median time to the first reactivation was 48 days (21-161) for CMV, 23 days (17-947) for HHV-6, 61 days (16–374) for Parvovirus B19. Before allo-HSCT, EBV IgG antibodies were detected in 87.5% (n=84) of tested recipients and 87.0% (n=80) of donors; EBV IgM antibodies were detected in 2.1% (n=2) and 1.1% (n=1), respectively. According to pre-transplant PCR testing, EBV DNA was detected in one donor. After allo-HSCT, EBV DNA was detected in blood and/or bone marrow (BM) in 8.8% (n=10) of patients. EBV DNA was detected in blood in 3.5% (n=4) and in BM in 7.0% (n=8); in two patients, EBV DNA was detected in both biological specimens. In addition, EBV DNA was detected in gastrointestinal mucosal biopsy specimens in 6.1% (n=7) of patients and in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in 8.8%(n=10). When all biological specimens were considered, EBV DNA was detected in 20.2% (n=23) of patients. In 13 patients, EBV was detected only in gastrointestinal mucosal biopsy specimens and/or BAL fluid, without EBV DNA detection in blood or BM. Among patients with EBV DNA detection in blood and/or BM, 70%(n=7) had at least one additional virus detected during the follow-up period. CMV was most frequently detected, in 60%(n=6) of patients; Parvovirus B19 was detected in 30%(n=3), and HHV-6 in 10% (n=1). No cases of post-transplant lymphoproliferative disorder were documented.

Conclusions. Viral reactivations after allo-HSCT were documented in 65.8% of patients, with two or more different viruses detected in 28.9%. EBV reactivation was less frequent than other herpesvirus infections. In most patients with EBV, other viruses were detected either simultaneously or sequentially.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, viral infections, EBV.

Эпидемиология вирусных инфекций и особенности EBV-ДНК-детекции у пациентов после алло-ТГСК

Марина Б. Погорова, Юлия А. Рогачева, Александр А. Синяев, Марина О. Попова, Юлия Ю. Власова, Сергей Н. Бондаренко

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Погорова Марина Башировна, pogorovam@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные реактивации остаются значимой проблемой после алло-ТГСК. Особое место занимает EBV-инфекция, для которой отсутствуют унифицированные критерии клинически значимой реактивации, единые пороговые значения вирусной нагрузки и однозначные подходы к началу превентивной терапии. Данные об эпидемиологии и особенностях EBV-ДНК-детекции у пациентов после алло-ТГСК остаются ограниченными

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациента старше 18 лет, получившие первую алло-ТГСК в 2023 году в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Из анализа исключены 6 пациентов, у которых первое зарегистрированное вирусное событие предшествовало дате алло-ТГСК. Для оценки конечных точек были проанализированы 114 пациентов. Медиана возраста на момент трансплантации составила 40 лет (18-72), мужчины – 45,6% (n=52). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Детекция ДНК-содержащих вирусов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реактивацию вирусной инфекции регистрировали при выявлении более 500 копий вирусной ДНК в исследуемом биологическом материале. До алло-ТГСК оценивали серологический статус реципиента и донора по CMV и EBV, а также результаты ПЦР-исследования при наличии данных.

Результаты. Частота вирусных реактиваций после алло-ТГСК составила 65,8% (n=75). Медиана времени до первого вирусного события – 29 дней (16-727) после трансплантации. У 36,8% (n=42) пациентов был выявлен один вирус, у 28,9% (n=33) два и более различных вируса, в том числе у 5,3% (n=6) три вируса.

Таблица 1: Характеристика пациентов и алло-ТГСК

Характеристика	Группа исследования
	%, n=114
Медиана возраста	40 (18-72)
Мужчины	45,6% (52)
Основной диагноз	
ОМЛ	53,5% (61)
ОЛЛ	17,5% (20)
ХМПЗ	8,8% (10)
ЛХ и НХЛ	6,1% (7)
АА	6,1% (7)
МДС	7,9% (9)
Тип трансплантации	
MRD	21,1% (24)
MUD	28,1% (32)
MMUD	21,9% (25)
Haplo	28,9% (33)
Режим кондицилнирования	
MAC	41,2% (7)

Наиболее часто выявлялись CMV – 36,0% (n=41), HHV-6 – 26,3% (n=30), Парвовирус B19 23,7% (n=27), EBV – 8,8% (n=10) и HSV-1/2 – 5,3% (n=6). Медиана времени до первой реактивации составила для CMV 48 дней (21-161), HHV-6 – 23 дня (17-947), Парвовирус B19 – 61 день (16-374), HSV-1/2 – 65 дней (21-139) после алло-ТГСК.

До выполнения алло-ТГСК EBV IgG были выявлены у 87,5% (n=84) обследованных реципиентов и 87,0% (n=80) доноров; EBV IgM – у 2,1% (n=2) и 1,1% (n=1) соответственно. По данным ПЦР-исследования до алло-ТГСК среди доноров в одном случае была выявлена EBV-ДНК.

После алло-ТГСК EBV-ДНК в крови и костном мозге (КМ) была выявлена у 8,8% (n=10) пациентов. Из них у 3,5% (n=4) в крови и у 7,0% (n=8) в КМ, у двух пациентов EBV-ДНК определялась в обоих биологических материалах.

Дополнительно EBV-ДНК была выявлена в биопсийном материале слизистой ЖКТ у 6,1% (n=7) пациентов и в бронхоальвеолярном лаваже – у 8,8% (n=10). При учете всех исследованных биологических материалов EBV-ДНК была выявлена у 20,2% (n=23) пациентов. У 13 пациентов EBV определялся только в биопсийном материале слизистой ЖКТ и/или БАЛ без выявления EBV-ДНК в крови или КМ. У 70,0% (n=7) пациентов с EBV-ДНК-детекцией в крови и/или КМ в течение периода наблюдения выявлялся как минимум один дополнительный вирус. Наиболее часто выявлялся CMV у 60% (n=6) пациентов; Парвовирус B19 у 30% (n=3), HHV-6 у 10% (n=1). Случаев посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания не зарегистрировано.

Выводы. Вирусные реактивации после алло-ТГСК были зарегистрированы у 65,8% пациентов, при этом у 28,9% выявлялись два и более различных вируса. EBV-реактивация встречалась реже других герпесвирусных инфекций. У большинства пациентов с EBV одновременно или последовательно выявлялись другие вирусы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, вирусные инфекции, EBV.

J54|

Safety of the BeEAM Conditioning Regimen in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

Madina I. Aydemirova, Ekaterina A. Fastova, Yana K. Mangasarova, Evgeny E. Zvonkov, Galina A. Klyasova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Madina I. Aydemirova, aidemirova.m23@mail.ru

INTRODUCTION

Infectious complications remain one of the major causes of morbidity and prolonged hospitalization in patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). The BeEAM conditioning regimen is widely used in patients with relapsed/refractory (r/r) classical Hodgkin lymphoma (cHL), which highlights the need to assess its safety in clinical practice

Objective: To analyze the timing of hematopoietic recovery and the incidence of infectious complications in the early post-transplant period (from the day 0 through the day +30) in patients with r/r cHL after auto-HSCT using the BeEAM conditioning regimen.

Materials and methods. A retrospective analysis included 107 patients with r/r cHL, 55 men and 52 women, with a median age of 31 years (range, 18-58) BeEAM before auto-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, from 2017 to 2024. An infectious episode was defined as an infectious complication occurring after graft infusion and before hematologic recovery (absolute neutrophil count >0.5 × 10^9/L and platelet count >20 × 10^9/L for 3 consecutive days without transfusion support). Replication of herpesviruses, including herpes simplex virus types 1/2 (HSV-1/2), cytomegalovirus (CMV), and human herpesvirus type 6 (HHV-6), was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) with detection of virus-specific DNA.

Results. The median infused CD34+ cell dose was 3.3 (2-19) × 10^6 CD34+ cells/kg. The median time to leukocyte and platelet recovery was 10 (7-27) and 11 (7-33) days. Transfusion support was required in all 107 patients; the median number of platelet concentrate doses was 4 (1-30).

Infectious complications were registered in 102 (95.3%) patients. The infectious process was isolated in 40 (39.2%) of 102 patients, whereas 62 (60.8%) patients had involvement two or more infection. During the observation period, 231 infectious episodes were documented.

Data on the structure of infectious complications are presented in Table 1.

Among microorganisms isolated from patients with mucositis (83.2%), the predominant findings were *Candida albicans* (n = 29), *Klebsiella pneumoniae* (n = 8), *Acinetobacter pittii* (n = 7), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 6) and *Escherichia coli* (n = 5).

Diarrhea was registered in 66 (61.7%) patients and was associated with detection of *Clostridioides difficile* in 19 (28.8%) cases among other microorganisms, *Escherichia coli* predominated.

Microbiological confirmation of urinary tract infection was obtained in 2 (1.9%) of 6 (5.6%) cases.

Enterococcus faecium and *Candida albicans* were isolated. In 3 (2.9%) patients was viral infection caused by CMV, HHV-6 or HSV-1/2 was confirmed.

We are documented 44 (43.1%) patients with 48 herpesvirus reactivations. Combined infection was detected in 4 patients.

Table 1: Structure of infectious complications in patients with r/r cHL after auto-HSCT using the BeEAM conditioning regimen (n = 107, n=231 episodes of infection)

Parameter	Number of patients, n (%)
Mucositis (grade 3-4 by CTCAE v5.0)	89 (83.2)
Diarrhea – associated with *C. difficile*	66 (61.7) 19 (28.8)*
Pneumonia	13 (12.1)
Urinary tract infection	6 (5.6)
Bloodstream infection	9 (8.4)

* Percentage calculated among patients with diarrhea (19/66).

Viremia was registered in 4 (3.7%) patients and was represented by HHV-6. In other biological samples herpesviruses were most frequently detected in saliva (n = 37) and less frequently in stool (n = 4) and urine (n = 3).

Conclusions. The early post-transplant period after the BeEAM conditioning regimen was characterized by hematopoietic recovery within expected timeframes and by a predominance of mucositis (83.2%) and diarrhea (61.7%) in the spectrum of complications. Viremia was registered only in 4 (3.7%) patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: transplantation, infection, lymphoma, complications.

Безопасность режима кондиционирования BeEAM у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Айдемирова Мадина Исрапиловна, aidemirova.m23@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения остаются одной из основных причин заболеваемости и увеличения сроков госпитализации у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Режим кондиционирования BeEAM широко используется у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ), что обуславливает необходимость оценки его безопасности в реальной клинической практике.

Цель исследования: проанализировать сроки восстановления гемопоэза и частоту инфекционных осложнений в ранний посттрансплантационный период у пациентов с р/р кЛХ после ауто-ТГСК с использованием режима кондиционирования BeEAM.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 107 пациентов с р/р кЛХ, 55 мужчин и 52 женщины с медианой возраста 31 (18-58), получавших бендамустинсодержащий режим кондиционирования перед ауто-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период 2017-2024 гг. Эпизодом инфекции считали инфекционное осложнение, возникшее в период после введения трансплантата до восстановления показателей крови (абсолютное количество нейтрофилов > 0,5 × 10^9, количество тромбоцитов >20 × 10^9 в течение 3-х последовательных дней без трансфузионной поддержки).

Репликацию герпесвирусов: простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ 1/2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6 типа (ВГЧ-6) подтверждали методом ПЦР. Исследовали вирусспецифическую ДНК вируса.

Результаты. Медиана перелитых CD34 была 3,3 (2-19) млн.CD34+ кл/кг. Медиана восстановления лейкоцитов и тромбоцитов составила 10 (7-27) и 11 (7-33) суток соответственно. Трансфузионная поддержка потребовалась всем 107 пациентам, медиана количества доз концентрата тромбоцитов составила 4 (1-30).

Инфекционные осложнения зарегистрировали у 102 (95,3%) пациентов. Инфекционный процесс имел изолированный характер у 40 (39,2%) из 102 больных, а у 62 (60,8%) – наблюдалось поражение нескольких органов или систем. За время наблюдения зарегистрировали 231 эпизод инфекции.

Данные о структуре инфекционных осложнений представлены в таблице 1.

Среди микроорганизмов, выделенных у пациентов с мукозитом (83,2%), преобладали *Candida albicans* (n=29), *Klebsiella pneumoniae* (n=8), *Acinetobacter pitti* (n=7), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), *Escherichia coli* (n=5).

Диарея 66 (61,7%) в 19 (28,8%) случаях была ассоциирована с выявлением *Clostridium difficile*, среди других возбудителей преимущественно определялась *Escherichia coli*.

Микробиологическое подтверждение инфекции мочевыводящих путей было у 2 (1,9%) из 6 (5,6%) пациентов, были выделены *Enterococcus faecium, Candida albicans*. У 3 (2,9%) больных подтверждена вирусная инфекция, вызванная ЦМВ, ВГЧ-6, ВПГ 1/2 типа.

У 44 (43,1 %) больных констатировали 48 реактиваций герпесвирусной инфекции. У 4 (3,9%) пациентов выявлена сочетанная реактивация в одном локусе.

Виремия зарегистрирована у 4 пациентов и была представлена ВГЧ-6 типа. В остальных биологических образцах наиболее часто герпесвирусы выявлялись в слюне (n = 37), реже в кале (n=4) и моче (n=3).

Выводы. Ранний посттрансплантационный период после применения режима BeEAM характеризовался восстановлением гемопоэза в ожидаемые сроки и преобладанием мукозита (83,2%) и диареи (61,7%) в структуре инфекционных осложнений. Виремия зарегистрирована лишь у 4 (3,7%) пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома, инфекции, трансплантация, кондиционирование.

Таблица 1: Структура инфекционных осложнений у пациентов (n = 102, эпизодов инфекции n=231) с р/р кЛХ после ауто-ТГСК с использованием режима кондиционирования BeEAM

Параметр	Число больных с инфекцией, n (%)
Мукозит (3-4 степени CTCAE v5.0), n (%)	89 (83,2)
Диарея, n (%) – обусловленная *C. difficile*, n (%)	66 (61,7) 19 (28,8)*
Пневмония, n (%)	13 (12,1)
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	6 (5,6)
Инфекция кровотока, n (%)	9 (8,4)

J55|

Importance for monitoring parvovirus infection in recipients before and after hematopoietic stem cell transplantation

Anastasia S. Skripkina, Irina S. Fevraleva, Larisa A. Kuzmina, Alexey E. Zubarev, Anton V. Luchkin, Andrey B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anastasia S. Skripkina, stasia_a0@mail.ru

INTRODUCTION

Parvovirus B19 (B19V) poses a particular clinical risk to patients who have undergone bone marrow transplantation and/or are receiving chemotherapy. In this patient population, B19V infection can be associated with the development of transient or chronic anemia, as well as pure red cell aplasia. Furthermore, recent studies have demonstrated that B19V is capable of infecting hematopoietic stem cells, leading to impaired multilineage hematopoietic differentiation and the development of pancytopenia. The aim of this study is to assess the prevalence of B19V infection in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. A total of 228 bone marrow samples from 228 allo-HSCT patients who have been treated in Russian National Medical Research Center for Hematology in 2017-2025 were included at present study. B19V detection was carried out using real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) with specific primers.

Results. Among the 228 bone marrow samples analyzed, B19V DNA was detected in 31 cases (13.6%). Bone marrow samples were tested for the presence of B19V DNA on day 30 post-allo-HSCT. To assess the potential presence of B19V in the bone marrow prior to transplantation, a subgroup of 19 individuals was selected from the B19V-positive recipients; bone marrow samples obtained before allo-HSCT were additionally analyzed for these patients. B19V DNA was detected in 5 of the 19 patients (26.3%) prior to transplantation. Our results lead to the conclusion that immunosuppressive therapy administered during the donor cell engraftment period following transplantation may facilitate the reactivation of a virus previously persisting in the recipient's tissues. Furthermore, under conditions of immunosuppression, primary infection of the recipient via airborne transmission or transfusion is possible. Both mechanisms of infection may be associated with the development of refractory post-transplant anemia, prolonged pancytopenia, and graft hypofunction. It should be noted that previously we analyzed bone marrow samples from 209 non-transplanted patients from various departments of our Center for the presence of B19V DNA, and founded that 20% of the samples were positive.

Conclusions. Monitoring hematopoietic stem cell recipients for the presence of parvovirus B19 DNA is a clinically significant diagnostic procedure. It is advisable to perform this testing both before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), particularly in recipients presenting with prolonged pancytopenia and graft hypofunction. Early detection of B19V DNA and the beginning of appropriate therapy can help reduce the risk of post-transplantation complications.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: parvovirus, transplantation, PCR, monitoring.

Важность мониторинга парвовирусной инфекции у реципиентов до и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Анастасия С. Скрипкина, Ирина С. Февралёва, Лариса А. Кузьмина, Алексей Е. Зубарев, Антон В. Лучкин, Андрей Б. Судариков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Скрипкина Анастасия Сергеевна, stasia_a0@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Парвовирус B19 (B19V) представляет особую опасность для пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и/или получающих химиотерапевтическое лечение. У данной категории больных B19V-инфекция может ассоциироваться с развитием транзиторной или хронической анемии, а также парциальной красноклеточной аплазии костного мозга. Кроме того, в недавних исследованиях было показано, что B19V способен инфицировать гемопоэтические стволовые клетки, приводя к нарушению мультилинейной дифференцировки гемопоэза и развитию панцитопении. Целью настоящего исследования является оценка частоты инфицирования B19V пациентов, до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование были включены образцы костного мозга от 228 пациентов после алло-ТГСК, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период 2017-2025 гг. Для выявления B19V применили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) со специфическими праймерами.

Результаты. Среди 228 исследованных образцов костного мозга ДНК B19V была выявлена в 31 случае, что составило 13,6%. Анализ образцов костного мозга на наличие ДНК B19V проводили на 30-й день после алло-ТГСК. Для оценки возможного присутствия B19V в костном мозге пациентов до трансплантации из числа B19V-положительных реципиентов была сформирована подгруппа из 19 человек, у которых дополнительно исследовали образцы костного мозга, полученные до проведения алло-ТГСК. У 5 из 19 (26,3%) пациентов ДНК B19V была обнаружена еще до трансплантации.

Полученные нами данные позволяют прийти к выводу о том, что иммуносупрессивная терапия, применяемая в период приживления донорских клеток после трансплантации, может способствовать реактивации вируса, персистировавшего ранее в тканях реципиента. Кроме того, в условиях иммуносупрессии возможно первичное инфицирование реципиента воздушно-капельным или трансфузионным путем. Оба механизма инфицирования могут быть ассоциированы с развитием рефрактерной посттрансплантационной анемии, длительной панцитопении и гипофункции трансплантата. Отметим, что ранее нами было проведено исследование образцов костного мозга 209 нетрансплантированных пациентов гематологического стационара различных отделений нашего Центра на наличие ДНК B19V, при этом доля положительных образцов составила 20%.

Выводы. Мониторинг реципиентов гемопоэтических стволовых клеток на наличие ДНК парвовируса B19 представляет собой клинически значимое диагностическое исследование. Его целесообразно проводить как до выполнения алло-ТГСК, так и после, в особенности у реципиентов с длительной панцитопенией и гипофункцией трансплантата. Своевременное выявление ДНК B19V и назначение соответствующей терапии могут способствовать снижению риска посттрансплантационных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: парвовирус, трансплантация, ПЦР, мониторинг.

J56|

Long-term outcomes of allogeneic HSCT and a stepwise escalation strategy for antibacterial therapy of febrile neutropenia

Sardor B. Mukhammadiev, Saidburhon S. Asilov, Kamoliddin A. Olimdjonov, Gulchekhra Z. Maxamadalieva, Abdurahmov A. Kayumov

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Sardor B. Mukhammadiev, mkhmmdv@mail.ru

INTRODUCTION

Infectious complications remain the leading cause of non-relapse mortality within the first 100 days after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). In the era of increasing antimicrobial resistance and implementation of ECIL-10 recommendations, the optimal empirical antibacterial therapy (EABT) strategy, including early deescalation after neutrophil recovery, remains clinically relevant.

Materials and methods. A prospective single-centre registry included 77 allo-HSCT recipients treated at the RSSPMC of Haematology (2023-2026). The unit of analysis was transplantation. Median age was 28 years (range 19-60); 56 patients (72.7%) were male. Diagnoses included AML (35.1%), ALL (31.2%), AA (24.7%), MDS (6.5%), and PNH (1.3%). MRD transplantation was performed in 50 cases (64.9%) and haploidentical transplantation in 27 (35.1%). All patients received post-transplant cyclophosphamide for GvHD prophylaxis. EABT was initiated in all patients at febrile neutropenia (FN) onset. Median follow-up was 6.4 months (range 0.5-36).

Results. Overall mortality was 27/77 (35.1%). Deaths occurred within ≤30 days in 7 patients (9.1%), mainly due to sepsis/septic shock (85.7%), with one death from hepatic VOD. Between days 31-100, four patients (5.2%) died, predominantly from infection (75.0%) and acute GvHD (25.0%). Between days 101-365, 12 deaths (15.6%) occurred, mainly from relapse (41.7%), followed by infection (25.0%), acute GvHD (16.7%), and other causes (16.7%). After day 365, four additional deaths were recorded, primarily due to relapse (75.0%). Infection accounted for 79.3% of all deaths within the first 100 days, whereas relapse became the leading cause beyond day 100 (43.8%). Crude 1-year overall survival was 70.1%; late mortality should be interpreted cautiously because of the limited median follow-up.

Stage	Cef/Sul	Pip/Tazo	Mero	Linz	Vanco	Amik	Col	Cef/Avi+Azt
1st line (standard)	+	+	–	–	–	–	–	–
Escalation (FN ≥72 h)	–	–	+	±	±	±	–	–
MDR/MOF	–	–	+	+	±	+	+	–
XDR (NDM/KPC)	–	–	±	+	–	+	+	+

First-line EABT consisted of cefoperazone/sulbactam or piperacillin/tazobactam in 28 patients (36.4%) and meropenem-based regimens in 35 (45.5%), including meropenem monotherapy in 14 (18.2%). Escalation to carbapenem-containing combination therapy was required in 35 cases (45.5%), using linezolid (n=18), amikacin (n=15), and colistin (n=12). Ceftazidime/avibactam plus aztreonam was prescribed in two patients (2.6%) with XDR infections. Median EABT duration was 11 days. IVIG was administered to 56 patients (72.7%), and 11 (14.3%) required ICU admission. According to ECIL-10 criteria (afebrile ≥48 h, EABT >72 h, no documented infection), early EABT de-escalation was performed in four FN episodes in three patients (cefoperazone/sulbactam, n=2; meropenem, n=2). No clinically significant recurrence of fever occurred, and all three patients remain alive.

Conclusions. Infection was the predominant cause of mortality during the first 100 days after allo-HSCT, whereas relapse became the leading cause thereafter. A stepwise EABT escalation strategy reflected real-world antimicrobial resistance and proved feasible in routine practice. Early EABT de-escalation according to ECIL-10 criteria appeared safe under careful clinical and laboratory monitoring, with no FN recurrence in the observed cases.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, infection complications.

Отдаленные результаты аллогенной ТГСК и поэтапная эскалационная стратегия антибактериальной терапии фебрильной нейтропении

Сардор Б. Мухаммадиев, Саидбурхон С. Асилов, Камолиддин А. Олимджонов, Гулчехра З. Махамадалиева, Абдурахмон А. Каюмов

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

Контактная информация: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, mkhmmdv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения ведущая причина летальности в первые 100 суток после алло-ТГСК. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности и внедрения рекомендаций ECIL-10 вопрос об оптимальной тактике эмпирической антибактериальной терапии в том числе о безопасности ранней деэскалации при восстановлении нейтрофилов остается клинически значимым.

Материалы и методы. Проспективный регистр алло-ТГСК на базе РСНПМЦ Гематологии, 2023-2026 гг. Единица анализа трансплантация (n=77). Медианна возраста 28 лет (19-60), мужчин 56 (72,7%). Нозологии: ОМЛ-27(35,1%), ОЛЛ-24 (31,2%), АА-20(24,7%), МДС-5(6,5%), ПНГ-1(1,3%). Вид ТГСК: MRD-50(64,9%), гаплоидентичная-27(35,1%). Профилактика РТПХ: посттрансплантационный циклофосфан у всех реципиентов. Критерий начала ЭАБТ дебют ФН (100%). Медиана наблюдения 6,4 мес (диапазон 0,5-36).

Результаты. Общая летальность составила 27/77(35,1%). В разрезе временных периодов: ≤30 суток (n=7, 9,1%): сепсис/септический шок 6(85,7%), ВОБ 1(14,3%); 31-100 суток (n=4, 5,2%): сепсис/пневмония 3(75,0%), оРТПХ 1(25,0%); 101-365 суток (n=12, 15,6%): рецидив 5(41,7%), инфекция 3(25,0%), оРТПХ 2(16,7%), прочие 2(16,7%); >365 суток (n=4, 5,2%): рецидив 3(75,0%), инфекция (пневмония+сепсис) 1(25,0%).

Таким образом, инфекция доминирует в структуре летальности до 100 суток (79,3% смертей за период ≤100 сут), тогда как после 100 суток на первый план выходит рецидив основного заболевания (5 из 16 смертей – 43,8%). Грубая ОВ 1 год составила 70,1% (умерли до 365 сут 23/77). Учитывая медиану наблюдения 6,4 мес, данные по отдаленной летальности (>365 сут, n=4) следует интерпретировать с осторожностью.

Этап	Цеф/сульб	Пип/тазоб	Мероп	Линез	Ванко	Амик	Кол	Цеф/ави+Азтр
1-я линия (стандарт)	+	+	–	–	–	–	–	–
Эскалация (≥72 ч ФН)	–	–	+	±	±	±	–	–
МЛУ/ПОН	–	–	+	+	±	+	+	–
XDR (NDM/KPC)	–	–	±	+	–	+	+	+

1-я линия назначалась при дебюте ФН: цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам – 28(36,4%), меропенем-содержащие схемы – 35(45,5%), в том числе монотерапия меропенемом – 14(18,2%). Эскалация до комбинированных карбапенем-содержащих режимов потребовалась в 35/77 случаях (45,5%); применялись линезолид – 18, амикацин – 15, колистин – 12. В 2 случаях (2,6%) назначена схема цефтазидим/авибактам + азтреонам при XDR-патогене. Медиана длительности ЭАБТ – 11 дней. ВВИГ получили 56/77 (72,7%): 0,5 г/кг – 37, 1,0 г/кг – 18, 1,5 г/кг – 1. В ОРИТ переведены 11 пациентов (14,3%). В соответствии с критериями ECIL-10 (апирексия ≥48 ч + длительность ЭАБТ >72 ч + отсутствие документированной инфекции) у 3 пациентов зафиксировано 4 эпизода ранней деэскалации. Пациент №1 – два последовательных эпизода ФН (19.12.2025 и 26.12.2025) после алло-ТГСК от 17.12.2025 (CD34+ 10,6×10^6/кг), оба завершены ранней отменой цефоперазон/сульбактама на 3-и сутки с сохранением апирексии. Пациент №2 – эпизод ФН с Д+4 после алло-ТГСК от 13.05.2026, отмена меропенема 1 г×3/сут на 3-и сутки (20.05.2026), рецидива лихорадки нет. Пациент №3 – дебют ФН с Д+3 (15.06.2026) после алло-ТГСК от 12.06.2026, меропенем 6 г/сут, ранняя отмена на 7-е сутки (22.06.2026) на фоне апирексии.

Выводы. Инфекция доминирующая причина летальности в первые 100 суток (79,3% смертей); после 100 суток структура смертности смещается в сторону рецидива основного заболевания (43,8%). ОВ 1 год 70,1%; вклад инфекции в позднюю летальность (>365 сут) минимален (1 из 4 смертей, 25%) при ограниченном периоде наблюдения. Поэтапная эскалационная стратегия ЭАБТ от защищенных бета-лактамов до комбинаций с колистином и цефтазидим/авибактамом при XDR реализуема в условиях одноцентрового регистра и отражает реальную микробиологическую нагрузку.

Ранняя деэскалация ЭАБТ по ECIL-10 (апирексия ≥48 ч + длительность АБТ >72 ч + отсутствие документированного очага) реализована в 4 эпизодах у 3 пациентов (в т.ч. дважды у одного): применялись цефоперазон/сульбактам (2) и меропенем (2). Рецидива ФН с клиническим ухудшением не последовало. Данный подход безопасен при тщательном клинико-лабораторном контроле.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, инфекционные осложнения.

J57|

Bone Marrow Involvement with EBV after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Series of Four Clinical Cases and Experience with Rituximab Therapy

Saida M. Eskendirova, Vadim M. Kemaykin, Aizat S. Suleimenova, Alexandr V. Kolesnev, Aisha A. Adusheva, Gulzhanat K. Zhunis, Saltanat D. Dossayeva, Azat B. Karabekov, Ruzal F. Vildanova

LLP "National Scientific Oncology Center", Astana, Republic of Kazakhstan

Contact: Saida M. Eskendirova, yeskendirovas@mal.ru

INTRODUCTION

In clinical practice, EBV-associated complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation often manifest not as isolated viremia, but as a combination of cytopenia, fever, and signs of target organ involvement.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of 4 clinical cases of patients who underwent allogeneic HSCT from fully compatible donors at the National Scientific and Clinical Center (NSCC) LLP. The following were evaluated: the underlying disease, type of transplant, time to onset of complications, clinical manifestations, PCR results for EBV in peripheral blood and bone marrow, myelogram findings and donor chimerism data (Table 1), concomitant infectious complications, and response to rituximab therapy (Table 2). The main focus was on cases of diagnostic dissociation between peripheral blood and bone marrow.

Results. A clinically significant EBV episode developed between day +47 and day +153 after transplantation. In patients 2 and 4, EBV was not detected in peripheral blood but was detected in the bone marrow. In the third patient, the viral load in the bone marrow significantly exceeded that in peripheral blood. In the first patient, EBV was detected in both peripheral blood and bone marrow. Similarly, the third patient exhibited signs of fever and target organ involvement (lymphadenopathy, liver involvement [cytolysis syndrome]). In all cases, the EBV-associated episode developed in the absence of morphological signs of a relapse of the underlying disease.

In all patients, a clinically significant EBV episode developed between +47 and +153 days. Rituximab was administered after the clinical significance of the condition was confirmed; complete viral clearance was achieved after four infusions of the drug, and only one patient required just two infusions.

Table 1: Clinical characteristics of patients

Patient	Age	Gender	Age and underlying disease	Type of allo-HSCT	Day of complication	EBV in peripheral blood	EBV in bone marrow	Bone marrow chimerism
Patient 1	56 years old	Female	AML, M1-M2	Allogeneic related	+153	7.1×10^5 IU/mL	7.6×10^5 IU/mL	96%
Patient 2	37 years old	Male	Ph+ ALL	Allogeneic related	+61	Not detected	8×10^5 IU/mL	98.38%
Patient 3	53 years old	Male	AA	Allogeneic related	+47	2.5×10^5 IU/mL (increase to 2.1×10^4)	1.6×10^5 IU/mL	99.12%
Patient 4	61 years old	Male	AITL	Allogeneic related	+100	Not detected	8.3×10^2 IU/mL (increase to 3.1×10^5)	92.5%

Table 2: Rituximab therapy and treatment efficacy

Patient	Rituximab regimen	IST reduction	PCR-based viral clearance
Patient 1	375 mg/m^2 weekly ×4	Did not receive	After 4 infusions
Patient 2	375 mg/m^2 weekly ×4	Yes	After 4 infusions
Patient 3	375 mg/m^2 weekly ×4	No	After 4 infusions
Patient 4	375 mg/m^2 weekly ×2	Yes	After 2 infusions

Conclusions. Based on these findings, bone marrow testing for EBV may be considered clinically significant in post-transplant patients with cytopenia, fever, and mixed chimerism. The decision to initiate rituximab therapy should be based not only on PCR results but also on the clinical context, the exclusion of relapse, and the absence of any other convincing cause for the condition. In the presented series of four cases, rituximab treatment was accompanied by the elimination of EBV DNA.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: EBV, allo-HSCT, rituximab.

Поражение костного мозга вирусом Эпштейна – Барра после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: серия из 4 клинических наблюдений и опыт терапии ритуксимабом

Саида М. Ескендирова, Вадим М. Кемайкин, Айзат С. Сулейменова, Александр В. Колеснев, Аиша А. Адушева, Гульжанат К. Жунис, Салтанат Д. Досаева, Азат Б. Карабеков, Рузаль Ф. Вильданова

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан

Контактная информация: Ескендирова Саида Маратовна, yeskendirovas@mal.ru

ВВЕДЕНИЕ

EBV-ассоциированные осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в клинической практике нередко проявляются не как изолированная виремия, а как сочетание цитопении, лихорадки и признаков поражения органов мишеней.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 4 клинических случаев пациентов прошедших алло-ТГСК от полностью совместимых доноров в условиях ТОО «ННОЦ». Оценивалось основное заболевание, тип трансплантации, срок развития осложнения, клинические проявления, результаты ПЦР на EBV в периферической крови и костном мозге, данные миелограммы и донорского химеризма (таблица №1), сопутствующие инфекционные осложнения и ответ на терапию ритуксимабом (таблица №2). Основной акцент был сделан на случаях диагностической диссоциации между периферической кровью и костным мозгом.

Таблица 1: Клиническая характеристика пациентов

Пациент	Возраст	Пол	Возраст и основное заболевание	Тип алло-ТГСК	День осложнения	EBV в периферической крови	EBV в костном мозге	Химеризм с костного мозга
Пациент 1	56 лет	Жен	ОМЛ, М1-М2	Алогенная родственная	+153	7,1×10^5 МЕ/мл	7,6×10^5 МЕ/мл	96%
Пациент 2	37 лет	Муж	Ph+ ОЛЛ	Алогенная родственная	+61	Не обнаружено	8×10^5 МЕ/мл	98,38%
Пациент 3	53 года	Муж	Апластическая анемия	Алогенная родственная	+47	2,5×10^5 МЕ/мл (рост до 2,1×10^4)	1,6×10^5 МЕ/мл	99,12%
Пациент 4	61 год	Муж	АИТКЛ	Алогенная родственная	+100	Не обнаружено	8,3×10^2 МЕ/мл (рост до 3,1×10^5)	92,5%

Таблица 2: Терапия ритуксимабом и эффективность терапии

Пациент	Схема ритуксимаба	Редукция ИСТ	Элиминимация вируса по ПЦР
Пациент 1	375 мг/м^2 еженедельно ×4	Не получал	После 4 введений
Пациент 2	375 мг/м^2 еженедельно ×4	Да	После 4 введений
Пациент 3	375 мг/м^2 еженедельно ×4	Нет	После 4 введений
Пациент 4	375 мг/м^2 еженедельно ×2	Да	После 2 введений

Результаты. Клинически значимый EBV-эпизод развивался в интервале от +47 до +153 дня после трансплантации. У пациентов два и четыре EBV в периферической крови не определялся, но выявлялся в костном мозге. У третьего пациента вирусная нагрузка в костном мозге существенно превышала показатели периферической крови. У первого пациента EBV определялся как в периферической крови, так и в костном мозге. Так же у третьего пациента имелись проявления фебрилитета и поражения органов мишени (лимфоаденопатии, печени (синдром цитолиза)). Во всех случаях EBV-ассоциированный эпизод развивался на фоне отсутствия морфологических признаков рецидива основного заболевания.

У всех пациентов клинически значимый EBV-эпизод развивался в интервале от +47 до +153 дня. Ритуксимаб назначался после верификации клинической значимости процесса, полная элиминация вируса достигнута после 4х введение препарата и только у одного пациента потребовадлось только 2 введения.

Выводы. Полученные наблюдения позволяют считать исследование костного мозга на EBV клинически значимым у посттрансплантационных пациентов с цитопенией, лихорадкой и смешанным химеризмом. Решение о начале терапии ритуксимабом должно опираться не только на ПЦР, но и на клинический контекст, исключение рецидива и отсутствие иной убедительной причины состояния. В представленной серии из четырех наблюдений применение ритуксимаба сопровождалось элиминацией ДНК EBV.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ЭББ, алло-ТГСК, ритуксимаб.

J58|

A case of parvovirus B19 infection as a cause of graft hypofunction in a patient with aplastic anemia

Aleksey E. Zubarev, Anton V. Luchkin, Mariya V. Dovydenko, Irina S. Fevraleva, Anastasiya S. Skripkina, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Aleksey E. Zubarev, azubarev1365@mail.ru

INTRODUCTION

Parvovirus B19 (PV B19) is a common cause of prolonged erythroid aplasia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, PV B19 reactivation often leads to impaired proliferation of all hematopoietic lineages, resulting in graft hypofunction. Timely diagnosis and appropriate therapy of PV B19 infection are crucial for correcting cytopenia and minimizing complications after allo-HSCT.

Materials and methods. A 36-year-old female patient, K., was diagnosed with severe aplastic anemia associated with a PNH clone. Immunosuppressive therapy (IST) with cyclosporine administered over two years proved ineffective, and the patient remained transfusion-dependent. Due to clonal evolution of the disease (emergence of a clone with a chromosome 5 derivative – 46,*XX,der(5)[cp5]/46,XX[3]*) and the availability of an HLA-identical donor identified through the international registry, a decision was made to proceed with allogeneic HSCT. Conditioning was performed using a reduced-intensity regimen of Flu150+Bu8+ATG90, and GVHD prophylaxis was administered according to the PT-Cy 100 mg/kg, CsA 3 mg/kg/day, MMF 45 mg/kg/day regimen.

Results. The early post-transplant period was complicated by infectious complications (febrile neutropenia, mucositis, Clostridioides colitis, herpesvirus infection, and severe hemorrhagic cystitis). On control evaluation at day +28 after allo-HSCT, no recovery of peripheral blood counts was observed, and the patient remained transfusion-dependent. Cytological and histological examinations revealed bone marrow hypoplasia in the setting of complete donor chimerism. Primary graft hypofunction

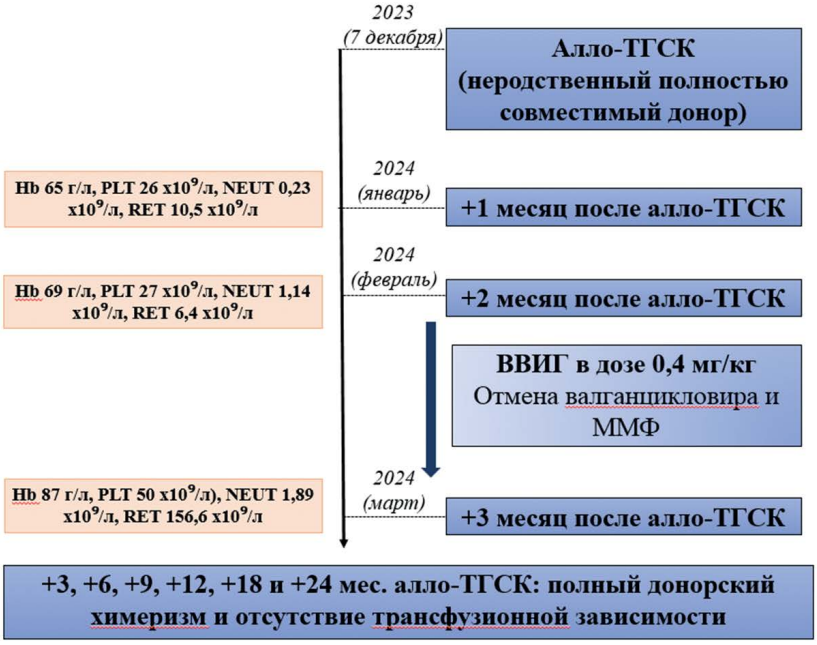
was diagnosed. No obvious causes of graft hypofunction, including persistent infections, were identified. PCR analysis of blood and bone marrow detected parvovirus B19 replication; therefore, intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered at a dose of 0.4 g/kg. Additionally, antiviral prophylaxis with valganciclovir and immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil were discontinued. Over the course of one month, hematological improvement was achieved, with gradual recovery of blood counts and attainment of transfusion independence, along with elimination of PV B19 infection (see Table 1). Subsequently, at time points +3, +6, +9, +12, +18, and +24 months after allo-HSCT, remission of the underlying disease was maintained with complete donor chimerism and no signs of graft hypofunction.

Conclusions. PV B19 infection is a serious complication in patients after allo-HSCT. This case underscores the need for active monitoring of PV B19 in recipients with signs of primary or secondary graft hypofunction. Administration of IVIG and timely reduction of immunosuppressive therapy enable viral clearance and restoration of hematopoiesis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: parvovirus, allo-HSCT, graft hypofunction.

Table 1: Schematic representation of peripheral blood count dynamics in a patient with PV B19 infection developing after allo-HSCT



Hb – hemoglobin, PLT – platelets, NEUT – neutrophils, RET – reticulocytes, allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, PV B19 – parvovirus B19, IVIG – intravenous immunoglobulin, MMF – mycophenolate mofetil

Случай парвовирусной B19 инфекции, как причины развития гипофункции трансплантата у пациентки с апластической анемией

Алексей Е. Зубарев, Антон В. Лучкин, Мария В. Довыденко, Ирина С. Февралева, Анастасия С. Скрипкина, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Зубарев Алексей Евгеньевич, azubarev1365@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Парвовирус B19 (ПВ B19) является частой причиной длительной аплазии эритроидного ростка у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако реактивация ПВ B19 нередко приводит к нарушению пролиферации всех ростков гемопоэза с развитием гипофункции трансплантата. Своевременная диагностика и адекватная терапия ПВ B19 инфекции имеют важное значение для коррекции цитопении и минимизации осложнений после алло-ТГСК.

Материалы и методы. У больной К., 36 лет, был установлен диагноз апластической анемии тяжелой формы, протекающей с ПНГ-клоном. Проводимая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) циклоспорином в течение двух лет была без эффекта, сохранялась трансфузионная зависимость. В связи с клональной эволюцией заболевания (появление клона с дериватом хромосомы 5 – 46,*XX,der(5)[cp5]/46,XX[3]*) и наличием HLA-идентичного донора в международном регистре, было принято решение о выполнении алло-ТГСК. Кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности «Flu150+Bu8+ATG90», а профилактика РТПХ – по схеме «РТ-Су 100 мг/кг, CsA 3 мг/кг/сут, ММФ 45 мг/кг/сут».

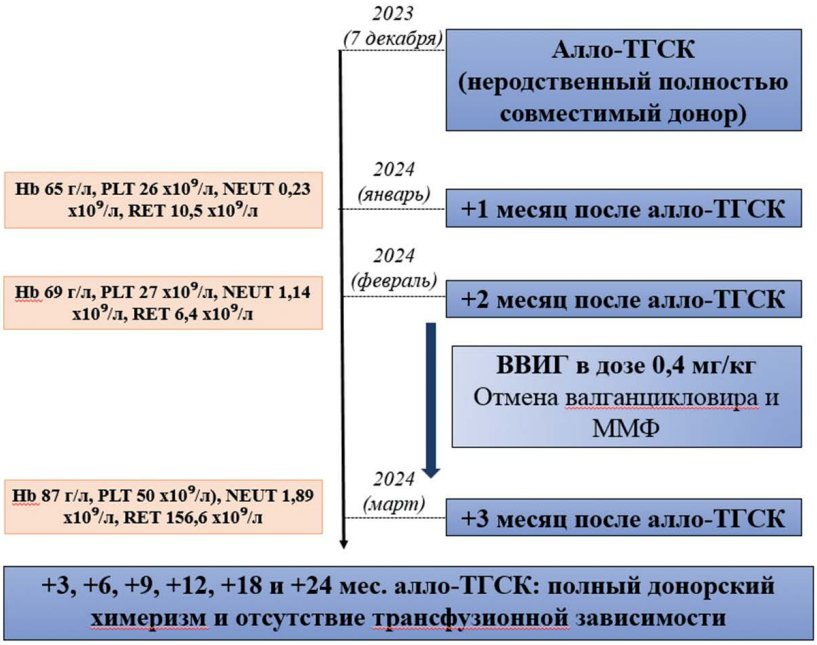
Результаты. Ранний посттрансплантационный период протекал с инфекционными осложнениями (фебрильная нейтропения, мукозит, клостридиальный колит, герпесвирусная инфекция, тяжелый геморрагический цистит). При контрольном обследовании на +28 день после алло-ТГСК отсутствовало восстановление показателей периферической крови, сохранялась трансфузионная зависимость. По данным цитологического и гистологического исследований была выявлена гипоплазия костного мозга на фоне полного донорского химеризма. Была констатирована первичная гипофункция трансплантата. Явных причин, приводящий к гипофункции трансплантата, в том числе сохраняющихся инфекций, найдено не было. При проведении ПЦР-анализа в крови и костном мозге была выявлена репликация ПВ В19, ввиду чего было выполнено введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг. Также была отменена противовирусная профилактика валганцикловиром и ИСТ микофенолата мофетилом. В течении месяца было достигнуто гематологическое улучшение с постепенным восстановлением показателей гемограммы и достижением трансфузионной независимости, элиминация ПВ В19 инфекции (см. табл. 1). В дальнейшем на сроках +3, +6, +9, +12, +18 и +24 месяцев после алло-ТГСК сохранялась ремиссия основного заболевания с полным донорским химеризмом без признаков гипофункции трансплантата.

Выводы. ПВ В19 инфекция является серьезным осложнением у больных после алло-ТГСК. Данное наблюдение подчеркивает необходимость активного мониторинга ПВ В19 у реципиентов с признаками первичной или вторичной гипофункции трансплантата. Применение ВВИГ и своевременная редукция ИСТ позволяют добиться элиминации вируса и восстановления кроветворения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: парвовирус, алло-ТГСК, гипофункция.

Таблица 1: Схематичное изображение динамики показателей периферической крови у пациентки с ПВ В19 инфекцией, развившейся после алло-ТГСК



Hb – гемоглобин, PLT – тромбоциты, NEUT – нейтрофилы, RET – ретикулоциты, алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ПВ В19 – парвовирус В19, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ММФ – микофенолата мофетил

J59|

CMV Infection in Children with Acute Leukemias after Allogeneic HSCT: Experience of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Darya S. Smirnova, Irina Yu. Trushkova, Irina O. Kostareva, Teimur Z. Aliev, Nara G. Stepanyan, Elena B. Machneva, Yuri V. Lozovan, Karina A. Sergeenko, Natalia A. Burlaka, Tatiana I. Potemkina, Veronika S. Ermakova, Maria D. Malova, Kirill I. Kirgzov, Svetlana R. Varfolomeeva

NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Darya S. Smirnova, stratostat55@gmail.com

INTRODUCTION

Reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI) is one of the major infectious complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children, associated with the risk of mortality, development of graft-versus-host disease (GVHD), and delayed immune reconstitution.

Materials and methods. We analyzed data from 195 patients with acute leukemias aged 0-17 years (median age – 9 years) who underwent allo-HSCT at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2021 and 2024. HSCT was performed from haploidentical (46%), fully matched related (29%), and unrelated (25%) donors. Patients receiving TCRαβ/CD19-depleted grafts (n=60) did not receive baseline immunosuppression, while the others received combined immunosuppressive therapy (IST) with calcineurin inhibitors/ruxolitinib and abatacept. Valacyclovir (750 mg/m^2) was administered from day +1 after HSCT, and weekly PCR blood screening was performed until immune reconstitution or IST discontinuation. Antiviral therapy was initiated at a viral load >500 copies/mL or in the presence of end-organ disease (ganciclovir as first-line therapy; foscarnet sodium, cidofovir, or maribavir in case of failure).

Results. Clinically significant viremia was detected in 28% (n=55). The median time to reactivation was 45 days, with a peak viral load of 10,000 copies/mL. CMV disease (pneumonia, colitis, chorioretinitis) was documented in 10.7% (n=21). This group received foscarnet sodium (n=21) and cidofovir in combination with foscarnet sodium (n=5). CMV-related mortality was 1.8% (n=1) among the 55 patients.

Conclusions. CMVI remains a significant challenge in pediatric transplantology; however, early diagnosis and appropriate therapy substantially reduce the incidence of severe clinical manifestations.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, allo-HSCT, cytomegalovirus infection.

ЦМВ-инфекция у детей с острыми лейкозами после аллогенной ТГСК: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Дарья С. Смирнова, Ирина Ю. Трушкова, Ирина О. Костарева, Теймур З. Алиев, Нара Г. Степанян, Елена Б. Мачнева, Юрий В. Лозован, Карина А. Сергеенко, Наталья А. Бурлака, Татьяна И. Потемкина, Вероника С. Ермакова, Мария Д. Малова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Смирнова Дарья Сергеевна, stratostat55@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) – одно из главных инфекционных осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у детей, ассоциированное с риском летальности, развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и замедлением иммунореконституции

Материалы и методы. Проанализированы данные 195 пациентов с острыми лейкозами 0-17 лет (медиана возраста – 9 лет), получивших алло-ТГСК в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2021-2024 гг. ТГСК выполнялась от гаплоидентичных (46 %), полностью совместимых родственных (29%) и неродственных (25%) доноров. Пациенты с TCRαβ/CD19-деплецией (n=60) не получали базисную иммуносупрессию, остальным проводилась комбинированная

иммуносуперссивная терапия (ИСТ) с использованием блокаторов кальциневрина/руксолотинибов и абатацептом. С 1-го дня после ТГСК назначался валацикловир (750 мг/м^2), а еженедельный ПЦР-скрининг крови осуществлялся вплоть до восстановления показателей иммунограммы или отмены ИСТ. Противовирусное лечение инициировалось при нагрузке >500 копий/мл или признаках органного поражения (ганцикловир – первая линия, при неэффективности – фоскарнет натрия, цидофовир или марибавир).

Результаты. Клинически значимая виремия выявлена у 28% (n=55). Медианный срок реактивации – 45 дней, пиковая нагрузка – 10 тыс. копий/мл. ЦМВ-болезнь (пневмония, колит, хориоретинит) зафиксирована у 10,7 % (n=21). У данной группы пациентов применялась терапия фоскарнетом натрия (n=21) и сидофовиром в комбинации с фоскарнетом натрия (n=5). Летальность, связанная с ЦМВ, составила 1,8% (n=1) среди 55 пациентов.

Выводы. ЦМВИ остается серьезной проблемой в педиатрической трансплантологии, однако ранняя диагностика и адекватная терапия существенно снижают частоту тяжелых клинических форм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, алло-ТГСК, цитомегаловирусная инфекция.

P60|

Analysis of Generation's methods of Induced Regulatory T Cells *in vitro*

Hanna A. Zhernasechanka, Inga S. Sakovich

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Hanna A. Zhernasechanka, sapphire.anna@gmail.com

INTRODUCTION

Regulatory T lymphocytes (Tregs) are a special subset of T helper cells that play a central role in maintaining immune homeostasis. So, Tregs have been attractive resource for therapy of GVHD due to immunosuppressive properties these cells.

Materials and methods. We have investigated three methods of generation induced Tregs from the CD4+ T-lymphocytes of the peripheral blood of healthy donors. For obtain induced Tregs, CD4+ T-lymphocyte have been cultured in RPMI-1640 medium (LT Biotex, Lithuania) with 10% FBS, 100 IU/ml IL-2 (OOO Biotech, Russia), 50-100 ng/ml anti-CD3 and anti-CD28 antibodies (Elabscience, China), 1% antibiotic. Three types of differentiation inducers have been used: MSCs (mesenchymal stem cells), TGFβ, or rapamycin + TGFβ. Cultivation have been for 14 days with a complete or partial change of the medium every 3-4 days. On day 14, the immunophenotype of induced Tregs was analyzed using the anti-human Treg Phenotyping Kit (Miltenyi Biotec, Germany).

Results. It has been observed that on 14 day of culture CD4+CD25+CD127- MSC-induced Tregs (6-fold), TGFβ-induced Tregs (13-fold), and Rapa+TGFβ-induced Tregs (31-fold) was significant increase ($p < 0.05$). Cytokine-induced Tregs have been significantly more in both relative and absolute values than MSC-induced Tregs ($p < 0.05$). A significant increase in CD4+CD25+FoxP3+ T lymphocytes was observed only in Rapa+TGFβ-induced Tregs (14.7-fold at $p < 0.05$). Moreover, the percentage of CD4+CD25+FoxP3+ T lymphocytes was significantly higher in Rapa+TGFβ-induced Tregs than in MSC-induced and TGFβ-induced Tregs.

Analysis of contamination of CD8+ T lymphocytes have revealed a significant increase in the absolute number of CD8+ T lymphocytes in MSC-induced and TGFβ-induced Tregs and no difference in absolute or relative counts in culture of Rapa+TGFβ-induced Tregs. Moreover, the percentage of CD8+ T lymphocytes in culture of Rapa+TGFβ-induced Tregs was significantly lower (1.13 (0.70-1.50) %) than in MSC-induced Tregs (5.20 (2.10-7.10) %). No significant difference in absolute CD8+ T-lymphocyte counts was observed in cell cultures obtained using the three methods.

Conclusions. We could note that method of generation cytokine-induced CD4+CD25+CD127- Tregs quantitatively superior method of MSC-induced Tregs. The addition of rapamycin to the cytokine cocktail for Tregs induction promotes an increase in CD4+CD25+FoxP3+ T-lymphocytes and a decrease in CD8+ T-lymphocytes. Of the three methods studied the TGFβ cytokine cocktail and rapamycin are optimal for obtaining induced Tregs.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: regulatory T-lymphocytes, cell therapy.

Анализ методов генерации индуцированных регуляторных Т-лимфоцитов *in vitro*

Анна А. Жерносеченко, Инга С. Сакович

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Жерносеченко Анна Александровна, sapphire.anna@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) представляют собой особую субпопуляцию Т-хелперов, играющих центральную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Treg обладают иммуносупрессивными свойствами, поэтому ожидается, что они будут оказывать противовоспалительное действие при реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Материалы и методы. Нами были исследованы три метода получения индуцированных Treg из фракции CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови здоровых доноров. Для получения индуцированных Treg CD4+ Т-лимфоциты культивировали в среде RPMI-1640 (LT Biotex, Литва) с 10% ЭТС, 100 IU/мл IL-2 (ООО НПК «Биотех», Россия), 50-100 нг/мл anti-CD3 и anti-CD28 антител (Elabscience, Китай), 1% антибиотика. Использовались три вариации метода: с МСК (мезенхимальные стволовые клетки), с TGFβ или с рапамицин + TGFβ. Культивирование проводили в течение 14 суток с полной или частичной сменой среды каждые 3-4 дня. На 14 сутки анализировали иммунофенотип индуцированных Treg с помощью набора Treg Phenotyping Kit anti-human (Miltenyi Biotec, Германия).

Результаты. На 14 сутки культивирования отмечен достоверный прирост CD4+CD25+CD127- МСК-индуцированных Treg в 6 раз, TGFβ-индуцированных Treg в 13 раз и Rapa+TGFβ-индуцированных Treg в 31 раз ($p < 0,05$). При сравнении выявлено, что цитокин-индуцированные Treg количественно превосходят МСК-индуцированные Treg в относительных и абсолютных величинах ($p < 0,05$). Достоверный прирост CD4+CD25+FoxP3+ Т-лимфоцитов отмечен только в культурах Rapa+TGFβ-индуцированных Treg (в 14,7 раза при $p < 0,05$). При этом процент CD4+CD25+FoxP3+ Т-лимфоцитов достоверно выше среди Rapa+TGFβ-индуцированных Treg, чем в культурах МСК-индуцированных и TGFβ-индуцированных Treg.

Анализ контаминации CD8+ Т-лимфоцитами выявил достоверный рост абсолютного количества CD8+ Т-лимфоцитов в культурах МСК-индуцированных и TGFβ-индуцированных Treg, в то время как в культурах Rapa+TGFβ-индуцированных Treg не отмечено абсолютного или относительного увеличения CD8+ Т-лимфоцитов. При этом в культурах Rapa+TGFβ-индуцированных Treg процент CD8+ Т-лимфоцитов достоверно ниже (1,13 (0,70-1,50) %), чем в культурах МСК-индуцированных Treg (5,20 (2,10-7,10) %). При этом не было отмечено достоверной разницы в абсолютных значениях CD8+Т-лимфоцитов в культурах клеток, полученных тремя методами.

Выводы. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что по сравнению с МСК-индуцированными Treg, цитокин-индуцированные Treg значительно превосходят их по количеству CD4+CD25+CD127- клеток. Добавление рапамицина в коктейль цитокинов для индукции Treg способствует увеличению количества CD4+CD25+FoxP3+ Т-лимфоцитов и снижению CD8+ Т-лимфоцитов. Из трех исследуемых методов коктейль цитокинов TGFβ и рапамицин являются оптимальным для получения индуцированных Treg.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Т-регуляторные лимфоциты, иммунотерапия.

J61|

Analysis of the proliferative potential of mesenchymal stem cells of various origins

Mariya A. Akhayeva, Madina E. Ospanova, Saniya A. Abdrakhmanova, Sabit D. Ualiyev, Damira I. Komarova

RSE on the REM “Scientific and Production Center of Transfusiology” of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Contact: Madina E. Ospanova, sk_ospanova_me@mail.ru

INTRODUCTION

Mesenchymal stem cells (MSCs) hold promise for cell therapy through self-renewal, differentiation, and immunomodulation. According to the criteria of the International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT), MSCs must have adhesion to plastic and the immunophenotype $CD73^+$, $CD90^+$, $CD105^+$ in the absence of $CD34^-$, $CD45^-$. The limiting factor remains the variability of the proliferative potential depending on the source.

Materials and methods. MSCs were isolated by standard adhesion to bone marrow plastic (2 samples: BM1; BM2) and umbilical cord (3 samples UC1; UC2; UC3). Cells were cultured under standard conditions (+37 °C, 5% CO_2, 95%relative humidity). Cell viability was evaluated by vital staining using a dye from Life Technologies Corporation, USA (Trypan Blue). Cell yield at the P1-P5 passages and growth dynamics were determined by cell counting in a hemocytometer. Additionally, cell recovery after cryopreservation in liquid nitrogen at -196 °C was evaluated.

Results. All cultures met the minimum ISCT criteria and had high viability (91-98%). After cryopreservation, viability decreased to 79-84%; however, during subsequent cultivation, it recovered to ≥93-95%.

Bone marrow. By the second passage, 13.25 million cells were obtained from the BM1 sample. The BM2 sample demonstrated high proliferative activity: after 30 days of cultivation, the cell yield increased from 8.5 million in the primary culture to 71.8 million on P1 and 126.6 million on P2, indicating exponential growth. After cryopreservation, both cultures retained proliferative capacity: cell numbers increased from 8.4 to 30 million for BM1 and from 67.1 to 147.5 million for BM2.

Umbilical cord. Samples UC2 and UC3 showed high proliferative activity, reaching 39.1 and 41.0 million cells by P2 after 26 days. In contrast, UC1 exhibited delayed expansion, yielding 5.9 million cells by P3 after 53 days and showing signs of cellular aging by P5. After cryopreservation, UC1 retained growth ability, although its proliferative potential declined, leading to disposal at P5.

Immunophenotypic analysis confirmed high culture purity (>95% of cells with a typical MSC phenotype). Phenotypic stability was maintained until passages P4-P5 despite reduced proliferation in some cultures.

Discussion. MSCs from bone marrow and umbilical cord met ISCT criteria, exhibited high viability, and maintained a stable immunophenotype during culture. However, proliferative potential differed among cultures: BM2, UC2, and UC3 showed the greatest expansion, whereas UC1 demonstrated slow growth and early cellular aging. Following cryopreservation, viability decreased, but most cultures recovered and continued to proliferate.

Conclusions. MSCs from bone marrow and umbilical cord meet ISCT criteria and maintain a high level of viability and phenotypic stability during culture.

The studied cultures differ in proliferative potential, which is reflected in expansion rate and cellular output.

Cryopreservation causes a temporary decrease in viability, but most crops retain the ability to effectively recover and further grow.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: mesenchymal, proliferation, bone, umbilical.

Анализ пролиферативного потенциала мезенхимальных стволовых клеток различного происхождения

Мария А. Ахаева, Мадина Е. Оспанова, Сания А. Абдрахманова, Сабит Д. Уалиев, Дамира И. Комарова

РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Контактная информация: Оспанова Мадина Ералыевна, sk_ospanova_me@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) перспективны для клеточной терапии благодаря самообновлению, дифференцировке и иммуномодуляции. Согласно критериям International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT), МСК должны обладать адгезией к пластику и иммунофенотипом $CD73^+$, $CD90^+$, $CD105^+$ при отсутствии $CD34^-$, $CD45^-$. Ограничивающим фактором остается вариабельность пролиферативного потенциала в зависимости от источника.

Материалы и методы. МСК выделяли стандартным методом адгезии к пластику из костного мозга (2 образца: КМ1; КМ2) и пупочного канатика (3 образца ПК1; ПК2; ПК3). Клетки культивировали в стандартных условиях (+37 °C, 5% CO_2, относительная влажность 95%). Жизнеспособность клеток оценивали методом витального окрашивания с использованием красителя от производителя Life Technologies Corporation, США (Trypan Blue). Клеточный выход на пассажах P1–P5 и динамику роста определяли путем подсчета клеток в камере Горяева. Дополнительно оценивали восстановление клеток после криоконсервации в жидком азоте при температуре -196 °C.

Результаты. Все исследованные культуры соответствовали минимальным критериям ISCT и характеризовались высокой жизнеспособностью (91-98%). После криоконсервации жизнеспособность снижалась до 79-84%, однако при последующем культивировании восстанавливалась до ≥93-95%.

Костный мозг. По образцу КМ1 ко второму пассажу было получено 13,25 млн клеток при умеренном темпе роста. Образец КМ2 характеризовался высокой пролиферативной активностью: за 30 суток культивирования клеточный выход увеличился с 8,5 млн клеток в первичной культуре до 71,8 млн на пассаже P1 и 126,6 млн на пассаже P2, что свидетельствует об экспоненциальном характере роста. После криоконсервации обе культуры сохранили пролиферативную активность: количество клеток увеличилось с 8,4 до 30 млн для КМ1 и с 67,1 до 147,5 млн для КМ2.

Пупочный канатик. Образцы ПК2 и ПК3 демонстрировали высокую пролиферативную активность: ко второму пассажу (Р2) за 26 суток клеточный выход составил 39,1 и 41,0 млн клеток соответственно. В отличие от них, образец ПК1 характеризовался замедленной экспансией: к третьему пассажу (Р3) за 53 суток было получено 5,9 млн клеток, при этом наблюдались признаки клеточного старения к пятому пассажу (Р5). После криоконсервации культура ПК1 сохраняла способность к росту, однако ее пролиферативный потенциал был снижен, вследствие чего культуру утилизировали на пятом пассаже.

Иммунофенотипический анализ подтвердил высокую чистоту полученных тканевых культур (>95% клеток с типичным иммунофенотипом МСК). Фенотипическая стабильность сохранялась до пассажей Р4-Р5, несмотря на снижение пролиферативной активности отдельных культур.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что МСК, выделенные из костного мозга и пупочного канатика, отвечают минимальным критериям, рекомендованным ISCT, обладают высокой жизнеспособностью и сохраняют стабильный иммунофенотип при культивировании. При этом исследованные культуры характеризовались различным пролиферативным потенциалом: наиболее интенсивную экспансию продемонстрировали образцы КМ2, ПК2 и ПК3, тогда как ПК1 отличался низкой скоростью роста и ранними признаками клеточного старения. После криоконсервации жизнеспособность клеток снижалась, однако большинство культур сохраняло способность к восстановлению и дальнейшей пролиферации.

Выводы. МСК из костного мозга и пупочного канатика соответствуют критериям ISCT и сохраняют высокий уровень жизнеспособности и фенотипическую стабильность при культивировании.

Исследованные культуры различаются по пролиферативному потенциалу, что отражается на скорости экспансии и клеточном выходе.

Криоконсервация вызывает временное снижение жизнеспособности, однако большинство культур сохраняет способность к эффективному восстановлению и дальнейшему росту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мезенхимальные, пролиферация, костный, пупочный.

J62|

Influence of pooled MSCs on the proliferative activity of T-lymphocytes in patients with type 1 diabetes

Maria A. Novikova, Inga S. Sakovich, Yulia V. Savich

Republican scientific and practical center for pediatric oncology, hematology, and immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Maria A. Novikova, mariya_novikova32@mail.ru

INTRODUCTION

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease characterized by the destruction of β-cells in pancreatic islets. Dendritic cells and macrophages present antigens to helper T cells (Th). Th1 cells secrete pro-inflammatory cytokines that induce the proliferation cytotoxic T lymphocytes (CTL). They exhibit autoreactivity and inflict harm to host cells, creating autoimmunity. MSCs exert their immunosuppressive effects as the capacity to inhibit proliferation and functions of many immune cell types. Pooled cultures of MSCs (poolMSCs) have more stable profiles that allows it to reduce experimental variability of cells product. The aim of the study was *in vitro* evaluation of the suppressive effect poolMSCs to the T-lymphocytes proliferation in patients with T1D.

Materials and methods. Peripheral blood mononuclear cells (MNC) were isolated from 8-10 ml whole blood of T1D patients using density-gradient centrifugation (p=1.077 g/cm^3). Bone marrow-derived poolMSCs were isolated and mixed from three individual donors. MNCs from each donor were sett up the mixed culture in the amount of 5-10^5 cells placed in a 24-well plate with a pre-irradiated (dose 100 Gy) poolMSCs feeder layer in a 2:1 ratio, and also without MSCs (positive control). To activate proliferation T-cells were stimulated with 50 ng/ml anti-CD3 antibodies. Non-activated MNCs were used as a negative control. Mixed culture was incubated in RPMI medium with 10% FCS, 2 mM L-glutamine for 7 days. The absolute and relative amound of T-cells, their viability, and subpopulation composition weer conducted on day 0 (before cultivation) and day 7. MNCs were stained with monoclonal antibodies to CD45, CD3, CD4, CD8, HLA-DR, and CD69, conjugated with FITC, PE, PC-5, PC-7, APC (Beckman Coulter, USA; R&D, USA; ExBio, Czech Republic). All data were acquired using DxFLEX flow cytometer (Beckman Coulter, USA).

Results. The immunosuppressive ability of pool MSCs was evaluated as proliferation index of activated T-cell from samples of 3 patients with T1D on the 7th day of co-cultivation. The fold increase of each T-lymphocyte population was calculated relative

to day 0. A significant reduction in the growth of the total CD3+ T-lymphocyte fraction was observed, averaging 2.59±0.64 times (p=0.021) when co-cultivated with pool MSCs. We was studied the effect of pool MSCs on mitogen-stimulated T-helpers (CD3+CD4+) and CTLs (CD3+CD8+). It was found a significant reduction in the Th's proliferative activity in 3.01±0.65 times including CD4+HLA-DR+ T-cell population which decreased in 3.22±0.77 times (p<0.05). In this study we investigated MSCs interaction with cytotoxic lymphocytes, which contribute most to the development of immune reactions. There was an inhibition of the proliferation of CD3+CD8+ cells by poolMSCs in 2.69±0.15 times (p=0.021). We was also observed a reduction in late-stage activated CTLs (CD3+CD8+HLA-DR+), averaging in 5.99±0.67 times (p=0.043).

Conclusions. Our results showed a high immunosuppressive activity of poolMSCs, which reduce the proliferation and activation of T cells from the peripheral blood of patients with T1D responding to antigens stimulation *in vitro*.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: pooled mesenchymal stem cells.

Влияние пулированных МСК на пролиферативную активность Т-лимфоцитов пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Мария А. Новикова, Инга С. Сакович, Юлия В. Савич

ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Новикова Мария Андреевна, mariya_novikova32@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В основе патогенеза сахарного диабета 1 типа (СД1) лежит аутоиммунный механизм разрушения островковых β-клеток поджелудочной железы. В результате чего дендритные клетки и макрофаги представляют антигены Т-хелперам (Т-хелп). Активирование Т-хелп 1 типа приводит к высокой секреции провоспалительных цитокинов – индукторов пролиферации аутореактивных цитотоксических Т лимфоцитов (ЦТЛ), которые еще больше усиливают воспалительную реакцию. Иммуносупрессивные свойства МСК проявляются в ингибировании пролиферации эффекторных клеток иммунной системы. Использование пулированных МСК (пулМСК) позволяет получить клеточный продукт, обладающий более стабильными характеристиками. Целью исследования являлась оценка способности пулированных МСК подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов пациентов с СД1 в смешанной культуре.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли путем центрифугирования на градиенте плотности Histopaque-1077 (ρ=1,077 г/см^3) из 8-10 мл периферической крови пациентов с СД1. ПулМСК получали объединением культур МСК из костного мозга 3 разных доноров. Для постановки смешанной культуры МНК каждого донора в количестве $5{\cdot}10^5$ клеток помещали в лунку 24-луночного планшета с предварительно облученным (доза 100 Гр) фидерным слоем пулМСК в соотношении 2:1, а также без МСК (положительный контроль). Для активации пролиферации лимфоцитов в каждую лунку добавляли анти-CD3 антитела в концентрации 50 нг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали неактивированные МНК. Культивирование проводили в среде RPMI с 10% ЭТС, 2 мМ L-глутамина в течение 7 суток. Оценку абсолютного и относительного количества клеток, их жизнеспособность и субпопуляционный состав проводили на 0-е сутки (перед культивированием) и на 7-е сутки. МНК окрашивали с использованием моноклональных антител к CD45, CD3, CD4, CD8, HLA-DR и CD69, конъюгированных с FITC, PE, PC-5, PC-7, APC (Beckman Coulter, USA; R&D, USA; ExBio, Czech Republic). Анализ результатов проводили на проточном цитофлуориметре DxFlex (Beckman Coulter, USA).

Результаты. Иммуносупрессивную способность пулМСК оценивали по степени подавления пролиферации активированных Т-клеток из образцов 3 пациентов с СД1 на 7-е сутки сокультивирования. Рассчитывали кратность прироста каждой популяции Т-лимфоцитов по отношению к 0-му дню. Наблюдалось достоверное снижение прироста общей фракции CD3+ Т-лимфоцитов в среднем в 2,59±0,64 раза (p=0,021) при сокультивировании с пулМСК. Нами исследовано влияние пулМСК на митогенстимулированные Т-хелп (CD3+CD4+) и ЦТЛ (CD3+CD8+). Было установлено достоверное снижение пролиферативной активности Т хелп в 3,01±0,65 раз, в том числе несущих маркер активации CD4+HLA-DR+ в 3,22±0,77 раза (p<0,05). При оценке взаимодействия МСК с цитотоксическими лимфоцитами, которые вносят наибольший вклад в развитие иммунных реакций, наблюдалось ингибирование пролиферации CD3+CD8+ клеток пул МСК в 2,69±0,15 раза, (p=0,021). Редукция клеток наблюдалась также в отношении ЦТЛ поздней активации (CD3+CD8+HLA-DR+) и составляла в среднем 5,99±0,67 раз (p=0,043).

Выводы. Установлена высокая иммуносупрессивная активность пулМСК в эксперименте *in vitro* по подавлению пролиферации активированных Т-клеток периферической крови пациентов с СД1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пулированные мезенхимальные стволовые клетки.

J63|

Development of Encapsulation Technologies for Low-Molecular-Weight Compounds Using Metal-Organic Framework-Based Carriers for Therapeutic Applications

Darya R. Akhmetova[1], Sofya V. Faizullina[2], Irina A. Gorbunova[2], Alexander S. Timin[2], Sergey A. Shipilovskikh[1]

[1] ITMO University, St. Petersburg, Russia; [2] Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya R. Akhmetova, ahmetova.darya1999@yandex.ru

INTRODUCTION

Metal-organic frameworks (MOFs) are regarded as one of the most promising classes of biomedical carriers owing to their exceptionally high porosity, tunable architecture, and versatile surface functionalization, which make them highly suitable for the encapsulation of low-molecular-weight compounds and their controlled release [1]. Their therapeutic significance extends beyond improving drug solubility and stability, encompassing the potential to reduce systemic toxicity through controlled delivery and localized therapeutic action [2]. In the biomedical field, MOFs are being extensively investigated for both injectable formulations, including nanoparticles intended for systemic administration, and topical applications, such as films, hydrogels, and dressings, which provide sustained drug release and localized therapeutic effects [3]. This broad range of applications underscores the importance of developing efficient technologies for the encapsulation of low-molecular-weight compounds within MOFs, making this area of research highly relevant to modern pharmaceutical science and personalized medicine.

Materials and methods. In this study, nickel-based metal-organic frameworks (NiBDC) were synthesized and characterized using scanning electron microscopy (SEM) and Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy. The encapsulation of benzothiophene derivative-based compounds was investigated using both adsorption and *in situ* encapsulation approaches, followed by spectroscopic evaluation of encapsulation efficiency and release profiles. The biocompatibility and cytotoxicity of the synthesized materials were subsequently assessed using the AlamarBlue assay in B16-F10 cells (tumor model) and MDCK cells (healthy cell model).

Results. Characterization of the synthesized MOFs confirmed the formation of crystalline NiBDC structures with particle sizes ranging from 2 to 5 μm (Fig. 1A). Encapsulation studies demonstrated that the adsorption method resulted in a low loading efficiency, whereas the in situ approach achieved encapsulation efficiencies of up to 80% at a drug loading of 30 wt% relative to the MOF mass. *In vitro* evaluation further showed that the synthesized NiBDC exhibited low cytotoxicity, maintaining approximately 95% cell viability in MDCK cells and 90% cell viability in B16-F10 cells following incubation with NiBDC at concentrations up to 1.25 mg/mL (Fig. 1B).

Conclusions. Thus, the synthesized NiBDC-based MOFs demonstrated considerable promise as biocompatible carriers for the encapsulation of low-molecular-weight compounds, with the *in situ* approach providing substantially higher encapsulation efficiency than the adsorption method. These findings highlight the potential of NiBDC as a platform for the further development of controlled drug delivery systems and their application in a wide range of biomedical settings.

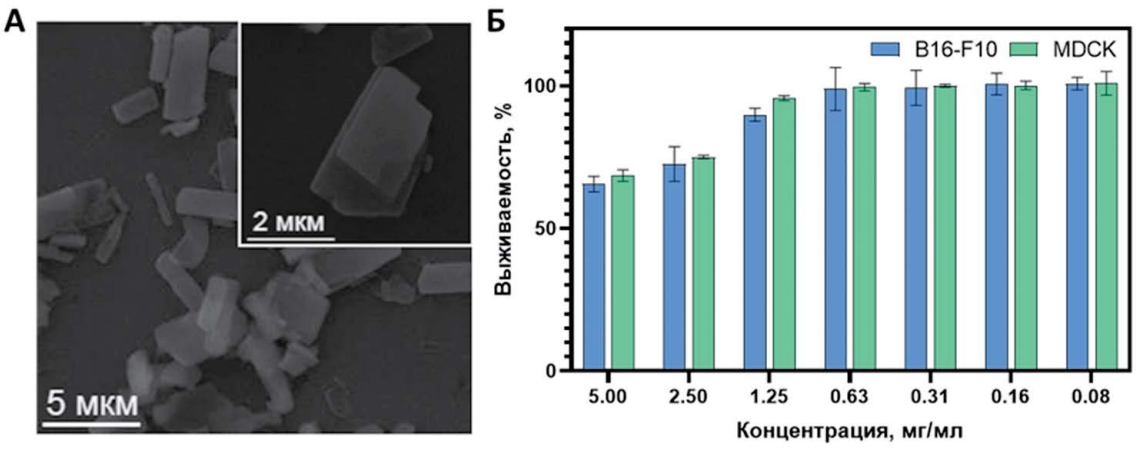


Figure 1: (A) SEM images of the NiBDC metal-organic frameworks; (B) Cell viability of B16-F10 and MDCK cells following 24 h incubation with NiBDC metal-organic frameworks

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (RSF) under research project No. 25-73-10091, *"Design and Synthesis of Novel Biocompatible Nanostructured Metal-Organic Frameworks Containing ROS-Generating Agents for Combined Radionuclide Therapy of Malignant Neoplasms"*.

References:

1. Khafaga D. S. R. et al. Metal-organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications // RSC Adv. 2024. Т. 14, № 41. С. 30201-30229.

2. Saboorizadeh B. et al. Applications of Metal–Organic Frameworks (MOFs) in Drug Delivery, Biosensing, and Therapy: A Comprehensive Review // Langmuir. 2024. Т. 40, № 43. С. 22477-22503.

3. Chen Y.-R. et al. Metal-organic frameworks for topical and transdermal therapeutics // Journal of Controlled Release. 2026. Т. 393. С. 114803.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: metal-organic frameworks, nickel, therapy.

Разработка технологий инкапсуляции низкомолекулярных соединений в носители на основе металл-органических каркасов для терапевтического применения

Дарья Р. Ахметова[1], Софья В. Файзуллина[2], Ирина А. Горбунова[2], Александр С. Тимин[2], Сергей А. Шипиловских[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Ахметова Дарья Рамилевна, ahmetova.darya1999@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Металл-органические каркасы (МОК) рассматриваются как один из наиболее перспективных классов биомедицинских носителей благодаря рекордно высокой пористости, настраиваемой структуре и возможности функционализации поверхности, что делает их удобными для инкапсуляции низкомолекулярных соединений и управляемого высвобождения [1]. Их значение для терапии связано не только с повышением растворимости и стабильности лекарств, но и с потенциалом снижения системной токсичности за счет контролируемой доставки и локального действия [2]. В биомедицинском контексте МОК активно изучаются как для инъекционных лекарственных форм, включая наночастицы для системного введения, так и для наружной терапии – в составе пленок, гидрогелей и аппликаций, обеспечивающих пролонгированное высвобождение и локальный терапевтический эффект [3]. Такой широкий спектр применений делает разработку технологий инкапсуляции в МОК особенно актуальной для современной фармацевтики и персонализированной медицины.

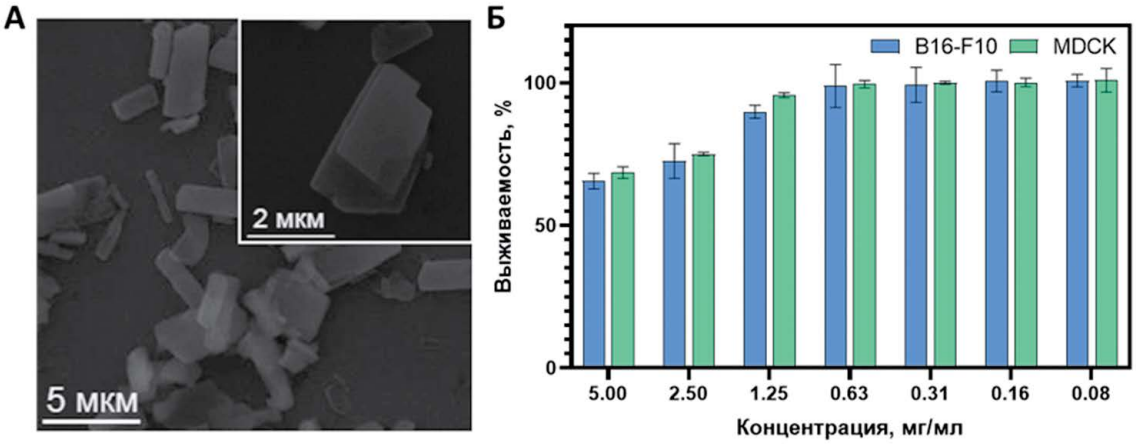


Рисунок 1: (А) СЭМ изображения МОК NiBDC; (Б) График процента выживаемости клеток B16-F10 и MDCK после 24 ч инкубации с МОК NiBDC

Материалы и методы. В данной работе были синтезированы МОК на основе никеля (NiBDC) и охарактеризованы методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и ИК-Фурье спектроскопии. Была исследована инкапсуляция препаратов на основе замещенных производных бензотиофена методами адсорбции и *in situ* с последующим исследованием запаковки и высвобождения спектроскопическим методом. Последующее исследование биосовместимость и цитотоксичность синтезированных материалов на клетках B16-F10 (опухолевая модель) и MDCK (здоровая модель) проводилось методом AlamarBlue.

Результаты. В результате характеризации МОК было подтверждено формирование кристаллических конструкций NiBDC с размерами в диапазоне 2-5 мкм (Рис. 1А). По результатам инкапсуляции метод адсорбции показал низкий уровень запаковки, в то время как in situ метод обеспечил до 80% запаковки при 30% от массы МОК. Данные *in vitro* исследований показали, что полученные МОК обладают низкой токсичностью – 95% выживаемости для клеток MDCK и 90% для B16-F10 при инкубации с NiBDC в концентрации до 1,25 мг/мл (Рис. 1Б).

Выводы. Таким образом, синтезированные МОК на основе NiBDC продемонстрировали перспективность как биосовместимые носители для инкапсуляции низкомолекулярных соединений, при этом метод in situ обеспечил существенно более высокую эффективность запаковки по сравнению с адсорбцией. Полученные результаты подтверждают потенциал NiBDC для дальнейшей разработки систем контролируемой доставки терапевтических препаратов и их применения в биомедицинских задачах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 25-73-10091 «Дизайн и синтез новых биосовместимых наноструктурированных металл-органических каркасов, содержащих АФК-продуцирующие агенты, для комбинированной радионуклидной терапии злокачественных новообразований».

Список использованных источников:

1. Khafaga D. S. R. и др. Metal-organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications // RSC Adv. 2024. Т. 14, № 41. С. 30201-30229.

2. Saboorizadeh B. и др. Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) in Drug Delivery, Biosensing, and Therapy: A Comprehensive Review // Langmuir. 2024. Т. 40, № 43. С. 22477-22503.

3. Chen Y.-R. и др. Metal-organic frameworks for topical and transdermal therapeutics // Journal of Controlled Release. 2026. Т. 393. С. 114803.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: металл-органические каркасы, никель, терапия.

J64|

Development and Experimental Evaluation of Micro- and Nanostructured Carriers for Targeted Therapy

Anna S. Rogova[1], Denis A. Matveev[1], Sergei A. Shipilovskikh[1,2], Alexander S. Timin[1]

[1] Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; [2] ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna S. Rogova, anna.aroo@mail.ru

INTRODUCTION

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors are widely used in modern anticancer therapy, particularly for the treatment of tumors with impaired DNA repair mechanisms. However, their clinical efficacy is largely limited by unfavorable pharmacokinetic properties, including low bioavailability, rapid clearance, and insufficiently selective accumulation in tumor tissue [1]. These factors directly affect therapeutic outcomes and the risk of adverse effects. The use of micro- and nanostructured carriers can help overcome these limitations by enabling controlled drug release, improving drug stability, and facilitating targeted delivery [2]. This study examines how the physicochemical properties of carriers influence the therapeutic potential of the PARP inhibitor 2-AT.

Materials and methods. $CaCO_3$ microparticles were prepared by co-precipitation, $CaCO_3$ nanoparticles by co-precipitation in the presence of polyacrylic acid, gelatin nanoparticles by one-step desolvation, and chitosan nanoparticles by ionic gelation. 2AT was incorporated into $CaCO_3$ microparticles during co-precipitation and loaded into the other carriers by adsorption. Morphology was studied by scanning and transmission electron microscopy, hydrodynamic diameter by dynamic light scattering, and chemical composition by Fourier-transform infrared spectroscopy. Surface charge was also measured. Loading efficiency and 2AT release were determined spectrophotometrically. Colloidal stability was studied for 14 days at pH 4.5 and 7.4 and in simulated gastric and intestinal fluids.

Results. The carriers had a spherical morphology, which promotes uniform distribution and reduces rapid elimination. $CaCO_3$ microparticles were 3-4 μm in size, whereas the hydrodynamic diameter of the nanoparticles ranged from 235 to 300 nm. The zeta potential varied from negative values for CaCO3 and gelatin particles to positive values for chitosan particles, which is important for interaction with cell membranes and stability in the bloodstream. Encapsulation of 2AT did not change particle morphology, indicating preservation of their functional properties. Loading efficiency reached 90%, allowing delivery of therapeutically relevant drug doses.

The systems demonstrated pH-dependent behavior. Under acidic conditions characteristic of the tumor microenvironment and endosomes, drug release increased substantially. Up to 97% of 2AT was released from $CaCO_3$ microparticles at acidic pH, making them promising for local anticancer therapy. Limited release at physiological pH 7.4 may reduce systemic toxicity. Gelatin nanoparticles provided more active release under gastrointestinal conditions, whereas chitosan nanoparticles demonstrated prolonged drug retention.

Conclusions. The results show that the physicochemical characteristics of carriers determine their therapeutic efficiency. Control of particle size, charge, and pH sensitivity enables regulation of drug distribution, release, and interaction with tumor cells. $CaCO_3$ carriers are promising for local therapy, gelatin nanoparticles for gastrointestinal delivery, and chitosan nanoparticles for prolonged therapy. Thus, optimization of these parameters is essential for improving the efficacy and safety of anticancer therapy using PARP inhibitors.

References:

1. Zhang J. et al. Effects of major parameters of nanoparticles on their physical and chemical properties and recent application of nanodrug delivery system in targeted chemotherapy // Int. J. Nanomedicine. Int J Nanomedicine, 2017. T. 12. C. 8483-8493.

2. Baldwin P. et al. Intraperitoneal delivery of NanoOlaparib for disseminated late-stage cancer treatment // Int. J. Nanomedicine. 2018. T. 13.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (project no. 25-25-00703).

Keywords: targeted therapy, drug delivery.

Экспериментальная разработка и оценка микро- и наноструктурированных носителей для таргетной терапии

Анна С. Рогова[1], Денис А. Матвеев[1], Сергей А. Шипиловских[1,2], Александр С. Тимин[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Рогова Анна Сергеевна, anna.aroo@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) широко применяются в современной противоопухолевой терапии, особенно при лечении опухолей с нарушениями репарации ДНК. Однако их клиническая эффективность во многом ограничена фармакокинетическими особенностями: низкой биодоступностью, быстрым выведением и недостаточной селективностью накопления в опухолевой ткани [1]. Эти факторы напрямую влияют на терапевтический эффект и риск побочных реакций. Использование микро- и наноструктурированных носителей позволяет преодолеть данные ограничения за счет контролируемого высвобождения, повышения стабильности препарата и направленной доставки [2]. В данной работе рассматривается влияние физико-химических параметров носителей на терапевтический потенциал при доставке ингибитора PARP (2AT).

Материалы и методы. Микрочастицы $CaCO_3$ получали методом совместного осаждения, наночастицы $CaCO_3$ – соосаждением в присутствии полиакриловой кислоты, желатиновые наночастицы – методом одноэтапного осаждения, хитозановые – методом ионного гелеобразования. 2AT включали в микрочастицы $CaCO_3$ на стадии соосаждения, а в остальные носители – методом адсорбции. Морфологию изучали методами сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, гидродинамический диаметр – методом динамического светорассеяния, химический состав – методом ИК-Фурье-спектроскопии. Также измеряли поверхностный заряд носителей. Эти параметры связаны с циркуляцией частиц в организме, их взаимодействием с клетками и способностью проникать в опухолевую ткань. Эффективность включения и высвобождение 2AT определяли спектрофотометрически. Коллоидную стабильность исследовали в течение 14 суток при pH 4,5 и 7,4, а также в модельных желудочной и кишечной средах.

Результаты. Полученные носители имели сферическую морфологию, способствующую равномерному распределению и снижению вероятности быстрой элиминации. Размер микрочастиц $CaCO_3$ составлял 3-4 мкм, а гидродинамический диаметр наночастиц – 235-300 нм. Дзета-потенциал изменялся от отрицательных значений для $CaCO_3$ и желатиновых частиц до положительных для хитозановых, что важно для взаимодействия с клеточными мембранами и стабильности в кровотоке. Инкапсуляция 2AT не изменяла морфологию частиц, свидетельствуя о сохранении их функциональных свойств. Эффективность включения достигала 90%, обеспечивая доставку терапевтически значимых доз препарата. Системы демонстрировали выраженную pH-зависимость: в кислой среде, характерной для опухолевого микроокружения и эндосом, высвобождение значительно усиливалось. Из микрочастиц $CaCO_3$ при кислом pH высвобождалось до 97 % препарата, что подтверждает их перспективность для локальной противоопухолевой терапии. Ограниченное высвобождение при физиологическом pH 7,4 может снижать системную токсичность. Желатиновые наночастицы обеспечивали более активное высвобождение в условиях желудочно-кишечного тракта, тогда как хитозановые демонстрировали пролонгированное удержание препарата.

Выводы. Полученные результаты показывают, что физико-химические характеристики носителей определяют их терапевтическую эффективность. Контроль размера, заряда и чувствительности к pH позволяет регулировать распределение препарата, его высвобождение и взаимодействие с опухолевыми клетками. $CaCO_3$-носители перспективны для локальной терапии с активацией в кислой среде опухоли, желатиновые наночастицы – для доставки через желудочно-кишечный тракт, а хитозановые – для пролонгированной терапии. Таким образом, оптимизация этих параметров является ключевым фактором повышения эффективности и безопасности противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов PARP.

Список использованных источников:

1. Zhang J. и др. Effects of major parameters of nanoparticles on their physical and chemical properties and recent application of nanodrug delivery system in targeted chemotherapy // Int. J. Nanomedicine. Int J Nanomedicine, 2017. Т. 12. С. 8483-8493.

2. Baldwin P. и др. Intraperitoneal delivery of NanoOlaparib for disseminated late-stage cancer treatment // Int. J. Nanomedicine. 2018. Т. 13.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 25-25-00703 «Разработка и оценка биосовместимости новой лекарственной формы для пероральной доставки низкомолекулярных противоопухолевых таргетных препаратов (PARP-ингибиторов)».

Ключевые слова: таргетная терапия, системы доставки.

O65|

First-line therapy for primary central nervous system lymphoma: updated results of a multicenter retrospective study

Vladislav V. Markelov[1], Yuri S. Osipov[2], Selmi F. Ramazanova[3], Elena K. Sokolova[4], Sergey V. Voloshin[5], Denis P. Pyatygin[6], Valery V. Kobzev[7], Alexandra A. Sinkevich[8], Polina A. Tereshenkova[9], Nelly A. Khasanova[10], Maria S. Orlova[11], Daria I. Surtaeva[12], Elena E. Zinina[13], Anna A. Suvorova[14], Olga R. Lagunova[15], Natalia N. Glonina[16], Ludmila V. Anchukova[17], Elena V. Patrakova[18], Catherine V. Zubkova[19], Alexey Yu. Kuvshinov[20], Ilya S. Zyuzgin[21], Elena V. Karyagina[22], Catherine A. Ukrainchenko[23], Leysan F. Mukharlyamova[24], Maria A. Kolesnikova[25], Ilya S. Stepochkin[26], Elena S. Pavlyuchenko[27], Julia N. Vinogradova[28], Alina S. Chuprakova[29], Julia M. Bala[30], Azat B. Karabekov[31], Dmitry A. Dubovoy[4], Anait A. Davtyan[4], Alexander A. Myasnikov[9], Vsevolod G. Potapenko[10], Nadezhda V. Medvedeva[10], Olga S. Samoylova[14], Natalia V. Minaeva[15], Stanislav A. Volchenkov[21], Alexey K. Kovyazin[20], Tatiana I. Ksenzova[7], Tatiana S. Konstantinova[6], Irina Yu. Kudinova[12], Varvara I. Bakhtina[8], Gulnara N. Khusainova[24], Elena A. Baryakh[11], Elena N. Misyurina[11], Anastasiya A. Semenova[3], Andrey N. Gavrilenko[1], Andrey M. Chekalov[1], Yaroslav B. Skiba[1], Marina O. Popova[1], Elena V. Kondakova[1], Liudmila V. Fedorova[1], Kirill V. Lepik[1], Lilia V. Stelmakh[1], Artem A. Gusak[1], Vadim V. Baikov[1], Galina N. Salogub[2], Gayane S. Tumyan[3], Natalia B. Mikhailova[1], Alexander D. Kulagin[1]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; [3] NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia; [4] AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia; [5] Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; [6] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg, Russia; [7] Regional Clinical Hospital No. 1,Tyumen, Russia; [8] Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; [9] VA Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia; [10] City Clinical Hospital No 31, Saint Petersburg, Russia; [11] Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia; [12] Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia; [13] Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia; [14] NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [15] Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, Kirov, Russia; [16] SI Sergeev Regional Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; [17] Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia; [18] Vologda Regional Clinical Hospital No 2, Cherepovets, Russia; [19] Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia; [20] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia; [21] NN Petrov National Medical Research Center for Oncology, Saint Petersburg, Russia; [22] City Clinical Hospital No 15, Saint Petersburg, Russia; [23] City Clinical Hospital No 17, Saint Petersburg, Russia; [24] MZ Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia; [25] City Clinical Hospital No 2, Novosibirsk, Russia; [26] Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia; [27] Mechnikov North-Western State Medical Univerity, Saint Petersburg, Russia; [28] AM Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia; [29] Central Municipal Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia; [30] Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russia; [31] National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

Contact: Vladislav V. Markelov, marckelov.vladislav5@mail.ru

INTRODUCTION

There is a lack of systematic data in Russia regarding treatment outcomes and prognosis for patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). The aim of the study was to characterize clinical and epidemiological profile of PCNSL patients, analyze structure of first-line therapy, and evaluate treatment outcomes in real-world clinical practice.

Materials and methods. Between 2010 and 2026, 326 adult patients diagnosed with PCNSL from 30 centers in Russia and 1 center in Kazakhstan were enrolled in study. As first-line therapy, 95% of patients (n=309) received immuno- and/or chemotherapy regimens (ICT), 3% (n=9) received radiotherapy, and 2% (n=8) received glucocorticoids alone. Further analysis was limited to group of patients who received ICT as first-line treatment. Key characteristics of this cohort are presented in Table 1.

Results. In analyzed group, high-dose methotrexate (HD-MTX)-based regimens were used in 68% of patients (n=210). The most common regimens were combinations with cytarabine (33%, n=67), temozolomide (20%, n=41), and procarbazine/dacarbazine ±targeted agents (17%, n=36). The remaining patients received various non-intensive regimens (15%, n=47) incorporating temozolomide, targeted agents, or other chemotherapeutic agents; non-high-dose methotrexate-based regimens (9%, n=27); or high-dose ifosfamide-based regimens (1%, n=4). Intra-arterial chemotherapy with temporary blood-brain barrier disruption was administered to 7% of patients (n=21). Rituximab was used in 86% of patients (n=265). Treatment response was assessed in 272 (88%) patients. Objective response (OR) was achieved in 65% of patients (n=177), comprising complete response (CR) in 36% (n=98) and partial response (PR) in 29% (n=79); disease stabilization was observed in 9% (n=25), and disease progression in 26% (n=69). The OR rate in HD-MTX group was 74% (n=183), whereas in the non-intensive therapy and non-high-dose methotrexate groups, it was 33% (n=14) and 52% (n=12), respectively ($p<0.001$). With median follow-up of 12mo, 2-year overall survival (OS) was 45%, and 2-year event-free survival (EFS) was 30% (Figure 1).

Multivariate analysis showed that OS was favorably influenced by ECOG<2 ($p<0.001$), HD-MTX-based therapy ($p<0.001$), and surgical tumor resection ($p=0.047$), whereas EFS was favorably influenced only by ECOG<2 ($p<0.001$) and HD-MTX-based therapy ($p=0.005$).

Following ICT, 34% of patients (n=61) with OR received consolidation: 36 with CR and 25 with PR. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) was performed in 34 patients, while 27 patients received whole-brain radiotherapy (WBRT). In consolidation group, 2-year OS was 80.3% and 2-year EFS was 62%. Outcomes didn't depend on the depth of response prior to consolidation: OS for CR and PR was 84.3% and 75% (p=0.559), respectively, and EFS was 66.7% and 55.5% (p=0.6). The consolidation method (autoHSCT or WBRT) also didn't significantly affect survival: OS 77.7% vs. 82.9% (p=0.552); EFS 57.1% vs. 66.9%, respectively (p=0.174).

Conclusions. The clinical profile of the patients is generally consistent with published data, although there is some selection bias regarding gender, age, and immunocompromised status. Despite the predominance of HD-MTX-containing regimens, significant proportion of patients still receive suboptimal treatment protocols. The best survival outcomes were observed in patients who achieved OR following ICT and subsequently underwent consolidation, with specific consolidation method having no impact on prognosis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: primary CNS lymphoma.

Table 1

Features	n=309 (100%)
Sex	
male	134 (43%)
female	175 (57%)
ECOG score	
ECOG 1	102 (33%)
ECOG ≥ 2	207 (67%)
Immunocompromised status	
HIV infection	11 (3,7%)
History of other malignancy	1 (0,3%)
Organ transplantation	10 (3%)
MSKCC risk group	
Low	38 (12%)
Intermediate	123 (40%)
High	148 (48%)
Diagnostic procedure	
Surgical resection	179 (55%)
Stereotactic biopsy	138 (44,5%)
Cerebrospinal fluid flow cytometry	2 (0,5%)
Histological subtype	
Diffuse large B-cell lymphoma	299 (97%)
High-grade B-cell lymphoma	7 (2%)
Marginal zone lymphoma	1 (0,3%)
Burkitt lymphoma	1 (0,3%)
Peripheral T-cell lymphoma	1 (0,3%)
Involvement of deep brain structures	186 (60%)
Multifocal brain involvement	138 (45%)
Cerebrospinal fluid/meningeal involvement	25 (8%)

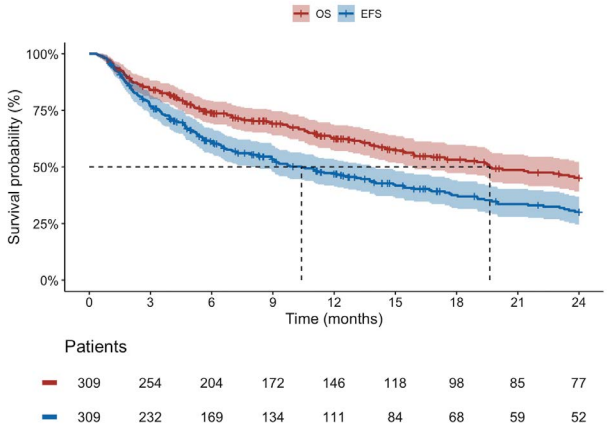


Figure 1

Первая линия терапии первичной лимфомы центральной нервной системы: обновленные результаты многоцентрового ретроспективного исследования

Владислав В. Маркелов[1], Юрий С. Осипов[2], Сельми Ф. Рамазанова[3], Елена К. Соколова[4], Сергей В. Волошин[5], Денис П. Пятыгин[6], Валерий В. Кобзев[7], Александра А. Синкевич[8], Полина А. Терешенкова[9], Нелли А. Хасанова[10], Мария С. Орлова[11], Дарья И. Суртаева[12], Елена Е. Зинина[13], Анна А. Суворова[14], Ольга Р. Лагунова[15], Наталья Н. Глонина[16], Людмила В. Анчукова[17], Елена В. Патракова[18], Екатерина В. Зубкова[19], Алексей Ю. Кувшинов[20], Илья С. Зюзгин[21], Елена В. Карягина[22], Екатерина А. Украинченко[23], Лейсан Ф. Мухарлямова[24], Мария А. Колесникова[25], Илья С. Степочкин[26], Елена С. Павлюченко[27], Юлия Н. Виноградова[28], Алина С. Чупракова[29], Юлия М. Бала[30], Азат Б. Карабеков[31], Дмитрий А. Дубовой[4], Анаит А. Давтян[4], Александр А. Мясников[9], Всеволод Г. Потапенко[10], Надежда В. Медведева[10], Ольга С. Самойлова[14], Наталья В. Минаева[15], Станислав А. Волченков[21], Алексей К. Ковязин[20], Татьяна И. Ксензова[7], Татьяна С. Константинова[6], Ирина Ю. Кудинова[12], Варвара И. Бахтина[8], Гульнара Н. Хусаинова[24], Елена А. Барях[11], Елена Н. Мисюрина[11], Анастасия А. Семенова[3], Андрей Н. Гавриленко[1], Андрей М. Чекалов[1], Ярослав Б. Скиба[1], Марина О. Попова[1], Елена В. Кондакова[1], Людмила В. Федорова[1], Кирилл В. Лепик[1], Лилия В. Стельмах[1], Артем А. Гусак[1], Вадим В. Байков[1], Галина Н. Салогуб[2], Гаяне С. Тумян[3], Наталия Б. Михайлова[1], Александр Д. Кулагин[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [3] ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; [4] Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия; [5] Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; [6] Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; [7] Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия; [8] Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; [9] Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия; [10] Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; [11] Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва, Россия; [12] Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия; [13] Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия; [14] Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия; [15] Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров, Россия; [16] Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева, Хабаровск, Россия; [17] Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия; [18] Вологодская областная клиническая больница №2, Череповец, Россия; [19] Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия; [20] Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия; [21] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; [22] Городская клиническая больница №15, Санкт-Петербург, Россия; [23] Городская клиническая больница №17, Санкт-Петербург, Россия; [24] Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала, Казань, Россия; [25] Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия; [26] Новгородская областная клиническая больница, Великий Новгород, Россия; [27] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; [28] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия; [29] Центральная городская клиническая больница, Калининград, Россия; [30] Воронежская областная клиническая больница №1, Воронеж, Россия; [31] Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

Контактная информация: Маркелов Владислав Витальевич, marckelov.vladislav5@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В России отсутствуют систематические данные о результатах лечения и прогнозе у пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы (ПЛЦНС).Цель исследования: охарактеризовать клинико-эпидемиологический профиль пациентов с ПЛЦНС, проанализировать структуру первой линии терапии и оценить результаты лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы. С 2010 по 2026 годы в исследование были включены 326 взрослых пациентов с диагнозом ПЛЦНС из 30 центров России и 1 центра Казахстана. В качестве терапии первой линии 95% пациентов (n=309) получили иммуно- и/или химиотерапевтические режимы (ИХТ), 3% (n=9) лучевую терапию и 2% (n=8) только глюкокортикоиды. Дальнейший анализ был ограничен группой больных, которым в первой линии проводилась ИХТ. Ключевые характеристики этой когорты представлены в таблице 1.

Результаты. В анализируемой группе режимы на основе высокодозного метотрексата (HD-MTX) использовались у 68% пациентов (n=210). Наиболее частыми схемами стали комбинации с высокодозным цитарабином (33%, n=67), с темозоломидом (20%, n=41), прокарбазином/дакарбазином ± таргетные агенты (17%, n=36). Включение в режимы тиотепы применялось у 3% (n=10). Оставшаяся часть пациентов (32%, n=99), получала различные неинтенсивные режимы (15%, n=47) с включением темозоломида, таргетных агентов или иных химиотерапевтических агентов, режимы на основе невысокодозного метотрексата (9%, n=27), режимы не основе высокодозного ифосфамида (1%, n=4).

Таблица 1

Характеристики	n=309 (100%)
Пол	
мужской	134 (43%)
женский	175 (57%)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон)	59 (27-88)
ECOG статус	
ECOG 1	102 (33%)
ECOG ≥ 2	207 (67%)
Иммунокомпрометированный статус	
ВИЧ-инфекция	11 (3,7%)
Другое онкологическое заболевания в анамнезе	1 (0,3%)
Трансплантация органа	10 (3%)
Группа риска по шкале MSKCC	
Низкий	38 (12%)
Промежуточный	123 (40%)
Высокий	148 (48%)
Диагностическая манипуляция	
Хирургическая резекция	179 (55%)
Стереотаксическая биопсия	138 (44,5%)
ИФТ ликвора	2 (0,5%)
Гистологический вариант	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	299 (97%)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности	7 (2%)
Лимфома маргинальной зоны	1 (0,3%)
Лимфома Беркитта	1 (0,3%)
Периферическая Т-клеточная лимфома	1 (0,3%)
Поражение глубоких структур ГМ	186 (60%)
Многоочаговое поражение ГМ	138 (45%)
Вовлечение ликвора/мозговых оболочек	25 (8%)

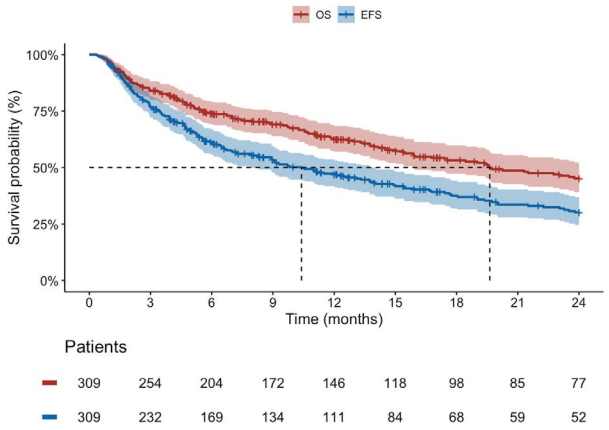


Рисунок 1

У 7% (n=21) была реализована интраартериальная химиотерапия с временным прорывом ГЭБ. Ритуксимаб использовался у 86% пациентов (n=265). Оценка ответа была произведена у 272 (88%) больных. Объективный ответ (ОО) был достигнут у 65% пациентов (n=177), включая полный ответ (ПО) у 36% (n=98) и частичный ответ (ЧО) у 29% (n=79), стабилизацию у 9% (n=25), прогрессирование у 26% (n=69). Частота достижения ОО в группе HD-MXT составила 74% (n=183), в то время как в группах неинтенсивной терапии и невысокодозного метотрексата – 33% (n=14) и 52% (n=12), соответственно (p<0,001). Летальность, связанная с осложнениями, до рестадирования наблюдалась у 6% пациентов (n=19). При медиане наблюдения 12 мес (0,4-178) 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 45%, а 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 30% (Рисунок 1).

По результатам многофакторного анализа, на ОВ благоприятно влияли ECOG <2 (p<0,001), терапия на основе HD-MTX (p<0,001), проведение хирургической резекции опухоли (p=0,047), а на БСВ благоприятно влияли только ECOG <2 (p<0,001) и терапия на основе HD-MTX (p=0,005).

После проведения ИХТ 34% пациентов (n=61) с ОО получили консолидирующую терапию: 36 с ПО и 25 с ЧО. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (ауто-ТГК) была

проведена 34 пациентам, а тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) получили 27 больных. В группе консолидирующей терапии 2-летняя ОВ составила 80,3%, а 2-летняя БСВ – 62%. Исходы не зависели от глубины ответа перед началом консолидации: ОВ при ПО и ЧО составила 84,3% и 75% (p=0,559), БСВ – 66,7% и 55,5% (p=0,6), соответственно. Метод консолидации (ауто-ТГСК или ТОГМ) также не оказывал значимого влияния на выживаемость: ОВ – 77,7% против 82,9% (p=0,552); БСВ – 57,1% против 66,9%, соответственно (p=0,174).

Выводы. Клинический профиль пациентов в целом соответствует опубликованным данным, хотя присутствуют некоторые элементы селекции, связанные с полом, возрастом, иммунокомпрометированным статусом. Несмотря на преобладание HD-MTX-содержащих режимов, у заметной доли больных по-прежнему применяются неоптимальные схемы. Наилучшие показатели выживаемости наблюдались у пациентов, которые после ИХТ достигли объективного и в последующем получили консолидацию, при этом метод консолидации не влиял на прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: первичная лимфома ЦНС.

O66|

First experience of molecularly adapted first line therapy for mantle cell lymphoma

Julia A. Zhuravleva[1], Marat A. Mingalimov[2], Liliia T. Shimanovskaiia[1], Dmitrii V. Lebedev[1], Sergey S. Andreev[1], Elena A. Baryakh[3], Elena N. Misyurina[2], Nikolay B. Pestov[4], Mira V. Suvorina[4], Victoriia V. Basova[4], Angelina I. Zeltser[4], Andrey V. Misyurin[4]

[1] Moscow Clinical Science and Research Center 52, Moscow, Russia; [2] Moscow Clinical Science and Research Center 52, IM Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [3] Moscow Clinical Science and Research Center 52, IM Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; [4] Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Science, Moscow, Russia

Contact: Julia A. Zhuravleva, zhuravleva.j@inbox.ru

INTRODUCTION

Mantle cell lymphoma (MCL) is a phenotypically and genetically heterogeneous neoplasm. The heterogeneity of the clinical course is largely determined by molecular aberrations. Aggressive chemoimmunotherapy regimens containing rituximab and cytarabine followed by consolidation with autologous hematopoietic stem cell transplantation and rituximab maintenance therapy represent the most common approach in young patients with good performance status. Recent data indicate that the introduction of immunotargeted agents particularly covalent Bruton tyrosine kinase inhibitors can significantly improve treatment outcomes in both young and elderly patients. Despite prolonged treatment responses disease relapse remains inevitable in most patients. These challenges highlight the importance of a deeper understanding of MCL biology to facilitate the development of precision therapeutic strategies adapted to the biological features of the disease.

Materials and methods. Fifteen patients with histologically confirmed mantle cell lymphoma (MCL) were enrolled in this prospective single center study. Before treatment initiation all patients underwent high-throughput whole-exome sequencing (WES) of tumor samples followed by analysis of mutations in genes associated with MCL pathogenesis. Bone marrow and peripheral blood specimens were used as tumor material. Treatment was assigned according to the patient's molecular cluster as shown in Figure 1. Treatment response was assessed every two cycles by PET/CT according to the Lugano criteria. Adverse events (AEs) were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Patients with the leukemic variant of MCL were assigned to cluster C1. Cluster C3 was defined by mutations in *KMT2D, NOTCH1, MYC, BCL2, TRAF3, CDKN2A, BIRC3* and *NFKBIE*, whereas cluster C4 was defined by *TP53* mutation. Patients with other molecular alterations were assigned to cluster C2. In patients with concurrent mutations characteristic of clusters C2 and C3 treatment was administered according to the R-I-VEN-CHOP/R-HAD therapy.

Results. At the time of analysis all patients were alive. The median follow-up was 8 (3-12) months. Overall and progression free survival were 100%. Of the total cohort 4 (27%) patients in cluster C1 remain under dynamic observation without specific therapy. Cluster C2 included 47% of patients (n=7), of which 3 patients received acalabrutinib in the therapy program and 4 received ibrutinib. Cluster C3 included 13% of patients (n=2) and cluster C4 included 13% of patients (n=2). Of the 11 patients in clusters C2, C3, and C4, complete response (CR) was achieved in 91% (n=10), and partial response (PR) in 9% (n=1). Of the 11 patients 36% (n=4) developed febrile neutropenia (FN) despite primary FN prophylaxis. No cardiovascular complications were reported in association with ibrutinib administration. However, grade 1-2 hemorrhagic complications were observed in 4 of 6 patients receiving ibrutinib. Grade 4 thrombocytopenia was observed in 36% of patients (n=4). One patient developed bilateral pneumonia which resolved with antibacterial therapy.

Conclusions. Preliminary results suggest that a molecularly adapted treatment approach is a promising strategy for patients with newly diagnosed MCL. Further evaluation of long-term outcomes requires continued investigation in a larger cohort with extended follow up.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: mantle cell lymphoma.

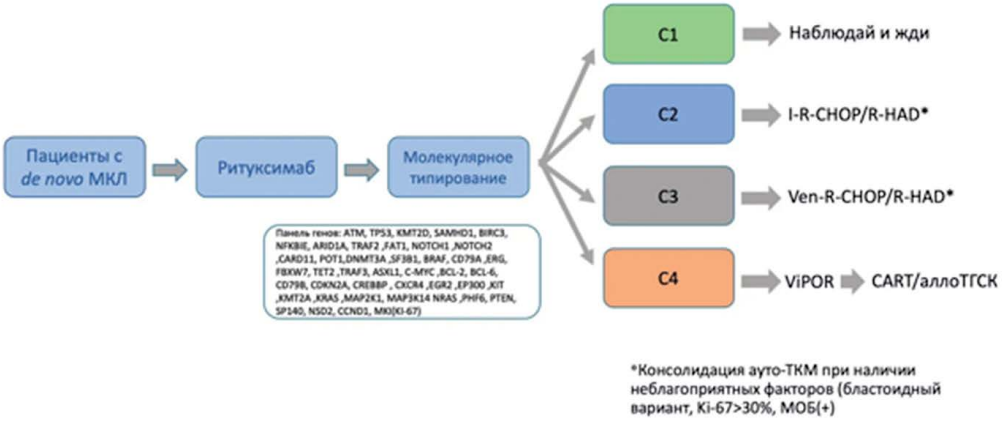


Figure 1: Options for therapeutic strategies

Первый опыт молекулярно-адаптированной терапии первой линии мантийноклеточной лимфомы

Юлия А. Журавлева[1], Марат А. Мингалимов[2], Лилия Т. Шимановская[1], Дмитрий В. Лебедев[1], Сергей С. Андреев[1], Елена А. Барях[3], Елена Н. Мисюрина[2], Николай Б. Пестов[4], Мира В. Суворина[4], Виктория В. Басова[4], Ангелина И. Зельцер[4], Андрей В. Мисюрин[4]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва Россия; [4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

Контактная информация: Журавлева Юлия Андреевна, zhuravleva.j@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – это фенотипически и генетически гетерогенное новообразование.

Гетерогенность клинического течения в значительной степени определяется характером молекулярных аберраций. Агрессивные схемы химиоиммунотерапии, содержащие ритуксимаб и цитарабин, с последующей консолидацией аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и поддерживающей терапией ритуксимабом, являются наиболее распространенным подходом у молодых пациентов в хорошем соматическом статусе. Последние данные указывают, что внедрение иммунотаргетных агентов, особенно ковалентных ингибиторов тирозинкиназы Брутона, позволяет существенно улучшить результаты лечения у молодых и пожилых пациентов. Несмотря на улучшение продолжительности ответа на лечение, рецидивы неизбежны. Все это обуславливает необходимость более глубокого понимания биологии МКЛ с разработкой прецизионной терапевтической стратегии, обеспечивая адаптацию под биологию заболевания.

Материалы и методы. В данное проспективное одноцентровое исследование включены 15 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом мантийноклеточной лимфомы.

До начала терапии пациентам выполняли высокопроизводительное полноэкзомное секвенирование (WES) опухолевого материала с последующим исследованием мутаций в генах, ассоциированных с патогенезом МКЛ. Источником опухолевого материала был костный мозг и периферическая кровь. Терапия проводилась в соответствии с принадлежностью пациента к кластеру, что отражено на схеме 1. Оценка ответа проводилась каждые 2 цикла терапии методом ПЭТ/КТ в соответствии с критериями Lugano. Нежелательные явления (НЯ) определялись в соответствии с CTCAE (5.0 version). К кластеру С1 относились пациенты с лейкемическим вариантом МКЛ. Кластер С3 характеризовался

наличием мутаций в генах *KMT2D, NOTCH1, MYC, BCL2, TRAF3, CDKN2A, BIRC3, NFKBIE*, кластер С4 – *TP53*. Остальные мутации относились к кластеру С2. При одновременном выявлении мутаций из кластера С2 и С3 проводилась терапия по программе R-I-VEN-CHOP/R-HAD.

Результаты. На момент анализа все пациенты живы. Медиана наблюдения составила 8 (3-12) месяцев. Общая и беспрогрессивная выживаемость составили 100%. Из общей когорты 4 (27%) пациента кластера С1 остаются под динамическим наблюдением без проведения специфической терапии. К кластеру С2 были отнесены 47% пациентов (n=7), из них у 3 пациентов в программу терапии был включен акалабрутиниб, у 4 – ибрутиниб. К кластеру С3 13% пациентов (n=2), к кластеру С4 13% пациентов (n=2). Из 11 пациентов кластеров С2, С3, С4 полный ответ (ПО) был достигнут у 91% (n=10), частичный ответ (ЧО) – 9% (n=1). Из 11 пациентов у 36% (n=4) было зафиксировано развитие фебрильной нейтропении (ФН), несмотря на проведение первичной профилактики ФН. В связи с приемом ибрутиниба не было зафиксировано сердечно-сосудистых осложнений, однако у 4 из 6 пациентов на фоне приема ибрутиниба были зафиксированы геморрагические осложнения 1-2 степени. Тромбоцитопения 4 степени была отмечена у 36% пациентов (n=4)

У 1 пациента было отмечено развитие двухсторонней пневмонии с разрешением на фоне антибактериальной терапии.

Выводы. Предварительные результаты демонстрируют перспективность использования молекулярно-адаптированного подхода в лечении впервые верифицированной МКЛ. Для оценки отдаленных результатов необходимо продолжение исследования на расширенной когорте пациентов с длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, персонализированная терапия.

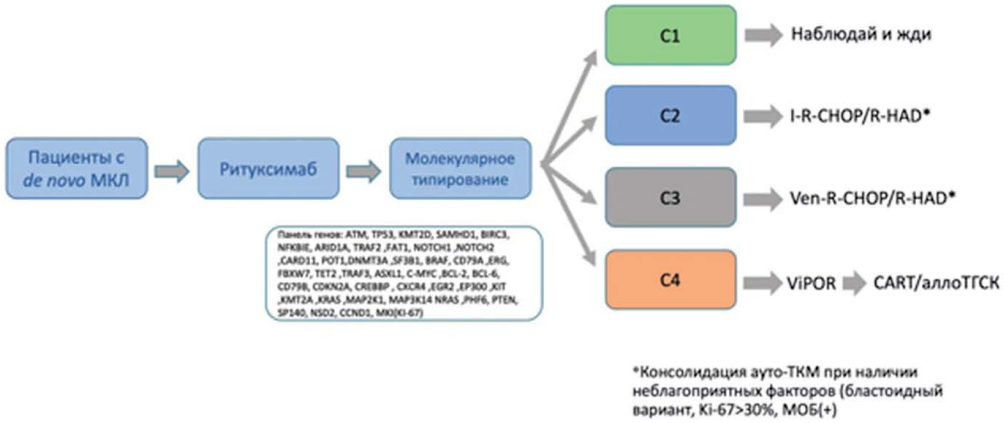


Схема 1: Варианты терапевтических стратегий

P67|

Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aggressive B-cell lymphoma after treatment with bispecific CD20/CD3 antibody glofitamab

Liudmila V. Fedorova[1], Natalia B. Mikhailova[1], Yana V. Krylova[1], Kirill V. Lepik[1], Andrey M. Chekalov[1], Yulia Yu. Vlasova[1], Anna G. Smirnova[1], Lev S. Butaev[2], Yuliia A. Oleinik[2], Vadim V. Ptushkin[2], Yana K. Mangasarova[3], Aminat U. Magomedova[3], Ekaterina S. Gitelzon[3], Nelli G. Gabeeva[3], Daria A. Koroleva[3], Anna K. Smolyaninova[3], Eugene E. Zvonkov[3], Iurii S. Osipov[4], Natalia V. Stepanova[4], Tatiana V. Krinitsina[4], Iulia I. Podmankova[4], Irina V. Ishmatova[5], Anna A. Zverkova[5], Svetlana S. Elkhova[5], Stanislav A. Volchenkov[5], Ilya S. Ziuzgin[5], Alexander D. Kulagin[1]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; [3] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [4] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; [5] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

Contact: Liudmila V. Fedorova, lucyfed3@gmail.com

INTRODUCTION

Bispecific CD20/CD3 antibodies (BsAbs) have shown high efficacy in patients with aggressive B-cell lymphomas (BCL), allowing durable and deep complete responses (CR) to be achieved. However, data regarding the curative potential of BsAbs remain limited, and optimal management in cases of BsAb failure has not been defined. In addition, the role of allo-HCT after BsAbs and the transplant-associated risks in this setting are still unclear.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 12 adult patients with various subtypes of relapsed/refractory (r/r) aggressive BCL who underwent allo-HCT as consolidation of remission either directly after glofitamab (glofi) or following additional therapy. Non-relapse mortality (NRM), overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed. The cumulative incidence (CI) of acute graft-versus-host disease (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD) was assessed, and infectious complications in the early and late post-transplant periods were evaluated.

Results. The median follow-up from allo-HCT was 531 days (47-1597). Baseline characteristics are shown in Table 1. Median age was 45 years (28–63), and the male/female ratio was 7/5. The median number of prior therapy lines was 6 (3-9). The median interval between the end of glofi and allo-HCT was 112 days (3-197). Allo-HCT was performed as consolidation of CR immediately after glofi in 5 patients and after additional therapy aimed at deepening response in 7 patients. At the time of allo-HCT, 9 patients were in CR, 2 in partial response, and 1 had progressive disease.

The donor type was matched related in 4 patients, matched unrelated in 6 patients, and mismatched unrelated in 2 patients. Reduced-intensity conditioning was used in 9 patients and non-myeloablative conditioning in 3. GVHD prophylaxis consisted of post-transplant cyclophosphamide-based regimens in 9 patients and tacrolimus plus abatacept in 3. In all cases, the graft source was peripheral blood. The median time to neutrophil engraftment was 17 days (8–24).

Progression after allo-HCT was documented in 2 patients who had not achieved CR prior to transplant; 9 patients maintained CR; 1 patient died before disease restaging. Overall, 4 patients died after allo-HCT: 1 due to disease progression and 3 due to infectious complications. Median OS and PFS were not reached. The 2-year OS was 74.1% (95%CI, 52.6-100), and the 2-year

Table 1: Patient characteristics

Parameter	n = 12
Diagnosis, n	
• Diffuse large B-cell lymphoma (de novo and transformed)	4
• Primary mediastinal large B-cell lymphoma	1
• Mantle cell lymphoma	2
• Classic follicular lymphoma	3
• Follicular lymphoma with unusual cytologic features	1
• Richter syndrome	1
Median age, years (range)	45 (28-63)
Male/female ratio, n	7/5
Median number of glofitamab cycles (range)	4 (1-12)
Response to glofitamab, n	
• Complete response	4
• Partial response	2
• Stable disease	1
• Progressive disease	5
Allo-HCT performed as consolidation of complete response after glofitamab, n (%)	5
Additional therapy after glofitamab before allo-HCT, n	
• Pola-(B)R	4
• Glofitamab + lenalidomide	1
• VIPOR	2
• Chemotherapy	1
Time from end of glofitamab therapy to allo-HCT, days (range)	112 (13-197)
Median number of treatment lines before allo-HCT (range)	6 (3-9)
Disease status before allo-HCT, n	
• Complete response	9
• Partial response	1
• Progressive disease	2
Donor, n	
• Matched related donor	4
• Matched unrelated donor	6
• Mismatched unrelated donor	2
Stem cell source, n	
• Peripheral blood	12
Median graft cell dose, x10^6/kg (range)	6,6 (4,1-8,2)
Conditioning regimen, n	
• Reduced-intensity conditioning	9
• Non-myeloablative conditioning	3
GVHD prophylaxis, n	
• Post-transplant cyclophosphamide-based regimens	9
• Tacrolimus + abatacept	3

PFS was 65.6% (95%CI, 43.2-99.7). The 2-year CI of NRM was 19.3% (95%CI, 2.5-48.0). The CI of aGVHD by day 125 after allo-HCT was 26.0% (95% CI, 5.5-53.5), and the 2-year CI of cGVHD was 33.3% (95%CI, 9.1-60.4). Infectious complications occurred in 9 patients: before engraftment in 6, after engraftment while on immunosuppressive therapy (IST) in 9, and after IST discontinuation in 3.

Conclusions. In this cohort, survival outcomes appear encouraging, with an NRM rate comparable to historical data for allo-HCT in aggressive r/r BCL. The profiles of GVHD, as well as infectious complications in the early and late post-transplant periods, seem manageable. These findings support the feasibility of allo-HCT as a consolidation strategy after BsAb therapy and highlight the need for further studies to refine patient selection and transplant approaches in this population.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: glofitamab, allo-HCT, agressive lymphoma.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами после применения биспецифического CD20/CD3 антитела глофитамаба

Людмила В. Федорова[1], Наталия Б. Михайлова[1], Яна В. Крылова[1], Кирилл В. Лепик[1], Андрей М. Чекалов[1], Юлия Ю. Власова[1], Анна Г. Смирнова[1], Лев С. Бутаев[2], Юлия А. Олейник[2], Вадим В. Птушкин[2], Яна К. Мангасарова[3], Аминат У. Магомедова[3], Екатерина С. Гительзон[3], Нэлли Г. Габеева[3], Дарья А. Королева[3], Анна К. Смольянинова[3], Евгений Е. Звонков[3], Юрий С. Осипов[4], Наталья В. Степанова[4], Татьяна В. Криницкая[4], Юлия И. Подманкова[4], Ирина В. Ишматова[5], Анна А. Зверькова[5], Светлана С. Елхова[5], Станислав А. Волченков[5], Илья С. Зюзгин[5], Александр Д. Кулагин[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [5] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Федорова Людмила Валерьевна, lucyfed3@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Биспецифические CD20/CD3 антитела (БсАт) демонстрируют высокую эффективность в лечении пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами (ВКЛ), позволяя достигать длительные и стойкие полные ответы. Тем не менее данные о потенциале излечения при терапии БсАт остаются ограниченными, а оптимальная тактика лечения при неэффективности БсАт не разработана. Важным остается вопрос роли алло-ТГК после БсАт, а также рисков, сопряженных с трансплантацией у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное многоцентровое исследование включены 12 пациентов старше 18 лет с различными вариантами рефрактерных и рецидивирующих ВКЛ, которым была выполнена алло-ТГК в качестве консолидации ремиссии сразу после терапии глофитамабом (глофи) или после дополнительной терапии. Были проанализированы летальность, несвязанная с рецидивом заболевания (NRM), общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ). Была оценена кумулятивная частота острой (оРТПХ) и хронической реакции трансплантат-против-хозяина (хРТПХ), а также риски инфекционных осложнений в раннем и позднем посттрансплантационном периоде.

Результаты. Медиана времени наблюдения от момента алло-ТГК составила 531 (47-1597) день. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана возраста – 45 (28-63) лет, соотношение мужчины/женщины – 7/5. Медиана числа линий предшествующей терапии – 6 (3-9). Медиана дней между окончанием терапии глофи и алло-ТГК составила 112 (13-197). Алло-ТГК выполнялась в качестве консолидации полного ответа (ПО) сразу после глофи у 5 пациентов и после дополнительной терапии, направленной на углубление ответа, у 7 пациентов. На момент алло-ТГК ПО достигнут у 9 пациентов, частичный ответ – у 2, прогрессирование – у 1 пациента. Донор был полностью совместимым родственником у 4, полностью совместимым неродственником – у 6 и частично совместимым неродственником – у 2 пациентов. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью применён у 9 пациентов, немиелоаблативный – у 3. В качестве профилактики РТПХ использовали посттрансплантационный циклофосфамид у 9 пациентов и такролимус + абатацепт – у 3. Источником трансплантата во всех случаях была периферическая кровь. Медиана времени до приживления трансплантата составила 17 (8-24) дней.

Прогрессирование заболевания после алло-ТГК зарегистрировано у 2 пациентов, ранее не достигших ПО; 9 пациентов сохраняли ПО; 1 пациент умер до оценки статуса заболевания. Всего после алло-ТГК умерли 4 пациента: по причине прогрессирования заболевания (n=1) или инфекционных осложнений (n=3). Медиана ОВ и БПВ не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 74,1% (95% ДИ 52,6-100), 2-летняя БПВ – 65,6% (95% ДИ 43,2-99,7). Кумулятивный риск 2-летней NRM составил 19,3% (95% ДИ 2,5-48,0). Кумулятивная частота острой РТПХ к 125-му дню после алло-ТГК составила 26,0% (95% ДИ 5,5-53,5%), а хронической РТПХ через 2 года - 33,3% (95% ДИ 9,1-60,4). Инфекционные осложнения в посттрансплантационном периоде развились у 9 пациентов: до приживления трансплантата (n=6), после приживления на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ, n=9) и после отмены ИСТ (n=3).

Выводы. Показатели БПВ и ОВ представляются обнадеживающими для данной группы пациентов при сопоставимом с историческими данными уровне NRM. Профиль острой и хронической РТПХ, а также инфекционных осложнений в раннем и позднем посттрансплантационном периоде представляется управляемым. Полученные данные поддерживают возможность использования алло-ТГК в качестве стратегии консолидации ремиссии после БсАт и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации отбора пациентов и режимов трансплантации в этой популяции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: глофитамаб, алло-ТГК, агрессивные лимфомы.

Таблица 1: Характеристика пациентов

Параметры	n=12
Диагноз, n	
• ДВКЛ (de novo и трансформированная)	4
• ПМБКЛ	1
• МКЛ	2
• ФЛ	3
• ФЛ с необычными цитологическими чертами	1
• Синдром Рихтера	1
Медиана возраста, года (диапазон)	45 (28-63)
Мужчины/женщины, n	7/5
Медиана циклов терапии глофитамабом (диапазон)	4 (1-12)
Ответ на глофитамаб, n:	
• Полный ответ	4
• Частичный ответ	2
• Стабилизация	1
• Прогрессирование	5
Алло-ТГК проведена в качестве консолидации полного ответа сразу после терапии глофитамабом, n (%)	5
Дополнительная терапия после глофитамаба перед алло-ТГК, n	
• Pola-(B)R	4
• глофитамаб + леналидомид	1
• VIPOR	2
• XT	1
Время между окончанием терапии глофитамабом и алло-ТГК, дни	112 (13-197)
Медиана линий терапии перед алло-ТГК (диапазон)	6 (3-9)
Статус заболевания перед алло-ТГК, n	
• Полный ответ	9
• Частичный ответ	1
• Прогрессирование	2
Донор, n	
• Полностью совместимый родственный	4
• Полностью совместимый неродственный	6
• Частично совместимый неродственный	2
Источник трансплантата, n	
• периферическая кровь	12
Медиана клеточности трансплантата, x10*6/кг (диапазон)	6,6 (4,1-8,2)
Режим кондиционирования, n	
• Со сниженной интенсивностью	9
• Немиелоаблативный	3
Режим профилактики РТПХ, n	
• Режимы с включением посттрансплантационного циклофосфамида	9
• Такролимус + абатацепт	3

P68|

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma patients in the era of immunotherapy: Experience of the N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia

Anastasiia A. Samoylova, Vladislav O. Sarzhevsky, Vladimir Ya. Melnichenko, Nikita E. Mochkin, Anatoly A. Rukavitsyn, Elena G. Smirnova, Vladimir S. Bogatyrev, Aysel A. Mamedova, Nikita S. Shorokhov, Anna E. Bannikova

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Anastasiia A. Samoylova, Samoylove03@gmail.com

INTRODUCTION

According to the 2024 EBMT report, 334 allogeneic hematopoietic stem cell transplants (allo-HSCT) were performed in patients with Hodgkin lymphoma (HL), accounting for 2% of all transplantations across all disease categories. A classical indication for allo-HSCT is relapse after autologous HSCT. With the advent of brentuximab vedotin (BV) and immune checkpoint inhibitors (ICIs), the primary indication for allo-HSCT has become "double refractoriness": progression during BV/ICI therapy or within 3 months after the last dose of BV/ICI, or inability to continue BV/ICI therapy. The introduction of novel agents for patients with primary refractory and relapsed (r/r) HL shapes specific considerations for performing allo-HSCT. Sharing accumulated experience and data between transplant centers can refine approaches to allo-HSCT in patients with r/r HL.

Objective: To evaluate the outcomes of allo-HSCT in a cohort of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (r/r HL) who received immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy.

Materials and methods. Between 2018 and 2026, allo-HSCT was performed at the N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia in 24 patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (r/r HL) who had received immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy.

- Median follow-up: 21.6 months.
- Median age: 33.5 years (range: 20-43).
- Median number of prior treatment lines: 7 (range: 4–9); previous autologous HSCT (auto-HSCT) – 83.4%.
- Disease status immediately before allo-HSCT: complete remission (CR) – 66.7%, partial remission (PR) – 20.8%, stable disease (SD) – 12.5%.
- Median cumulative ICI dose administered prior to allo-HSCT: 22 cycles (range: 6-84).
- Median interval from the last ICI administration to allo-HSCT: 155 days (range: 60-556).
- Conditioning regimens: Flu/Be – 79.2%, Flu/Mel – 20.8%.
- Donor type: Haploidentical (Haplo) – 54.2%, matched sibling donor (MSD) – 25.0%, matched unrelated donor (MUD) – 20.8%.
- Median CD34+ cell dose: 5.5×10^6/kg (range: 2.1-10.8).
- Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis:
  - Cyclosporine A (CsA) + Mycophenolate mofetil (MMF) + post-transplant cyclophosphamide (PTCy) 50 mg/kg – 62.5%;
  - CsA + MMF + PTCy 25 mg/kg – 12.5%;
  - CsA + Methotrexate (MTX) + PTCy 50 mg/kg – 20.8%;
  - CsA + MMF – 4.2%

Results.

- Median time to engraftment: 23 days (range: 14-84).
- Acute GVHD grade I–II was diagnosed in 79.2% of patients, acute GVHD grade III-IV – in 8.3%, chronic GVHD – in 29.2%.
- Disease status after allo-HSCT: complete remission (CR) – 95%; the status was not assessed in one patient.
- At 20 months, overall survival (OS) was 69%, and progression-free survival (PFS) was 94% (Fig. 1).
- Causes of death: disease progression – 4.2%, transplantation-related causes – 8.3%, infectious complications (including COVID-19) – 16.6%.

Conclusions. Allo-HSCT remains an effective treatment modality for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (r/r HL) in the era of immunotherapy. Allo-HSCT should be considered for patients with "double refractoriness." Post-transplant cyclophosphamide (PTCy) serves as the foundation for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in patients who received ICIs prior to transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, Hodgkin lymphoma.

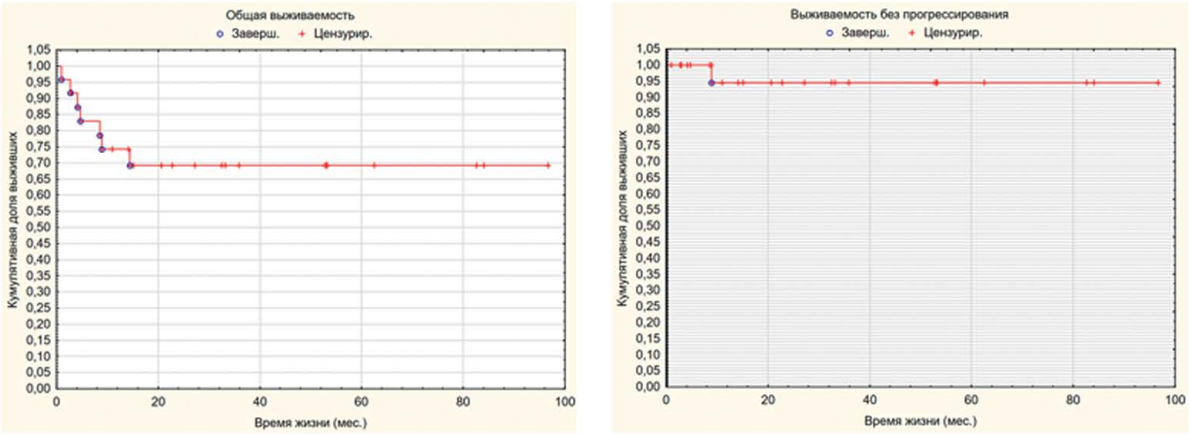


Figure 1: Overall survival and progression-free survival in patients with Hodgkin lymphoma following allo-HSCT

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой Ходжкина в эру иммунотерапии. Опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Самойлова Анастасия Александровна, Samoylove03@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В отчете EBMT 2024 г. было выполнено 334 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (алло-ТГСК) больным лимфомой Ходжкина (ЛХ), что составило 2% от трансплантаций среди всех нозологий [1]. Классическим показанием для алло-ТГСК является рецидив после аутологичной ТГСК. В связи с появлением таких препаратов как брентуксимаб ведотин (BV) и ингибиторов контрольных точек (ИКТ) показанием для выполнения алло-ТГСК является «двойная рефрактерность»: прогрессирование во время терапии BV/ИКТ или ранее, чем через 3 месяца после последнего введения BV/ИКТ, или невозможность продолжения терапии BV/ИКТ. Внедрение новых препаратов для лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим (р/р) течением ЛХ формируют особенности при проведении алло-ТГСК. Обмен накопленным опытом и данными между трансплантационными центрами могут совершенствовать подходы к выполнению алло-ТГСК у больных с р/р ЛХ.

Цель. Изучить результаты алло-ТГСК в группе больных с р/р ЛХ, получивших терапию ИКТ.

Материалы и методы. 2018-2026 г. в ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России 24 больным с р/р ЛХ, получавшим терапию ИКТ, выполнена алло-ТГСК. Медиана наблюдения – 21,6 мес. Медиана возраста – 33,5 года (20-43). Медиана линий терапии – 7 (4-9), предшествующая ауто-ТГСК – 83,4%. Статус перед алло-ТГСК: полная ремиссия (ПР) – 66,7%, частичная ремиссия (ЧР) – 20,8%, стабилизация (СТ) – 12,5%. Медиана доз ИКТ до алло-ТГСК – 22 (6-84), медиана дней между последним введением ИКТ и алло-ТГСК – 155 дней (60-556). Режим кондиционирования Flu/Be – 79,2%, Flu/Mel – 20,8%. Донор: Haplo – 54,2%, MSD – 25%, MUD – 20,8%. Медиана CD34+ 5,5×10^6/кг (2,1-10,8).

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклоспорин А (CsA) + микофенолат мофетил (MMF) + циклофосфамид (50 мг/кг) (посттрансплантационное введение циклофосфана (PTCy)) – 62,5%, CsA + MMF+PTCy (25 мг/кг) – 12,5%, CsA+метотрексат (MTX) + PTCy (50 мг/кг) – 20,8%, CsA+MMF-4,2%.

Результаты. Медиана дней до приживления – 23 дня (14-84). Острая РТПХ I-II ст. диагностирована у 79,2%, острая РТПХ III-IV ст. – 8,3%, хроническая РТПХ – 29,2%. Статус заболевания после алло-ТГСК – ПР – 95%, у 1 пациента статус не оценивался. На 20 месяцев общая выживаемость составила 69%, выживаемость без прогрессирования – 94%. Причины летальных исходов: прогрессирование – 4,2%, причины, связанные с осложнением алло-ТГСК – 8,3%, инфекционные осложнения (в т.ч. COVID-19) – 16,6%.

Выводы. Алло-ТГСК остается эффективным методом лечения больных с р/р ЛХ в эру иммунотерапии. Алло-ТГСК следует рассматривать у пациентов с «двойной рефрактерностью». Основой профилактики РТПХ у пациентов, получавших ИКТ до трансплантации, является PTCy [2].

Список литературы:

1. Greco, R., Sánchez-Ortega, I., Risitano, A.M. et al. The 2024 EBMT activity report: crossing one million HCTs and 20,000 CAR-T. A landmark in cellular therapy. Bone Marrow Transplant 61, 899-912 (2026). doi: 10.1038/s41409-026-02919-9

2. Montoro J, Ngoya M, Kulagin A, et al. PTCy vs CNI-based GVHD prophylaxis in HLA-matched transplants for Hodgkin lymphoma: a study of the LWP of the EBMT. Blood Adv. 2024;8(15):3985-3992. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013328

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, лимфома Ходжкина.

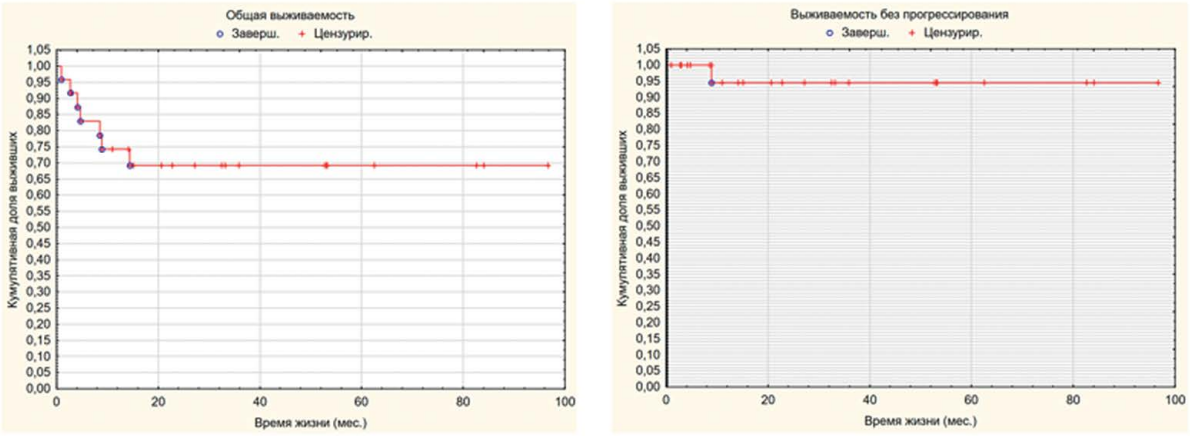


Рисунок 1: Общая выживаемость и выживемость без прогрессирования у больных ЛХ после алло-ТГСК

P69|

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of CNS lymphomas

Vladimir S. Bogatyrev, Vladimir Ya. Melnichenko, Anastasia A. Samoylova

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Vladimir S. Bogatyrev, slipnbox@mail.ru

INTRODUCTION

Despite the introduction of new drugs into clinical practice (inhibitors of Bruton's tyrosine kinase, immunomodulators, monoclonal antibodies, bispecific antibodies, CAR-T cell products, etc.), high-dose chemotherapy (HCT) with autologous transplantation of hematopoietic stem blood cells (auto-HSCT) remains the standard of treatment. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and feasibility of autologous HSCT as a consolidation treatment option for patients with CNS lymphomas in a real-world clinical setting.

Materials and methods. Between 2012 and 2026, 53 patients with CNS lymphomas were treated at the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 20 of whom underwent autologous HSCT. The transplanted patients ranged in age from 22 to 58 years (median, 44 years). 70% (n=14) were men and 30% (n=6) were women. Thiotepa was included in the conditioning protocol for nine patients. Four of these patients developed secondary CNS disease after progression.

Limiting factors for HSCT included progression, mental status (mental and intellectual dysfunction), frailty status, and prior autologous HSCT.

Median of treatment lines: 1.3 (1-6). Disease status before HSCT: Complete response (CR) 10 (50%), unconfirmed CR 6 (30%), PR 4 (20%). Conditioning regimen: TEAM 7 (35%), R-CLV 2 (10%), TBC 1 (5%), RLT 1 (5%), R-BeEAM 4 (20%), R-LEAM 2 (10%), R-BeEAC 1 (5%), other -2 (10%). Median CD34+ 2.6×10^6/kg (1.5-7.9).

The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Results. The median time to achieve a neutrophil count of $\geq0.5\times10^9$/L was 10 days (4-55), and the duration of thrombocytopenia of $\geq20\times10^9$/L was 6.4 days (0-24). G-CSF was initiated between D+2 and D+4, with a median duration of 10 days (0-70). Complication characteristics are presented in Table 2.

Median follow-up was 21 months. Survival without progression 9 (45%), progression 8 (40%), death from other causes 1 (5%), lost contact 2 (10%).

Conclusions. Autologous HSCT remains an effective treatment option for patients with B-cell lymphomas involving the central nervous system (CNS) as a consolidation therapy. Further study of the role of autologous HSCT in patients with CNS lymphoma is needed in multicenter trials.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CNS lymphoma, autologous HSCT.

Table 1: Clinical characteristics of patients from 2012 to 2026 (20 HSCT, 9 containing thiotepa in conditioning)

Characteristics		% of total number of patients	Absolute number
	Risk group		
Prognostic index (IELSGE)	Low	25	5
scores	Moderate	45	9
	High	5	1
Primary CNS lesion		80%	16
CNS lesion at relapse 80%		20%	4

Table 2: Characteristics of treatment complications (n=20)

Indicator	Number of patients (%)
Anemia grade 2 CTCAE 5.0	10 (50%)
Anemia grade 3 CTCAE 5.0	8 (40%)
Documented infection	12 (60%)
C.Defficille	3 (15%)
Febrile neutropenia	8 (40%)
Mucositis grades 3-4 CTCAE 5.0	7 (35%)
Enteropathy grades 3-4 CTCAE 5.0	6 (30%)
Non-hematological toxicity requiring treatment	5 (20%)
Antibacterial therapy Median duration of antibiotic use, days (interval)	20 (100%) 7.8 (6-30)
Median number of platelet concentrate transfusions, number of doses (interval)	2 (1-20)
Median Red blood cell transfusions, number of doses (range)	1 (0-14)
Median length of hospitalization, days (range)	26 (20-85)
Mortality within 100 days after HSCT (TRM), number of patients (%)	1 (5%)

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении лимфом ЦНС

Владимир С. Богатырев, Владимир Я. Мельниченко, Анастасия А. Самойлова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Богатырев Владимир Сергеевич, slipnbox@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, биспецифические антитела, CAR-T клеточные продукты, и др.), высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ауто-ТГСК) остается стандартом лечения. Целью работы было оценить эффективность и возможность ауто-ТГСК, как этап консолидирующего лечения у больных лимфомами ЦНС в реальной клинической практике одного центра.

Материалы и методы. За период с 2012 по 2026 годы в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проходили лечение 53 пациента с лимфомами ЦНС из которых 20 была проведена ауто-ТГСК. Возраст трансплантированных пациентов составил 22-58 лет (медиана 44 года). Мужчины – 70% (n=14), женщины 30% (n=6). 9 с включением в протокол кондиционирования тиотепы. Из которых 4 пациентов с вторичным поражением ЦНС после прогрессии.

Ограничивающим в ТКСК факторами являлись прогрессия, ментальный статус (мнетико-интеллектуальная дисфункция), frailty-статус, предшествующая аутологичная ТГСК.

Медиана линий терапии – 1,3 (1-6). Статус заболевания перед ТГСК: Полный ответ (ПО) 10 (50%), неподтвержденный ПО 6 (30%), ЧО 4 (20%). Режим кондиционирования: TEAM 7 (35%), R-CLV 2 (10%), TBC 1 (5%), RLT 1 (5%), R-BeEAM 4 (20%), R-LEAM 2 (10%), R-BeEAC 1 (5%), другое – 2 (10%). Медиана CD34+ 2,6×10^6/кг (1.5-7,9).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика		% от общего количества больных	Абсолютное число
	Группа риска		
Прогностический индекс (IELSGE) баллы	Низкая	25	5
	Средняя	45	9
	Высокая	5	1
Первичное поражение ЦНС		80%	16
Поражение ЦНС при рецидиве		20%	4

Таблица 2: Характеристики осложнений лечения (n=20)

Показатель	Число пациентов (%)
Анемия 2 степени CTCAE 5.0	10 (50%)
Анемия 3 степени по CTCAE 5.0	8 (40%)
Документированная инфекция	12 (60%)
C.Defficille	3 (15%)
Фебрильная нейтропения	8 (40%)
Мукозит 3-4 степени по CTCAE 5.0	7 (35%)
Энтеропатия 3-4 степени по CTCAE 5.0	6 (30%)
Требующая лечения негематологическая токсичность	5 (20%)
АБ применялись Медиана времени применения антибиотиков, дни (интервал)	20 (100%) 7.8 (6-30)
Медиана трансфузий тромбоконцентрата, число доз (интервал)	2 (1-20)
Медиана трансфузий эритроцитной взвеси, число доз (интервал)	1 (0-14)
Медиана длительности госпитализации, дни (интервал)	26 (20-85)
Смертность в течении 100 дней после ТКСК (TRM), число пациентов (%)	1 (5%)

Результаты. Медиана времени до достижения уровня нейтрофилов >0,5×10^9/л 10 дней (4-55), длительность тромбоцитопении >20×10^9/л – 6,4 дней (0-24). Г-КСФ начинали применяться с Д+2-4, медиана применения составила 10 (0-70) дней. Характеристика осложнений представлена в таблице 2.

Медиана наблюдения составила 21 месяц. Живы без прогрессирования 9 (45%), Прогрессирование 8 (40%), смерть от других причин 1 (5%), связь потеряна 2 (10%).

Выводы. Ауто-ТГСК остается эффективным методом лечения пациентов В-клеточных лимфом с поражением ЦНС, как консолидирующий этап терапии. Требуется дальнейшее изучения места ауто-ТГСК у больных с лимфомой ЦНС в рамках мультицентровых исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома ЦНС, аутологичная ТГСК.

P70|

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in elderly patients with lymphomas: a retrospective experience

Nikita S. Kolupaev, Ilya S. Zyuzgin, Larisa V. Filatova, Stanislav A. Volchenkov, Alina O. Eliseeva

NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

Contact: Nikita S. Kolupaev, ns.kolupaev@gmail.com

INTRODUCTION

Non-Hodgkin lymphoma is one of the most common groups of hematologic malignancies, accounting for about 90% of all lymphomas, with approximately 545,000 new cases worldwide each year. Hodgkin lymphoma is less common but has a bimodal age distribution, including older patients. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective treatment for several lymphomas, and as the population ages, the number of older patients considered candidates for transplantation is increasing. However, the efficacy and safety of the method have been studied mainly in younger patients, and age 60 years and older is often regarded as a factor limiting its use. We aimed to assess the feasibility, safety, and early outcomes of auto-HSCT in patients aged 60 years and older with lymphomas compared with younger patients.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 145 patients with lymphomas (Hodgkin lymphoma, n=30; non-Hodgkin lymphomas, n=115) who underwent auto-HSCT at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in 2014-2025. Patients were stratified by age at transplantation: 60 years and older (n=57; median 61 years) and younger than 60 years (n=88; median 52 years). We compared disease and treatment characteristics, hematopoietic recovery, length of hospital stay, 100-day mortality, infectious complications, and 1-year overall (OS) and progression-free survival (PFS) (Kaplan-Meier, log-rank, Mann-Whitney, chi-square/Fisher tests).

Results. The groups were comparable in baseline characteristics; diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma predominated among the elderly. Dose-reduced conditioning was more frequent in the elderly (70% vs 49%; p=0.02). Neutrophil engraftment (median 10 days), platelet recovery, duration of aplasia, and hospital stay did not differ between groups (all p>0.1). The 100-day mortality was 11% vs 6% (p=0.34). The rate of infectious complications in the elderly did not exceed that in younger patients (77% vs 85%; p=0.31), and febrile neutropenia was less frequent (47% vs 67%; p=0.03). One-year OS was 88% vs 91% (p=0.63), and 1-year PFS was 87% vs 77% (p=0.13).

Conclusions. Comparable hematopoietic recovery and early mortality indicate that the auto-HSCT procedure itself is acutely tolerated regardless of age. The lower rate of febrile neutropenia in the elderly is likely related to more frequent dose reduction and candidate selection. Comparable 1-year OS and PFS suggest that early outcomes are driven by patient selection and disease biology rather than age. These findings are preliminary, and the short follow-up warrants confirmation with mature survival data.

In elderly patients with lymphomas, engraftment, early mortality, infectious complication rates, and 1-year survival were comparable to those in younger patients. These results suggest that auto-HSCT may be considered a reasonable treatment option in carefully selected patients aged 60 years and older.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: autologous transplantation, lymphomas, elderly.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пожилых пациентов с лимфомами: ретроспективный анализ одного центра

Никита С. Колупаев, Илья С. Зюзгин, Лариса В. Филатова, Станислав А. Волченков, Алина О. Елисеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Колупаев Никита Сергеевич, ns.kolupaev@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы – одна из наиболее распространённых групп гемобластозов: ежегодно в мире регистрируется около 545 000 новых случаев, и на их долю приходится около 90% всех лимфом. Лимфома Ходжкина встречается реже, но имеет два возрастных пика, включая пациентов старшего возраста. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – эффективный метод лечения ряда лимфом, и по мере старения населения растёт число пациентов старшего возраста, рассматриваемых как кандидатов на трансплантацию. Вместе с тем эффективность и безопасность метода изучены преимущественно у более молодых больных, а возраст 60 лет и старше нередко рассматривается как фактор, ограничивающий его применение. Цель – оценить выполнимость, безопасность и ранние результаты ауто-ТГСК у пациентов 60 лет и старше с лимфомами в сравнении с более молодыми.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 145 пациентов с лимфомами (лимфома Ходжкина – 30, неходжкинские лимфомы – 115), которым в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2014-2025 гг. выполнена ауто-ТГСК. Пациенты были разделены по возрасту на момент трансплантации: 60 лет и старше (n=57; медиана 61 год) и моложе 60 лет (n=88; медиана 52 года). Сравнены характеристики заболевания и лечения, восстановление кроветворения, длительность госпитализации, 100-дневную летальность, инфекционные осложнения и 1-летнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость (Каплан-Майер, лог-ранговый тест, Манна–Уитни, χ^2/точный Фишер).

Результаты. Группы были сопоставимы по основным характеристикам; среди пожилых преобладали диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома из клеток мантии. Редукция доз кондиционирования у пожилых применялась чаще (70% против 49%; p=0,02). Приживление нейтрофилов (медиана 10 суток), восстановление тромбоцитов, длительность аплазии и госпитализация между группами не различались (все p>0,1). 100-дневная летальность составила 11% против 6% (p=0,34). Частота инфекционных осложнений у пожилых не превышала таковую у молодых (77% против 85%; p=0,31), фебрильная нейтропения регистрировалась реже (47% против 67%; p=0,03). 1-летняя ОВ составила 88% против 91% (p=0,63), 1-летняя БПВ – 87% против 77% (p=0,13).

Выводы. Сопоставимые показатели восстановления кроветворения и ранняя летальность указывают на то, что сама процедура ауто-ТГСК переносится удовлетворительно независимо от возраста. Меньшая частота фебрильной нейтропении у пожилых, вероятно, связана с более частой редукцией доз и отбором кандидатов. Сопоставимые 1-летние ОВ и БПВ свидетельствуют, что ранние исходы определяются отбором пациентов и биологией заболевания, а не хронологическим возрастом.

У пожилых пациентов с лимфомами показатели приживления, ранней летальности, частоты инфекционных осложнений и 1-летней выживаемости были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов. Полученные данные позволяют рассматривать ауто-ТГСК как обоснованный вариант лечения у тщательно отобранных пациентов 60 лет и старше.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация, лимфомы, пожилые.

P71|

Second-Line Therapy in Children with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

Anastasiya K. Oleynik, Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Olga I. Bogdanova, Polina S. Tolkunova, Tatiana V. Grishchenko, Margarita S. Khalipskaya, Maria A. Estrina, Elena V. Babenko, Lyudmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasiya K. Oleynik, nastya.malysheva.16@bk.ru

INTRODUCTION

Selection of second-line therapy is critical for children with relapsed/refractory (R/R) classical Hodgkin lymphoma (cHL). ICE and DHAP are established salvage regimens in adults, whereas IEP/ABVD is commonly used in pediatric practice. Pediatric experience with ICE/DHAP remains limited. We compared outcomes with IEP/ABVD versus ICE/DHAP in children with R/R cHL.

Materials and methods. This retrospective single-center study included 55 patients treated at RM Gorbacheva Research Institute. Forty patients (72.7%) received ICE/DHAP and 15 (27.3%) received IEP/ABVD as second-line therapy The median number of cycles was 2 (range, 2-4) and 2 (range, 2-5), respectively. Indications for ICE/DHAP were early relapse in 10 patients (25%), late relapse in 5 (12.5%), and refractory disease in 25 (62.5%); corresponding values for IEP/ABVD were 6 (40%), 3 (20%), and 6 (40%). Median age was 15.5 *versus* 12.4 years (p=0.0184). Male sex was observed in 30/40 (75%) *versus* 11/15 (73%; p=0.95), advanced-stage disease in 23/40 (57.5%) *versus* 4/15 (27%; p=0.157), nodular sclerosis in 34/40 (85%) *versus* 10/15 (67%; p=0.08), and refractory disease in 25/40 (62.5%) *versus* 6/15 (40%; p=0.141). Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 18 and 12 patients, respectively (p=0.15). Among 25 patients who did not undergo auto-HSCT after second-line therapy, the reasons were progression in 10 (40%), late relapse in 3 (12%), partial response in 8 (32%), and unknown in 4 (16%).

Results. The overall response rate was 80% (n=12) after IEP/ABVD and 57.5% (n=23) after ICE/DHAP (p=0.129). Five-year overall survival was 83.6% (95% CI, 48–95) *versus* 63.9% (95% CI, 30-84), respectively (p=0.6). Progression-free survival was 68.8% (95% CI, 36.4-87.1) after IEP/ABVD and 34.2% (95% CI, 19-49) after ICE/DHAP (p=0.025). The cumulative incidence of relapse was 23.4% *versus* 65.8% (95% CI, 47-79), respectively (p=0.007).

Conclusions. IEP/ABVD was associated with more favorable outcomes than ICE/DHAP in children with R/R cHL. However, the ICE/DHAP group included more patients with refractory and advanced-stage disease, whereas relapse and localized-stage disease were more frequent in the IEP/ABVD group; these imbalances may have influenced the results.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Hodgkin lymphoma, second-line.

Вторая линия терапии у детей с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина

Анастасия К. Олейник, Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Ольга И. Богданова, Полина С. Толкунова, Татьяна В. Грищенко, Маргарита С. Халипская, Мария А. Эстрина, Елена В. Бабенко, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Олейник Анастасия Константиновна, nastya.malysheva.16@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

При рецидиве или рефрактерном течение (Р-Р) классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у детей ключевым становится выбор второй линии терапии. Полихимиотерапия по схеме ICE и DHAP входит в протоколы лечения взрослых пациентов с кЛХ, а схема IEP/ABVD является стандартом в педиатрической когорте. Опыт применения ICE или DHAP во второй линии терапии у детей в настоящее время ограничен небольшим количеством пилотных исследований. Цель исследования заключается в сравнительном анализе IEP/ABVD vs ICE/DHAP у пациентов детского возраста с кЛХ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование с включением 55 пациентов с Р-Р кЛХ на базе НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Из них 40 пациентов (72,7%) получали вторую линию терапии по схемам ICE или DHAP, а по схеме IEP/ABVD – 15 (27,3%). В группе ICE/DHAP медиана курсов составила 2 (2-4), и в группе IEP/ABVD медиана составила 2 (2-5). Показаниями для назначения терапии ICE/DHAP были ранние рецидивы (n=10, 25%), поздние рецидивы (n=5, 12,5%), рефрактерность (n=25, 62,5%). Показаниями для начала терапии IEP/ABVD были ранние рецидивы (n=6, 40%), поздние рецидивы (n=3, 20%); рефрактерность (n=6, 40%). Причины, по которым не проводили ауто-ТГСК (n=25) после второй линии терапии, были следующими: прогрессирование (n=10, 40%), поздний рецидив (n=3, 12%) , частичный ответ (n=8, 32%) и причина неизвестна (n=4, 16%)

Результаты. Общий ответ после IEP/ABVD составил 80% (n=12) и после ICE/DHAP – 57,5% (n=23), p=0,129. 5-летняя ОВ в группе IEP/ABVD составила 83,6% (95% ДИ 48-95), в группе ICE/DHAP – 63,9% (95% ДИ 30-84), p=0,6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при лечении по схеме IEP/ABVD – 68,8% (95% ДИ 36,4-87,1), при этом в группе пациентов, которые получили ICE/DHAP – 34,2% (95% ДИ 19-49), p=0,025. Кумулятивная частота рецидива (CIR) после второй линии терапии составила 65,8% (95% ДИ 47-79) после ICE/DHAP и 23,4% после IEP/ABVD (p=0,007).

Выводы. По данным анализа у детей с Р-Р кЛХ схема IEP/ABVD продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению со схемами ICE/DHAP. Тем не менее нужно учитывать, что в группе ICE/DHAP преобладали пациенты с рефрактерностью и распространенными стадиями, а в группе IEP/ABVD пациенты с рецидивами и локальными стадиями, что могло отразиться на результатах анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, вторая линия.

P72|

Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Importance of Outpatient Follow-up in Children with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

Olga E. Poroshenko, Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Olga I. Bogdanova, Polina S. Tolkunova, Tatiana V. Grishchenko, Margarita S. Khalipskaya, Maria A. Estrina, Elena V. Babenko, Elena D. Dobrovolskaya, Lyudmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Olga E. Poroshenko, olga.poroshenko@gmail.com

INTRODUCTION

Despite high cure rates (85–95%) in children with classical Hodgkin lymphoma (cHL), 10-15% of patients develop relapsed or refractory disease (R/R). Following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), patients require long-term outpatient follow-up aimed at the early detection of graft-versus-host disease (GVHD), infectious complications, and disease relapse. Evaluation of follow-up outcomes allows assessment of the long-term effectiveness of transplantation.

Materials and methods. A retrospective single-center study included 16 children with R/R cHL who underwent allo-HSCT at the RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation between 2003 and 2026. The study aimed to evaluate overall survival (OS), progression-free survival (PFS), the incidence of GVHD, non-relapse mortality (NRM), and complications requiring long-term outpatient follow-up.

Sixteen allo-HSCT procedures were analyzed in children aged 7.4-17.9 years (median, 15.6 years). Indications for allo-HSCT included relapse after autologous HSCT (n=9) and achievement of remission following immunotherapy (n=7). The median number of previous treatment lines was 5 (range, 2-10). Fully matched unrelated, mismatched unrelated, matched related, and haploidentical donors were used in 4 (25%) cases each. FluBenda conditioning was administered to 12 (75%) patients, while other conditioning regimens were used in 4 (25%). GVHD prophylaxis based on post-transplant cyclophosphamide (PTCy) was administered to 14 (88%) patients, whereas calcineurin inhibitor-based prophylaxis was used in 2 (12%). Immune checkpoint inhibitors (ICIs) before allo-HSCT were administered to 9 (56%) patients. Before transplantation, complete remission (CR) was achieved in 7 (44%) patients, partial remission (PR) in 4 (25%), stable disease (SD) in 4 (25%), and progressive disease (PD) in 1 (6%).

Results. Engraftment was achieved in 15 (94%) patients. Acute GVHD grade II-IV developed in 3 (21%) patients, while grade III-IV acute GVHD occurred in 1 (7%) patient. Chronic GVHD was mild in 1 (7%), moderate in 1 (7%), and severe in 3 (21%)

patients. NRM was 21% (n=5): chronic pulmonary GVHD was the cause of death in 3 (18%) patients, pneumonia in 1 (6%), and the cause remained unknown in 1 (6%). Relapse or disease progression after allo-HSCT occurred in 5 (30%) patients. With a median follow-up of 36 months (range, 1-136), the 5-year OS was 60% (95% CI, 32-80), and the 5-year PFS was 42.9% (95% CI, 18-65). At the last follow-up, 10 (63%) patients were alive, including 9 (57%) in remission. Patients who received ICIs before allo-HSCT (n=10) demonstrated a trend toward improved PFS (75% vs. 50%, p=0.1).

Conclusions. Long-term outpatient follow-up after allo-HSCT is an essential component of the management of children with R/R cHL and enables the timely detection of chronic GVHD, infectious complications, and disease relapse. The observed OS (60%) and PFS (42.9%) indicate that durable disease control can be achieved in a subset of patients. Particular attention during outpatient follow-up should be paid to the early diagnosis and management of chronic GVHD, which was the leading cause of NRM in this cohort.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Hodgkin lymphoma, children, allo-HSCT.

Долгосрочные результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и значение амбулаторного наблюдения у детей с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина

Анастасия К. Олейник, Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Ольга И. Богданова, Полина С. Толкунова, Татьяна В. Грищенко, Маргарита С. Халипская, Мария А. Эстрина, Елена В. Бабенко, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Олейник Анастасия Константиновна, nastya.malysheva.16@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на высокие показатели излечения (85-95 %) классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у детей, у 10-15 % пациентов развивается рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания (Р-Р). После алло-ТГСК пациенты нуждаются в длительном амбулаторном наблюдении, направленном на своевременное выявление реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекционных осложнений и рецидива заболевания. Анализ результатов такого наблюдения позволяет оценить долгосрочную эффективность трансплантации.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование с включением 16 пациентов с Р-Р кЛХ, которым выполнена алло-ТГСК на базе НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в 2003-2026 гг. Цель исследования является анализ общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты развития РТПХ, летальности, не связанной с рецидивом (NRM), а также осложнений, требующие длительного амбулаторного наблюдения.

Проанализировано 16 случаев аллоТГСК у детей в возрасте 7,4-17,9 лет (медиана 15,6 лет). Показаниями к алло-ТГСК были рецидив после ауто-ТГСК (n=9) и достижение ремиссии на фоне иммунотерапии (n=7). Медиана числа предшествующих линий терапии составила 5 (2–10). Полностью совместимый неродственный, частично совместимый неродственный, совместимый родственный и гаплоидентичный доноры использовались по 4 (25%) случая каждого типа. FluBenda применяли у 12 (75%) пациентов, другие режимы кондиционирования – у 4 (25%). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида использовалась у 14 (88%), на основе ингибиторов кальциневрина – у 2 (12%) пациентов. Ингибиторы иммунных контрольных точек до алло-ТГСК получили 9 (56%) пациентов. Перед трансплантацией полная ремиссия достигнута у 7 (44%), частичная ремиссия – у 4 (25%), стабилизация заболевания – у 4 (25%), прогрессирование – у 1 (6%) пациента.

Результаты. Приживление трансплантата достигнуто у 15 (94%) пациентов. Острая РТПХ II-IV степени развилась у 3 (21%), III-IV степени – у 1 (7%) пациента. Хроническая РТПХ легкой степени отмечалась у 1 (7%), умеренной – у 1 (7%), тяжелой – у 3 (21%) пациентов. NRM составила 21% (n=5): причиной смерти у 3 (18%) пациентов стала хроническая РТПХ легких, у 1 (6%) – пневмония, у 1 (6%) – причина неизвестна. Рецидив или прогрессирование заболевания зарегистрированы у 5 (30%) пациентов. При медиане наблюдения 36 мес. (1-136) 5-летняя ОВ составила 60% (95% ДИ 32-80), ВБП – 42,9% (95% ДИ 18-65). На момент последнего контакта 10 (63%) пациентов были живы, из них 9 (57%) находились в ремиссии. Пациенты, получившие ИКТ перед аллоТГСК (n=10), имели тенденцию к более высокой ВБП (75% vs 50%, p=0,1).

Выводы. Длительное амбулаторное наблюдение после алло-ТГСК является неотъемлемой частью ведения детей с Р-Р кЛХ и позволяет своевременно выявлять хроническую РТПХ, инфекционные осложнения и рецидив заболевания. Полученные показатели ОВ (60%) и ВБП (42,9%) свидетельствуют о возможности достижения длительного контроля заболевания у части пациентов. Особое внимание при амбулаторном наблюдении следует уделять раннему выявлению и лечению хронической РТПХ, которая являлась основной причиной NRM в исследуемой когорте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

P73|

Long-term results of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the Chelyabinsk region

Egor A. Korobkin, Alina I. Rafalovich, Sevda S. Omarova

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Contact: Egor A. Korobkin, Doktore77@yandex.ru

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) remains a standard component of treatment for a number of lymphoproliferative disorders. An analysis of regional experience makes it possible to evaluate the efficacy of the treatment approaches employed in real-world clinical practice.

Study objective. To evaluate the immediate and long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients treated in the Chelyabinsk region.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on data from 42 patients who underwent auto-HSCT in the Chelyabinsk region. The study assessed first-line therapy characteristics, the number of transplantations, the use of maintenance therapy, antitumor response, disease status at various follow-up time points, infectious complications, and overall survival. To characterize the study cohort, the median follow-up period was calculated, and long-term treatment outcomes were evaluated.

Results. Between 2021 and 2026, autologous HSCT was performed on 61 patients. The distribution of diagnoses was as follows: multiple myeloma (66.7%), Hodgkin lymphoma (14.3%), diffuse large B-cell lymphoma (11.9%), mantle cell lymphoma (4.8%), and T-cell acute lymphoblastic leukemia (2.4%).

Maintenance therapy following autologous HSCT was administered to 71.4% of patients. Among patients with multiple myeloma, the most frequently used agents were lenalidomide (64.3%), bortezomib (14.3%), and a combination of lenalidomide and bortezomib (7.1%). Patients with Hodgkin lymphoma received brentuximab vedotin (83.3%), while those with B-cell lymphomas received rituximab maintenance therapy (57.1%).

At day +100 post-transplant, patients with multiple myeloma achieved a complete response or stringent complete response in 53.6% of cases, a very good partial response in 28.6%, and a partial response in 14.3%; disease progression was observed in 3.6% of patients. Among patients with Hodgkin lymphoma, a complete metabolic response (assessed by PET-CT) was recorded in 83.3% of cases. In patients with diffuse large B-cell lymphoma, a complete response was achieved in 80% of cases.

With a median follow-up of 38 months, the two-year event-free survival rate was 82%, and the overall survival rate was 90%. Two-year overall survival reached 92% for patients with multiple myeloma, 100% for those with Hodgkin lymphoma, and 80% for those with aggressive non-Hodgkin lymphoma.

Five-year follow-up data were available for 17 patients. Five-year overall survival was 76%, and event-free survival was 61%. The most favorable outcomes were observed in patients with Hodgkin lymphoma and multiple myeloma who received maintenance therapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Conclusions. Autologous HSCT is an effective method for achieving the best response in patients with lymphoproliferative disorders. The use of maintenance therapy – primarily lenalidomide for multiple myeloma and brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma – contributes to sustaining a durable antitumor response and achieving high overall survival rates.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, lymphoma, auto-HSCT.

Долгосрочные результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Челябинской области

Егор А. Коробкин, Алина И. Рафалович, Севда С. Омарова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

Контактная информация: Коробкин Егор Александрович, Doktore77@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается стандартным этапом лечения ряда лимфопролиферативных заболеваний. Анализ регионального опыта позволяет оценить эффективность применяемых лечебных подходов в реальной клинической практике.

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты ауто-ТГСК у пациентов, проходивших лечение в Челябинской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 42 пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК в Челябинской области. Оценивали особенности первой линии терапии, число трансплантаций, применение поддерживающей терапии, противоопухолевый ответ, статус заболевания в различные сроки наблюдения, инфекционные осложнения и общую выживаемость. Для характеристики исследуемой группы рассчитывали медиану периода наблюдения, а также проводили оценку отдаленных результатов лечения

Результаты. За период с 2021 по 2026 гг. ауто-ТГСК выполнена 61 пациентам. В структуре нозологий преобладала множественная миелома (66,7%) пациентов, лимфома Ходжкина (14,3%), диффузная В-крупноклеточная лимфома (11,9%), мантийноклеточная лимфома (4,8%), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (2,4%).

Поддерживающая терапия после ауто-ТГСК проводилась 71,4% пациентам. У больных множественной миеломой наиболее часто применялся леналидомид (64,3%), бортезомиб (14,3%), комбинация леналидомида и бортезомиба (7,1%). У пациентов с лимфомой Ходжкина использовался брентуксимаб ведотин (83,3%), при В-клеточных лимфомах проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом (57,1%).

На +100-й день после ауто-ТГСК у пациентов с множественной миеломой полный ответ или строгий полный ответ достигнут у 53,6%, очень хороший частичный ответ – у 28,6%, частичный ответ – у 14,3%, прогрессирование заболевания отмечено у 3,6% пациента. Среди больных лимфомой Ходжкина полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ зарегистрирован у 83,3% пациентов. У больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой полный ответ достигнут в 80% случаев.

При медиане наблюдения 38 месяцев двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 82%, общая выживаемость – 90%. У пациентов с множественной миеломой двухлетняя общая выживаемость достигла 92%, у пациентов с лимфомой Ходжкина – 100%, у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами – 80%.

Пятилетнее наблюдение было доступно для 17 пациентов. Пятилетняя общая выживаемость составила 76%, бессобытийная выживаемость – 61%. Наиболее благоприятные результаты отмечены у пациентов с лимфомой Ходжкина и множественной миеломой, получавших поддерживающую терапию после ауто-ТГСК.

Выводы. Ауто-ТГСК является эффективным методом достижения наилучшего ответа у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Применение поддерживающей терапии, преимущественно леналидомида при множественной миеломе и брентуксимаба ведотина при лимфоме Ходжкина, способствует сохранению длительного противоопухолевого ответа и высоким показателям общей выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, лимфома, ауто-ТГСК.

P74|

Prognostic Significance of Response to Brentuximab Vedotin in Children with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

Polina A. Polishchuk, Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Tatyana V. Grishchenko, Polina S. Tolkunova, Olga I. Bogdanova, Aleksander N. Galimov, Olga E. Poroshenko, Ludmilla S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Polina A. Polishchuk, polyaa112@gmail.com

INTRODUCTION

Despite the high efficacy of first-line therapy, the management of children with relapsed/refractory (R/R) classical Hodgkin lymphoma (cHL) remains a major clinical challenge. Brentuximab vedotin (BV) is an important treatment option for R/R cHL, providing objective antitumor responses. Evaluating the association between response to BV and long-term outcomes may help optimize subsequent treatment strategies. This study aimed to evaluate the outcomes of BV therapy and determine the prognostic significance of treatment response for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. This retrospective single-center study included 43 children with R/R cHL treated with BV at the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. Nodular sclerosis was the most common histological subtype, accounting for 33 patients (75.0%), followed by mixed cellularity in 9 patients (20.5%). Unclassified cHL and lymphocyte-rich cHL were each identified in one patient (2.3%). The median number of prior treatment lines was 3 (range, 1-7), and the median number of BV administrations was 4 (range, 2-12). BV was administered at 1.8 mg/kg every 3 weeks as monotherapy in 21 patients (48.8%) and in combination therapy in 22 (51.2%), most commonly with bendamustine, nivolumab, or DHAP. Following BV, 26 patients (60.5%) underwent high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. ORR, OS, and PFS were evaluated. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Adverse events were graded according to CTCAE. Statistical analyses were performed using R.

Results. Response assessment according to the Lugano criteria was available for 42 patients. Complete response (CR) was achieved in 12 (28.6%) patients, partial response (PR) in 13 (31.0%), stable disease (SD) in 4 (9.5%), and progressive disease (PD) in 13 (31.0%). The overall response rate was 59.5% (95% CI, 43.3-74.4). Median OS was not reached, and the 5-year OS rate was 81.5% (95% CI, 65.1–90.8). Median PFS was 7 months (95% CI, 4.96-14.98), with a 5-year PFS of 31.9% (95% CI, 18.1-46.6). Response depth was significantly associated with both OS and PFS ($p<0.05$ for both). Five-year OS was 100% for CR, 82.5% for PR, and 25% for SD. Median PFS was not reached in the CR group, compared with 11 months for PR and 4.5 months for SD. Five-year PFS was 78.8% for CR and 35.9% for PR, whereas all patients with SD experienced a PFS event before 5 years. BV-related adverse events occurred in 6 patients (14%): polyneuropathy (4.7%), herpes zoster (4.7%), anaphylactic shock (2.3%), and angioedema with urticaria (2.3%).

Conclusions. In this cohort of children with R/R cHL, an objective response to BV was achieved in more than half of the patients. Treatment response was associated with long-term outcomes: patients achieving CR had the most favorable OS and PFS, whereas SD was associated with poor prognosis. These findings demonstrate the prognostic significance of response following BV therapy and may help optimize subsequent treatment strategies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: brentuximab vedotin, Hodgkin lymphoma.

Значение степени ответа после терапии брентуксимабом ведотином у детей с рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

Полина А. Полищук, Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Татьяна В. Грищенко, Полина С. Толкунова, Ольга И. Богданова, Александр Н. Галимов, Ольга Е. Порошенко, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Полищук Полина Анатольевна, polyaa112@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на высокую эффективность терапии первой линии, лечение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) остается актуальной клинической проблемой. Брентуксимаб ведотин (БВ) занимает важное место в лечении р/р кЛХ, обеспечивая достижение объективного противоопухолевого ответа. Оценка взаимосвязи между степенью ответа на терапию БВ и долгосрочными исходами может способствовать оптимизации дальнейшей тактики терапии. Цель исследования заключалась в оценке результатов терапии БВ и прогностического значения степени ответа в отношении показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у детей с р/р кЛХ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включившее 43 пациента с р/р кЛХ, получавших терапию БВ в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Преобладающим гистологическим вариантом являлся нодулярный склероз – у 33 (75,0%), смешанно-клеточный вариант выявлен у 9 (20,5%) пациентов, неклассифицированный вариант и вариант с лимфоцитарным преобладанием – по 1 (2,3%). Медиана числа предшествующих линий терапии до БВ составила 3 (диапазон 1-7). Медиана числа введений БВ – 4 (диапазон 2-12). БВ вводили в дозе 1,8 мг/кг 1 раз в 3 недели. БВ применялся в монотерапии у 21 (48,8%) пациента и в составе комбинированной терапии у 22 (51,2%). Наиболее часто препарат комбинировали с бендамустином – у 9 (20,9%) пациентов, ниволумабом – у 5 (11,6%), DHAP – у 3 (7,0%). 26 пациентам (60,5%) была выполнена ВДПХТ с ауто-ТГСК после терапии БВ. Оценивали частоту объективного ответа (ОО), ОВ, ВБП во всей когорте. Выживаемость оценивали методом Каплана-Майера, различия между группами – с использованием log-rank-теста. Оценка осложнений в соответствии с критериями CTCAE. Статистический анализ выполнен в программной среде R.

Результаты. Оценка ответа в соответствии с критериями Lugano была доступна у 42 пациентов. ПО достигнут у 12 (28,6%) пациентов, ЧО – у 13 (31%), СЗ – у 4 (9,5%), прогрессирование – у 13 (31,0%). Частота ОО составила 59,5% (95% ДИ 43,3-74,4). В общей когорте медиана ОВ не была достигнута. 5-летняя ОВ составила 81,5% (95% ДИ 65,1-90,8). Медиана ВБП составила 7 месяцев (95% ДИ 4,96–14,98), а 5-летняя ВБП – 31,9% (95% ДИ 18,1-46,6). При анализе результатов в зависимости от степени ответа выявлены различия по ОВ ($p<0,05$) и ВБП ($p<0,05$): пятилетняя ОВ составила 100% в группе ПО, 82,5% в группе ЧО и 25% в группе СЗ. Медиана ВБП не была достигнута у пациентов с ПО, в группе ЧО составила 11 месяцев и 4,5 месяца в группе СЗ; 5-летняя ВБП составила 78,8% и 35,9% в группах ПО и ЧО соответственно, тогда как в группе СЗ событие ВБП было зарегистрировано у всех пациентов до достижения пятилетнего срока наблюдения. Осложнения БВ зафиксированы у 6 (14%) пациентов: полинейропатия – у 2 (4,7%); опоясывающий герпес – у 2 (4,7%); анафилактический шок – у 1 (2,3%); отек Квинке и крапивница – у 1 (2,3%).

Выводы. В исследуемой когорте детей с р/р кЛХ объективный ответ на терапию брентуксимабом ведотином был достигнут более чем у половины пациентов. Степень ответа после терапии ассоциировалась с долгосрочными исходами: наиболее благоприятные показатели ОВ и ВБП наблюдались у пациентов, достигших полного ответа, тогда как стабилизация заболевания сопровождалась неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты демонстрируют прогностическое значение степени ответа после терапии БВ, что может способствовать оптимизации дальнейшей тактики терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, лимфома Ходжкина.

P75|

Clinical and Molecular Features of Leukemic-Phase Follicular Lymphoma in the Context of Intensive and Cellular Therapy

Nataliya A. Severina, Ingela L. Israilova, Ekaterina S. Gitelzon, Yulia V. Sidorova, Bella V. Biderman, Ivan V. Bolshakov, Valentina N. Dvirnyk, Alla M. Kovrigina, Irina V. Galtseva, Tatiana N. Obukhova, Andrey B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Nataliya A. Severina, Siverinka@yandex.ru

INTRODUCTION

Leukemic involvement in follicular lymphoma (leukemic-phase follicular lymphoma, LPFL) is reported in 4-23% of cases and may be accompanied by marked lymphocytosis, bone marrow involvement, and an immunophenotypic profile resembling chronic lymphocytic leukemia (CLL). This creates a risk of incorrect classification and ineffective treatment. Accurate diagnosis is particularly important in aggressive or refractory disease, when high-dose treatment, hematopoietic stem cell transplantation, and cellular therapies may be considered. The molecular profile of LPFL remains insufficiently characterized, and it is unclear whether it corresponds to typical classic BCL2-rearranged FL. Aim: to characterize the clinical, laboratory, and molecular genetic features of LPFL and assess their relevance to differential diagnosis and treatment selection.

Materials and methods. Among 467 patients with FL treated in 2009-2025, leukemic involvement was diagnosed in 55 (12%). Peripheral blood and/or bone marrow samples from 18 patients with B-cell clonality confirmed according to the BIOMED-2 protocol were analyzed. *IGHV* mutational status and gene-family usage were determined. *TP53* exons 4-10, *EZH2* exons 16 and 18, and the *NOTCH1* p.Pro2514Argfs*4 variant were assessed; *BCL2* rearrangements were detected by fluorescence in situ hybridization.

Results. The analysis included 12 women and 6 men; the median age was 54 years (range, 33-78). A rapidly evolving clinical course was observed in 11/18 patients (60%); the median interval from symptom onset to treatment was 6 months (range, 1-24). Leukocytosis was present in 6/18 patients (33%), with a median white blood cell count of 44.62×10^9/L (range, $9.62\text{-}149.85\times10^9$/L). In patients with counts $>31\times10^9$/L, *IGHV* germline identity was <90%. Mutated *IGHV* status was detected in 16/18 patients (89%), with predominance of IGHV3 and IGHV4. *BCL2* rearrangement was identified in 13/18 patients (72%) and was invariably associated with mutated *IGHV*; both patients with unmutated *IGHV* lacked *BCL2* rearrangement. No *TP53* or *NOTCH1* mutations were detected. An *EZH2* p.Y646H mutation with a variant allele frequency of 15% was found in one patient without *BCL2* rearrangement. No pathogenic variants in the analyzed *EZH2* exons were detected among the 13 *BCL2*-rearranged cases. All 12 treated patients achieved measurable residual disease (MRD)-negative remission after high-dose immunochemotherapy; median follow-up was 19 months.

Conclusions. LPFL is characterized by a rapidly evolving clinical course, potentially marked leukocytosis, predominance of mutated *IGHV*, and a high frequency of *BCL2* rearrangement. The absence of *EZH2* mutations among *BCL2*-rearranged tumors differs from the expected profile of classic FL and may reflect either the limited sample size or a distinct molecular subtype. Extended genomic profiling is required to test this hypothesis. Integrated morphological, immunophenotypic, and molecular verification is essential to distinguish LPFL from CLL and to support treatment selection, including intensive, transplantation-based, and cellular approaches.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: leukemic-phase follicular lymphoma, genetics.

Клинико-молекулярные особенности лейкемического варианта фолликулярной лимфомы: значение для выбора интенсивной и клеточной терапии

Наталия А. Северина, Инжела Л. Исраилова, Екатерина С. Гительзон, Юлия В. Сидорова, Белла В. Бидерман, Иван В. Большаков, Валентина Н. Двирнык, Алла М. Ковригина, Ирина В. Гальцева, Татьяна Н. Обухова, Андрей Б. Судариков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Северина Наталия Александровна, Siverinka@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лейкемизация при фолликулярной лимфоме (ЛФЛ) выявляется в 4-23% случаев и может сопровождаться выраженным лимфоцитозом, вовлечением костного мозга и иммунофенотипической картиной, сходной с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Это создает риск ошибочной нозологической классификации и назначения малоэффективной терапии. Точная верификация заболевания особенно важна при агрессивном или рефрактерном течении, когда рассматриваются высокодозные, трансплантационные и клеточные методы лечения. Молекулярный профиль ЛФЛ изучен недостаточно; в частности, неизвестно, соответствует ли он типичной классической BCL2-реаранжированной ФЛ. Цель данной работы: охарактеризовать клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности ЛФЛ и оценить их значение для дифференциальной диагностики и терапевтической маршрутизации.

Материалы и методы. Среди 467 пациентов с ФЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2009-2025 гг., лейкемизация диагностирована у 55 (12%). У 18 пациентов исследовали периферическую кровь и/или костный мозг с подтвержденной В-клеточной клональностью по протоколу BIOMED-2. Определяли мутационный статус и семейство *IGHV*, исследовали *TP53* (экзоны 4-10), *EZH2* (экзоны 16 и 18), вариант *NOTCH1* p.Pro2514Argfs*4; перестройку *BCL2* выявляли методом FISH.

Результаты. В анализ включены 12 женщин и 6 мужчин, медиана возраста – 54 года (33-78). Быстрое развитие заболевания отмечено у 11/18 (60%) пациентов; медиана времени от появления симптомов до начала терапии составила 6 месяцев (1-24). Лейкоцитоз выявлен у 6/18 (33%) больных, медиана количества лейкоцитов составила $44{,}62\times10^9$/л ($9{,}62–149{,}85\times10^9$/л). У пациентов с лейкоцитозом более 31×10^9/л степень гомологии перестроенных генов IGHV с герминальными была ниже 90%. Мутированный вариант *IGHV* выявлен у 16/18 (89%) пациентов; преобладали семейства IGHV3 и IGHV4. Перестройка гена *BCL2* обнаружена у 13/18 (72%) больных и во всех случаях сочеталась с мутированным *IGHV*; у двух пациентов с немутированным *IGHV* перестройка *BCL2* отсутствовала. Мутации генов *TP53* и *NOTCH1* не выявлены. Мутация p.Y646H гена *EZH2* с частотой вариантного аллеля 15% обнаружена у одного пациента без перестройки гена *BCL2*. Среди 13 *BCL2*-реаранжированных случаев патогенные варианты в исследованных экзонах гена *EZH2* не выявлены. После высокодозной иммунохимиотерапии у всех 12 получивших лечение пациентов достигнута МОБ-негативная ремиссия при медиане наблюдения 19 месяцев.

Выводы. ЛФЛ характеризуется быстрым клиническим развитием, возможным выраженным лейкоцитозом, преобладанием мутированного варианта перестроенных генов *IGHV* и высокой частотой перестройки гена *BCL2*. Отсутствие мутаций гена *EZH2* среди *BCL2*-реаранжированных опухолей отличается от ожидаемого профиля классической ФЛ и может отражать как ограниченный объем выборки, так и принадлежность ЛФЛ к иному молекулярному подтипу. Для проверки данной гипотезы требуется расширенное генетическое профилирование. Комплексная морфологическая, иммунофенотипическая и молекулярная верификация ЛФЛ необходима для исключения ХЛЛ и обоснованного выбора терапии, в том числе более интенсивных, трансплантационных и клеточных подходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, лейкемизация, генетика.

P76|

A Clinical Case of Follicular Lymphoma Manifestation During Pregnancy

Maria S. Gulieva, Ekaterina A. Fastova, Ekaterina S. Gitelzon, Yana K. Mangasarova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Maria S. Gulieva, voronkova220300@mail.ru

INTRODUCTION

Follicular lymphoma (FL) is predominantly diagnosed in middle-aged and elderly individuals (median age 60 years). The occurrence of FL during pregnancy is a rare clinical phenomenon, which is poorly studied and is not described in the existing Russian and international literature.

Materials and methods. We present two clinical cases of FL during pregnancy.

Results. Patient K., 40, developed lower back pain and right leg pain in August 2025, at 12-13 weeks of pregnancy, with gradual increase in swelling of the lower extremities. Ultrasound revealed peripheral lymphadenopathy of head, neck, and right axillary region. In September 2025, she underwent a chemotherapy procedure. According to MRI data, a tumor conglomerate measuring 120×80×153 mm was detected. The compressed vena cava inferior was revealed within visualized blood vessels, and a paravertebral tumor conglomerate was found in retroperitoneal space (84×60×104 mm). A cervical lymph node biopsy was performed for diagnostic purposes. On the basis of histology and immunohistochemistry of the tumor biopsy, follicular lymphoma type 3A with foci of cytological type 1-2 was established, with areas of transformation into diffuse large B-cell lymphoma. According to FISH analysis data, a translocation involving the *BCL2/18q21* gene locus was detected in 50% of the nuclei. Translocations involving the *BCL6/3q27* and *MYC/8q24* gene loci were not detected. Molecular genetic testing revealed a mutation in *TP53*. Given her young age, 15-16 weeks of pregnancy, and morphological features of the tumor, the patient underwent pre-treatment chemotherapy and chemotherapy according to the R-CHOP-21 #6 program. After the 6th cycle, according to MRI data from January 2026, we have registered a decrease of the posterior mediastinal conglomerate to 21×10×103 mm from initial size (120×80×153 mm). Thus, according to the Lugano criteria, a complete response to therapy was achieved. On March 2, 2026, a cesarean section was performed at 38 weeks of pregnancy. A healthy girl was born (weight, 2.980 g and height, 48 cm). According to control PET-CT, complete remission of the disease was achieved. Taking into account the high risk of early tumor recurrence and presence of unfavorable prognostic factors, continuation of R-DHAP therapy and auto-HSCT is planned.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: follicular lymphoma, pregnancy.

Клинический случай манифестации фолликулярной лимфомы во время беременности

Мария С. Гулиева, Екатерина А. Фастова, Екатерина С. Гительзон, Яна К. Мангасарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Гулиева Мария Сергеевна, voronkova220300@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) преимущественно диагностируется у лиц среднего и пожилого возраста (медиана 60 лет). Возникновение ФЛ во время беременности – редкое клиническое явление, особенности которого мало изучены и в имеющейся отечественной и международной литературе не описаны.

Материалы и методы. Мы представляем 2 клинических случая ФЛ на фоне беременности.

Результаты. Пациентка К. 40 лет, в августе 2025 г. на сроке беременности 12-13 недель появились боли в пояснице, правой ноге, с постепенным нарастанием отеков нижних конечностей. По данным УЗИ: периферическая лимфаденопатия л/у головы, шеи, аксиллярной области справа. В сентябре 2025г. по данным МРТ обнаружен опухолевый конгломерат 120×80×153 мм, в толще которого визуализируются сосуды, нижняя полая вена сдавлена, паравертебральный опухолевый конгломерат в забрюшинном пространстве размерами до 84×60×104 мм. С диагностической целью выполнена биопсия шейного л/у.По данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата

опухоли установлен диагноз фолликулярной лимфомы 3А цитологического типа с фокусами 1-2 цитологического типа, с участками трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. По данным FISH – исследования: в 50% ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *BCL2/18q21*. Транслокации с вовлечением локусов генов *BCL6/3q27* и *MYC/8q24* не выявлены. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в *TP53*. Учитывая молодой возраст, беременность 15-16 недель морфологические характеристики опухоли, пациентке проведена предфаза и химиотерапия по программе R-CHOP-21 №6. После 6 курса по данным МРТ от января 2026: уменьшение размеров ранее выявленного конгломерата заднего средостения до 21×10×103 мм, ранее 120×80×153 мм. Таким образом, согласно критериям Lugano – полный ответ на терапию. 2 марта 2026 года выполнено родоразрешение путем кесарева сечения на 38-ой неделе беременности, родилась здоровая девочка, масса: 2980 г, рост: 48 см. По данным контрольного ПЭТ-КТ – достигнута полная ремиссия заболевания. Принимая во внимание высокий риск раннего рецидивирования опухоли с учетом наличия факторов неблагоприятного прогноза планируется продолжение терапии R-DHAP и ауто-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, беременность.

P77|

Laboratory Predictors of Hemolysis and Transfusion Outcomes in CLL: The Role of CD38 and β2-Microglobulin

Karina A. Manucharova, Natalia V. Bolehan, Irina I. Krobinets, Angelina Yu. Shchapova, Nicolai A. Romanenko

Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology" of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Karina A. Manucharova, manucharova.karina@yandex.ru

INTRODUCTION

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) occurs in 4-10% of CLL patients, while a positive direct Coombs test is found in up to 35% and associates with worse survival. Known predictors – CD38, β2-microglobulin (B2M), IGHV – show conflicting data and have not been studied in Russians. Transfusions during hemolysis are often ineffective, and autoantibodies may mask alloantibodies (overflow), raising alloimmunization risk. No Russian study has simultaneously evaluated hemolysis markers and transfusion outcomes in CLL.

Aim – to identify predictors of hemolytic complications and assess transfusion efficacy in CLL.

Materials and methods. Retrospective analysis of 50 advanced-stage CLL patients (median 68 y, 60% male). Hemolytic complications (positive DAT and/or hemolysis signs) were present in 30% (n=15). The study assessed: levels of β2-microglobulin, IgM, IgG, IgA, LDH, absolute lymphocyte count (ALC), CD38 expression (by flow cytometry), cytogenetic abnormalities (deletions 11q/13q, TP53 mutation, IGHV mutational status). All parameters were determined outside the episode of active hemolysis. Transfusion frequency of leukocyte-reduced packed red blood cells (LR-pRBC), hemoglobin increment at 24 hours, and the need for individual donor selection were recorded. Statistics: Mann-Whitney, Fisher's exact, logistic regression.

Results. β2-microglobulin levels were higher in the group with hemolytic complications: median 7.45 mg/L vs. 4.85 mg/L (p=0.049). CD38 expression was more frequent (50% vs. 17%; p=0.031) and proved to be an independent predictor of hemolysis in logistic regression (OR=4.99; 95% CI 1.21-20.55; p=0.026). However, levels of IgM, IgG, IgA, LDH, and ALC did not differ between groups (p>0.05). Genetic markers (deletions 11q, 13q, TP53 mutation, IGHV mutational status) also showed no association with hemolysis (p>0.05 in all cases).

Transfusions of LR-pRBC were required in 22 out of 50 patients (44%). Transfusion frequency was significantly higher in the group of patients with hemolysis: 73% vs. 31.4% (p=0.030). Among the 15 patients with autoimmune hemolytic complications, clinically significant alloantibodies were identified in 4: anti-Jka (n=2), anti-M (n=1), and anti-E (n=1). Individual donor selection was applied only in patients with hemolysis (4 out of 13, 36%). The number of LR-pRBC units per patient was higher in the group with hemolytic complications (median 4.5 vs. 2.5), but the difference was not statistically significant (p=0.092). At the same time, the hemoglobin increment 24 hours after transfusion of 1 unit was twice as low in the group with hemolytic complications: 7.1 g/L vs. 15.3 g/L (p=0.019).

Conclusions. In CLL patients, hemolytic complications are associated with elevated β2-microglobulin levels and CD38 expression; CD38 is an independent predictor of hemolysis (OR=4.99; 95% CI 1.21–20.55). These data suggest that these parameters can be considered laboratory predictors of hemolytic complications in CLL.

Patients with autoimmune hemolytic complications significantly more often require transfusions of LR-pRBC (73% vs. 31.4%; p=0.030), but transfusion efficacy is twice as low in them (Hb increment 7.1 vs. 15.3 g/L; p=0.019). Clinically significant alloantibodies (anti-Jka, -M, -E) were identified in 4 (26%) patients from the group of CLL patients with hemolytic complications, demonstrating a high risk of alloimmunization in this cohort.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CLL, AIHA, blood transfusions, CD38.

Лабораторные предикторы гемолиза и трансфузионные исходы при ХЛЛ: роль CD38 и β2-микроглобулина

Карина А. Манучарова, Наталья В. Болехан, Ирина И. Кробинец, Ангелина Ю. Щапова, Николай А. Романенко

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

Контактная информация: Манучарова Карина Арамовна, manucharova.karina@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) развивается у 4-10% пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), тогда как положительная прямая проба Кумбса регистрируется до 35% случаев и ассоциирована со снижением как беспрогрессивной, так и общей выживаемости. Обсуждаемые предикторы гемолиза – экспрессия CD38, уровень β_2-микроглобулина, мутационный статус IGHV – демонстрируют противоречивые результаты, а их прогностическая значимость в российской популяции не изучалась. Трансфузионная поддержка при гемолизе нередко характеризуется низкой эффективностью, а наличие аутоантител способно маскировать клинически значимые аллоантитела (феномен overflow), что повышает риск аллоиммунизации. Системные исследования, одновременно оценивающие лабораторные маркеры гемолиза и трансфузионные исходы у больных ХЛЛ в России, ранее не проводились. Цель настоящего исследования – определить клинико-лабораторные предикторы гемолитических осложнений и проанализировать эффективность гемотрансфузий у больных ХЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 50 пациентов (медиана возраста 68 лет, 60% мужчины) с продвинутыми стадиями ХЛЛ (B/C по Binet). Аутоиммунные гемолитические осложнения в анамнезе имели 30% (n=15) больных. Критериями наличия гемолитических осложнений были: положительный прямой антиглобулиновый тест и/или лабораторные признаки гемолиза в анамнезе. В исследовании оценивались: уровни β2-микроглобулина, IgM, IgG, IgA, ЛДГ, абсолютное число лимфоцитов (ALC), экспрессия CD38 (методом проточной цитометрии), цитогенетические аномалии (делеции 11q/13q, мутация TP53, мутационный статус IGHV). Все показатели определяли вне эпизода активного гемолиза. Учитывали частоту трансфузий фильтрованной эритроцитной взвеси (ФЭВ), прирост гемоглобина через 24 ч и потребность в индивидуальном подборе доноров. Статистика: U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, логистическая регрессия (SPSS Statistic 23).

Результаты. Уровень β2-микроглобулина был значимо выше в группе с гемолитическими осложнениями: медиана 7,45 мг/л против 4,85 мг/л (p=0,049). Экспрессия CD38 встречалась чаще (50% против 17%; p=0,031) и оказалась независимым предиктором гемолиза в логистической регрессии (OR=4,99; 95% ДИ 1,21-20,55; p=0,026). Однако уровни IgM, IgG, IgA, ЛДГ, ALC не различались между группами (p>0,05). Генетические маркеры (делеции 11q, 13q, мутация TP53, мутационный статус IGHV) также не показали ассоциации с гемолизом (p>0,05 во всех случаях).

Трансфузии ФЭВ потребовались 22 из 50 пациентов (44%). Частота трансфузий была значимо выше в группе пациентов с гемолизом: 73% против 31,4% (p=0,030). Среди 15 пациентов с аутоиммунными гемолитическими осложнениями у 4 из них выявлены клинически значимые аллоантитела: анти-Jka (n=2), анти-M (n=1) и анти-E (n=1). Индивидуальный подбор доноров применялся только у пациентов с гемолизом (4 из 13, 36%). Количество доз ФЭВ на пациента было выше в группе с гемолитическими осложнениями (медиана 4,5 против 2,5), но различия статистически незначимы (p=0,092). При этом прирост уровня гемоглобина через 24 часа после переливания 1 дозы был вдвое ниже в группе с гемолитическими осложнениями: 7,1 г/л против 15,3 г/л (p=0,019).

Выводы. У пациентов с ХЛЛ гемолитические осложнения ассоциированы с повышенным уровнем β2-микроглобулина и экспрессией CD38; CD38 – независимый предиктор гемолиза (OR=4,99; 95% ДИ 1,21-20,55). Полученные данные позволяют рассматривать эти показатели в качестве лабораторных предикторов гемолитических осложнений при ХЛЛ.

Пациенты с аутоиммунными гемолитическими осложнениями значимо чаще нуждаются в трансфузиях ФЭВ (73% против 37%; p=0,030), однако эффективность переливаний у них вдвое ниже (прирост Hb 7,2 против 17,3 г/л; p=0,017). У 4 (26%) пациентов из группы больных ХЛЛ с гемолитическими осложнениями выявлены клинически значимые аллоантитела (анти-Jka, -M, -E), что демонстрирует высокий риск аллоиммунизации в данной когорте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХЛЛ, АИГА, гемотрансфузии, CD38.

P78|

Nivolumab and pregnancy in patients with classical Hodgkin lymphoma

Nikita P. Podrezov, Ekaterina A. Fastova, Inna V. Krasilnikova, Yana K. Mangasarova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Nikita P. Podrezov, nikpodrezov31@gmail.com

INTRODUCTION

Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is predominantly diagnosed in women of reproductive age. Wider use of PD-1 inhibitors increases the likelihood of pregnancy being detected during ongoing or recently completed immunotherapy. However, few such cases have been reported, complicating the choice of optimal management.

Materials and methods. We report two cases of relapsed cHL with nivolumab exposure during early gestation or the periconceptional period. Exposure timing, pregnancy course, delivery, and postnatal outcomes were assessed.

Case 1. A 32-year-old woman was diagnosed in May 2019 with cHL, nodular sclerosis subtype (NS I), Ann Arbor stage IVB, involving peripheral and visceral lymph nodes, spleen, esophageal wall, ascending colon, soft tissues of the back, the second lumbar vertebra, and bone marrow. Diagnosis was established by histological and immunohistochemical examination of a lymph node biopsy, and staging by PET/CT. Treatment included one cycle of BEACOPP, two cycles of ABVD, eight doses of brentuximab vedotin, and nivolumab 240 mg every 2 weeks from June 2020 to February 2022. PET-negative remission was achieved in December 2020 (Deauville score 2). Morphologically confirmed relapse was diagnosed in March 2022. Two cycles of Nivo-BeGEV resulted in PET-negative remission. From September 2022 to March 2023, maintenance nivolumab 40 mg every 2 weeks was administered (15 doses; cumulative dose, 600 mg). Pregnancy was detected at 6 weeks; the last dose had been administered at 4 weeks. Treatment was discontinued after pregnancy confirmation. Spontaneous delivery occurred at 38 weeks. A boy was born weighing 2910 g and measuring 49 cm, with Apgar scores of 8 and 9. Relapse occurred in June 2025.

Case 2. A 28-year-old woman was diagnosed in November 2023 with cHL, nodular sclerosis subtype (NS I), Ann Arbor stage IVB, involving lymph nodes above and below the diaphragm, the cervical, thoracic, and lumbar spine, pelvic bones, and left seventh rib. Diagnosis was established histologically and immunohistochemically, and staging by PET/CT. Six cycles of BEACOPP-14 resulted in PET-negative remission (Deauville score 2). Early relapse was diagnosed 5 months after treatment completion. In December 2024, one cycle of Nivo-DHAP was administered; the cumulative nivolumab dose was 240 mg. Pregnancy was detected at 3 weeks; nivolumab had been administered approximately 6 weeks before conception. The patient declined further antitumor treatment. Cesarean delivery was performed at 38 weeks. A girl was born weighing 3000 g and measuring 52 cm, with Apgar scores of 8 and 9.

Results. Both pregnancies were uncomplicated and ended in delivery at 38 weeks, with healthy infants. At the time of reporting, both children were developing appropriately for age, and no autoimmune disorders had been identified.

Conclusions. Anti-PD-1 exposure during the periconceptional or early gestational period should not be considered an independent indication for pregnancy termination. Decisions on pregnancy continuation and treatment should be individualized by a multidisciplinary team, balancing fetal risks against the need for maternal disease control and considering acceptable treatment options during the second and third trimesters when indicated.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Hodgkin lymphoma, nivolumab, pregnancy.

Ниволумаб и беременность у больных классической лимфомой Ходжкина

Никита П. Подрезов, Екатерина А. Фастова, Инна В. Красильникова, Яна К. Мангасарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Подрезов Никита Павлович, nikpodrezov31@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) преимущественно диагностируется у женщин репродуктивного возраста. Расширение применения ингибиторов PD-1 при лечении кЛХ увеличивает вероятность выявления беременности на фоне текущей либо недавно завершенной иммунотерапии. Однако в литературе описано ограниченное число таких наблюдений, что затрудняет выбор оптимальной тактики ведения.

Материалы и методы. Представлены два наблюдения больных с рецидивирующей кЛХ и экспозицией ниволумаба в раннем гестационном или периконцепционном периоде. Оценены сроки экспозиции препарата, течение беременности, родоразрешение и постнатальные исходы у детей.

Клиническое наблюдение 1. Больная К., 32 лет, с диагнозом: кЛХ, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с генерализованным поражением периферических и висцеральных лимфатических узлов, селезенки, стенок пищевода, восходящего отдела ободочной кишки, мягких тканей спины, второго поясничного позвонка, костного мозга. Диагноз установлен в мае 2019 года по данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла, стадирование выполнено по ПЭТ/КТ. С июня 2019 года проводилась терапия: BEACOPP №1, ABVD №2, Bv №8, ниволумаб с июня 2020 года по февраль 2022 года в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели, с достугнута достигнута ПЭТ-негативная ремиссия – 2 балла по шкале Deauville в декабре 2020 года. В марте 2022 года диагностирован морфологически подтвержденный рецидив заболевания. Проведено Nivo-BeGEV №2 – достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. С сентября 2022 года по март 2023 года проводилась поддерживающая терапия ниволумабом 40 мг каждые 2 недели (15 введений, суммарная доза 600 мг). Беременность выявлена на 6-й неделе гестации, последнее введение ниволумаба выполнено на 4-й неделе; после установления беременности лечение прекращено. Самостоятельные роды на 38-й неделе: родился мальчик массой 2910 г, длиной тела 49 см, оценка по шкале Апгар – 8 и 9 баллов. В июне 2025 года рецидив заболевания.

Клиническое наблюдение 2. Больная Ч., 28 лет, с диагнозом: кЛХ, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, множественным поражением шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, костей таза, VII ребра слева. Диагноз установлен в ноябре 2023 года по данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла, стадирование выполнено по ПЭТ/КТ. Проведено BEACOPP-14 № 6 достигнута ПЭТ-негативная ремиссия – 2 балла по шкале Deauville. Ранний рецидив диагностирован через 5 месяцев после окончания терапии. В декабре 2024 года проведен Nivo-DHAP №1, суммарная доза ниволумаба составила 240 мг. Беременность выявлена на 3-й неделе гестации; ниволумаб применяли приблизительно за 6 недель до наступления беременности. После установления беременности отказ от дальнейшего противоопухолевого лечения. Родоразрешение на 38-й неделе путем кесарева сечения: родилась девочка массой 3000 г, длиной тела 52 см, оценка по шкале Апгар – 8 и 9 баллов.

Результаты. В обоих случаях беременность протекала без осложнений и завершилась родоразрешением на 38 неделе с рождением здоровых детей. На момент описания их развитие соответствует возрасту, аутоиммунных заболеваний не выявлено.

Выводы. Таким образом, воздействие анти-PD-1 в периконцепционный и в ранний гестационный период не следует рассматривать как самостоятельное показание к прерыванию беременности. Решение о пролонгировании беременности и выборе тактики должно приниматься индивидуально междисциплинарной командой с одновременной оценкой рисков для плода и необходимости противоопухолевого контроля у матери, включая обсуждение допустимых альтернатив противоопухолевого лечения во II-III триместрах при наличии показаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, беременность.

P79|

PD-1 Inhibitor Maintenance Following Auto-HCT in Patients with r/r Classical Hodgkin Lymphoma Previously Treated with PD-1 Inhibitors: A Multicenter Phase II Study

Polina V. Kotselyabina[1], Aminat B. Balaeva[1], Liudmila V. Fedorova[1], Kirill V. Lepik[1], Sergey V. Bogatyrev[2], Nikita S. Shorokhov[2], Nikita Y. Mochkin[2], Mobi I. Akhmedov[3], Maria A. Vernyuk[3], Irina V. Cherkashina[3], Azat B. Karabekov[4], Madina N. Abdirgalieva[4], Vladislav O. Sarzhevsky[2], Elena A. Demina[2], Vadim M. Keimakin[4], Natalia B. Mikhailova[1], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; [3] PA Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia; [4] National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

Contact: Polina V. Kotselyabina, polina.kotselyabina.med@gmail.com

INTRODUCTION

Maintenance therapy with PD-1 inhibitors after autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) has demonstrated high efficacy and a favorable safety profile in pilot studies involving patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (r/r cHL). We present interim results of a prospective multicenter study of PD-1 inhibitor maintenance therapy in patients who had previously received PD-1 inhibitors as part of salvage therapy before auto-HCT.

Materials and methods. This international, prospective, multicenter phase 2 study included adult patients with histologically confirmed r/r cHL who underwent auto-HCT as consolidation after second-line or later-line therapy (NCT06812858). Eligibility criteria included primary refractory disease; early relapse within 12 months after first-line therapy; late relapse associated with adverse prognostic factors, including extranodal involvement, bulky disease, or B symptoms; PET/CT-positive disease before auto-HCT; or receipt of more than one salvage regimen. Following auto-HCT, patients received maintenance therapy selected by the participating center: 12 cycles of nivolumab (240 mg, 3 mg/kg, or 40 mg) every 14 days or 8 cycles of pembrolizumab every 21 days. Response was assessed by PET/CT according to the LYRIC criteria.

Results. A total of 51 patients from four centers were enrolled between 2024 and 2026. The median age was 34 years (range, 19-56). All patients had at least one AETHERA risk factor, with a median of 2 (range, 1-4). Primary refractory disease was observed in 53% of patients (n=27), and early relapse in 29% (n=15). All patients had received PD-1 inhibitors before auto-HCT, including as part of their last salvage regimen. Brentuximab vedotin had been administered before auto-HCT in 29% of patients (n=15). The best response to PD-1 inhibitor-containing salvage therapy was complete response (CR) in 88% of patients (n=45) and partial response (PR) in 12% (n=6). Immediately before auto-HCT, 82% of patients (n=42) had CR, 14% (n=7) had PR, and 4% (n=2) had an indeterminate response (IR). Auto-HCT was performed as consolidation after second-line therapy in 41% of patients (n=21) and after third-line or later-line therapy in 59% (n=30). All patients were in CR by PET/CT before the initiation of maintenance therapy. Maintenance therapy consisted of full-dose nivolumab in 33% of patients (n=17), nivolumab 40 mg in 47% (n=24), and pembrolizumab in 20% (n=10). During maintenance therapy, grade 1–2 adverse events (AEs) according to CTCAE v5.0 were observed in 45% of patients (n=23), while grade 3–4 AEs occurred in 4% (n=2). No treatment-related deaths were reported. Treatment was discontinued in three patients because of immune-related AEs: grade 3 pneumonitis, grade 4 diarrhea, and grade 2 hypothyroidism. At a median follow-up of 8 months (range, 1–36), no relapses or deaths were observed.

Conclusions. The interim results demonstrate promising efficacy and acceptable toxicity of PD-1 inhibitor maintenance therapy after auto-HCT in patients with r/r cHL at high risk of relapse.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma.

Поддерживающая терапия ингибиторами PD-1 после ауто-ТГК у пациентов с р/р классической лимфомой Ходжкина, ранее получавших ингибиторы PD-1: многоцентровое исследование II фазы

Полина В. Коцелябина[1], Аминат Б. Балаева[1], Людмила В. Федорова[1], Кирилл В. Лепик[1], Сергей В. Богатырев[2], Никита С. Шорохов[2], Никита Е. Мочкин[2], Мобил И. Ахмедов[3], Мария А. Вернюк[3], Ирина В. Черкашина[3], Азат Б. Карабеков[4], Мадина Н. Абдиргалиева[4], Владислав О. Саржевский[2], Елена А. Демина[2], Вадим М. Кеймакин[4], Наталия Б. Михайлова[1], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [4] Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

Контактная информация: Коцелябина Полина Вячеславовна, polina.kotselyabina.med@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Поддерживающая терапия ингибиторами PD-1 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. Мы представляем промежуточные результаты проспективного многоцентрового исследования поддерживающей терапии ингибиторами PD-1 у пациентов, ранее получавших ингибиторы PD-1 в терапии спасения до ауто-ТГК.

Материалы и методы. Данное международное, 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 или последующих линий терапии (NCT06812858). Критериями включения были первичная рефрактерность, ранний рецидив в течение 12 месяцев после первой линии терапии, поздний рецидив с неблагоприятными факторами прогноза (экстранодальное поражение, bulky, B-симптомы), ПЭТ/КТ-позитивный статус перед ауто-ТГК или более одного режима спасения. Поддерживающая терапия PD-1 ингибиторами после ауто-ТГК назначалась на выбор исследовательского центра: 12 циклов терапии ниволумабом (240 мг или 3 мг/кг или 40 мг) каждые 14 дней, или 8 циклов пембролизумаба каждые 21 день. Ответ оценивали по данным ПЭТ/КТ с использованием критериев LYRIC.

Результаты. В исследование включен 51 пациент (медиана возраста 34 года [19-56 лет]) из четырех исследовательских центров (2024-2026). Все пациенты имели как минимум один фактор риска AETHERA (медиана 2, диапазон 1-4). Первичная химиорефрактерность наблюдалась у 53% (n=27), ранний рецидив – у 29% (n=15). Все пациенты получали ингибиторы PD-1 до ауто-ТГК, при этом последняя схема терапии спасения перед ауто-ТГСК также включала ингибиторы PD-1. Брентуксимаб ведотин применялся до ауто-ТГК у 29% пациентов (n=15). Лучшим ответом на терапию спасения с ингибиторами PD-1 были ПО у 88% пациентов (n=45) и ЧО у 12% (n=6). Статус перед ауто-ТГК: ПО у 82% пациентов (n=42), ЧО – у 14% (n=7), неопределенный ответ – у 4% (n=2). Ауто-ТГК выполнялась как консолидация второй линии терапии у 41% пациентов (n=21), третьей или последующих линий – у 59% (n=30). Перед началом поддерживающей терапии все пациенты имели ПО по данным ПЭТ/КТ. Поддерживающая терапия включала ниволумаба в полной дозе у 33% пациентов (n=17), ниволумаб в редуцированной дозе 40 мг у 47% (n=24) и пембролизумаб у 20% (n=10). Во время поддерживающей терапии нежелательные явления (НЯ) 1-2 степени тяжести (CTCAE v5.0) наблюдались у 45% пациентов (n=23), а 3-4 степени тяжести – у 4% (n=2). Летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. У трех пациентов терапия была прекращена вследствие иммуноопосредованных НЯ: пневмонита 3 степени, диареи 4 степени и гипотиреоза 2 степени. При медиане наблюдения в 8 месяцев (1-36) рецидивов или летальных исходов не наблюдалось.

Выводы. Промежуточные результаты исследования демонстрируют эффективность и приемлемую токсичность поддерживающей терапии PD-1 ингибиторами после ауто-ТГК у пациентов р/р кЛХ с высоким риском рецидива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина.

P80|

The use of pembrolizumab as monotherapy and in combination with chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Bibigaisha A. Adusheva, Azat B. Karabekov, Vadim M. Kemaykin, Aidana M. Shalkarbekova, Akbota B. Tursyn, Alexandr V. Kolesnev, Meyramgul M. Yussupova, Olga O. Kolesnikova, Fariza FShokubayeva

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Bibigaisha A. Adusheva, aishaalbert34@gmail.com

INTRODUCTION

According to the electronic oncology patients registry, 187 patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) were diagnosed in the Republic of Kazakhstan in 2024 and 180 patients in 12 months of 2025.

Most patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) are treated with first-line combination chemotherapy. However, approximately 10-15% of patients with early-stage disease and 15-30% of those with advanced-stage disease will relapse or develop primary refractory disease [12, 34],requiring the implementation of novel therapeutic approaches, including the integration of immune checkpoint inhibitors, such as Pembrolizumab, into the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL).

Purpose. To evaluate the efficacy of pembrolizumab as monotherapy in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL), and to assess the rationale for combining immune checkpoint inhibitors with conventional chemotherapy to enhance antitumor activity in patients with lack of response to monotherapy

Materials and methods. This retrospective single-center study included 24 patients with histologically confirmed classical Hodgkin lymphoma (cHL) who received pembrolizumab monotherapy at the LLP "National Scientific Oncology Center" (Astana, Kazakhstan).

The median follow-up was 23 months.

Results. Patients who achieved an objective response continued pembrolizumab monotherapy, while therapy escalation with the addition of chemotherapy was performed in 75% of patients who did not respond to pembrolizumab monotherapy. All of these patients subsequently achieved an objective response (Figure 1).

Response evaluation after 2-4 cycles of pembrolizumab monotherapy Pembrolizumab monotherapy, n(%)	24 (100%)
Objective response – continued monotherapy (CR/PR) Lack of response (SD/PD)	12 (50%) 12 (50%)
Therapy escalation in case of lack of response, n(%) Pembrolizumab Pembrolizumab + Bendamustine Pembrolizumab + ICE	12 (100%) 3 (25%) 7 (58%) 2 (17%)

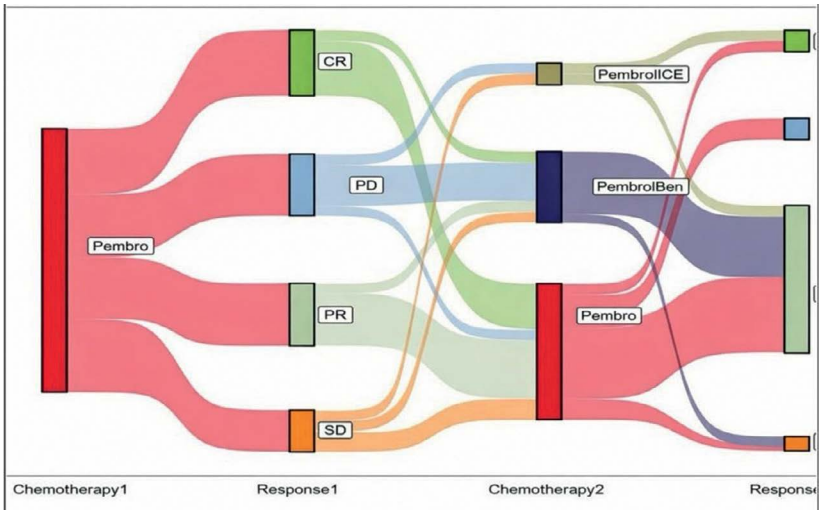


Figure 1

Conclusions. Initially, the use of Pembrolizumab monotherapy may be accompanied by minimization of toxicity effects while achieving efficacy. However, in cases of a lack of response, an escalation strategy involving the addition the addition of chemotherapy may be justified, as confirmed by our observations. This phenomenon may be explained by the modulatory effect of pembrolizumab on the tumor microenvironment, which helps restore the sensitivity of tumor cells to cytostatic therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, lymphoma, relapsed.

Применение пембролизумаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией в лечении рефрактерно/рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина

Бибигайша А. Адушева, Азат Б. Каабеков, Вадим М. Кемайкин, Айдана М. Шалкарбекова, Акбота Б. Турсын, Александр В. Колеснев, Мейрамгуль М. Юсупова, Ольга О. Колесникова, Фариза Ф. Шокубаева

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Адушева Бибигайша Альбертовна, aishaalbert34@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

По данным электронного регистра онкобольных в 2024 году в Республике Казахстан (РК) выявлено 187 пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ), а за 12 месяцев 2025 года – 180 пациентов.

Большинство пациентов с кЛХ лечатся комбинированной химиотерапией (ХТ) первой линии; однако примерно 10-15% пациентов с ранней стадией заболевания и 15-30% с прогрессирующим заболеванием будут рецидивировать или иметь первичное рефрактерное заболевание [1, 2, 3, 4], требующее применения инновационных подходов, как включение ингибиторов контрольных точек, таких как пембролизумаб, в терапию рефрактерно/рецидивирующих кЛХ.

Цель. Оценить эффективность применения пембролизумаба в монорежиме у пациентов с рефрактерно/рецидивирующей Лимфомой Ходжкина., а также определить обоснованность сочетания ингибиторов иммунных контрольных точек с обычной ХТ, с целью повышения противоопухолевой активности, в случае отсутствия ответа на терапию в монорежиме.

Материалы и методы. В данное ретроспективное одноцентровое исследование включено 24 пациента с гистологически верифицированным диагнозом кЛХ, получавших терапию пембролизумабом в монорежиме в ТОО «Национальный научный онкологический центр» (г. Астана).

Медиана наблюдения составила 23 месяца.

Количество пациентов, n	24
Медиана возраста, годы (диапазон)	31 (18-55)
Пол	Мужчины n=9 (45%) Женщины n=15 (55%)
Стадии Ann Arbor, n, (%)	II 6 (25%) III 9 (37,5%) IV 9 (37,5%)
Bulky	6 (25%)
Предшествующая терапия	1- линии: 1 (4%) 2 - линии: 5 (21%) 3 - линии: 14 (58%) Более 4 линий: 4 (17%)
Лучевая терапия	7 (29%)

Результаты. Пациентам с объективным ответом была продолжена монотерапия пембролизумабом, а 75% пациентов, у которых отсутствовал ответ на пембролизумаб в монорежиме, проводилась эскалация терапии в комбинации с ХТ. Все из них достигли объективного ответа. Рис 1.

Оценка ответа после 2-4х циклов Пембролизумаб в монорежиме, n (%)	24 (100%)
Объективный ответ – продолжение в монорежиме (CR/PR) Отсутствие ответа (SD/PD)	12 (50%) 12 (50%)
Терапия эскалации при отсутствии ответа, n (%) Пембро Пембролизумаб + Бендамустин Пембролизумаб + ICE	12 (100%) 3 (25%) 7 (58%) 2 (17%)

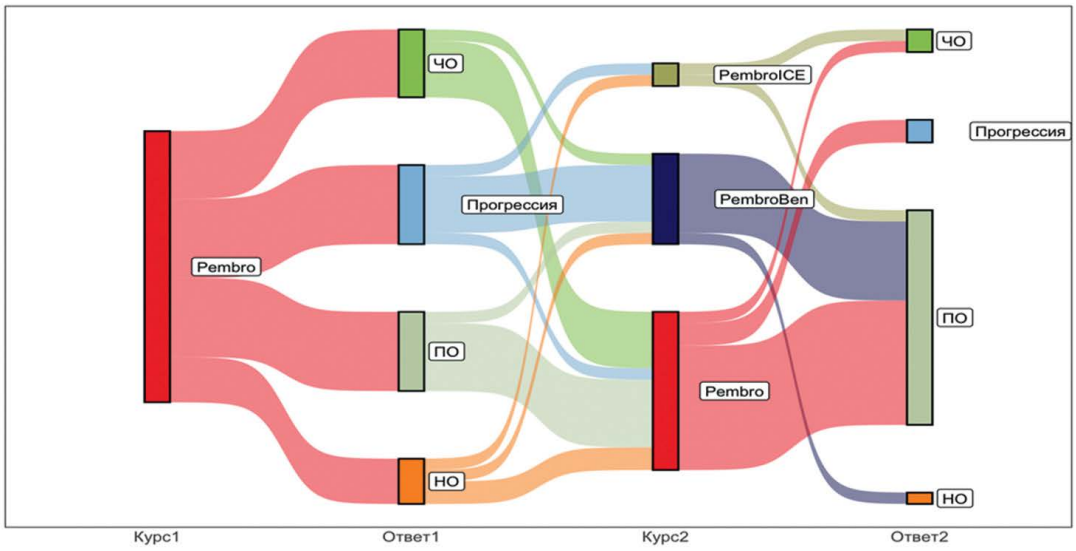


Рисунок 1

Выводы. Изначально применение пембролизумаба в монорежиме может сопровождаться минимизацией явлений токсичности с достижением эффективности. Однако при отсутствии ответа тактика эскалации с добавлением химиотерапии может быть обоснована, что подтверждается нашими наблюдениями. Ведь этот феномен может быть обусловлен модулирующим влиянием пембролизумаба на опухолевое микроокружение, способствующим восстановлению чувствительности опухолевых клеток к цитостатической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, пембролизумаб, резистентность.

P81|

Outcomes of patients with r/r large B cell lymphoma achieving complete response to glofitamab

Liudmila V. Fedorova[1], Aleksandr A. Zaramenskikh[1], Natalia B. Mikhailova[1], Kirill V. Lepik[1], Vladislav V. Markelov[1], Andrey M. Chekalov[1], Olesya V. Smykova[1], Gayane S. Tumyan[2], Anastasia A. Semenova[2], Arman V. Arakelyan[2], Lev S. Butaev[3], Yulia A. Oleinik[3], Vadim V. Ptushkin[3], Yana K. Mangasarova[4], Aminat U. Magomedova[4], Ekaterina S. Gitelzon[4], Nelli G. Gabeeva[4], Daria A. Koroleva[4], Anna K. Smolyaninova[4], Eugene E. Zvonkov[4], Iurii S. Osipov[5], Natalia V. Stepanova[5], Tatiana V. Krinitsina[5], Iulia I. Podmankova[5], Gul'nar N. Khusainova[6], Leisan F. Mukharliamova[6], Olga R. Smirnova[6], Irina V. Ishmatova[7], Anna A. Zverkova[7], Svetlana S. Elkhova[7], Stanislav A. Volchenkov[7], Ilya S. Ziuzgin[7], Diana D. Ivanova[8], Elena A. Baryakh[8], Elena N. Misyurina[8], Pervin A. Zeynalova[9], Firusa M. Abbasbeyli[9], Olga L. Timofeeva[9], Yulia E. Ryabukhina[9], Margarita A. Ulianova[10], Victoria V. Basmanova[10], Tatiana N. Tsyganok[11], Valeria U. Kimaikina[11], Svetlana V. Samarina[12], Ekaterina V. Zubkova[13], Svetlana V. Ovanesian[13], Alsou I. Iskhakova[14], Aleksei U. Kuvshinov[15], Anastasiya A. Kuzyaeva[15], Galiya E. Isaeva[16], Maria I. Andrievskih[16], Olga U. Arzhanukhina[17], Polina V. Makarovskaya[18], Olga S. Samoilova[18], Irina V. Vasileva[19], Alena U. Terekhova[20], Natalia A. Falaleeva[20], Vasily A. Shuvaev[20], Sabina V. Vlasova[21], Valeriy A. Lapin[21], Varvara I. Bakhtina[22], Alexander D. Kulagin[1]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia; [3] Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; [4] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [5] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; [6] Tatarstan Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. MZ Sigal, Kazan, Russia; [7] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia; [8] Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; [9] Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies, Moscow, Russia; [10] Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; [11] Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia; [12] Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, Kirov, Russia; [13] Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia; [14] Republican clinical oncology dispensary of Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia; [15] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; [16] Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia; [17] VI Razumovskii Saratov State Medical University, Saratov, Russia; [18] NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [19] Central City Hospital No. 7, Yekaterinburg, Russia; [20] Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; [21] Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; [22] IM Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact: Aleksandr A. Zaramenskikh, vydrinaleks@gmail.com

INTRODUCTION

Bispecific CD20×CD3 antibodies enable a substantial proportion of patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas (r/r LBCL) to achieve durable remissions. In previously published studies, glofitamab (glofi) demonstrated high overall response (52%) and complete response (CR) rates (39%). However, the prognosis of patients achieving CR on glofitamab, as well as the optimal subsequent treatment strategy in real-world clinical practice, remains insufficiently defined.

Aim. To evaluate the prognosis of patients with r/r LBCL who achieved CR during glofi therapy.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 69 of 161 patients (43%) with r/r LBCL who achieved CR on glofi therapy. Glofitamab was administered according to the standard step-up dosing regimen in 22 Russian centers between 2020 and 2026. Treatment response was assessed by PET/CT using Lugano criteria. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed in the entire cohort, whereas duration of CR (DoCR) was evaluated in selected subgroups of patients with follow-up >12 and >24 months after completion of therapy.

Results. The median follow-up after glofi initiation was 14 months (range 3-59). Patient characteristics are shown in Table 1.

The median time to CR was 2 months (range 1-9), with 56 patients (81%) achieving CR at first response assessment. At the time of analysis, glofi had been discontinued in 66 patients (96%): per protocol after 12 cycles in 43 (65%), due to infectious complications in 7 (10.5%), disease relapse in 7 (10.5%), transformation to AML in 1 (2%), consolidation of remission with auto-HCT in 4 (6%), and other reasons in 4 patients (6%). The median number of glofi cycles was 12 (range 2-12).

Disease relapse was documented in 11 patients (16%): in 7 patients before, and in 4 after, completion of glofi. Overall, 16 patients (23%) died due to disease relapse (n=3), infectious complications during glofi (n=5) or after consolidation with auto-HCT (n=2), other causes unrelated to relapse or glofi therapy (n=6). Median OS and PFS were not reached; 1-year OS was 80.5% (95% CI 71.1-91.1) and 1-year PFS was 84.6% (95% CI 75.8-94.4). Consolidation of CR with auto-HCT was performed in 4 patients and with allo-HCT in 1 patient.

Post-relapse therapy was administered to 9/11 patients and included targeted therapy (n=3), chemotherapy (n=2), CAR-T (n=1), Pola-BR (n=1), retreatment with glofi (n=1), and nivolumab+lenalidomide (n=1).

In the subgroup of patients with at least 12 months of follow-up after completion of glofi (n=30; median follow-up 36 months, range 16-59), only 2 relapses and 1 fatal cerebrovascular event were observed. Three-year DoCR was 83.4% (95% CI 69.5-100).

In patients with at least 24 months of follow-up (n=15; median follow-up 51 months, range 34-59), 4-year DoCR was 86.7% (95% CI 71.1-100).

Conclusions. In real-world clinical practice, glofi demonstrates the potential to induce durable long-term CR in patients with r/r LBCL. Given the observed relapse rate, further studies are needed to clarify the role of remission consolidation and to define optimal treatment strategies in the setting of disease relapse.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: glofitamab, complete response.

Table 1: Patient characteristics

Parameters	N=69
Diagnosis, n (%) – Diffuse large B-cell lymphoma, NOS, *de novo* – Transformed diffuse large B-cell lymphoma – Primary mediastinal B-cell lymphoma – High grade B-cell lymphoma – Follicular lymphoma, gr3b	 37 (54%) 10 (14%) 7 (10%) 9 (13%) 6 (9%)
Median age, years (range)	53 (19-76)
Male/female ratio, n (%)	31/38 (45%/55%)
Primary refractory disease / early relapse, n (%)	32/17 (46%/25%)
Median number of prior therapy lines (range)	3 (2-8)
Prior autologous hematopoietic cell transplantation, n (%)	11 (16%)
Prior allogeneic hematopoietic cell transplantation, n (%)	1 (1,5%)
B symptoms at glofitamab, n (%)	11 (16%)
Bulky (>7,5 cm) disease at glofitamab, n (%)	16 (23%)
ECOG PS at glofitamab >2, n (%)	15 (22%)

Прогноз пациентов с р/р крупноклеточными В клеточными лимфомами, достигших полного ответа на терапию глофитамабом

Людмила В. Федорова[1], Александр А. Зараменских[1], Наталия Б. Михайлова[1], Кирилл В. Лепик[1], Владислав В. Маркелов[1], Андрей. М. Чекалов[1], Олеся В. Смыкова[1], Гаяне С. Тумян[2], Анастасия А. Семенова[2], Арман В. Аракелян[2], Лев С. Бутаев[3], Юлия А. Олейник[3], Вадим В. Птушкин[3], Яна К. Мангасарова[4], Аминат У. Магомедова[4], Екатерина С. Гительзон[4], Нэлли Г. Габеева[4], Дарья А. Королева[4], Анна К. Смольянинова[4], Евгений Е. Звонков[4], Юрий С. Осипов[5], Наталия В. Степанова[5], Татьяна В. Криницына[5], Юлия И. Подманкова[5], Гульнара Н. Хусаинова[6], Лейсан Ф. Мухарлямова[6], Ольга Р. Смирнова[6], Ирина В. Ишматова[7], Анна А. Зверькова[7], Светлана С. Елхова[7], Станислав А. Волченков[7], Илья С. Зюзгин[7], Диана Д. Иванова[8], Елена А. Барях[8], Елена Н. Мисюрина[8], Первин А. Зейналова[9], Фируза М. Аббасбейли[9], Ольга Л. Тимофеева[9], Юлия Е. Рябухина[9], Маргарита А. Ульянова[10], Виктория В. Басманова[10], Татьяна Н. Циганок[11], Валерия Ю. Кимакина[11], Светлана В. Самарина[12], Екатерина В. Зубкова[13], Светлана В. Ованесян[13], Алсу И. Исхакова[14], Алексей Ю. Кувшинов[15], Анастасия А. Кузяева[15], Галия Е. Исаева[16], Мария И. Андриевских[16], Ольга Ю. Аржанухина[17], Полина В. Макаровская[18], Ольга С. Самойлова[18], Ирина В. Васильева[19], Алена Ю. Терехова[20], Наталия А. Фалалеева[20], Василий А. Шуваев[20], Сабина В. Власова[21], Валерий А. Лапин[21], Варвара И. Бахтина[22], Александр Д. Кулагин[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; [3] Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия; [4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [5] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [6] ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала», Казань, Россия; [7] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [8] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва, Россия; [9] Клинический госпиталь Лапино «Мать и Дитя», Москва, Россия; [10] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; [11] ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия;

[12] ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», Киров, Россия; [13] ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; [14] ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, Россия; [15] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; [16] ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; [17] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия; [18] ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; [19] ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7», Екатеринбург, Россия; [20] ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия; [21] КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия; [22] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Контактная информация: Зараменских Александр Андреевич, vydrinaleks@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Биспецифические CD20xCD3 антитела позволяют достигать у значительного числа пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением крупноклеточных В-клеточных лимфом (р/р КВКЛ) стойких длительных ремиссий. Так, в ранее опубликованных исследованиях глофитамаб (глофи) показал высокие показатели общего (52%) и полного ответов (ПО, 39%). Однако прогноз пациентов, достигших ПО на терапии глофи, а также оптимальная последующая тактика лечения в условиях реальной клинической практики остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить прогноз пациентов с р/р КВКЛ, достигших ПО на фоне терапии глофи.

Материалы и методы. В данное ретроспективное многоцентровое исследование включены 69/161 (43%) пациентов с р/р КВКЛ, достигших ПО на терапию глофи. Терапия глофи проводилась согласно стандартному протоколу в эскалационном режиме в 22 российских центрах с 2020 по 2026. Ответ на терапию оценивался методом ПЭТ-КТ при помощи критериев Lugano. Были проанализированы общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также длительность полного ответа (DoCR) в селектированной группе пациентов с периодом наблюдения после завершения терапии более 12 и 24 месяцев.

Результаты. Медиана времени наблюдения от момента начала терапии глофи составила 14 (3-59) месяца. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Медиана времени до достижения ПО составила 2 месяцев (1-9), при этом 56 пациентов (81%) достигли ПО при первом рестадировании. На момент анализа терапия глофи остановлена у 66 пациентов (96%): планово (12 циклов) у 43 пациентов (65%), в связи с развитием инфекционных осложнений у 7 (10,5%), рецидива заболевания у 7 (10,5%) или трансформации в ОМЛ у 1 пациента (2%), в связи с проведением консолидации ремиссии ауто-ТГК у 4 (6%) пациентов, по другим причинам у 4 пациентов (6%). Медиана циклов терапии глофи составила 12 (2-12).

Рецидив заболевания был зафиксирован у 11 (16%) пациентов: до завершения терапии глофи у 7 и после завершения – у 4 пациентов. Умерли 16 пациентов (23%) вследствие развития рецидива заболевания (n=3), инфекционных осложнений на фоне глофи (n=5), инфекционных осложнений после консолидации ауто-ТГК (n=2), других причин, не связанных с рецидивом или терапией глофи (n=6).

Медианы ОВ и БПВ не достигнуты, 1-летняя ОВ составила 80,5% (95%ДИ 71,1-91,1) и БПВ 84,6% (95%ДИ 75,8-94,4). В качестве консолидации ПО ауто-ТГК была проведена 4 пациентам, алло-ТГК – 1 пациенту.

Таблица 1: Характеристика пациентов

Характеристика	N=69
Диагноз, n (%) – Диффузная В-крупноклеточная лимфома, NOS, *de novo* – Трансформированная ДБККЛ – ПМБКЛ – Лимфома высокой степени злокачественности – Фоликулярная лимфома, gr3b	 37 (54%) 10 (14%) 7 (10%) 9 (13%) 6 (9%)
Медиана возраста, года (диапазон)	53 (19-76)
Мужчины / женщины, n (%)	31/38 (45%/55%)
Первичная рефрактерность/ранний рецидив, n (%)	32/17 (46%/25%)
Медиана линий предшествующей терапии, n (диапазон)	3 (2-8)
Ауто-ТГК в анамнезе	11 (16%)
Алло-ТГК в анамнезе	1 (1,5%)
В симптомы на момент начала терапии, n (%)	11 (16%)
Bulky (>7,5 см) на момент начала терапии, n (%)	16 (23%)
ECOG статус на момент начала терапии >2, n (%)	15 (22%)

Терапия после рецидива заболевания была проведена 9/11 пациентов и включала: таргетную терапию (n=3), химиотерапию (n=2), CAR-T (n=1), Pola-BR (n=1), глофи (n=1), ниволумаб + леналидомид (n=1).

В группе пациентов с периодом наблюдения как минимум 12 месяцев после завершения терапии глофи (n=30) при медиане наблюдения 36 месяцев (16–59) зафиксировано лишь 2 рецидива заболевания и 1 летальный исход (ОНМК). Медиана DoCR не достигнута, 3-летняя DoCR составила 83,4% (95% ДИ 69,5-100). В группе пациентов с периодом наблюдения как минимум 24 месяца (n=15) при медиане наблюдения 51 месяц (34-59) 4-летняя DoCR составила 86,7% (95% ДИ 71,1-100).

Выводы. В реальной клинической практике глофи демонстрирует возможность достижения стойких длительных полных ответов у пациентов с р/р КВКЛ. При наблюдаемой частоте рецидива требуется дальнейшее изучение роли консолидации ремиссии и оптимальных подходов к терапии при рецидиве заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: глофитамаб, полный ответ.

P82|

Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma in Real-World Clinical Practice: A Single-Center Experience in Kazakhstan

Dana K. Sailaubekova, Vadim M. Kemaykin, Azat B. Karabekov, Olga O. Kolesnikova, Meiramgul M. Yusupova, Fariza F. Shokubaeva, Akbota B. Tursyn

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Dana K. Sailaubekova, danasailaubekova@icloud.com

INTRODUCTION

Hodgkin lymphoma (HL) is a highly curable hematologic malignancy, with most patients achieving long-term remission following first-line therapy. Nevertheless, approximately 5–10% of patients have primary refractory disease, and an additional 10-30% experience relapse after achieving an initial complete remission (CR). In this retrospective study we demonstrate the experience of performing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in six patients with refractory/relapsed (R/R) HL at a National research oncology center in Kazakhstan from 2015 to 2023. Autologous stem cell transplantation (ASCT) could not be performed to this group of patients because of unsuccessful hematopoietic stem cell mobilization and collection. This study analyzed patients' clinical characteristics, transplantation-related parameters, post-transplant complications, and survival outcomes. Our experience demonstrates that, despite its curative potential, allo-HSCT is associated with high risk of transplant-related mortality (TRM).

Materials and methods. A retrospective analysis included six patients with R/R HL, who has an HLA-compatible donor. All clinical characteristics and evaluated parameters are shown in Table 1. Written informed consent for the use of clinical data was obtained from all patients. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were estimated using the Kaplan-Meier method. Median values were calculated. Transplant-related complications were recorded and analyzed descriptively.

Results. Six transplant-naïve patients (males 2, females 4) with R/R HL underwent allo-HSCT. The median age at transplantation was 35,5 years (range, 20-38 years). Median time from diagnosis to allo-HSCT was 36 months (range, 7-85 months). The graft source consisted of mobilized peripheral blood stem cells from donor, with a median $CD34^+$ cell dose of 5.35×10^6/kg (range, $2.15\text{-}7.2\times10^6$/kg). Neutrophil and platelet engraftment occurred at a median of 21 days (range, 18-28) and 19.5 days (range, 17-28), respectively. Donor types, conditioning regimens, graft-versus-host-disease (GVHD) prophylaxis, post-transplant complications, and causes of lethal outcomes are described in Table 1.

After a median follow-up of 70.3 months (95% CI, 39.2 months to not reached (NR); range, 2-102 months), median PFS and OS were 9.0 months (95% CI, 4.3 months to NR) and 11.8 months (95% CI, 4.3 months to NR), respectively. Two patients remained alive at the last follow-up, whereas four died on post-allo-HSCT period. One patient experienced disease relapse before death, while the remaining deaths were attributable to transplant-related complications. Individual patient outcomes are illustrated in the swimmer plot (Figure 1).

Conclusions. Our analyze demonstrates that the role of allo-HSCT in R/R HL remains controversial due to its association with significant TRM. This paradigm is reinforced by the introduction of highly effective novel agents, particularly brentuximab vedotin and programmed cell death-1(PD-1) checkpoint inhibitors, such as nivolumab, pembrolizumab. These agents have substantially improved response rates and survival outcomes, thereby reducing the number of patients proceeding to transplantation and potentially delaying or avoiding TRM. Nevertheless, allo-HSCT remains a potentially curative option for patients who are refractory to, intolerant of, or relapse after immunotherapy. Therefore, careful patient selection remains essential in the modern therapeutic era, taking into account disease status, prior treatments, comorbidities, donor availability, and the balance between the potential benefits and transplant-related risks.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Hodgkin lymphoma, allo-HSCT, relapsed/refractory.

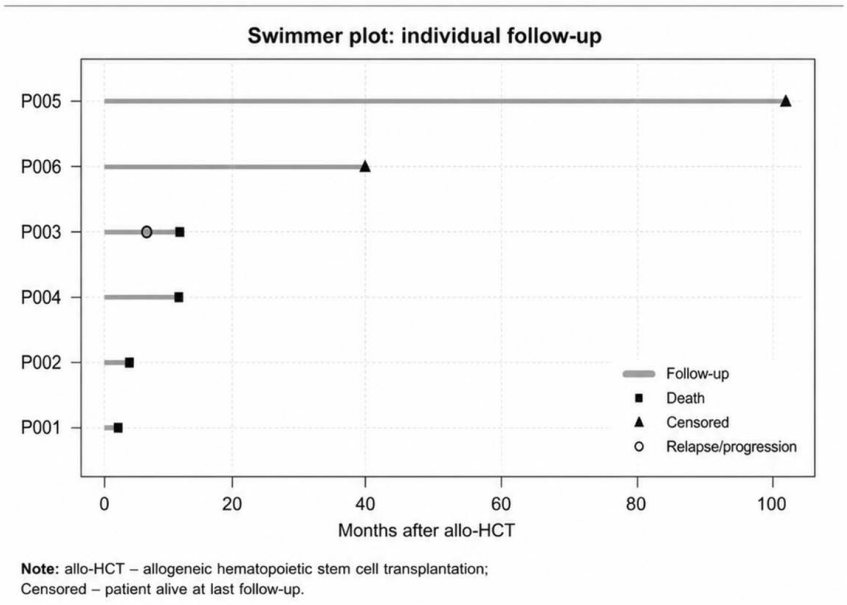


Figure 1: Swimmer plot illustrating the individual follow-up duration of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рефрактерно-рецидивирующей формой лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике: опыт одного центра в Казахстане

Дана К. Сайлаубекова, Вадим М. Кемайкин, Азат Б. Карабеков, Ольга О. Колесникова, Мейрамгуль М. Юсупова, Фариза Ф. Шокубаева, Акбота Б. Турсын

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Дана К. Сайлаубекова, danasailaubekova@icloud.com

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является онкогематологическим заболеванием, при котором у большинства пациентов после терапии первой линии достигается длительная ремиссия. Тем не менее, приблизительно у 5-10% пациентов отмечается первично-рефрактерное течение заболевания, а еще у 10-30% развивается рецидив после достижения ремиссии. В данном ретроспективном исследовании представлен опыт выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) шестерым пациентам с рефрактерно-рецидивирующей (р/р) формой ЛХ в Национальном научном онкологическом центре Казахстана в период с 2015 по 2023 гг. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не удалось провести данной группе пациентов вследствие неудачной

мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток. В исследовании были проанализированы клинические характеристики пациентов, параметры трансплантации, посттрансплантационные осложнения и показатели выживаемости. Наш опыт демонстрирует, что, несмотря на потенциально излечивающий эффект, алло-ТГСК ассоциирована с высоким риском трансплантационно-ассоциированной смертности.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ включал шесть пациентов с р/р формой ЛХ, имевших HLA-совместимого донора. Все клинические характеристики и оцененные параметры представлены в таблице 1. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на использование клинических данных. Общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) оценивались методом Каплана-Майера. Медианные значения рассчитывались. Трансплантационно-ассоциированные осложнения анализировались описательным методом.

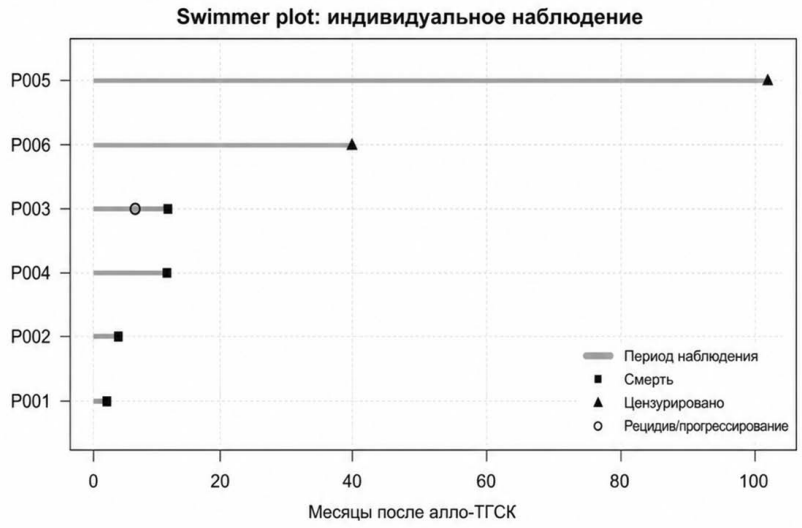
Результаты. Шестерым пациентам (2 мужчинам и 4 женщинам) с р/р формой ЛХ была выполнена алло-ТГСК. Медиана возраста на момент трансплантации составила 35,5 года (диапазон 20-38 лет). Медиана времени от установления диагноза до проведения алло-ТГСК составила 36 месяцев (диапазон 7-85 месяцев). Источником трансплантата являлись мобилизованные периферические гемопоэтические стволовые клетки донора, при этом медианная доза $CD34^{+}$-клеток составила $5{,}35\times10^{6}$/кг (диапазон $2{,}15\text{-}7{,}2\times10^{6}$/кг). Медиана дней приживления нейтрофилов и тромбоцитов составила 21 день (диапазон 18-28 дней) и 19,5 дня (диапазон 17-28 дней) соответственно. Типы доноров, режимы кондиционирования, профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), посттрансплантационные осложнения и причины летальных исходов представлены в таблице 1.

После медианы периода наблюдения 70,3 месяца (95% ДИ: от 39,2 месяца до не достигнуто (NR); диапазон 2-102 месяцев) медиана БПВ составила 9,0 месяца (95% ДИ: 4,3 месяца – NR), а медиана ОВ – 11,8 месяца (95% ДИ: 4,3 месяца – NR). К моменту последнего наблюдения двое пациентов оставались живы, тогда как четверо умерли в посттрансплантационном периоде. У одного пациента перед смертью был зарегистрирован рецидив заболевания, тогда как остальные летальные исходы были обусловлены трансплантационно-ассоциированными осложнениями. Индивидуальные исходы пациентов представлены на swimmer plot (рисунок 1).

Выводы. Наш анализ демонстрирует, что роль алло-ТГСК при р/р форме ЛХ остается дискутабельной вследствие ее ассоциации со значительной трансплантационно-ассоциированной смертностью. Данная парадигма усиливается внедрением высокоэффективных новых препаратов, в частности брентуксимаба ведотина и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, воздействующих на рецептор программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), таких как ниволумаб и пембролизумаб. Эти препараты существенно улучшили частоту достижения ответа на лечение и показатели выживаемости, тем самым снизив число пациентов, которым требуется трансплантация костного мозга, и потенциально отсрочив или предотвратив развитие трансплантационно-ассоциированной смертности. Тем не менее алло-ТГСК остается потенциально излечивающим методом лечения для пациентов, рефрактерных к иммунотерапии, не переносящих ее либо имеющих рецидив заболевания после ее проведения. Поэтому в современную эпоху особое значение приобретает тщательный отбор пациентов с учетом статуса заболевания, предшествующего лечения, сопутствующей патологии, наличия донора, а также соотношения потенциальной пользы и рисков, связанных с трансплантацией костного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, алло-ТГСК, рефрактерно-рецидивирующий.



Примечание: алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Цензурировано – пациент жив на момент последнего наблюдения.

Рисунок 1: Swimmer plot, иллюстрирующий индивидуальные сроки наблюдения пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

P83|

Treatment Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Real-World Clinical Practice in Kazakhstan: Experience of the National Research Oncology Center

Nazym K. Temir, Vadim M. Kemaikin, Azat B. Karabekov

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Nazym K. Temir, nazim199911@mail.ru

INTRODUCTION

Real-world clinical practice data provide an opportunity to evaluate treatment outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), taking into account the availability of intensive therapy and hematopoietic stem cell transplantation.

Objective. To characterize treatment outcomes of patients with DLBCL treated at the National Research Oncology Center and to identify factors associated with overall survival (OS), including the impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials and methods. A retrospective single-center study of 104 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was conducted. The median follow-up was 46 months. Clinicobiological characteristics, first-line treatment regimens, treatment response, and the use of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) were analyzed. Factors associated with overall survival (OS) were evaluated using univariable and multivariable Cox proportional hazards regression models. To minimize immortal time bias, auto-HSCT was additionally analyzed as a time-dependent covariate.

Results. The median age was 54 years (interquartile range [IQR], 46-61). Advanced-stage disease (stage III-IV) was observed in 66 (63%) patients, and 58 (56%) had high-intermediate or high risk according to the International Prognostic Index (IPI). First-line treatment consisted of R-CHOP in 78 (75%) patients and DA-EPOCH-R in 18 (17%). Complete or partial response to first-line therapy was achieved in 68 (65%) patients. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 18 (17%) patients.

In the multivariable analysis, high-intermediate/high IPI risk was independently associated with inferior overall survival (OS) (hazard ratio [HR] 2.28; 95% confidence interval [CI] 1.03-5.03; $p = 0.042$), whereas achieving a complete or partial response after first-line therapy was associated with a significantly lower risk of death (HR 0.10; 95% CI 0.05-0.22; $p < 0.001$). In the time-dependent analysis, auto-HSCT was not significantly associated with either progression-free survival (PFS) (HR 0.74; 95% CI 0.24-2.26; $p = 0.599$) or OS (HR 0.39; 95% CI 0.09-1.75; $p = 0.220$).

Conclusions. In this cohort from the National Research Oncology Center, response to first-line therapy was the strongest predictor of favorable overall survival (OS). Although auto-HSCT was not significantly associated with survival outcomes in the time-dependent analysis, this does not preclude its clinical value and likely reflects patient selection bias, highlighting the need for larger prospective registry-based studies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: DLBCL, auto-HSCT, survival, Kazakhstan.

Результаты терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы в реальной клинической практике Казахстана: опыт Национального научного онкологического центра

Назым К. Темир, Вадим М. Кемайкин, Азат Б. Карабеков

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Темир Назым Казбеккызы, nazim199911@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Данные реальной клинической практики позволяют оценить результаты лечения пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с учетом доступности интенсивной терапии и трансплантационных технологий.

Цель. Охарактеризовать результаты лечения пациентов с ДВККЛ в Национальном научном онкологическом центре и определить факторы общей выживаемости (ОВ), включая влияние аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный одноцентровый анализ 104 пациентов с ДВККЛ. Медиана наблюдения составила 46 месяцев. Проанализированы клинико-биологические характеристики, режимы терапии первой линии, непосредственный ответ на лечение и выполнение ауто-ТГСК. Факторы ОВ оценивали с использованием одно- и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса. Для уменьшения смещения, связанного с бессмертным временем, ауто-ТГСК дополнительно анализировали как времязависимую переменную.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 54 (46-61) года. III-IV стадия заболевания выявлена у 66 (63%) пациентов, высокий или высокий промежуточный риск по Международному прогностическому индексу – у 58 (56%). Режим R-CHOP получили 78 (75%) пациентов, режим DA-EPOCH-R – 18 (17%). Полный или частичный ответ после первой линии терапии достигнут у 68 (65%) пациентов. Ауто-ТГСК выполнена 18 (17%) пациентам. По данным многофакторного анализа высокий или высокий промежуточный риск ассоциировался с ухудшением ОВ (отношение рисков [ОР] 2,28; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–5,03; p = 0,042), тогда как достижение полного или частичного ответа после первой линии сопровождалось снижением риска смерти (ОР 0,10; 95% ДИ 0,05-0,22; p < 0,001). При анализе с учетом времязависимой модели ауто-ТГСК не продемонстрировала статистически значимой связи ни с выживаемостью без прогрессирования (ОР 0,74; 95% ДИ 0,24-2,26; p = 0,599), ни с ОВ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,09-1,75; p = 0,220).

Выводы. В когорте ННОЦ ответ на первую линию оказался наиболее устойчивым фактором благоприятной ОВ. Отсутствие статистически значимой связи ауто-ТГСК с исходами во времязависимой модели не исключает ее клинической ценности, но указывает на влияние отбора пациентов и необходимость более крупного проспективного регистра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ДВККЛ, ауто-ТГСК, выживаемость, Казахстан.

P84|

Remission of lymphomatoid papulosis after high-dose chemotherapy with brentuximab vedotin in a patient with ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. A clinical observation

Anastasia G. Kolgotina[1], Leonid A. Kramynin[1], Irena E. Belousova[2], Larisa V. Filatova[1], Ilya S. Zyuzgin[1]

[1] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia; [2] Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasia G. Kolgotina, akolgotina@bk.ru

INTRODUCTION

Lymphomatoid papulosis (LP) is a rare chronic benign CD30+ lymphoproliferative disorder with recurrent papulonodular eruptions that ulcerate, necrotize before spontaneous regression with scarring. Some patients develop aggressive lymphomas, most commonly anaplastic large cell lymphoma (ALCL, 26.3%). Systemic extracutaneous ALCL carries an unfavorable prognosis, unlike skin-limited ALCL. Lymphoma risk is cumulative, increasing over years; older age and T-cell clones in lesions are additional risk factors. For severe, refractory LP (>10 foci, scarring, facial/hand/foot lesions), brentuximab vedotin (anti-CD30 immunoconjugate) showed high efficacy (ORR 100%, CR 58-35%, median time to relapse 12 weeks). Lewis D. et al. (2017) noted successful repeated treatment, maintaining partial response for more than 23 months. Since LP is benign with excellent prognosis (5-year OS 100%), aggressive therapy (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation [HDCT/autograft]) is required only if unfavorable aggressive lymphoma develops. However, ulcerating skin lesions during autologous HSCT increase infectious risks. Conversely, delaying consolidation chemotherapy risks aggressive lymphoma progression and shortens antitumor response.

Materials and methods. We present a clinical observation of a 56-year-old patient with systemic ALK-negative AML and LP that recurred during CHEP-Bv therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisolone, and brentuximab vedotin). In 2017, the patient first noticed the appearance of papules of various sizes on the skin of his arms and legs, accompanied by ulceration, hypo- and hyperpigmentation, which resolved with topical corticosteroid treatment. In July 2025, the patient was

diagnosed with stage IV systemic ALK-negative ACCL, for which 6 courses of induction chemotherapy were performed according to the CHEP-Bv regimen with achievement of a complete metabolic response. However, 3 weeks after the completion of the sixth course of chemotherapy, the patient developed papules with ulceration on the skin of the hands and feet, while they were FDG-negative according to PET CT. According to the results of histological and immunohistochemical examination of the biopsy of the affected skin area, the exacerbation of LP was verified. In order to consolidate the achieved complete antitumor response, the patient received a course of VHDT according to the BeEAM regimen with autologous HSCT in January 2026, and branduximab vedotin was added to the VHDT for the treatment of LP.

Results. Bone marrow engraftment occurred on day +10, without the development of infectious complications. As a result of therapy, the patient's LP was completely resolved, and remission of both diseases has been maintained for 4 months.

Conclusions. In this clinical observation, the repeated use of Brentuximab Vedotin for the treatment of ЛП as part of the BeEAM HDT course was effective and did not show significant toxicity.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: lymphomatoid papulosis.

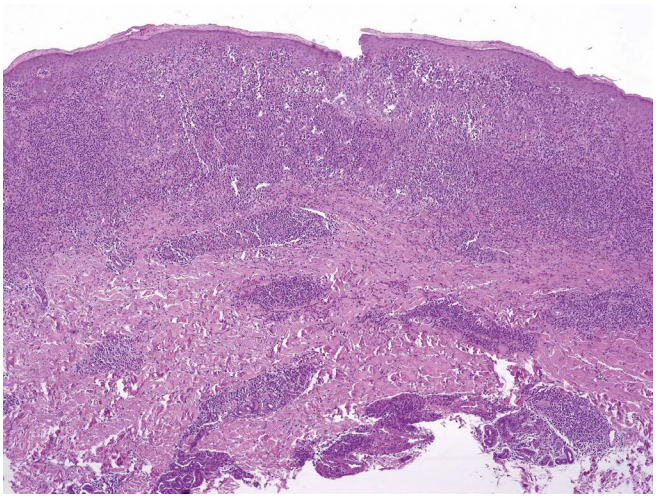


Figure 1: HE_1: the epidermis is hyperplastic. The dermal lymphoid infiltrate is striped in the upper part of the dermis and focal perivascular in the lower part

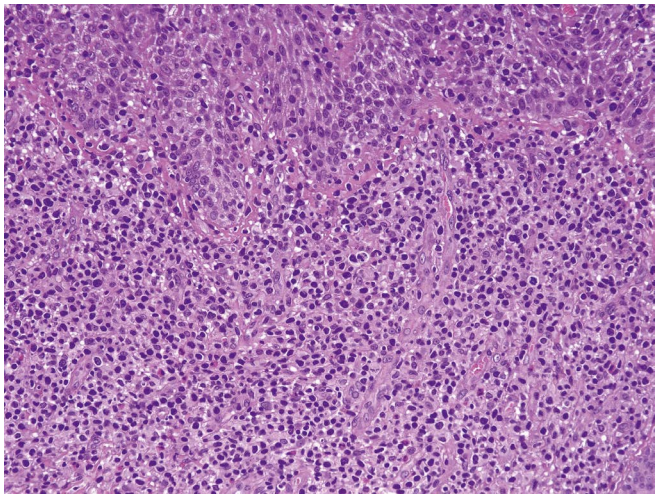


Figure 2: HE_2: epidermotropic infiltrate consisting of small and medium-sized lymphoid cells, eosinophilic leukocytes, and larger atypical lymphoid cells with pathological mitoses

Figure 3: Spilled elements on the back of the hand

Ремиссия лимфоматоидного папулеза на фоне высокодозной химиотерапии с применением брентуксимаба ведотина у пациента с ALK- негативной анапластической крупноклеточной лимфомой. Клиническое наблюдение

Анастасия Г. Колготина[1], Леонид А. Крамынин[1], Ирена Э. Белоусова[2], Лариса В. Филатова[1], Илья С. Зюзгин[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Колготина Анастасия Геннадьевна, akolgotina@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лимфоматоидный папулез (ЛП) – это редкое хроническое доброкачественное CD30-положительное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся рецидивирующими папулонодулярными высыпными элементами, которые могут изъязвляться или некротизироваться перед спонтанной регрессией с образованием рубцов. У части пациентов с ЛП развиваются агрессивные лимфомы, наиболее частой является анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) (26,3%). При этом важно отметить, что пациенты с системной экстракутанной АККЛ имеют неблагоприятный прогноз, в отличие от пациентов с кожно-ограниченной АККЛ. Риск развития агрессивной лимфомы при ЛП имеет кумулятивный характер, увеличиваясь с годами; пожилой возраст и особенно наличие Т-клеточного клона в очагах ЛП являются дополнительными факторами риска. Для пациентов с тяжелым и рефрактерным течением ЛП (более 10 очагов, рубцевание, поражение лица, кистей или стоп) высокую эффективность показал брентуксимаб ведотин – иммуноконъюгат анти-CD30-антитела с монометилауристатином Е (частота общего ответа – 100%, полного ответа – 58-35%, медиана времени до рецидива – 12 недель). Lewis D. с соавт. (2017 год) описали возможность повторного лечения брентуксимабом ведотином: пациент оставался в частичном ответе более 23 месяцев. Так как ЛП является доброкачественным заболеванием с отличным прогнозом (5-летняя общая выживаемость 100%), агрессивная терапия (высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК)) может потребоваться только при развитии агрессивной лимфомы неблагоприятного прогноза. При этом наличие изъязвляющихся очагов на коже на момент ВДХТ с ауто-ТГСК повышают риск инфекционных осложнений, с другой стороны задержка начала консолидирующего курса химиотерапии (ХТ) увеличивает риск прогрессирования агрессивной лимфомы и уменьшает продолжительность противоопухолевого ответа.

Материалы и методы. Мы представляем клиническое наблюдение пациента Т. 56 лет с системной ALK-негативной АККЛ и ЛП, рецидивирующим на фоне терапии CHEP-Bv (циклофосфан, доксорубицин, этопозид, преднизолон,

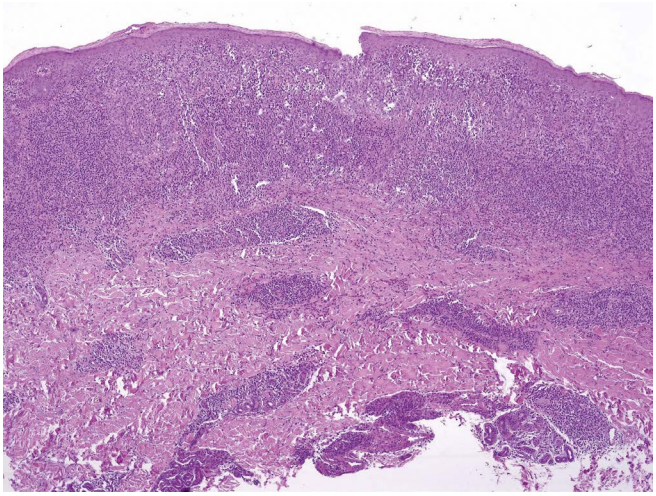


Рисунок 1: HE_1: эпидермис гиперплазирован. Дермальный лимфоидный инфильтрат, полосовидный в верхней части дермы, очаговый периваскулярный – в нижней

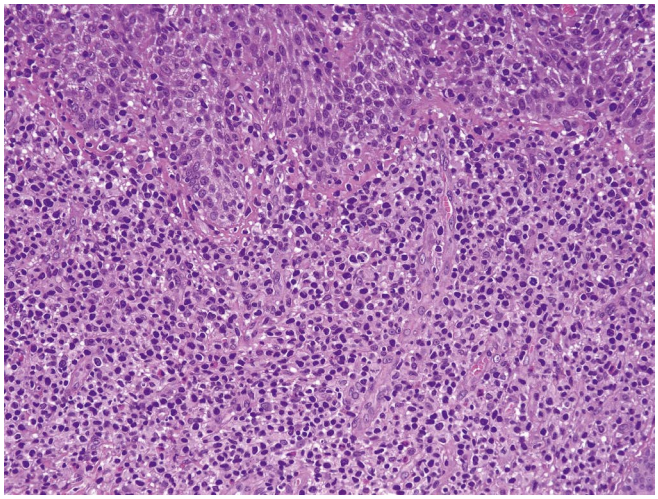


Рисунок 2: HE_2: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из лимфоидных клеток малого и среднего размера, эозинофильных лейкоцитов, и более крупных атипичных лимфоидных клеток с патологическими митозами

бренктуксимаб ведотин). В 2017 году пациент впервые отметил появление на коже рук и ног папул разного размера, с изъязвлением, гипо- и гиперпигментацией кожи, разрешающимися на фоне лечения топическими кортикостероидами. В июле 2025 года у пациента была диагностирована системная ALK-негативная АККЛ IV стадии, по поводу которой было проведено 6 курсов индукционной ХТ по схеме CHEP-Bv с достижением полного метаболического ответа. Однако через 3 недели после завершения шестого курса ХТ у пациента появились папулы, с изъязвлением на коже рук и ног, при этом ФДГ-негативные по данным ПЭТ КТ. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата пораженного участка кожи было верифицировано обострение ЛП. С целью консолидации достигнутого полного противоопухолевого ответа в январе 2026 года пациенту был проведен курс ВДХТ по схеме BeEAM с ауто-ТГСК, а с целью лечения ЛП к ВДХТ добавили брентуксимабом ведотином.

Результаты. Приживление костного мозга произошло на +10 день, без развития инфекционных осложнений. В результате терапии у пациента полностью разрешился ЛП и сохраняется ремиссия по обоим заболеваниям на протяжении 4 месяцев.

Выводы. В данном клиническом наблюдении повторное применение брентуксимаб ведотин с целью лечения ЛП в рамках курса ВДХТ BeEAM оказалось эффективными и не показало выраженной токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфоматоидный папулез.

Рисунок 3: Высыпанные элементы на тыльной поверхности кисти

P85|

Efficacy and safety of CD20/CD3 bispecific antibody glofitamab in patients with mantle cell lymphoma in real-world clinical practice

Aleksandr A. Zaramenskikh, Liudmila V. Fedorova, Kirill V. Lepik, Yuliya Yu. Vlasova, Yana V. Krylova, Anna G. Smirnova, Vladislav V. Markelov, Elena V. Kondakova, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Aleksandr A. Zaramenskikh, vydrinaleks@gmail.com

INTRODUCTION

The prognosis of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL) remains poor despite the widespread use of targeted therapy, particularly Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi). According to several studies, the median overall survival (OS) after BTKi failure does not exceed 12 months. Emerging immunotherapeutic approaches, including CAR T-cell therapy and bispecific antibodies (BsAbs), have demonstrated substantial efficacy in clinical trials, however, real-world data remain limited.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of glofitamab (glofi) in patients with r/r MCL in a real-world scenario.

Materials and methods. This retrospective study included 7 patients with r/r MCL. Glofitamab was administered according to the standard step-up dosing regimen at Pavlov University. Response assessment was performed using PET/CT according to Lugano criteria. Adverse events (AEs) were graded per NCI CTCAE v5.0. Overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, OS, progression-free survival (PFS), duration of CR (DoCR), and incidence of AEs were analyzed.

Results. At the time of analysis, 6 of 7 patients completed treatment. The median number of cycles was 9 (range 3-12). The median follow-up was 29.1 months (range 5.6-38.1). Patient characteristics are summarized in Table 1.

Complete response was achieved in 6 patients (86%), while 1 patient had progression. Among responders, 4 of 6 patients achieved CR at first response assessment, whereas 2 patients initially had partial response and stable disease followed to CR. The median time to best response was 3 cycles (range 2-9). Two-year DoCR was 75% (95% CI 42.6-100). Allogeneic hematopoietic cell transplantation as consolidation was performed in 2 patients in CR.

In the CR group relapse occurred in 1 patient, while 1 patient died in the late post-transplant period due to infectious complications. Two-year PFS was 64.3% (95% CI 33.8-100), and 2-year OS was 85.7% (95% CI 63.3-100).

Table 1: Patient characteristics

Parameters	n=7
Median age, years (range)	55 (46-74)
Male/female ratio, n (%)	4/3 (57%/43%)
Blastoid / pleomorphic histological variant, n (%)	5 (71%)
Ki67 >30%, n (%)	5 (71%)
mutTP53+, n (%)	1 (14%)
Primary rafractory disease / early relapse, n (%)	4/1 (57%/14%)
Median number of prior therapy lines (range)	3 (2-9)
Prior BTKi therapy, n (%)	6 (86%)
Prior autologous hematopoietic cell transplantation, n (%)	4 (57%)
Prior allogeneic hematopoietic cell transplantation, n (%)	1 (14%)
Stage IV disease at glofitamab, n (%)	7 (100%)
B symptoms at glofitamab, n (%)	1 (14%)
Bulky disease at glofitamab, n (%)	0 (0%)
ECOG PS at glofitamab >2, n (%)	1 (14%)

Any-grade AEs were observed in 86% of patients, while grade 3-4 AEs occurred in 3 patients (43%). Cytokine release syndrome developed in 5 patients (71%): grade 1 in 3 patients and grade 2 in 2 patients. During glofi therapy, infectious complications occurred in 3 patients (43%), including grade 3-4 events in 2 patients (COVID-19 and sepsis).

Conclusions. Glofitamab demonstrated high efficacy in patients with r/r MCL in a real-world setting. However, the durability of response remains uncertain, underscoring the need to further discuss the role of consolidation strategies. The safety profile was manageable.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: glofitamab, mantle cell lymphoma.

Эффективность и безопасность терапии биспецифическим CD20/CD3 антителом глофитамабом у пациентов с мантийноклеточной лимфомой в реальной клинической практике

Александр А. Зараменских, Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Юлия Ю. Власова, Яна В. Крылова, Анна Г. Смирнова, Владислав В. Маркелов, Елена В. Кондакова, Наталия Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Александр А. Зараменских, vydrinaleks@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз пациентов с рефрактерной/рецидивирующей мантийноклеточной лимфомой (р/р МКЛ) остается неудовлетворительным, несмотря на активное внедрение таргетной терапии, в частности ингибиторов Брутоновской тирозинкиназы (иБТК). По данным ряда исследований, после неэффективности иБТК общая выживаемость (ОВ) пациентов не превышает 12 месяцев. Появление новых методов иммунотерапии, а именно CAR-T и биспецифических антител (БсАт), уже демонстрирует значительный потенциал эффективности в клинических исследованиях, однако данные реальной клинической практики в настоящее время крайне ограничены.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии глофитамабом (глофи) у пациентов с р/р МКЛ в условиях реальной клинической практики.

Таблица 1: Характеристика пациентов

Характеристика	n=7
Медиана возраста, года (диапазон)	55 (46-74)
Мужчины, женщины, n (%)	4/3 (57%/43%)
Бластоидный/плеоморфный гистологический вариант, n (%)	5 (71%)
Ki67 >30%, n (%)	5 (71%)
Наличие мутации TP53, n (%)	1 (14%)
Первичная химиорефрактерность / ранний рецидив, n (%)	4/1 (57%/14%)
Медиана линий предшествующей терапии, (диапазон)	3 (2-9)
иБТК в анамнезе, n (%)	6 (86%)
Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток в анамнезе, n (%)	4 (57%)
Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток в анамнезе, n (%)	1 (14%)
IV стадия заболевания на момент начала терапии глофитамабом, n (%)	7 (100%)
B-симптомы на момент назначения глофитамаба, n (%)	1 (14%)
Bulky на момент назначения глофитамаба, n (%)	0 (0%)
ECOG статус на момент начала глофитамаба >2, n (%)	1 (14%)

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 7 пациентов с р/р МКЛ. Терапия глофи проводилась согласно стандартному протоколу в эскалационном режиме в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Оценка ответа выполнялась методом ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano. Нежелательные явления (НЯ) оценивались согласно рекомендациям NCI CTCAE v5.0. Проанализированы частота общего и полного ответов, ОВ и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также частота НЯ.

Результаты. На момент анализа 6 из 7 пациентов завершили терапию. Медиана числа циклов составила 9 (3-12). Медиана времени наблюдения – 29,1 мес. (5,6-38,1). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Полный ответ (ПО) был достигнут у 6 (86%) пациентов, у 1 пациента зафиксировано прогрессирование заболевания. При этом 4 из 6 пациентов достигли ПО при первом рестадировании, у 2 пациентов первоначально отмечены частичный ответ и стабилизация с последующим углублением ответа до ПО. Медиана времени достижения лучшего ответа составила 3 цикла (2-9). Двухлетняя длительность ПО составила 75% (95% ДИ 42,6-100). Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток в качестве консолидации выполнена 2 пациентам с ПО.

Рецидив заболевания в группе ПО развился у 1 пациента; 1 пациент умер в позднем посттрансплантационном периоде вследствие инфекционных осложнений. Двухлетняя БПВ составила 64,3% (95% ДИ 33,8-100), двухлетняя ОВ – 85,7% (95% ДИ 63,3-100).

Любые НЯ отмечены у 86% пациентов, НЯ 3-4 степени – у 3 (43%) пациентов. Синдром выброса цитокинов развился у 5 пациентов (71%): 1 степени n=3 и 2 степени n=2. Инфекционные осложнения на фоне глофи зарегистрированы у 3 пациентов (43%), в том числе 3-4 степени у 2 пациентов (COVID-19 и сепсис).

Выводы. Терапия глофитамабом продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с р/р МКЛ в реальной клинической практике. Вопрос длительности ремиссии остается открытым, что подчеркивает необходимость обсуждения роли консолидации. Профиль безопасности является управляемым.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: глофитамаб, мантийноклеточная лимфома.

P86|

Efficacy and complications of immune checkpoint inhibitors in children with Hodgkin lymphoma

Alexander N. Galimov, Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Vadim V. Baykov, Alexander D. Kulagin, Lyudmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Alexander N. Galimov, 94gal94@mail.ru

INTRODUCTION

In 10-20% of children with Hodgkin lymphoma (HL), refractory or relapsed (R/R) disease develops, with no established treatment standards for this group. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have demonstrated high efficacy in adults with HL and some non-Hodgkin lymphomas, but their safety and efficacy in children remain insufficiently studied.

Materials and methods. ICIs were administered to 53 children with Hodgkin lymphoma (HL) (median age 13 years, range 4-17). Nivolumab (Nivo) was given to 47 (88.7%) patients, pembrolizumab (Pembro) to 5 (9.4%), and alternating regimens to 1 (1.9%). The median number of prior therapy lines before ICI initiation was 2 (range 2-8). Nivo was used at doses of 40 mg (n=30; 56.6%) or 3 mg/kg (n=17; 32.1%). Pembro was used at 2 mg/kg (n=6; 11.3%). Administration intervals: Nivo every 2 weeks, Pembro every 3 weeks. The median number of ICI infusions was 6 (range 2–28). ICI monotherapy was given to 44 (83.0%) patients, and combination therapy to 9 (17.0%). Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) with BeEAM conditioning (including bendamustine) was performed in 23 (43.4%) patients.

Results. An overall response to ICIs was achieved in 83.0% (n=44) of patients: complete response in 54.7% (n=29), partial response in 28.3% (n=15), stable disease in 5.7% (n=3), and progression in 11.3% (n=6). At a median follow-up of 1.4 years (range 0.1-7.8), the 7-year overall survival (OS) was 78.2% (95% CI 45–92), and progression-free survival (PFS) after ICIs was 38.2% (95% CI 20-55). In patients who underwent auto-HSCT after ICIs, PFS was significantly higher at 59.5% (95% CI 34-78) *versus* 29.3% (95% CI 12-48) in the non-transplant group.

Adverse events (AEs) (CTCAE v5.0) during ICI therapy were recorded in 8 patients (15.1%, 9 events). One patient (1.9%) died from treatment-related complications (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in the setting of undiagnosed primary immunodeficiency). Immune-related endocrine disorders occurred in 3 (5.7%) cases (grade 2 autoimmune thyroiditis, n=2;

grade 3 type 1 diabetes mellitus, n=1). Grade 3 neutropenia was recorded in 2 (3.8%) patients, and single cases (1.9%) each of grade 1 skin toxicity, grade 2 aseptic meningitis, and grade 3 tuberculosis reactivation were observed. Engraftment syndrome after auto-HSCT occurred in 26.1% (6/23) of patients: pulmonary edema/bronchiolitis in 4 (17.4%), and erythematous rash involving ≥25% of body surface area in 2 (8.7%).

Conclusions. ICIs demonstrate high efficacy in children with R/R HL; however, subsequent consolidation with auto-HSCT is necessary to achieve durable remission. ICI therapy is associated with a significant risk of severe complications, including fatal ones (1.9%), necessitating close monitoring, timely drug discontinuation, and glucocorticoid administration.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: lymphoma, children, nivolumab, pembrolizumab.

Эффективность и осложнения ингибиторов иммунных контрольных точек у детей с лимфомой Ходжкина

Александр Н. Галимов, Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Вадим В. Байков, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Галимов Александр Наилевич, 94gal94@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

У 10-20% детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) развивается рефрактерность или рецидив (Р/Р) заболевания, при этом стандарты терапии для этой группы не определены. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) у взрослых продемонстрировали высокую эффективность при ЛХ и некоторых НХЛ, однако их безопасность и эффективность у детей изучены недостаточно.

Материалы и методы. ИКТ получали 53 ребенка с ЛХ (медиана возраста 13 лет (4-17). Ниволумаб (Nivo) назначен 47 (88,7%) пациентам, пембролизумаб (Pembro) – 5 (9,4%), чередование препаратов – 1 (1,9%). Медиана линий терапии до начала ИКТ составила 2 (2-8). Nivo применяли в дозах: 40 мг (n=30; 56,6%), 3 мг/кг (n=17; 32,1%). Pembro использовали в дозе 2 мг/кг (n=6; 11,3%). Интервалы введения: Nivo – каждые 2 нед., Pembro – каждые 3 нед. Медиана введений ИКТ – 6 (2-28). Монотерапия ИКТ проведена у 44 (83,0%) пациентов, комбинированная терапия – у 9 (17,0%). Ауто-ТГСК с режимом кондиционирования BeEAM с бендамустином выполнена 23 (43,4%) пациентам.

Результаты. Общий ответ при ИКТ достигнут у 83,0% (n=44) пациентов: полный ответ – у 54,7% (n=29), частичный ответ – у 28,3% (n=15), стабилизация – у 5,7% (n=3), прогрессирование – у 11,3 % (n=6). При медиане наблюдения 1,4 года (0,1-7,8) 7-летняя ОВ составила 78,2% (95% ДИ 45-92), ВБП после ИКТ 38,2% (95% ДИ 20-55). У пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК после ИКТ, ВБП была значимо выше – 59,5% (95% ДИ 34-78) против 29,3% (95% ДИ 12-48) в группе без трансплантации.

Нежелательные явления (CTCAE v5.0) на фоне ИКТ зарегистрированы у 8 пациентов (15,1%, 9 случаев). Один пациент (1,9%) погиб от осложнений терапии (вторичный ГЛГ на фоне недиагностированного ПИД). Иммуноопосредованные эндокринные нарушения отмечены в 3 (5,7%) случаях (аутоиммунный тиреоидит 2 ст. (n=2), СД 1 типа 3 ст. (n=1)). У 2 (3,8%) пациентов зарегистрирована нейтропения 3 ст., по одному случаю (1,9%) – кожная токсичность 1 ст., асептический менингит 2 ст. и реактивация туберкулеза 3 ст. Синдром приживления после ауто-ТГСК отмечен у 26,1% (6/23) пациентов: отек легких/бронхиолит – 4 (17,4%), эритематозная сыпь ≥25% тела – 2 (8,7%).

Выводы. ИКТ демонстрируют высокую эффективность у детей с Р/Р ЛХ, однако для достижения длительной ремиссии необходима последующая консолидация ауто-ТГСК. Терапия ИКТ ассоциирована со значительным риском тяжелых осложнений, включая летальные (1,9%), что требует тщательного мониторинга, своевременной отмены препарата и назначения глюкокортикостероидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лимфома, дети, ниволумаб, пембролизумаб.

J87|

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of therapy in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of a transplant center

Alvina E. Madiyeva, Vadim M. Kemaykin, Azat B. Karabekov, Akbota B. Tursyn, Meiramgul M. Yusupova, Olga O. Kolesnikova, Fariza F. Shokubaeva, Maria V. Kozlova

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Alvina E. Madiyeva, alvina.madeva@icloud.com

INTRODUCTION

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare but potentially fatal hyperinflammatory complication characterized by uncontrolled activation of the immune system and the development of multiple organ failure. The greatest diagnostic difficulties arise in patients with lymphoproliferative diseases, as the clinical manifestations of HLH often mimic sepsis, progression of the underlying disease, or complications of anticancer therapy.

Materials and methods. A retrospective, single-center, descriptive case series was conducted at the Department of Oncohematology and Bone Marrow Transplantation of the National Research Oncology Center. The study included three adult female patients with morphologically confirmed lymphoproliferative diseases who were diagnosed with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis during specialized treatment. Inclusion criteria included age over 18 years, availability of complete medical records, and compliance with the HLH-2004 diagnostic criteria. The likelihood of developing secondary HLH was additionally assessed using the HScore. The analysis was based on medical records, including disease history, information on previous anticancer therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, clinical manifestations, and laboratory, virological, and morphological test results. The presence of fever, cytopenias, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, organomegaly, bone marrow hemophagocytosis, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) reactivation, HScore values, treatment characteristics, and immediate disease outcomes were assessed. Due to the small number of observations, the study was descriptive in nature; quantitative indicators are presented as median and range values.

Results. The median age of the patients was 45 years (range 37-59 years). The underlying diseases were diffuse large B-cell lymphoma, classical Hodgkin lymphoma, and multiple myeloma (one case of each). In two patients (66.7%), HLH developed after autologous hematopoietic stem cell transplantation, and in one patient, before transplantation. Reactivation of cytomegalovirus infection was detected in two patients (66.7%), and Epstein-Barr virus infection in one (33.3%). All cases presented with febrile fever, cytopenias, hyperferritinemia, and bone marrow hemophagocytosis. HScore values ranged from 180 to 254 points, indicating a high probability of secondary HLH. Treatment included the HLH-94 protocol, treatment of the underlying disease, anti-infective and supportive care; rituximab was also administered for EBV-associated HLH. Two patients stabilized, and one died. The in-hospital mortality rate was 33.3%.

Conclusions. Secondary HLH should be considered in patients with lymphoproliferative disorders accompanied by persistent fever, cytopenias, and hyperferritinemia, especially after intensive antitumor therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. The combined use of the HLH-2004 criteria and the HScore facilitates timely diagnosis, while testing for CMV and EBV reactivation helps identify potential triggers and optimize treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HLH, lymphoma, transplantation, HScore.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз как осложнение терапии пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: опыт трансплантационного центра

Альвина Е. Мадиева, Вадим М. Кемайкин, Азат Б. Карабеков, Акбота Б. Турсын, Мейрамгуль М. Юсупова, Ольга О. Колесникова, Фариза Ф. Шокубаева, Мария В. Козлова

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Мадиева Альвина Ерденовна, alvina.madeva@icloud.com

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) представляет собой редкое, но потенциально фатальное гипервоспалительное осложнение, характеризующееся неконтролируемой активацией иммунной системы и развитием полиорганной недостаточности. Наибольшие диагностические трудности возникают у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку клинические проявления ГЛГ часто имитируют сепсис, прогрессирование основного заболевания или осложнения противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое описательное исследование серии клинических случаев, выполненное на базе отделения онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Республика Казахстан). В исследование включены три взрослые пациентки с морфологически подтвержденными лимфопролиферативными заболеваниями, у которых в период специализированного лечения был диагностирован вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, наличие полного объема медицинской документации и соответствие диагностическим критериям HLH-2004. Вероятность развития вторичного ГЛГ дополнительно оценивали с использованием шкалы HScore. Анализ проводился на основании данных медицинской документации, включая анамнез заболевания, сведения о предшествующей противоопухолевой терапии, выполнении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, клинических проявлениях, результатах лабораторных, вирусологических и морфологических исследований. Оценивали наличие лихорадки, цитопений, гиперферритинемии, гипертриглицеридемии, гипофибриногенемии, органомегалии, гемофагоцитоза в костном мозге, реактивации цитомегаловирусной инфекции (CMV) и вируса Эпштейна-Барр (EBV), значения HScore, особенности проводимой терапии и непосредственные исходы заболевания. В связи с небольшим числом наблюдений исследование носило описательный характер, количественные показатели представлены в виде медианы и диапазона значений.

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 45 лет (37-59 лет). Основными заболеваниями являлись диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина и множественная миелома (по одному случаю каждого заболевания). У двух пациенток (66,7%) ГЛГ развился после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, у одной – до трансплантации. Реактивация цитомегаловирусной инфекции выявлена у двух пациенток (66,7%), вируса Эпштейна-Барр – у одной (33,3%). Во всех случаях наблюдались фебрильная лихорадка, цитопения, гиперферритинемия и гемофагоцитоз костного мозга. Значения HScore составили 180-254 балла, что соответствовало высокой вероятности вторичного ГЛГ. Лечение включало протокол HLH-94, терапию основного заболевания, противоинфекционную и поддерживающую терапию; при EBV-ассоциированном ГЛГ дополнительно применялся ритуксимаб. У двух пациенток достигнута стабилизация состояния, один случай завершился летальным исходом. Госпитальная летальность составила 33,3%.

Выводы. Вторичный ГЛГ следует рассматривать у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при сочетании персистирующей лихорадки, цитопении и гиперферритинемии, особенно после интенсивной противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Совместное применение критериев HLH-2004 и шкалы HScore способствует своевременной диагностике заболевания, а обследование на реактивацию CMV и EBV позволяет выявить возможные триггеры и оптимизировать лечебную тактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лимфома, HScore.

J88|

Immunophenotypic Profile of Hairy Cell Leukemia: Analysis of 19 Cases in the Practice of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan from 2022 to 2026

Farkhod Zh. Kholikov, Zilola A. Rajabova, Nazokat Sh. Abdullayeva, Kodirzhon T. Boboev

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Farkhod Zh. Kholikov, farhodspb95@mail.ru

INTRODUCTION

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare B-cell lymphoproliferative disorder characterized by distinct morphological and immunophenotypic features. Differential diagnosis of HCL with other B-cell lymphomas (especially splenic marginal zone lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and atypical variants of other lymphoproliferative disorders) can be challenging, particularly when access to molecular genetic testing is limited. Multicolor flow cytometry plays a key role in diagnostic verification due to the disease's characteristic immunophenotype.

The study aims to characterize the immunophenotypic profile of hairy cell leukemia and evaluate the diagnostic significance of key markers in the differential diagnosis of HCL with other B-cell lymphoproliferative disorders, based on data from the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods. Data from 19 patients with morphologically confirmed hairy cell leukemia examined at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of Uzbekistan between 2022 and 2026 were analyzed. In all cases, the diagnosis was based on characteristic morphology ("hairy" lymphocytes) and immunophenotyping results. Molecular genetic analysis, including determination of the BRAF V600E mutation, was not performed.

Immunophenotyping was performed by multicolor flow cytometry on a BD FACSLyric instrument (Becton Dickinson, San Diego, USA) using a panel of antibodies against CD19-APC/Pe-Cy7, CD20-Pe-Cy7, CD22-FITC, CD79b-PE, CD103-FITC, CD11c-PE, CD25-PerCP, CD200-APC-Cy7, CD38-Pe-Cy7, CD43-APC-Cy7, CD23-PE, CD5-PerCP, CD10-FITC, IgM-PerCP, and CD45-APC/APC-H7. Light chain clonality (Kappa-FITC, Lambda-PE) was also assessed.

Results. The cohort consisted of 19 patients (17 males, 2 females) with a median age of 63 years (range 32-77 years). All patients showed the characteristic morphology of hairy lymphocytes and light chain monoclonality (Kappa/Lambda).

The immunophenotype was characterized by high stability:

- CD19, CD103, CD11c, CD25, CD22, CD20, CD200, CD45 – positive in 100% of patients;
- CD79b – in 18 (94.7%) patients;
- CD38 – in 3 (15.8%) patients;
- CD43 – in 4 (21.1%) patients;
- CD23 – in 1 (5.3%) patient;
- CD5 and CD10 – negative in all patients (0%);
- Kappa – in 10 (52.6%) patients;
- Lambda – in 9 (47.4%) patients.

Conclusions. The obtained results demonstrate the classic immunophenotypic profile of HCL: bright co-expression of CD11c, CD103, CD25, and CD200 against the background of strong expression of pan-B-cell markers with the absence of CD5, CD10, and CD23. This combination of markers has high diagnostic value for the differential diagnosis of HCL with other B-cell lymphoproliferative disorders, primarily splenic marginal zone lymphoma (usually CD103–, CD25–) and chronic lymphocytic leukemia (CD5+, CD23+, CD200 dim).

The absence of BRAF V600E mutation testing did not preclude a reliable diagnosis based on the characteristic immunophenotype and morphology. The high stability of the key marker combination (CD11c+/CD103+/CD25+/CD200+) allows reliable verification of HCL even under conditions of limited molecular capabilities.

The results emphasize the importance of multicolor flow cytometry in the differential diagnosis of hairy cell leukemia and can serve as a basis for optimizing diagnostic algorithms in the Republic of Uzbekistan.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hairy-cell leukaemia, immunophenotype, cytometry.

Иммунофенотипический профиль волосатоклеточного лейкоза: анализ 19 случаев в практике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Республики Узбекистан с 2022 по 2026 годы

Фарход Ж. Холиков, Зилола А. Ражабова, Назокат Ш. Абдуллаева, Кодиржон Т. Бобоев

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

Контактная информация: Холиков Фарход Жамолиддин угли, farhodspb95@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, для которого характерна выраженная морфологическая и иммунофенотипическая специфика. Дифференциальная диагностика ВКЛ с другими В-клеточными лимфомами (особенно со спленомегалической лимфомой маргинальной зоны, хроническим лимфолейкозом и атипичными вариантами других лимфопролифераций) представляет определённые сложности, особенно при ограниченном доступе к молекулярно-генетическим исследованиям. Многоцветная проточная цитометрия играет ключевую роль в верификации диагноза благодаря характерному иммунофенотипу.

Цель исследования – охарактеризовать иммунофенотипический профиль волосатоклеточного лейкоза и оценить диагностическую значимость ключевых маркеров в дифференциальной диагностике ВКЛ с другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями по данным РСНПМЦГ Республики Узбекистан.

Материалы и методы. Проанализированы данные 19 пациентов с морфологически подтвержденным волосатоклеточным лейкозом, обследованных в РСНПМЦГ РУз в период 2022-2026 годов. Во всех случаях диагноз основывался на характерной морфологии («волосатые» лимфоциты) и результатах иммунофенотипирования. Молекулярно-генетический анализ, в том числе определение мутации BRAF V600E, не проводился.

Иммунофенотипирование выполнялось методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате BD FACSLyric (Becton Dickinson, Сан Диего, США) с панелью антител против CD19-APC/Pe-Cy7, CD20-Pe-Cy7, CD22-FITC, CD79b-PE, CD103-FITC, CD11c-PE, CD25-PerCP, CD200-APC-Cy7, CD38-Pe-Cy7, CD43-APC-Cy7, CD23-PE, CD5-Per-CP, CD10-FITC, IgM-PerCP, CD45 – APC/APC-H7. Оценивалась также клональность лёгких цепей иммуноглобулинов (Kappa – FITC, Lambda – PE).

Результаты. Когорта из 19 пациентов (17 мужчин, 2 женщины) с медианой возраста 63 года (диапазон 32-77 лет) выявлена характерная морфология волосатых лимфоцитов и моноклональность легких цепей (kappa, lambda).

Иммунофенотип характеризовался высокой стабильностью:

- CD19, CD103, CD11c, CD25, CD22, CD20, CD200, CD45 – позитивны у 100% пациентов;
- CD79b – у 18 (94,7%) пациентов;
- CD38 – у 3 (15,8%);
- CD43 – у 4 (21,1%);
- CD23 – у 1 (5,3%);
- CD5 и CD10 – негативны у всех пациентов (0%);
- Kappa – у 10 (52,6%);
- Lambda – у (47,4%).

Выводы. Полученные результаты демонстрируют классический иммунофенотипический профиль ВКЛ: яркую ко-экспрессию CD11c, CD103, CD25 и CD200 на фоне сильной экспрессии пан-В-клеточных маркеров при отсутствии CD5, CD10 и CD23. Данная комбинация маркеров обладает высокой диагностической ценностью для дифференциальной диагностики ВКЛ с другими В-клеточными лимфопролиферациями, в первую очередь со спленомегалической лимфомой маргинальной зоны (обычно CD103–, CD25–) и хроническим лимфолейкозом (CD5+, CD23+, CD200 dim).

Отсутствие исследования мутации BRAF V600E не помешало установлению достоверного диагноза на основании характерного иммунофенотипа и морфологии. Высокая стабильность ключевой комбинации маркеров (CD11c+/CD103+/CD25+/CD200+) позволяет надежно верифицировать ВКЛ даже в условиях ограниченных молекулярных возможностей.

Результаты подчеркивают важность многоцветной проточной цитометрии в дифференциальной диагностике волосатоклеточного лейкоза и могут служить основой для оптимизации диагностических алгоритмов в Республике Узбекистан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, иммунофенотип, цитометрия.

J89|

A Clinical Case of EBV-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease in a Patient with Aplastic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Anastasiya V. Naumova, Anton V. Luchkin, Zalina T. Fidarova, Mikhail Yu. Drokov, Alexey E. Zubarev, Viktor A. Balayants, Alla M. Kovrigina, Elena A. Mikhailova, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anastasiya V. Naumova, nav1871@mail.ru

INTRODUCTION

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) represent a heterogeneous group of lymphoproliferative diseases that develop after organ or tissue transplantation as a result of uncontrolled proliferation of lymphoid or plasma cells in the setting of immunosuppressive therapy (IST). The incidence of PTLD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is 3.2%, but may exceed 10% with conditioning regimens involving T-cell depletion (using alemtuzumab, antithymocyte immunoglobulin, etc.). Most cases are associated with Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and develop within the first months after transplantation.

Materials and methods. We report a 32-year-old male patient with acquired very severe AA (neutrophils 0.14×10^9/L), occurring with a PNH clone (10% of granulocytes) and the cerebrospinal form of multiple sclerosis. Allo-HSCT from an HLA-identical unrelated donor was performed as first-line therapy. Conditioning was carried out with a reduced-intensity regimen comprising fludarabine 150 mg/m², treosulfan 36 g/m², and thymoglobulin (antithymocyte immunoglobulin) 5 mg/kg. Post-transplant GVHD prophylaxis consisted of cyclophosphamide 50 mg/kg, mycophenolate mofetil 45 mg/kg/day, and cyclosporine 5 mg/kg/day. Granulocyte recovery was observed on day +15 after allo-HSCT. Engraftment with 100% donor chimerism was confirmed at 1 month post-transplant.

Results. At the routine evaluation 2 months after allo-HSCT, monoclonal Mκ secretion of 10.1 g/L was detected in serum, together with EBV replication of 48,800 copies. Bone marrow examination showed persistent 100% donor chimerism and EBV replication of 11,500 copies; immunohistochemical (IHC) analysis of the trephine biopsy revealed a substrate consistent with PTLD.

Instrumental examination revealed bilateral axillary lymphadenopathy up to 20×10 mm and mild splenomegaly (102×65×125 mm). Immunophenotyping of an axillary lymph node biopsy identified a population with an aberrant phenotype (30.4%)

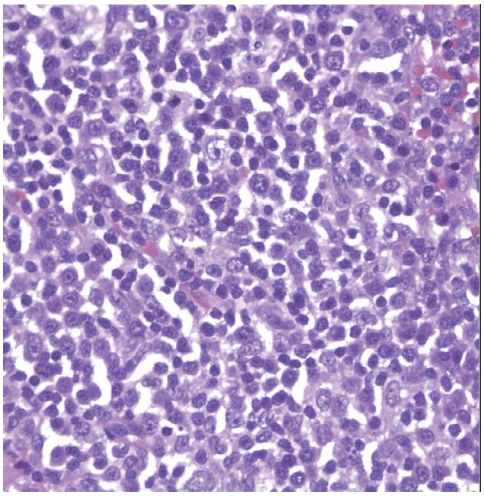


Figure 1: Lymph node showing complete effacement of the normal architecture by a nodular-diffuse, polymorphic-cell infiltrate composed of small lymphoid cells with round-to-oval nuclei, numerous plasma cells, and an increased number of scattered, enlarged lymphoid cells with centroblast- and immunoblast-like morphology

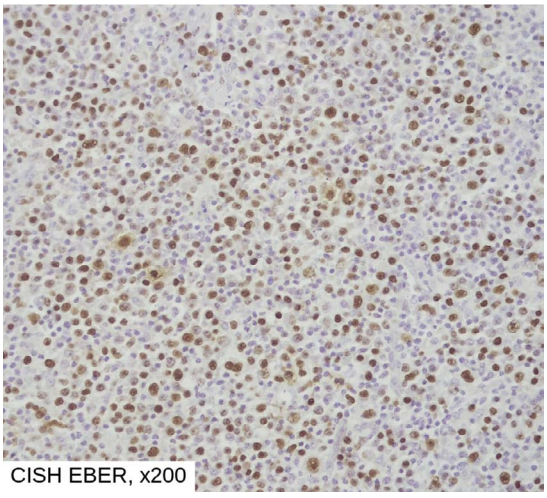


Figure 2: Chromogenic *in situ* hybridization for EBV-encoded small RNAs (EBER-CISH), showing that the majority of cells within the polymorphic-cell infiltrate are EBER-positive

CD45+CD19+CD20−/+ (21.1%) cyKappa+CD38(high)CD138−CD56−CD5−CD10− – with B-cell clonality and EBV replication. IHC examination likewise showed findings consistent with PTLD; morphologically, this was a polymorphic-cell variant, kappa-positive, represented by lymphoplasmacytic proliferation, EBER-positive. EBV-associated PTLD was thus confirmed. IST was discontinued, and rituximab 375 mg/m² was administered in 4 weekly doses. Two weeks after treatment initiation, spleen and lymph node size normalized. EBV replication in blood was no longer detectable after the 2nd dose of rituximab. Secretion of monoclonal Мк protein persisted but showed a downward trend on dynamic monitoring: 19.4→18.1→13.6 g/L at 3, 4, and 6 months after allo-HSCT, respectively. No EBV reactivation or signs of lymphoproliferative disease were observed during one year of post-transplant follow-up.

Conclusions. Prevention, timely diagnosis, and early initiation of pathogenetic therapy for PTLD are key factors determining a favorable prognosis in the post-transplant period.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: post-transplant lymphoproliferative EBV-associated disorder.

Клинический случай EBV-позитивного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания у больного с апластической анемией после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Анастасия В. Наумова, Антон В. Лучкин, Залина Т. Фидарова, Михаил Ю. Дроков, Алексей Е. Зубарев, Виктор А. Балаянц, Алла М. Ковригина, Елена А. Михайлова, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Наумова Анастасия Владимировна, nav1871@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, возникающих после трансплантации органов и тканей, обусловленных неконтролируемой пролиферацией лимфоидных и/или плазматических клеток на фоне иммуносупрессии (ИСТ). Частота ПТЛПЗ после алло-ТГСК составляет 3,2%, но при режимах кондиционирования с Т-клеточной деплецией (с применением алемтузумаба, антитимоцитарного иммуноглобулина и др.) может превышать 10%. Большинство случаев связано с реактивацией вируса Эпштейна-Барр и развивается в первые месяцы после трансплантации.

Материалы и методы. Нами наблюдался больной 32 лет с приобретенной сверхтяжёлой АА (нейтрофилы 0.14х109/л), протекающей с ПНГ-клоном (10% по гранулоцитам) и цереброспинальной формой рассеянного склероза. В качестве первой линии была выполнена алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Кондиционирование проведено в режиме пониженной интенсивности с включением флударабина 150 мг/м², треосульфана 36 г/м², тимоглобулина 5 мг/кг. Посттрансплантационная профилактика РТПХ проводилась циклофосфамидом 50 мг/кг, микофенолата мофетилом 45 мг/кг/сут, циклоспорином 5 мг/кг/сут. На +15 день после алло-ТГСК было отмечено восстановление гранулоцитов. На +1 месяц после трансплантации констатировано приживление трансплантата – 100% донорский химеризм.

Результаты. При плановой диагностике больного на +2 месяц после алло-ТГСК в сыворотки крови была выявлена моноклональная секреция Мк 10,1 г/л и репликация EBV 48800 копий. При исследовании костного мозга сохранялся 100% донорский химеризм, выявлена репликация EBV 11500 копий, а при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании трепанобиоптата субстрат характеризовал ПТЛПЗ.

При инструментальном обследовании выявлена двустороняя подмышечная лимфаденопатия до 20×10 мм, незначительная спленомегалия (102×65×125 мм). В биоптате подмышечного лимфоузла при иммунофенотипировании выявлена популяция с аберрантным фенотипом (30,4%) CD45+CD19+CD20-/+ (21,1%)cyKappa+CD38high+CD138-CD56-CD5-CD10-, В-клеточная клональность, репликация EBV. При ИГХ исследовании так же картина ПТЛПЗ, морфологически – полиморфноклеточный вариант, kappa+, представленное лимфоплазмоцитарной пролиферацией, EBER+. Т.о. было верифицировано EBV-ассоциированное ПТЛПЗ. Была инициирована постепенная отмена ИСТ, выполнено 4 введения ритуксимаба 375мг/м^2 с интервалами в неделю. Спустя 2 недели от начала терапии нормализовались размеры селезенки и ЛУ. Репликация EBV в крови не выявлялась уже после 2-го введения ритуксимаба. Секреция моноклонального белка Мк сохранялась, но с тенденцией к снижению при динамическом контроле: 19,4→18,1→13,6 г/л

на +3, +4 и +6 месяц после алло-ТГСК соответственно. Реактивации EBV и признаков лимфопролиферативного синдрома не было выявлено в течении года наблюдения после трансплантации.

Выводы. Профилактика, своевременная диагностика и раннее начало патогенетической терапии ПТЛПЗ являются ключевыми факторами, определяющими благоприятный прогноз в пост-трансплантационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: посттрансплантационное лимфопролиферативное EBV-ассоциированное заболевание.

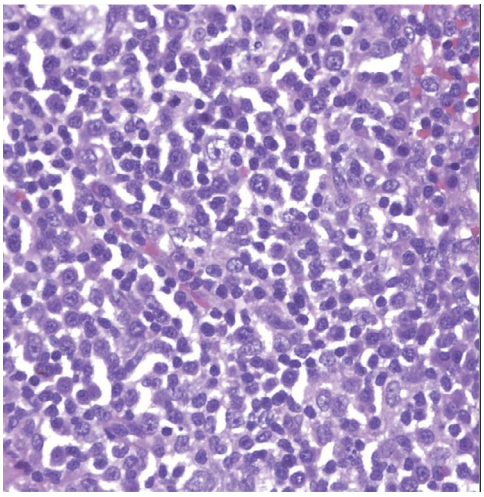


Рисунок 1: Лимфатический узел с тотальным стиранием рисунка строения за счет нодулярно-диффузного полиморфноклеточного инфильтрата из небольших лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами, многочисленных плазматических клеток, а также в увеличенном количестве разрозненно расположенных укрупненных лимфоидных клеток с морфологией центробластов и иммунобластов

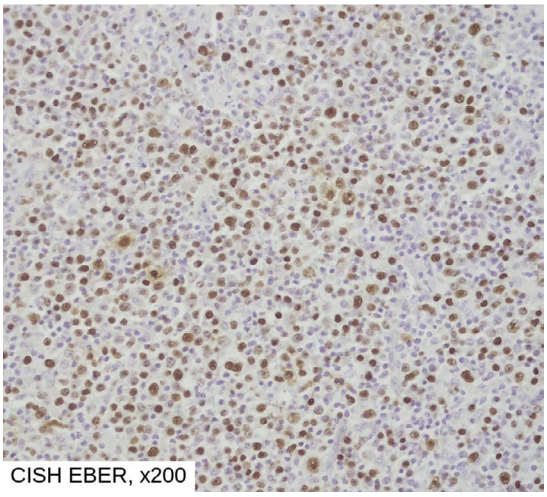


Рисунок 2: Хромогенная *in situ* гибридизация с зондами к малым РНК EBV (CISH EBER), при которой большая часть клеток в составе полиморфноклеточного инфильтрата EBER-позитивны

J90|

Evaluation of Venetoclax Efficacy in Combination with Standard Chemotherapy in Patients with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Lev S. Butaev, Yulia A. Kruchinkina, Vera A. Zherebtsova, Maria A. Sannikova, Vadim V. Ptushkin

Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia

Contact: Lev S. Butaev, lev.butaev@mail.ru

INTRODUCTION

Approximately 40% of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) fail to achieve a response to first-line therapy. The prognosis for this group remains poor, with the objective response rate to platinum-based salvage regimens not exceeding 50%, and complete remission achieved in no more than 30% of patients. While the introduction of CAR-T cell therapy and bispecific antibodies has transformed treatment approaches for relapsed/refractory (r/r) DLBCL, their accessibility in real-world clinical practice is limited. Previously published Phase I-II trials have demonstrated that venetoclax can increase tumor cell sensitivity to chemotherapy, thereby potentially enhancing therapeutic efficacy.

Materials and methods. Retrospective analysis was conducted on data from 128 patients with r/r DLBCL after one line of therapy who were candidates for autologous stem cell transplantation (auto-HSCT). Two groups were formed: Ven+ (n=23) – patients receiving venetoclax in combination with chemotherapy (R-DHAPven, R-GDPven, R-ICEven); Ven– (n=105) – patients

receiving chemotherapy without venetoclax. Venetoclax was administered at a dose of 400 mg daily from day 1 to 10 of each cycle (in 13 cases) or 800 mg daily from day 1 to 5 (in 10 cases).

Results. The median age was 55.9 years (range 24–65), with males comprising 66.4% (n=85) of the cohort. All patients had received only one prior line of therapy and had no history of CAR-T treatment. In the first line, all patients received R-CHOP or R-CHOP-like regimens.

Median overall survival (OS) was not reached; two-year OS was 59% (95% CI: 49-67%). Median progression-free survival (PFS) was 8.5 months (95% CI: 4.0-24.0), with a two-year PFS of 41% (95% CI: 32-49%). In the Ven+ group, two-year OS was 68% (95% CI: 44-83%) *versus* 57% (95% CI: 46-66%) in the Ven– group; the difference did not reach statistical significance (p=0.3). Two-year PFS was 51% (95% CI: 29-69%) in the Ven+ group and 38% (95% CI: 29-48%) in the Ven– group; this difference was also not statistically significant (p=0.3). In the subgroup of patients with a long-duration response, the two-year duration of response was 50% in the Ven+ group and 43% in the Ven– group (p=0.9).

In the Ven+ group, the response was evaluated in 22 out of 23 patients: a complete response (CR) was achieved in 63.6% (n=14), partial response (PR) in 9.1% (n=2), stable disease (SD) in 4.5% (n=1), and progressive disease (PD) in 22.7% (n=5). In the Ven– group, CR was achieved in 44.0% (n=44), PR in 8.0% (n=8), SD in 12.0% (n=12), and PD in 36.0% (n=36). The differences between the groups were not statistically significant (p=0.34).

Conclusions. The addition of venetoclax to salvage chemotherapy in patients with r/r DVBCL was associated with a trend towards an increased rate of complete and overall responses, as well as improvements in OS and PFS. However, no statistically significant differences were observed. These findings justify further investigation of venetoclax in combination regimens within molecularly selected subgroups of patients with r/r DLBCL.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: DLBCL, venetoclax.

Оценка эффективности венетоклакса в комбинации со стандартной химиотерапии у пациентов с рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Лев С. Бутаев, Юлия А. Кручинкина, Вера А. Жеребцова, Мария А. Санникова, Вадим В. Птушкин

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Контактная информация: Бутаев Лев Сергеевич, lev.butaev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В среднем 40% пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) не достигают ответа на первую линию терапии. Прогноз у этой группы остается неблагоприятным: частота объективных ответов на платиносодержащие режимы не превышает 50%, а полный ответ достигается не более чем у 30% пациентов. Применение CAR-T-терапии и биспецифических антител изменило подходы к лечению больных с рецидивирующим или рефрактерным (р/р) течением ДВККЛ, однако доступность в реальной клинической практике ограниченна. Ранее опубликованные исследования I-II фаз показали, что венетоклакс может повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии и тем самым повышать эффективность терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 128 пациентов с р/р ДВККЛ после 1-й линии терапии, подходящих для ауто-ТГСК. Сформированы две группы: Вен+ (n=23) – пациенты, получавшие венетоклакс в комбинации с химиотерапией (R-DHAPven, R-GDPven, R-ICEven); Вен– (n=105) – пациенты, получавшие химиотерапию без венетоклакса. Венетоклакс назначали в дозе 400 мг с 1-го по 10-й день каждого курса (13 случаев) или 800 мг с 1-го по 5-й день (10 случаев).

Результаты. Получали только одну линию терапии и не имели опыта CAR-T. В первой линии все пациенты получали R-CHOP или R-CHOP-подобные курсы терапии.

Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута; двухлетняя ОВ составила 59% (95% ДИ: 49-67%). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила 8,5 мес. (95% ДИ: 4,0-24,0), двухлетняя БПВ – 41% (95% ДИ: 32-49%).

В группе Вен+ двухлетняя ОВ составила 68% (95% ДИ: 44-83%), в группе Вен– 57% (95% ДИ: 46-66%); различия не достигли статистической значимости (p=0,3). Двухлетняя БПВ в группе Вен+ составила 51% (95% ДИ: 29-69%), в группе Вен- 38% (95% ДИ: 29-48%); различия также были статистически незначимы (p=0,3). В подгруппе пациентов с оценкой длительности ответа двухлетняя длительность ответа составила 50% в группе Вен+ и 43% в группе Вен– (p=0,9).

В группе Вен+ ответ оценен у 22 из 23 пациентов: полный ответ достигнут у 63,6% (n=14), частичный ответ у 9,1% (n=2), стабилизация заболевания – у 4,5% (n=1), прогрессирование у 22,7% (n=5). В группе Вен– полный ответ достигнут у 44,0% (n=44), частичный ответ у 8,0% (n=8), стабилизация заболевания у 12,0% (n=12), прогрессирование у 36,0% (n=36). Различия между группами не были статистически значимы (p=0,34).

Выводы. Добавление венетоклакса к salvage-химиотерапии у пациентов с р/р ДВККЛ сопровождалось тенденцией к повышению частоты полных и общих ответов, а также к улучшению ОВ и БСВ, однако статистически значимых различий получено не было. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение венетоклакса в комбинированных режимах у молекулярно-отобранных подгрупп пациентов с р/р ДВККЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, венетоклакс.

J91|

The survival prognosis in chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease

Maria V. Markovtseva[1], Ekaterina N. Zguralskaya[2]

[1] Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; [2] Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Contact: Maria V. Markovtseva, mmark7@yandex.ru

INTRODUCTION

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) occurs mainly in elderly patients. The J. Binet CLL staging system is widely used, which makes it possible to determine the median survival rate of a patient depending on the size of the tumor mass. However, it is among the elderly that there is a decrease in glomerular filtration rate (GFR), which is associated with the greatest deterioration in the long-term prognosis. Previously, we established a link between the survival rate of CLL patients and the GFR value at the time of diagnosis. However, the issue of predicting CLL in dynamics remains open.

Materials and methods. The data of 209 CLL A-C Binet patients with known overall survival (OS) were analyzed to overcome the Binet median survival. From the 1st to the 5th year of follow-up of CLL patients, the GFR was calculated using the CKD-EPI formula. The method of data mining using a logical classification algorithm was applied.

Results. Patients who overcame the median Binet survival had preserved GFR: more than 76 ml/min/1.73 m^2 during the first year of the disease, more than 75 ml/min/1.73 m^2 during the second year of the disease, more than 70 ml/min/1.73 m^2 during the third year of the disease, more than 68 ml/min/1.73 m^2 during the fourth and fifth years of the disease .

Noteworthy is the fact that GFR decreases in a number of patients precisely in the dynamics of the disease. In this case, they do not overcome the median survival according to the Binet classification.

Conclusions. The patient will overcome the median survival parameters for the corresponding stage of CLL according to Binet if he has GFR more than 76 ml/min/1.73 m^2 during the first year of the disease, more than 75 ml/min/1.73 m^2 during the second year of the disease, more than 70 ml/min/1.73 m^2 during the third year of the disease, more than 68 ml/min/1.73 m^2 during the fourth and fifth years of the disease .

Otherwise, the patient's survival rate will be less than the median Binet survival rate.

The results are patented (RU 2821774 C1).

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CLL, survival rate, GFR.

Прогнозирование выживаемости при хроническом лимфолейкозе в динамике заболевания

Мария В. Марковцева[1], Екатерина Н. Згуральская[2]

[1] ФГБОУ «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия; [2] ФГБОУ «Ульяновский государственный технический университет», Ульяновск, Россия

Контактная информация: Марковцева Мария Владимировна, mmark7@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) встречается преимущественно у пациентов пожилого возраста. Повсеместно используется система стадирования ХЛЛ J. Binet, которая позволяет определить медиану выживаемости пациента в зависимости от величины опухолевой массы. Однако именно среди пожилых наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза. Ранее нами была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением СКФ на момент постановки диагноза. Однако вопрос прогноза ХЛЛ в динамике остается открытым.

Материалы и методы. Данные 209 пациентов ХЛЛ A-C по Binet с известной общей выживаемостью (ОВ) проанализированы на предмет преодоления медианы выживаемости по классификации Binet. С 1 по 5 год наблюдения пациентов с ХЛЛ рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI. Применяли метод интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации.

Результаты. Пациенты, преодолевшие медиану выживаемости по классификации Binet, имели сохранную 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. Заслуживает внимания факт снижения СКФ у ряда пациентов именно в динамике заболевания. В этом случае медиану выживаемости по классификации Binet им преодолеть не удавалось.

Выводы. Получено, что пациент ХЛЛ преодолеет расчетные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet в случае, если имеет 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 . В противном случае – ОВ пациента будет меньше медианы выживаемости по Binet.

Полученные результаты запатентованы (RU 2821774 C1).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХЛЛ, выживаемость, СКФ.

J92|

T-Cell Prolymphocytic Leukemia in Real-World Clinical Practice: Diagnostic and Therapeutic Challenges

Fariza F. Shokubaeva, Vadim M. Kemaykin, Azat B. Karabekov, Olga O. Kolesnikova, Akbota B. Tursyn, Meiramgul M. Yussupova

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Fariza F. Shokubaeva, Fariza_shokubaeva@mail.ru

INTRODUCTION

T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) is a rare, aggressive mature T-cell neoplasm characterized by rapid disease progression, marked leukocytosis, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and poor prognosis. When alemtuzumab is unavailable, selecting the optimal treatment strategy remains a major clinical challenge.

Materials and methods. Two cases diagnosed over the past five years were analyzed. Diagnostic evaluation included complete blood count, bone marrow morphology, multiparameter flow cytometry, histopathological and immunohistochemical examinations, molecular cytogenetic analysis, ultrasonography, and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) when clinically indicated.

Results. A 60-year-old woman initially presented with generalized erythroderma, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and lymphocytosis, clinically mimicking Sézary syndrome. Laboratory evaluation revealed a white blood cell count of 70×10^9/L with 92% lymphocytes, while bone marrow examination demonstrated 86% lymphoid infiltration. Flow cytometry identified a mature CD4-positive T-cell clone with the phenotype CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, TCRαβ+, CD8−, CD16/56−, and CD19−. Molecular cytogenetic analysis detected an ATM (11q22) deletion. The diagnosis of T-PLL was established after excluding the characteristic features of Sézary syndrome. Following glucocorticoid prephase therapy, treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone was initiated. Therapy was complicated by severe autoimmune hemolytic anemia (AIHA) but resulted in a clinical and hematologic response. Upon disease progression and concern for recurrent hemolysis, treatment was switched to bendamustine, leading to a reduction in leukocytosis and improvement of cutaneous manifestations.

A 60-year-old man presented with weakness, night sweats, dyspnea, skin rash, edema, extreme hyperleukocytosis (615 × 10^9/L), anemia, and thrombocytopenia. Bone marrow examination showed 84.8% lymphoid infiltration. Flow cytometry demonstrated a mature CD4+/CD8+ T-cell clone expressing CD2, CD3, CD5, CD7, and TRBC2 monotypy. Imaging revealed hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, pleural effusion, and ascites. Following a prednisone prephase and induction therapy with fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide, the leukocyte count decreased to 185.18×10^9/L, accompanied by favorable clinical and hematologic improvement.

Conclusions. These cases highlight the clinical heterogeneity of T-PLL and the importance of comprehensive diagnostic evaluation for accurate diagnosis. In settings where alemtuzumab is unavailable, fludarabine-based regimens may provide an initial therapeutic response but are associated with significant toxicity and often require individualized treatment modifications. Improved access to contemporary therapies, including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, remains an essential unmet clinical need.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: T-PLL, alemtuzumab, fludarabine, AIHA.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз в реальной клинической практике: диагностические и терапевтические трудности

Фариза Ф. Шокубаева, Вадим М. Кемайкин, Азат Б. Карабеков, Ольга О. Колесникова, Акбота Б. Турсын, Мейрамгуль М. Юсупова

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Шокубаева Фариза Фазылжановна, Fariza_shokubaeva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ) – редкая агрессивная зрелая Т-клеточная неоплазия с быстрым прогрессированием, выраженным лейкоцитозом, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией и неблагоприятным прогнозом. При невозможности применения алемтузумаба выбор терапии остается сложной клинической задачей.

Материалы и методы. Представлены два случая, зарегистрированные за последние пять лет. Диагностика включала клинический анализ крови, морфологическое исследование костного мозга, проточную цитофлуориметрию, гистологическое и иммуногистохимическое исследования, молекулярно-цитогенетический анализ, ультразвуковое исследование и позитронно-эмиссионную томографию, совмещённую с компьютерной томографией, по показаниям.

Результаты. У женщины 60 лет заболевание дебютировало генерализованной эритродермией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и лимфоцитозом, клинически имитируя синдром Сезари. В крови выявлены лейкоциты 70×10^9/л и лимфоциты 92%, в костном мозге – лимфоидная инфильтрация до 86%. Клон зрелых CD4-позитивных Т-лимфоцитов имел фенотип CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, TCRαβ+, CD8-, CD16/56-, CD19-; выявлена делеция ATM (11q22). Диагноз установлен с учетом отсутствия типичных признаков синдрома Сезари. После предфазы глюкокортикостероидами начата химиотерапия флударабином, циклофосфамидом и митоксантроном, осложнившаяся тяжелой аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), но позволившая получить клинико-гематологический ответ. В дальнейшем при прогрессии и риске рецидива гемолиза терапия изменена на бендамустин; отмечено снижение лейкоцитоза и уменьшение кожных проявлений. У мужчины 60 лет заболевание манифестировало слабостью, потливостью, одышкой, сыпью, отеками, гиперлейкоцитозом 615×10^9/л, анемией и тромбоцитопенией. Выявлены лимфоидная инфильтрация костного мозга 84,8%, клон зрелых CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов с экспрессией CD2, CD3, CD5, CD7 и моноти-пией TRBC2, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, плевральный выпот и асцит. После предфазы преднизолоном и курса флударабина, митоксантрона и циклофосфамида лейкоциты снизились до 185,18 × 10^9/л, достигнута положительная клинико-гематологическая динамика.

Выводы. Представленные наблюдения подчеркивают клинический полиморфизм Т-ПЛЛ и необходимость комплексной верификации диагноза. При отсутствии доступа к алемтузумабу схемы на основе флударабина могут обеспечить начальный ответ, однако ассоциированы с тяжелыми осложнениями и требуют индивидуальной коррекции лечения. Доступность современных методов терапии, включая аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, остается ключевой потребностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Т-ПЛЛ, алемтузумаб, флударабин, АИГА.

P93|

Anti-CD38-containing first-line therapy in patients with POEMS syndrome

Aleksandr A. Tsynchenko, Olga V. Pirogova, Olga V. Kudyasheva, Evgenia I. Lopatina, Yuriy R. Zalyalov, Alexey Yu. Polushin, Michail V. Chernous, Yaroslav B. Skiba, Vladimir V. Kosmin, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Aleksandr A. Tsynchenko, dr.tsynchenko@gmail.com

INTRODUCTION

POEMS syndrome is a rare, multisystem, clone-associated disease with a cytokine-mediated pathogenesis. To date, no standardized treatment for POEMS syndrome has been established, and the optimal first-line therapy remains a matter of debate.

Aim – to evaluate the efficacy and safety of anti-CD38-containing regimens used as first-line therapy in patients with POEMS syndrome.

Materials and methods. This retrospective single-center cohort study included 23 adult patients with POEMS syndrome who received anti-CD38-containing first-line therapy at the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between November 2020 and May 2026. The baseline characteristics of the study cohort are detailed in Table 1.

We assessed hematologic, VEGF-, neurologic, metabolic and organ responses, overall survival, progression-free survival, treatment-related adverse events, feasibility of mobilization and collection of hematopoietic stem cells (HSC) for subsequent autologous stem cell transplantation (AHSCT).

Results. The median follow-up from treatment initiation was 16.3 months. Progression-free survival was 95.7% at 12 months (95% CI, 72.9-99.4) and 73.8% at 24 months (95% CI, 35.0–91.6). No deaths occurred.

Daratumumab-based regimens were given to 20/23 (87.0%), and isatuximab-based to 3/23 (13.0%). The most common regimen was daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DaraRd) – in 16/23 (69.6%). Other regimens: isatuximab, lenalidomide, and dexamethasone (IsaRd); daratumumab, ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone (DaraIxaRd) – each 8.7% (n=2); daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone (DaraPd); isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone (IsaPd); daratumumab and dexamethasone (DaraDex) – each 4.3% (n=1). The median treatment duration was 7.0 months (IQR, 4.7-13.1). Hematologic response was achieved in 19/23 (82.6%). The median time to hematologic response was 4.7 months.

VEGF response was evaluable in 18 patients and achieved in 16/18 (88.9%). The median time to VEGF response was 4.7 months. The median absolute VEGF change was -829 pg/mL (IQR, -1390 to -390). The distribution of hematologic and VEGF responses are shown in Figure 1.

Neurologic response was assessed in 20 patients, of whom 16 (80.0%) showed improvement. The median time to neurologic response was 6.2 months, and the overall change in the NIS score was -14.3 points (IQR, -25.5 to -6.8). Metabolic response on PET/CT was evaluated in 7 patients and was achieved in 4/7 (57.1%), with a median time to metabolic response of 5.2 months. Edema regression was noted in 9/11 (81.8%), organomegaly reduction in 8/15 (53.3%). Endocrine improvement was documented in 12/17 (70.6%). Disease progression was recorded in 3 patients (13.0%): 2 with an increase in VEGF levels, and 1 patient had PET/CT progression with neurological deterioration.

Adverse events of any grade occurred in 19/23 (82.6%), including grade ≥3 in 12 (52.2%). The most common toxicities were hematologic, infusion-related, infections, and hepatotoxicity. Treatment modification was required in 5 patients (21.7%). HSC mobilization was attempted in 18 patients, and successful cell collection was achieved in all cases.

Conclusions. First-line anti-CD38-containing regimens in patients with POEMS syndrome were associated with high rates of hematologic, VEGF-, neurologic, and organ responses, and did not impede subsequent HSC collection for AHSCT.

These findings support the feasibility of this approach, provided that careful toxicity monitoring is maintained.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: POEMS, anti-CD38, polyneuropathy, gammopathy.

Table 1: Baseline characteristics of the study cohort

Characteristic	Value
Number of patients, N	23
Sex, n/N (%)	Male: 17/23 (73.9%) Female: 6/23 (26.1%)
Age, years, median (IQR)	51.7 (40.8–62.6)
Follow-up from treatment initiation, months, median (IQR)	16.3 (10.2–23.1)
Baseline NIS score, median (IQR)	60.0 (25.0–100.0)
Baseline serum VEGF level, pg/mL, median (IQR)	1276 (737–2000)
Baseline M-protein concentration, g/L, median (IQR)	3.9 (1.4–7.0)
Paraprotein type, n/N (%)	IgA: 5/23 (21.7%) IgG: 15/23 (65.2%) IgM: 1/23 (4.3%) Free light chains: 2/23 (8.7%)
Light-chain clonality, n/N (%)	kappa: 10/23 (43.5%) lambda: 12/23 (52.2%) kappa + lambda: 1/23 (4.3%)
Elevated baseline VEGF, n/N (%)	18/23 (78.3%)
Bone lesions, n/N (%)	16/23 (69.6%)
Castleman disease, n/N (%)	3/23 (13.0%)
Organomegaly, n/N (%)	15/23 (65.2%)
Edema/extravascular volume overload, n/N (%)	11/23 (47.8%)
Thrombocytosis/polycythemia, n/N (%)	14/23 (60.9%)
Skin changes, n/N (%)	13/23 (56.5%)
Papilledema, n/N (%)	2/23 (8.7%)
Endocrinopathy, n/N (%)	17/23 (73.9%)
Endocrinopathy spectrum, n/N (%)	Hyperprolactinemia: 10/23 (43.5%) Hypothyroidism: 11/23 (47.8%) Adrenal insufficiency: 3/23 (13.0%) Hypogonadism: 5/23 (21.7%) Gynecomastia: 5/23 (21.7%) Hyperparathyroidism: 1/23 (4.3%) Hypoparathyroidism: 1/23 (4.3%) Diabetes mellitus: 1/23 (4.3%)

IQR, interquartile range; NIS, Neuropathy Impairment Score; VEGF, vascular endothelial growth factor.

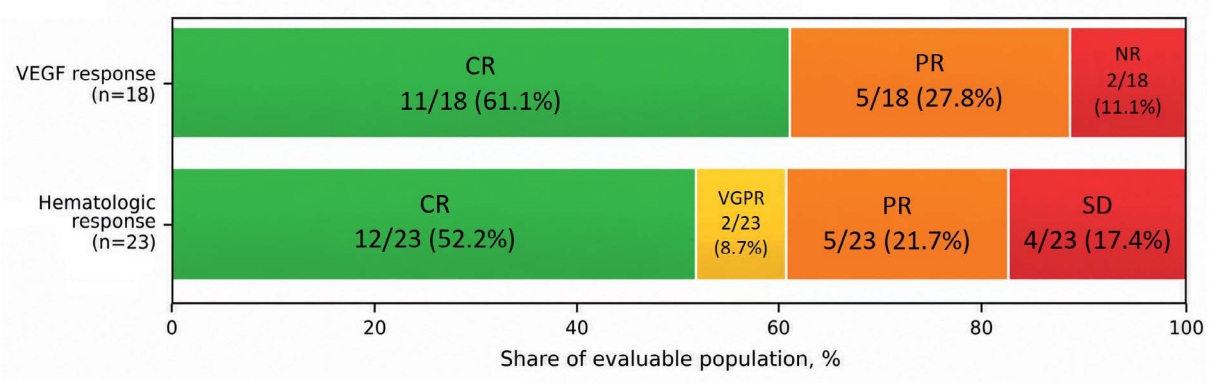


Figure 1: Depth of hematologic and VEGF responses

CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; SD, stable disease; NR; no response.

Анти-CD38-содержащая терапия в первой линии у пациентов с POEMS-синдромом

Александр А. Цынченко, Ольга В. Пирогова, Ольга В. Кудяшева, Евгения И. Лопатина, Юрий Р. Залялов, Алексей Ю. Полушин, Михаил В. Черноус, Ярослав Б. Скиба, Владимир В. Косьмин, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Цынченко Александр Александрович, dr.tsynchenko@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

POEMS-синдром – крайне редкое мультисистемное клон-ассоциированное заболевание с цитокин-опосредованным механизмом патогенеза. На сегодняшний день не существует утвержденного стандарта лечения POEMS-синдрома, а оптимальная терапия первой линии остается предметом обсуждения.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности анти-CD38-содержащих режимов, применяемых в качестве терапии первой линии у пациентов с POEMS-синдромом.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое когортное исследование были включены 23 взрослых пациента с POEMS-синдромом, получавших анти-CD38-содержащую терапию первой линии в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с ноября 2020 г. по май 2026 г. Характеристика исследуемой группы пациентов подробно отражена в Таблице 1.

Таблица 1: Исходная характеристика исследуемой когорты

Характеристика	Значение
Количество пациентов, N	23
Пол, n/N (%)	Мужчины: 17/23 (73,9%) Женщины: 6/23 (26,1%)
Возраст, годы, медиана (IQR)	51,7 (40,8–62,6)
Наблюдение от начала терапии, месяцы, медиана (IQR)	16,3 (10,2–23,1)
Исходный балл NIS, медиана (IQR)	60,0 (25,0–100,0)
Исходный уровень сывороточного VEGF, пг/мл, медиана (IQR)	1276 (737–2000)
Исходный уровень М-градиента, г/л, медиана (IQR)	3,9 (1,4–7,0)
Тип парапротеина, n/N (%)	IgA: 5/23 (21.7%) IgG: 15/23 (65.2%) IgM: 1/23 (4.3%) Свободные легкие цепи: 2/23 (8,7%)
Клональность легкой цепи, n/N (%)	kappa: 10/23 (43,5%) lambda: 12/23 (52,2%) kappa + lambda: 1/23 (4,3%)
Повышенный уровень VEGF, n/N (%)	18/23 (78,3%)
Поражение костей, n/N (%)	16/23 (69,6%)
Болезнь Кастлемана, n/N (%)	3/23 (13,0%)
Органомегалия, n/N (%)	15/23 (65,2%)
Отеки/внесосудистая перегрузка объемом, n/N (%)	11/23 (47,8%)
Тромбоцитоз/полицитемия, n/N (%)	14/23 (60,9%)
Кожные изменения, n/N (%)	13/23 (56,5%)
Папиллэдема, n/N (%)	2/23 (8,7%)
Эндокринопатия, n/N (%)	17/23 (73,9%)
Структура эндокринопатий, n/N (%)	Гиперпролактинемия: 10/23 (43,5%) Гипотиреоз: 11/23 (47,8%) Надпочечниковая недостаточность: 3/23 (13,0%) Гипогонадизм: 5/23 (21,7%) Гинекомастия: 5/23 (21,7%) Гиперпаратиреоз: 1/23 (4,3%) Гипопаратиреоз: 1/23 (4,3%) Сахарный диабет: 1/23 (4,3%)

IQR – межквартильный интервал; NIS – шкала оценки степени тяжести нейропатии; VEGF – сосудистый эндотелиальный ростовой фактор

Оценивали гематологический, VEGF-, неврологический, метаболический и органный ответы, общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, нежелательные явления, ассоциированные с лечением, а также возможность мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующей аутологичной трансплантации (ауто-ТГСК).

Результаты. Медиана наблюдения от начала терапии – 16,3 мес. Выживаемость без прогрессирования составила 95,7% через 12 месяцев (95% ДИ, 72,9–99,4) и 73,8% через 24 месяца (95% ДИ, 35,0–91,6). За период наблюдения летальных исходов не зарегистрировано.

Даратумумаб-содержащие режимы получали 20/23 (87,0%) пациентов, изатуксимаб-содержащие – 3/23 (13,0%). Наиболее часто используемой схемой лечения была комбинация даратумумаба, леналидомида и дексаметазона (DaraRd) – у 16 из 23 пациентов (69,6%). Остальные режимы терапии распределились следующим образом: изатуксимаб, леналидомид, дексаметазон (IsaRd) и даратумумаб, иксазомиб, леналидомид, дексаметазон (DaraIxaRd) – по 8,7% (n=2); даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (DaraPd), изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон (IsaPd) и даратумумаб, дексаметазон (DaraDex) – по 4,3% (n=1). Медиана продолжительности терапии составила 7,0 мес. (IQR, 4,7-13,1). Общий гематологический ответ достигнут у 19/23 (82,6%). Медиана времени до гематологического ответа составила 4,7 мес.

VEGF-ответ был оценен у 18 пациентов. Общий VEGF-ответ зарегистрирован у 16/18 (88,9%) пациентов. Медиана времени до VEGF-ответа составила 4,7 мес. Медиана абсолютного изменения уровня VEGF в когорте составила -829 пг/мл (IQR, -1390 – -390). Структура гематологического и VEGF-ответов отражена на Рисунке 1.

Неврологический ответ оценен у 20 пациентов, из них у 16 (80,0%) отмечено улучшение. Медиана времени до неврологического ответа составила 6,2 мес. Общая динамика изменения балла NIS составила -14,3 баллов (IQR, -25,5 – -6,8). Метаболический ответ по ПЭТ/КТ оценен у 7 пациентов и был достигнут в 4/7 случаев (57,1%). Медиана времени до метаболического ответа составила 5,2 мес. Полный или частичный регресс отечного синдрома отмечен у 9/11 пациентов (81,8%), уменьшение выраженности органомегалии – у 8/15 пациентов (53,3%). У 12/17 (70,6%) пациентов с эндокринопатией отмечено улучшение по ≥1 эндокринной оси. Прогрессирование заболевания было зафиксировано у 3 пациентов (13,0%): у 2 наблюдалось нарастание уровня VEGF, у 1 – прогрессирование по ПЭТ/КТ с последующим неврологическим ухудшением.

Нежелательные явления любой степени тяжести были зарегистрированы у 19/23 пациентов (82,6%), включая явления ≥3 степени у 12 пациентов (52,2%). Наиболее часто встречались гематологическая токсичность, инфузионные реакции, инфекции и гепатотоксичность. Изменение схемы лечения вследствие нежелательных явлений потребовалось у 5 пациентов (21,7%). У 18 пациентов проведена попытка мобилизации ГСК, во всех случаях был достигнут успешный сбор клеток.

Выводы. Применение анти-CD38-содержащих режимов в первой линии у пациентов с POEMS-синдромом ассоциировалось с высокой частотой гематологических, VEGF-, неврологических и органных ответов, а также не препятствовало сбору ГСК для последующей аутоТГСК.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности данного подхода при условии тщательного мониторинга токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: POEMS, анти-CD38, полинейропатия, гаммапатия.

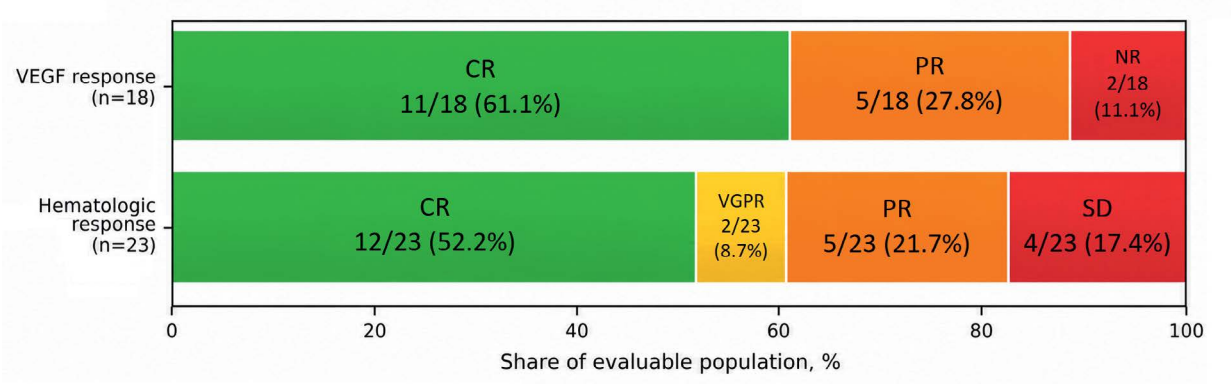


Рисунок 1: Глубина гематологического и VEGF-ответа

CR – полный ответ; VGPR – очень хороший частичный ответ; PR – частичный ответ; SD – стабилизация заболевания; NR – нет ответа.

P94|

Plasmapheresis prior to teclistamab in penta-refractory multiple myeloma an empirical debulking strategy with a newly recognised mechanism of sBCMA clearance

Zilola M. Koch, Sardor B. Mukhammadiev, Saiburhon S. Asilov, Kamoliddin A. Olimdjonov, Gulchekhra Z. Makhamadalieva

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Sardor B. Mukhammadiev, mkhmmdv@mail.ru

INTRODUCTION

BCMA×CD3 bispecific antibodies (teclistamab) have transformed the management of penta-refractory multiple myeloma (MM), yet up to 40% of patients exhibit primary resistance. Alongside antigen loss, epigenetic silencing, T-cell exhaustion, and an immunosuppressive microenvironment, elevated plasma soluble BCMA (sBCMA) has emerged as a distinct resistance factor MajesTEC-1 data indicate that high sBCMA in patients with a large tumour burden acts as a decoy, reducing target engagement of BCMA×CD3 antibodies and impairing the effector-to-target ratio. In our practice, all patients underwent plasmapheresis before teclistamab initiation originally intended to reduce protein burden and lower the risk of cytokine release syndrome (CRS). The mechanistic rationale of concomitant sBCMA clearance became apparent only retrospectively, in light of recent data (Neubert et al., Leukemia 2025).

Materials and methods. Retrospective single-centre analysis of 5 patients with penta-refractory MM (resistant to ≥2 proteasome inhibitors, ≥2 immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody) who received teclistamab in 2024-2025. All patients had previously undergone autologous HSCT with high-dose melphalan (200 mg/m^2). In every case, plasmapheresis was performed prior to teclistamab as a debulking measure to reduce circulating protein load and mitigate CRS risk. CRS was graded according to ASTCT criteria. sBCMA was not measured locally the mechanistic interpretation draws on published plasmapheresis data demonstrating a reduction of sBCMA in peripheral blood from 2267 to 1433 ng/mL and in bone marrow from 2065 to 841 ng/mL (Neubert et al., 2025).

Results. Plasmapheresis prior to teclistamab was technically feasible and well tolerated in all 5 patients. CRS did not exceed grade I in any case, with only mild manifestations observed in a subset of patients no grade II-IV CRS, tocilizumab-refractory events, or ICU transfers for CRS occurred. This favourable CRS profile is consistent with the dual effect of pre-treatment plasmapheresis: reduction of circulating cytokine precursors and protein load, and as now mechanistically supported clearance of the sBCMA decoy, which may enhance target engagement of teclistamab. Published data confirm that plasmapheresis lowers sBCMA below the threshold at which anti-BCMA cytotoxicity is restored (belamaf cytotoxicity recovered as sBCMA fell below ~10 nM), providing biological plausibility for improved bispecific antibody activity after sBCMA removal.

Conclusions. Plasmapheresis prior to teclistamab, initially applied as an empirical debulking and CRS-prophylaxis measure, is feasible and associated with a favourable CRS profile (no CRS > grade I) in penta-refractory MM. Contemporary evidence reframes this intervention mechanistically by clearing soluble BCMA, plasmapheresis may reduce decoy-mediated primary resistance to BCMA×CD3 bispecific antibodies. Prospective evaluation with paired sBCMA measurement before and after plasmapheresis is warranted to confirm this dual clinical and mechanistic benefit.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, teclistamab, plasmapheresis.

Плазмаферез перед теклистамабом при пента-рефрактерной множественной миеломе эмпирическая стратегия дебалкинга с вновь установленным механизмом клиренса sBCMA

Зилола М. Коч, Сардор Б. Мухаммадиев, Саидбурхон С. Асилов, Камолиддин А. Олиджонов, Гулчехра З. Махамадалиева

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

Контактная информация: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, mkhmmdv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Биспецифические антитела BCMA×CD3 (теклистамаб) кардинально изменили лечение пента-рефрактерной множественной миеломы (ММ), однако до 40% пациентов демонстрируют первичную резистентность. Наряду с потерей антигена, эпигенетическим подавлением экспрессии, истощением Т-клеток и иммуносупрессивным микроокружением, самостоятельным фактором резистентности является высокий уровень растворимого BCMA (sBCMA) в плазме по данным MajesTEC-1, повышенный sBCMA у пациентов с большой опухолевой нагрузкой действует как «ловушка» (decoy), снижая связывание BCMA×CD3 антител с клетками-мишенями и нарушая соотношение эффекторных Т-клеток к опухолевым. В нашей практике всем пациентам выполнялся плазмаферез перед началом теклистамаба изначально с целью снижения белковой нагрузки и профилактики синдрома выброса цитокинов (СВЦ). Механистическое обоснование сопутствующего клиренса sBCMA стало очевидным лишь ретроспективно, в свете недавних данных (Neubert et al., Leukemia 2025).

Материалы и методы. Ретроспективный одноцентровой анализ 5 пациентов с пента-рефрактерной ММ (резистентность к ≥2 ингибиторам протеасомы, ≥2 иммуномодулирующим препаратам и анти-CD38 моноклональному антителу), получивших теклистамаб в 2024-2026 гг. Все пациенты ранее перенесли аутоТГСК с высокодозным мелфаланом (200 мг/м²). Во всех случаях плазмаферез выполнялся перед введением теклистамаба как мера дебалкинга для снижения циркулирующей белковой нагрузки и риска СВЦ. Степень СВЦ оценивалась по критериям ASTCT. Локально sBCMA не измерялся механистическая интерпретация опирается на опубликованные данные о плазмаферезе, демонстрирующие снижение sBCMA в периферической крови с 2267 до 1433 нг/мл и в костном мозге с 2065 до 841 нг/мл (Neubert et al., 2025).

Результаты. Плазмаферез перед теклистамабом технически осуществим и хорошо переносился всеми 5 пациентами. СВЦ ни в одном случае не превысил I степень наблюдались лишь легкие проявления у части пациентов случаев СВЦ II-IV степени, рефрактерности к тоцилизумабу или переводов в ОРИТ по поводу СВЦ не зафиксировано. Благоприятный профиль СВЦ согласуется с двойным эффектом предварительного плазмафереза снижением уровня циркулирующих предшественников цитокинов и белковой нагрузки, а также что теперь получило механистическое подтверждение элиминацией «ловушки» sBCMA, что может усиливать связывание теклистамаба с мишенью. Опубликованные данные подтверждают, что плазмаферез снижает sBCMA ниже порога восстановления анти-BCMA цитотоксичности (для белантамаба цитотоксичность восстанавливалась при снижении sBCMA ниже ~10 нМ), что обеспечивает биологическую обоснованность повышения активности биспецифического антитела после удаления sBCMA.

Выводы. Плазмаферез перед теклистамабом, изначально применявшийся как эмпирическая мера дебалкинга и профилактики СВЦ, осуществим и ассоциирован с благоприятным профилем СВЦ (не выше I степени) при пента-рефрактерной ММ. Современные данные пересматривают эту процедуру с механистической точки зрения удаляя растворимый BCMA, плазмаферез может снижать decoy-опосредованную первичную резистентность к BCMA×CD3 биспецифическим антителам. Обосновано проспективное исследование с парным измерением sBCMA до и после плазмафереза для подтверждения этого двойного клинического и механистического эффекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, теклистамаб, плазмаферез.

P95|

Application of liquid biopsy and STR-profiling to detect latent aberrations at 1p32 locus in multiple myeloma

Elena E. Nikulina, Natalia V. Risinskaya, Olga A. Dubova, Maya V. Solovyova, Maxim V. Solovyov, Tatiana N. Obukhova, Larisa P. Mendeleeva, Andrey B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Elena E. Nikulina, Lenysh2007@rambler.ru

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is characterized by pronounced spatiotemporal heterogeneity of tumor clones. Traditional assessment of chromosomal aberrations by the fluorescent in situ hybridization (FISH) method on selected bone marrow cells (BM) (CD138+) has limitations due to the focal nature of the BM tumor lesion. Previously, it was shown that the frequency of matches of aberrant short tandem repeats (STR) in paired samples of BM and circulating free plasma DNA (cfDNA) is low, which confirms the anatomical dissociation of the subclones. In this regard, the study of cfDNA by STR profiling is an effective tool for assessing the systemic pool of tumor DNA. Deletion at the 1p32 locus (biallelic or in combination with other high-risk aberrations) is an independent predictor of poor prognosis.

Materials and methods. The study included 27 patients with newly diagnosed MM, in whom, according to the FISH study of selected BM cells, 1p32 deletion was not detected. An original multiplex test system was used for analysis, including 4 pairs of primers for STR 1p32 loci: F1 (FAM-cagatcagactgttaacagtggt), R1 (catcttgatctcccctctcgaa); F2 (FAM-cctgggtaacagagtgagact), R2 (tggagacagccagtggatca); F3 (FAM- caatcctaaatttgtatgcacat), R3 (cagtgaaaccatctaggcatga); and F4 (FAM-gcagcaatcagagggcctca), R4 (accctggctggtcctgatgt). DNA was isolated from three fractions: selected CD138+ BM plasmocytes, plasma cfDNA, and peripheral blood cells for control. Additionally, the STR profile of all samples was analyzed using the COrDIS Plus kit (Gordiz LLC, Russia).

Results. The developed panel demonstrated high information content of determining heterozygosity. Stable amplification of fragments ranging in length from 103 to 324 nucleotide pairs was observed on all types of samples, including cfDNA. The developed test system revealed a loss of heterozygosity (LOH) in BM cells in 2 (7.4%) out of 27 patients. In another 4 (14.8%) patients, LOH at the 1p32 locus was found exclusively in plasma cfDNA samples. It is important to note that in 2 of these 4 patients, the LOH in cfDNA was complex, and was observed in other STR profile loci (Figure 1 a, b).

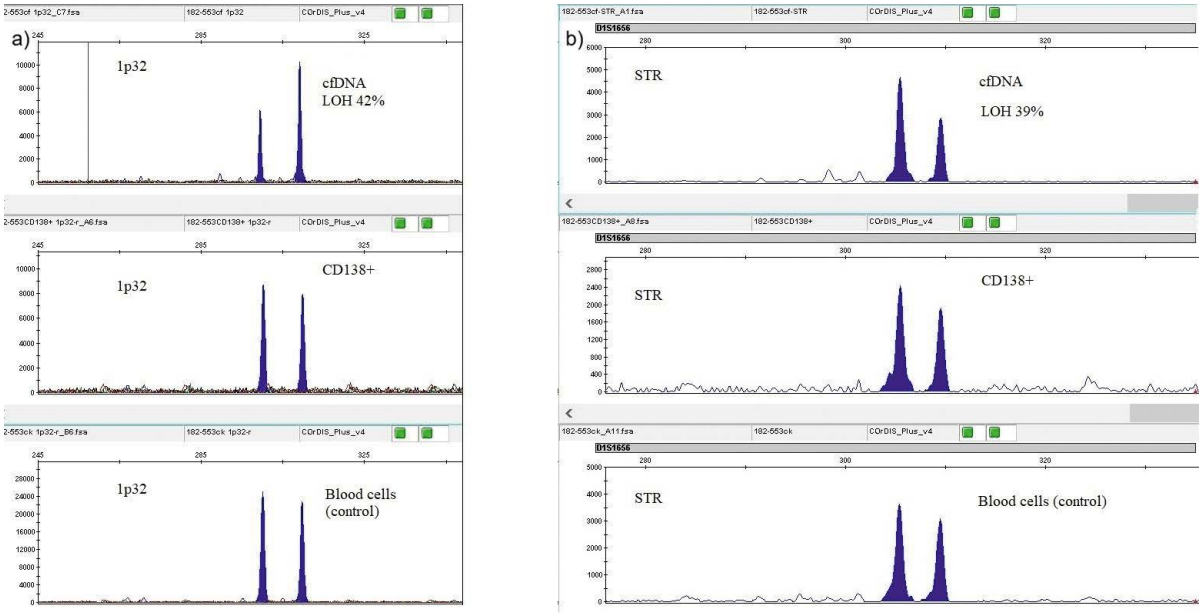


Figure 1: a) loss of heterozygosity (LOH) at locus 1p32 in cfDNA (42%), b) LOH at STR locus D1S1656 in cfDNA (39%)

Conclusions. The mismatch of aberrant profiles between BM and cfDNA cells confirms the pronounced anatomical heterogeneity of MM. Blood plasma testing provides detection of hidden high-risk aberrations, allowing timely identification of a group of candidates for intensive therapy.

The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), project No. 25-25-20201 https://rscf.ru/en/project/25-25-20201/.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: myeloma, plasma, heterozygosity, deletion.

Применение жидкостной биопсии и STR-профилирования для детекции скрытых аберраций локуса 1p32 при множественной миеломе

Елена Е. Никулина, Наталья В. Рисинская, Ольга А. Дубова, Майя В. Соловьева, Максим В. Соловьев, Татьяна Н. Обухова, Лариса П. Менделеева, Андрей Б. Судариков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Никулина Елена Евгеньевна, Lenysh2007@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) характеризуется выраженной пространственно-временной гетерогенностью опухолевых клонов. Традиционная оценка хромосомных аберраций методом флюоресцентной in situ гибридизации (FISH) на селектированных клетках костного мозга (КМ) (CD138+) имеет ограничения из-за очагового характера поражения КМ опухолью. Ранее было показано, что частота совпадений аберрантных коротких тандемных повторов (STR) в парных образцах КМ и свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) плазмы невысока, что подтверждает анатомическую разобщенность субклонов. В этой связи исследование сцДНК методом профилирования STR представляет собой эффективный инструмент для оценки системного пула опухолевой ДНК. Делеция в локусе 1p32 (биаллельная либо в сочетании с другими аберрациями высокого риска) служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

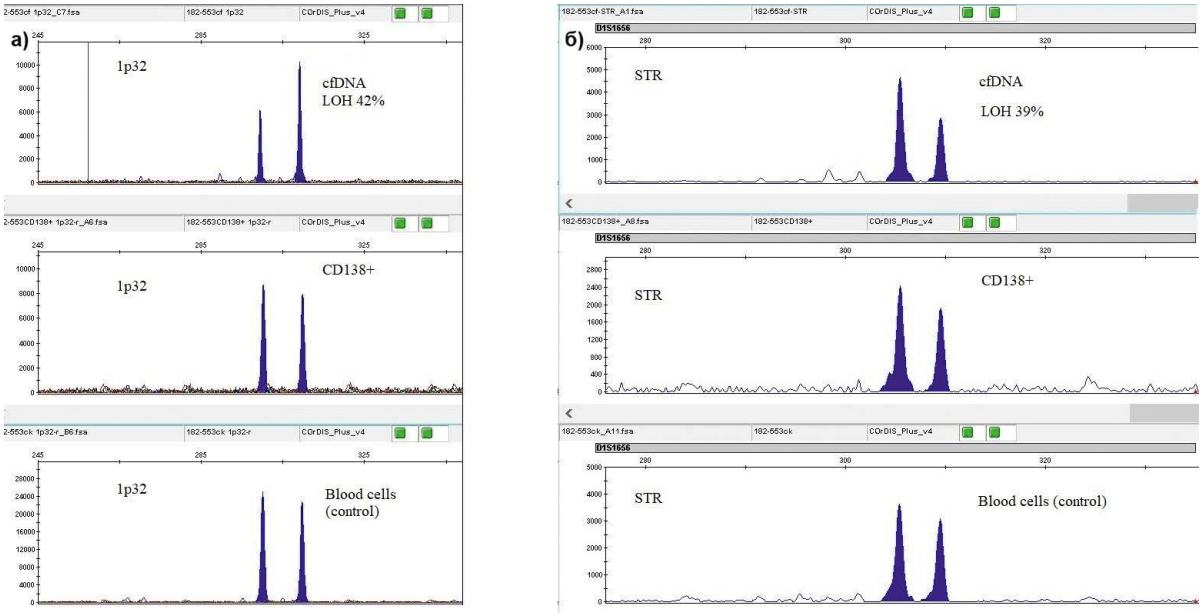


Рисунок 1: а) потеря гетерозиготности в локусе 1p32 в сцДНК (LOH 42%), б) потеря геиготности в STR локусе D1S1656 сцДНК (LOH 39%)

Материалы и методы. В исследование включены 27 пациентов с впервые диагностированной ММ, у которых по данным FISH-исследования селектированных клеток КМ делеция 1p32 не была выявлена. Для анализа использовали оригинальную мультиплексную тест-систему, включающую 4 пары праймеров к локусам STR 1p32: F1 (FAM-cagatcagactgttaacagtggt), R1 (catcttgatctcccctctcgaa); F2 (FAM-cctgggtaacagagtgagact), R2 (tggagacagccagtggatca); F3 (FAM-caatcctaaatttgtatgcacat), R3 (cagtgaaaccatctaggcatga); F4 (FAM-gcagcaatcagagggcctca), R4 (accctggctggtcctgatgt). ДНК выделяли из трех фракций: селектированных CD138+ плазмоцитов КМ, сцДНК плазмы и клеток периферической крови для контроля. Дополнительно анализировали STR-профиль всех образцов с помощью набора COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия).

Результаты. Разработанная панель продемонстрировала высокую информативность определения гетерозиготности. Отмечена стабильная амплификация фрагментов длиной от 103 до 324 пар нуклеотидов на всех типах образцов, включая сцДНК. Разработанная тест-система выявила потерю гетерозиготности в клетках КМ у 2 из 27 (7,4%) пациентов. Еще у 4 (14,8%) пациентов потеря гетерозиготности в локусе 1p32 была обнаружена исключительно в образцах сцДНК плазмы. Важно отметить, что у 2 из этих 4 пациентов потеря гетерозиготности в сцДНК носила комплексный характер и была отмечена в других локусах STR профиля (рис. 1).

Выводы. Несовпадение аберрантных профилей между клетками КМ и сцДНК подтверждает выраженную анатомическую гетерогенность ММ. Тестирование плазмы крови обеспечивает детекцию скрытых аберраций высокого риска, позволяя своевременно выявить группу кандидатов на интенсификацию терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 25-25-20201 https://rscf.ru/en/project/25-25-20201/.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: миелома, плазма, гетерозиготность, делеция.

P96|

Interim results of the interregional “Phoenix” program for the diagnosis of AL-amyloidosis

Darya V. Churakina[1], Olga V. Pirogova[1], Irina A. Kuznetsova[1], Anna V. Botina[1], Vadim V. Baykov[1], Olga A. Vorobyova[2], Marina A. Gorodnova[1], Alla M. Kovrigina[3], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] “National Center for Clinical Morphological Diagnostics”, St. Petersburg, Russia; [3] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Darya V. Churakina, churakina.darya@mail.ru

INTRODUCTION

AL-amyloidosis is considered a rare disease, but its true prevalence may be underestimated due to the wide variability in clinical presentations and the complexity of diagnosis. Protein precursor typing is a mandatory step in diagnosis but is often unavailable in many regions of Russia. Since August 2025, the interregional program “Phoenix” has been implemented to expand diagnostic capabilities for AL-amyloidosis among hematologists, cardiologists, and nephrologists.

Objective. To present interim results of the program and identify the main challenges in diagnosing and typing AL-amyloidosis.

Materials and methods. As part of the program, histological examination of biopsies was performed with Congo red staining, assessment under polarized light, immunohistochemistry or immunofluorescence for amyloid typing, as well as serum protein immunofixation and free light chain (FLC) determination of immunoglobulins. The studies were conducted at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University and at the National Medical Research Center for Hematology. Applications were accepted from specialists across all regions of Russia.

Results. A total of 208 applications were received, of which 172 (83%) were approved. By the interim analysis, 135 patients had completed examination: 86 referred by hematologists, 43 by cardiologists, and 6 by nephrologists. Among hematological patients, 35 (41%) had biopsies from two anatomical sites examined, 42 (49%) from one site, and 9 (10%) had only serum blood analysis. Cardiology patients underwent serum analysis, while nephrology patients had biopsies of the kidney or other tissues. Out of 81 hematological and nephrological patients with completed assessment, AL-amyloidosis was diagnosed in 31 (38%). Amyloid was detected in 26 (32%) patients, but the precursor protein could not be identified. However, 8 of these also had signs of monoclonal gammopathy, which prevents excluding AL-amyloidosis without further testing. In 4 (5%) cases, another type of amyloid – AA or ATTR – was diagnosed. Serum testing was performed in 76 hematological patients. Laboratory signs of monoclonal secretion were found in 48 (63%), including 12 (16%) identified solely by immunofixation and 9 (12%) based only on immunoglobulin FLC results. Bone marrow trepanobiopsy was performed in 56 patients, and skin biopsy with subcutaneous

adipose tissue (SAT) sampling in 47. AL-type amyloid was confirmed in 15/56 (27%) and 13/47 (28%) biopsies, respectively. Amyloid was also detected but not typed in 17/56 (30%) trepanobiopsies and 17/47 (36%) skin biopsies with SAT, mainly due to small amyloid deposits and pre-analytical preparation difficulties.

Among the 43 patients referred by cardiologists, signs of monoclonal gammopathy were identified in 9 (21%), who were then referred for further hematological assessment.

Conclusions. The implementation of the interregional program confirmed AL-amyloidosis in one-third of the evaluated hematological and nephrological patients and detected monoclonal gammopathy signs in 21% of the patients referred by cardiologists. The main unresolved issue remains the inability to perform immunohistochemical amyloid typing in more than a quarter of cases. When results are inconclusive, additional examination of biopsy material from other localizations and considerations of proteomic amyloid typing are necessary. The program helps develop a unified interdisciplinary approach to patients suspected of systemic amyloidosis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AL-amyloidosis, diagnosis.

Промежуточные результаты межрегиональной программы «Феникс» по диагностике AL-амилоидоза

Дарья В. Чуракина[1], Ольга В. Пирогова[1], Ирина А. Кузнецова[1], Анна В. Ботина[1], Вадим В. Байков[1], Ольга А. Воробьева[2], Марина А. Городнова[1], Алла М. Ковригина[3], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Чуракина Дарья Владимировна, churakina.darya@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

AL-амилоидоз относится к редким заболеваниям, но его истинная распространенность может быть недооценена, вследствие разнообразия клинических проявлений и сложности диагностики. Типирование белка-предшественника – обязательный этап в постановке диагноза – недоступно во многих регионах РФ. С августа 2025 года реализуется межрегиональная программа «Феникс», направленная на расширение возможности диагностики AL-амилоидоза для гематологов, кардиологов и нефрологов.

Цель. Представить промежуточные результаты программы и определить основные трудности, возникающие при диагностике и типировании AL-амилоидоза.

Материалы и методы. В рамках программы выполнялось гистологическое исследование биоптатов с окраской конго красным, оценкой в поляризованном свете, иммуногистохимическим или иммунофлюоресцентным исследованием для типирования амилоида, а также иммунофиксация белков сыворотки крови и определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов. Большинство исследований проводились в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и в НМИЦ гематологии. Заявки принимались от специалистов из всех регионов РФ.

Результаты. В программу поступило 208 заявок, из которых 172 (83%) было одобрено. На время промежуточного анализа обследование завершено у 135 пациентов: 86 направлены гематологами, 43 – кардиологами и 6 – нефрологами.

Среди гематологических пациентов у 35 (41%) исследованы биоптаты из двух анатомических локусов, у 42 (49%) – из одного локуса, у 9 (10%) выполнено только исследование сыворотки крови. У кардиологических пациентов проводилось исследование сыворотки крови, у нефрологических – исследование биоптатов почки или других тканей.

Среди 81 гематологических и нефрологических пациентов с завершенным обследованием, диагноз AL-амилоидоз установлен у 31 (38%). У 26 (32%) амилоид был выявлен, однако определить белок-предшественник не удалось, однако у 8 из них одновременно обнаружены признаки моноклональной гаммапатии, что не позволяет исключить AL-амилоидоз без дообследования. У 4 (5%) установлен другой тип амилоидоза – AA или ATTR.

Исследование сыворотки крови выполнено у 76 гематологических пациентов. Лабораторные признаки моноклональной секреции выявлены у 48 (63%), в том числе у 12 (16%) – только методом иммунофиксации и у 9 (12%) – только по результатам определения СЛЦ иммуноглобулинов.

Трепанобиопсия костного мозга выполнена у 56 пациентов, биопсия кожи с подкожной жировой клетчаткой (ПЖК) – у 47. AL-тип амилоида подтвержден соответственно в 15/56 (27%) и 13/47 (28%) биоптатах. При этом амилоид выявлен но не типирован при иммуногистохимическом или иммунофлюоресцентном исследовании в 17/56 (30%) трепанобиоптатов и 17/47 (36%) биоптатов кожи с ПЖК. Частыми причинами были малый объём амилоидных депозитов и трудности преаналитической подготовки материала.

Среди 43 кардиологических пациентов признаки моноклональной гаммапатии выявлены у 9 (21%). Эти пациенты были направлены на дальнейшее обследование к гематологу.

Выводы. Реализация межрегиональной программы позволила подтвердить AL-амилоидоз у трети обследованных гематологических и нефрологических пациентов и выявить признаки моноклональной гаммапатии у 21% пациентов, направленных кардиологами. Основной нерешенной проблемой остается невозможность типирования белка-предшественника амилоида более чем в четверти случаев. При неопределенном результате необходимо дополнительное исследование биопсийного материала других локализаций, рассмотрение возможности протеомного анализа амилоида. Программа позволяет формировать единый междисциплинарный маршрут пациентов с подозрением на системный амилоидоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика.

P97|

Expression markers in tumor cells associated with mutations in *RAS* family genes and an unfavorable prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma

Anna M. Sergeeva, Yulia A. Chabaeva, Yulia V. Sidorova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anna M. Sergeeva, curleww@gmail.com

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a malignancy of bone marrow plasma cells marked by high molecular heterogeneity. Response to induction therapy varies even within the same risk group, indicating that current risk models do not account for all determinants of treatment response. This highlights the need for biomarkers enabling personalized prediction of MM outcome. Mutations in *RAS* family genes are prevalent in MM; yet contemporary risk stratification systems do not include them despite their oncogenic potential. Our previous findings showed that MM patients who received auto-HSCT had adverse progression free survival (PFS) in the presence of somatic mutations in *RAS* genes. This study aims to identify RAS pathways-related molecular targets and evaluate their relationship with clinical outcomes.

Materials and methods. The study included 36 newly diagnosed MM patients (15 women, 21 men; median age 60.5 years, range 29-78) prior to chemotherapy. All received PAD or VCD therapy as first-line treatment. Overall survival (OS) and PFS and

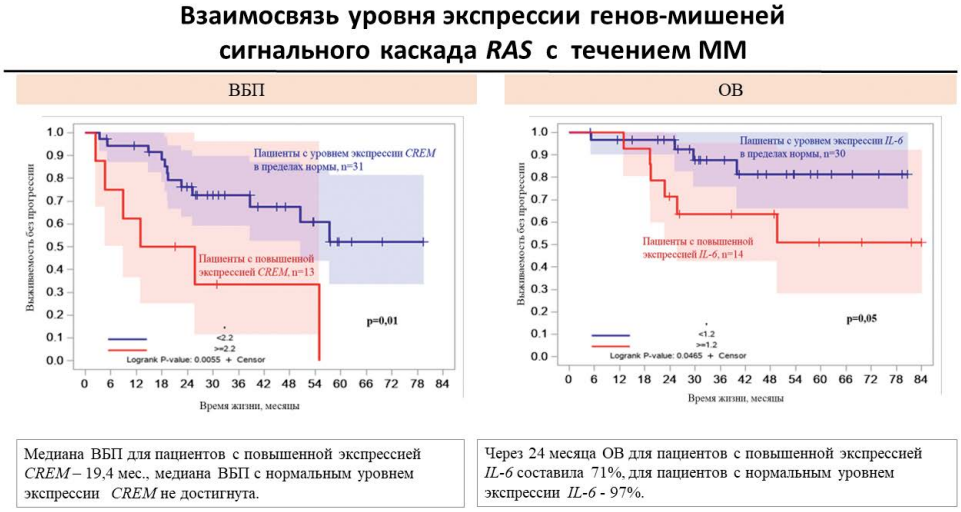


Figure 1: Survival in MM patients depends on the expression level of CREM and IL-6 in bone marrow plasma cells

were assessed, the observation period ranged from 1 to 54 months. Bone marrow (BM) plasma cells were isolated using CD138 selection. RAS mutations were detected by Sanger sequencing. Total RNA from CD138+ cells underwent Illumina HiSeq 3000 sequencing. Gene expression was analyzed with Salmon and DeSeq2.

Results. Seventeen patients achieved a deep response (at least very good partial response (VGPR), and 19 had <VGPR. RAS mutations were detected in 52, 8% (19/36) cases. Among 66 candidate RAS-pathway genes, five – *CREM, NRL, IL-6, MMP14, MEB2B* – showed significantly higher expression in samples with *RAS* mutations (t-test, $p < 0.05$). Kaplan-Meier analysis demonstrated that elevated *IL-6* expression correlated with poorer OS (HR 3.18; $p = 0.05$), while increased *CREM* expression was associated with shorter PFS (HR 2.62; $p = 0.01$).

Conclusions. Increased *CREM* and *IL-6* expression is associated with *RAS* family mutations and reduced survival in MM. These genes may serve as candidate prognostic markers for MM patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: myeloma, *RAS*, transcriptome, prognosis.

Экспрессионные маркеры в опухолевых клетках, ассоциированные с мутациями в генах семейства *RAS* и неблагоприятным прогнозом у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой

Анна М. Сергеева, Юлия А. Чабаева, Юлия В. Сидорова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Сергеева Анна Михайловна, curleww@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное новообразование плазматических клеток костного мозга, характеризующееся высокой молекулярной гетерогенностью. Ответ на индукционную терапию варьирует даже в пределах одной группы риска, что указывает на неполноту существующих прогностических моделей. Это подчеркивает необходимость поиска дополнительных молекулярных маркеров для более точного прогнозирования течения ММ. Мутации в генах семейства *RAS* широко распространены при ММ, однако в современные системы стратификации риска они не включены, несмотря на их онкогенный потенциал. В наших предыдущих исследованиях было показано, что наличие мутаций в генах семейства *RAS* ассоциировано со сниженной эффективностью индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами и сниженной выживаемостью без прогрессирования (ВБП) у пациентов

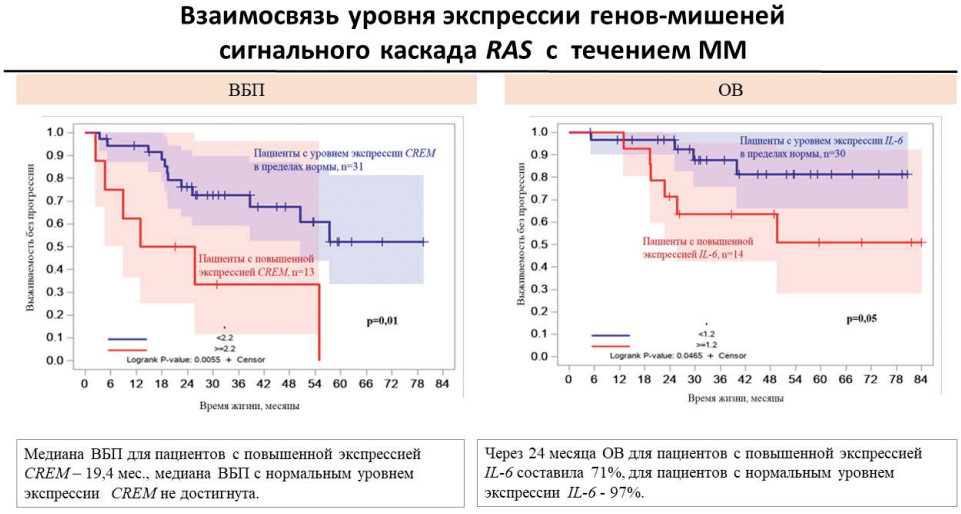


Рисунок 1: Выживаемость у пациентов в зависимости от уровня экспрессии CREM и IL-6 в плазматических клетках костного мозга

с ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Целью настоящего исследования являлось выявление молекулярных мишеней, связанных с сигнальными путями RAS, и сопоставление этих мишеней с течением ММ.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов с впервые диагностированной ММ (15 женщин и 21 мужчина; медиана возраста – 60,5 лет, диапазон 29-78 лет) до начала химиотерапии. В качестве терапии первой линии применялись схемы PAD или VCD. Оценивались общая выживаемость (ОВ) и ВБП; период наблюдения составил от 1 до 54 месяцев. Плазматические клетки костного мозга выделяли с использованием магнитной селекции с антителами к CD138. Мутации в генах семейства RAS выявляли методом секвенирования по Сэнгеру. Для подготовки библиотеки для РНК-секвенирования выделяли тотальную РНК из CD138+ клеток. РНК-секвенирование проводили на платформе Illumina HiSeq 3000. Анализ экспрессии генов выполняли с использованием программ Salmon и DESeq2.

Результаты. Глубокий ответ на терапию (не ниже очень хорошего частичного ответа, ОХЧР) достигнут у 17 пациентов, тогда как у 19 пациентов ответ был менее выраженным (<ОХЧР). Мутации в генах семейства RAS обнаружены в 52,8% случаев (19 из 36). Среди 66 проанализированных генов-мишеней сигнального пути RAS, пять генов – *CREM, NRL, IL-6, MMP14, MEB2B* – продемонстрировали более высокий уровень экспрессии в образцах с мутациями в генах семейства *RAS* (t-критерий, p <0,05). Анализ Каплана-Майера показал, что в плазматических клетках костного мозга у пациентов с ММ повышенная экспрессия гена *IL-6* ассоциирована с более низкой общей выживаемостью (ОШ= 3,18; p = 0,05), тогда как повышенная экспрессия *CREM* связана со сниженной выживаемостью без прогрессирования (ОШ= 2,62; p = 0,01).

Выводы. Повышенная экспрессия генов *CREM* и *IL-6* ассоциирована с мутациями генов семейства RAS и снижением выживаемости у пациентов с впервые диагностированной ММ. Данные гены могут рассматриваться в качестве потенциальных прогностических маркеров у пациентов с ММ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика.

J98|

The effect of daratumumab on the effectiveness of autologous HSCT in multiple myeloma in real clinical practice

Nikita E. Mochkin, Vladislav O. Sarzhevskiy, Vladimir Ya. Melnichenko, Elena G. Smirnova, Anastasiya A. Samoylova, Anna E. Bannikova, Vladimir S. Bogatyrev, Aysel A. Mamedova, Anatoliy A. Rukavitsyn, Roman O. Kuzmin, Nikita S. Shorokhov, Yulia V. Protopopova

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Nikita E. Mochkin, nickmed@yandex.ru

INTRODUCTION

Auto-HSCT has remained a mandatory component of the treatment of patients with newly diagnosed MM for the past 40 years (Barlogie, 1986). The widespread introduction of new highly effective drugs into clinical practice, in particular daratumumab, increases the effectiveness of the induction stage of treatment (Moreau, 2019). In this regard, the effect of darutumumab on the effectiveness of subsequent HSCT in various lines of treatment in real clinical practice in the Russian Federation is interesting.

Materials and methods. 01.01.2018 to 01.09.2025 41 patients with MM underwent HSCT immediately after the treatment line, which included daratumumab, upon reaching at least PR (HSCT group). The comparison group consisted of 35 patients who did not undergo HSCT, despite achieving at least a PR to therapy with daratumumab (the group WITHOUT HSCT).

In the AUTO group, the effect of the following factors on overall (OS) and progression-free survival (PFS) was analyzed:

1) a line that included daratumumab and AUTO;

2) administration of daratumumab in consolidation after HSCT;

3) the year of diagnosis MM (2018-2020 vs 2021-2024);

4) The effect on daratumumab therapy before HSCT (Stringent CR+CR vs VGPR+PR).

In the group WITHOUT HSCT, the influence of the following factors on OS and PFS was analyzed:

1) a line that included daratumumab;

2) year of diagnosis MM (2018-2020 vs 2021-2024);

3) The effect on daratumumab therapy before HSCT (Stringent CR+CR vs VGPR+PR).

In the group WITHOUT HSCT, the reasons for the non-fulfillment of HSCT were analyzed when at least the PR for daratumumab therapy was achieved.

Results. The HSCT group: with a median follow-up of 37 months, 3-year PFS was 97.6% (1 relapse), 3-year OS was 100% (Fig. 1). The influence of the above factors on OS and PFS has not been noted. The group WITHOUT HSCT: with a median follow-up of 73 months, the 3-year OS was 94.0%, and the 3-year PFS was 72% (Fig. 2). In this group, the effect of the effect on daratumumab therapy before HSCT was noted – Stringent CR+CR – 3-year PFS 94.0%, VGPR+PR – 3-year PFS 50.0% ($p<0.05$) (Fig. 3). The influence of other factors on OS and PFS was not noted. When comparing the groups of HSCT and WITHOUT HSCT, a significant effect of performing HSCT on the parameters of OS and PFS was noted (Fig. 4).

The reasons for the non-fulfillment of the AUTO are presented in Table 2.

Conclusions. HSCT in patients with MM after reaching at least PR for treatment with daratumumab in the 1st and subsequent lines is an effective option for disease control. The effectiveness of HSCT after daratumumab treatment did not depend on the line of treatment, the fact of daratumumab maintenance therapy, the year of diagnosis, and the depth of response to daratumumab. Auto-HSCT after daratumumab treatment is especially justified when VGPR/PR is achieved. More than 75% of patients who did not undergo HSCT, but achieved at least a goal for daratumumab therapy, are potential candidates for HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, daratumumab, transplantation.

Table 1: Comparative characteristics of patients

Parameter	AutoHSCT (n=41)	WITHOUT HSCT (n=35)	p
Median of Follow-up, months	37	73	н/д
Median age, years	50 (35-70)	60 (47-78)	p < 0.001
Sex, n (%)	Male – 21 (51,2%);	Male – 14 (40,0%);	0.328
	Female – 20 (48,8%)	Female – 21 (60,0%)	
Year of the diagnosis, n (%)	2018-2020 – 10 (24,4%);	2018-2020 – 23 (65,7%);	p < 0.001
	2021-2024 – 31 (75,6%)	2021-2024 – 12 (34,3%)	
Median DARA cycles, n	17 (6-36)	24 (10-69)	p = 0.013
Median response achievment, months	5 (2-22)	6 (2-55)	p = 0.675
Response to DARA, n (%)	Stringent CR+CR – 18 (43,9%)	Stringent CR+CR – 17 (48,6%)	p = 0.685
	VGPR+PR – 23 (56,1%)	VGPR+PR – 18 (51,4%)	
Line with DARA, n (%)	1st line – 17 (41,4%);	1st line – 4 (11,4%);	p < 0.001
	2nd line – 21 (51,2%);	2nd line – 18 (51,4%);	
	3d and subsequent line – 3 (7,4%)	3d and subsequent line – 13 (37,2%)	
DARA as a consolidation after AutoHSCT, n (%)	21 (51,2%)	н/д	н/д

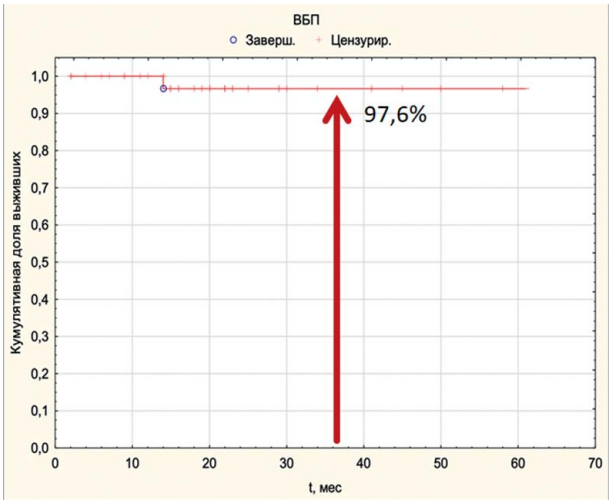


Figure 1

Table 2

Reason autoHSCT was not performed	%	n=35
Age more than 65 years	25,7	9
Concomitant disease	5,7	2
Disease progression	14,3	5
Patient refuse	11,5	4
Poor mobilizer	25,7	9
Waiting list	14,3	5
Other	2,8	1

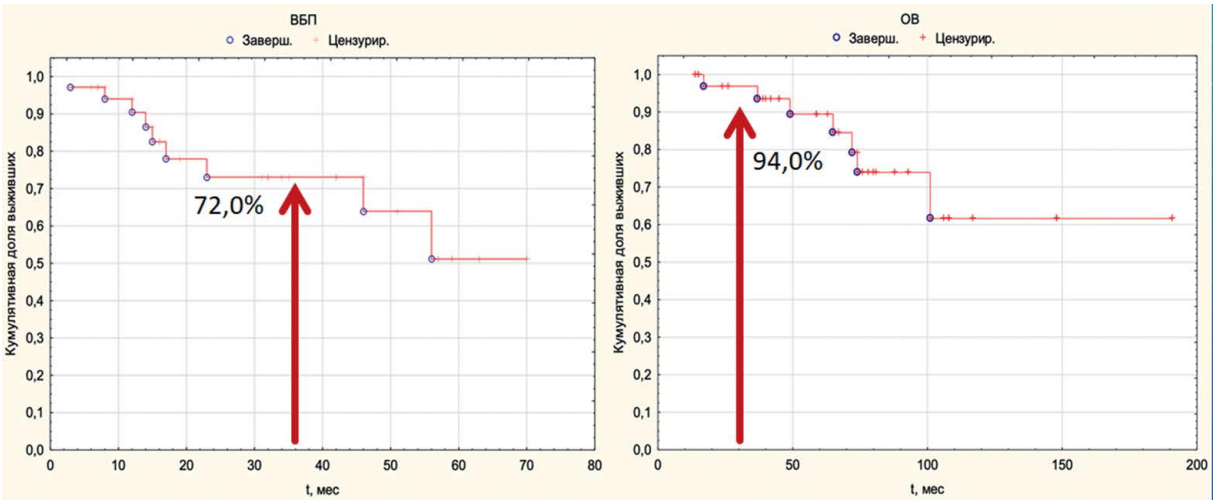


Figure 2

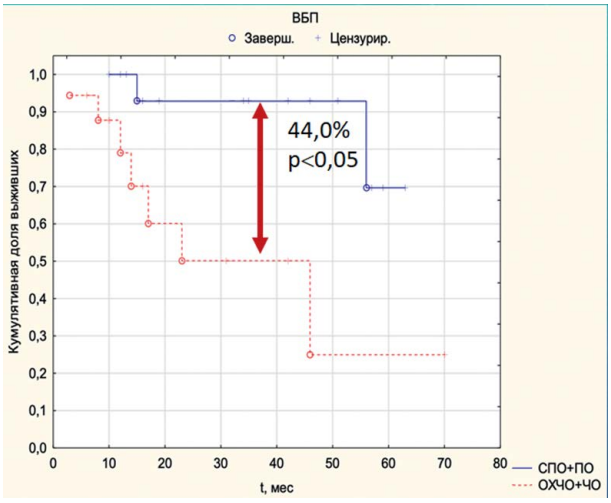


Figure 3

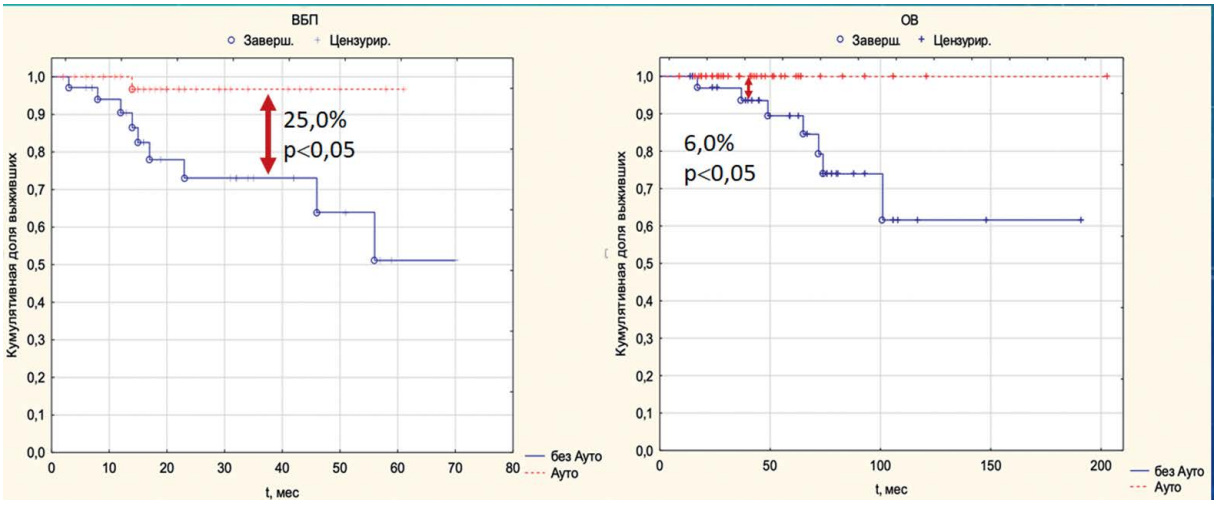


Figure 4

Влияние даратумумаба на эффективность аутологичной ТГСК при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Мочкин Никита Евгеньевич, nickmed@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ауто-ТГСК остается обязательным компонентом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ на протяжении последних 40 лет (Barlogie, 1986). Широкое внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов, в частности даратумумаба, повышает эффективность индукционного этапа лечения (Moreau, 2019), а также позволяет преодолеть первичную химиорефрактерность или достичь второй и последующей ремиссии заболевания (Dimopoulos, 2020). В связи с этим представляется интересным влияние дарутумумаба на эффективность последующей ауто-ТГСК в различных линиях лечения в условиях реальной клинической практики в РФ.

Материалы и методы. В период с 01.01.2018 по 01.09.2025 в клинике гематологии ФГБУ «НМХЦ им.Н.И.Пирогова» Минздрава России 41 пациенту с ММ выполнена Ауто-ТГСК непосредственно после линии лечения, включавшей в себя даратумумаб, при достижении как минимум ЧО (группа ауто-ТГСК). Группу сравнения составили 35 пациентов, которым ауто-ТГСК не была выполнена, несмотря на достижение как минимум ЧО на терапию с включением даратумумаба (группа БЕЗ ауто-ТГСК). Критериями включения были: диагноз симптоматической ММ, лечение даратумумабом в любой линии терапии с достижением как минимум ЧО на линию лечения с даратумумабом, ауто-ТГСК до лечения даратумумабом НЕ выполнялась.

В группе ауто-ТГСК проанализировано влияние следующих факторов на общую (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП):

1) линия, включавшая в себя даратумумаб и Ауто-ТГСК;

2) назначение даратумумаба в консолидации после Ауто-ТГСК;

3) год установления диагноза ММ (2018-2020 vs 2021-2024);

4) эффект на терапию даратумумабом перед Ауто-ТГСК (Строгий ПО+ПО vs ОХЧО+ЧО).

Таблица 1: Сравнительная характеристика пациентов

Характеристика пациентов	АУТО после ДАРА (n=41)	НЕТ АУТО после ДАРА (n=35)	p
Медиана наблюдения, мес	37	73	н/д
Медиана возраст, лет	50 (35-70)	60 (47-78)	p < 0.001
Пол, n (%)	Мужской – 21 (51,2%);	Мужской – 14 (40,0%);	0.328
	женский – 20 (48,8%)	женский – 21 (60,0%)	
Год установления диагноза, n (%)	2018-2020 – 10 (24,4%);	2018-2020 – 23 (65,7%);	p < 0.001
	2021-2024 – 31 (75,6%)	2021-2024 – 12 (34,3%)	
Медина введений даратумумаба, n	17 (6-36)	24 (10-69)	p = 0.013
Медиана достижения ответа на даратумумаб, мес	5 (2-22)	6 (2-55)	p = 0.675
Эффект на терапию даратумумабом, n (%)	Строгий ПО+ПО – 18 (43,9%)	Строгий ПО+ПО – 17 (48,6%)	p = 0.685
	Очень хороший ЧО+ЧО – 23 (56,1%)	Очень хороший ЧО+ЧО – 18 (51,4%)	
Линия с даратумумабом, n (%)	1 линия – 17 (41,4%);	1 линия – 4 (11,4%);	p < 0.001
	2 линия – 21 (51,2%);	2 линия – 18 (51,4%);	
	3 и последующая линия – 3 (7,4%)	3 и последующая линия – 13 (37,2%)	
Консолидация и поддерживающая терапия даратумумабом после АутоТГСК, n (%)	21 (51,2%)	н/д	н/д

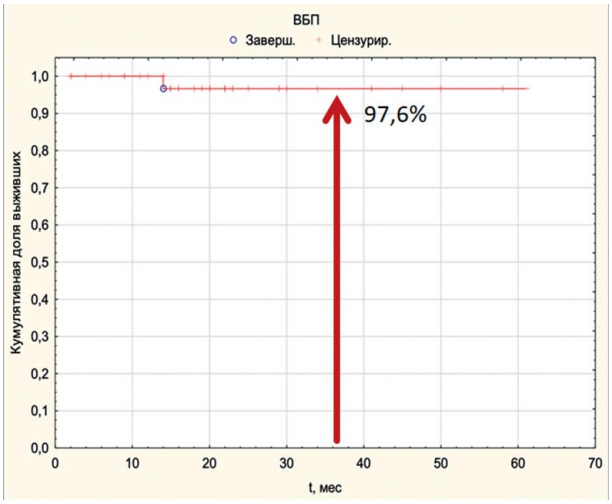


Рисунок 1

Таблица 2

Причина невыполнения аутоТГСК после ДАРА	%	n=35
Возраст старше 65 лет	25,7	9
Сопутствующая патология	5,7	2
Прогрессирование миеломы	14,3	5
Отказ пациента	11,5	4
Неэффективная мобилизация	25,7	9
Лист ожидания	14,3	5
Другое	2,8	1

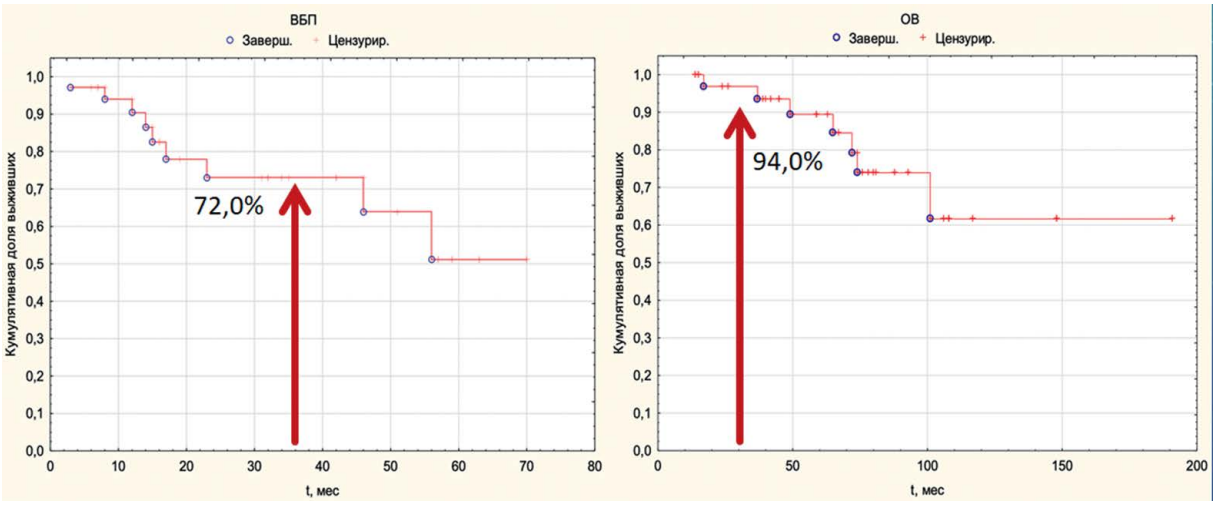


Рисунок 2

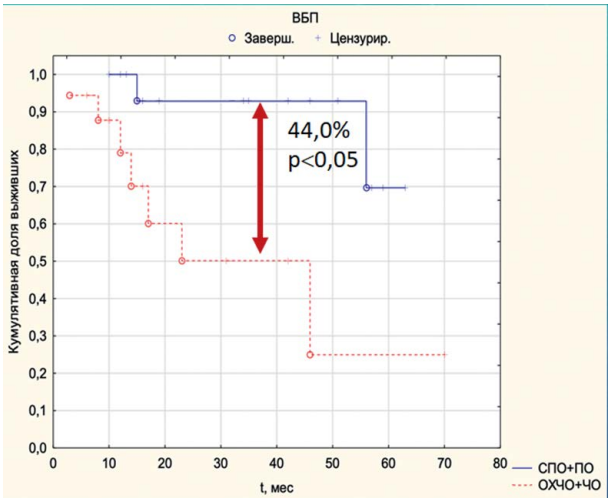


Рисунок 3

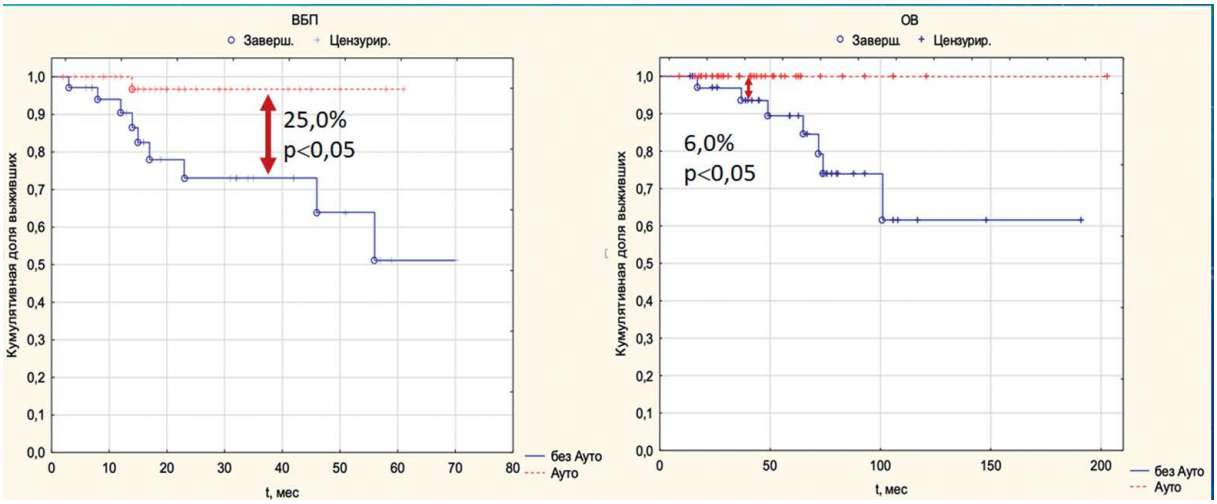


Рисунок 4

В группе БЕЗ ауто-ТГСК проанализировано влияние следующих факторов на ОВ и ВБП:

1) линия, включавшая в себя даратумумаб;

2) год установления диагноза ММ (2018-2020 vs 2021-2024);

3) эффект на терапию даратумумабом перед Ауто-ТГСК (Строгий ПО+ПО vs ОХЧО+ ЧО).

В группе БЕЗ ауто-ТГСК проанализированы причины невыполнения ауто-ТГСК при достижении как минимум ЧО на терапию даратумумабом.

Результаты. Группа ауто-ТГСК: при медиане наблюдения 37 месяцев, 3-летняя ВБП составила 97,6% (1 рецидив), 3-летняя ОВ – 100% (рис. 1). Влияния вышеуказанных факторов (линия, включавшая в себя даратумумаб и Ауто-ТГСК; назначение даратумумаба в консолидации после Ауто-ТГСК; год установления диагноза ММ (2018-2020 vs 2021-2024); эффект на терапию даратумумабом перед Ауто-ТГСК (Строгий ПО+ПО vs ОХЧО+ЧО)) на ОВ и ВБП не отмечено. Группа БЕЗ ауто-ТГСК: при медиане наблюдения 73 месяца, 3-летняя ОВ составила 94,0%, 3-летняя ВБП – 72% (рис. 2). В данной группе отмечено влияние эффекта на терапию даратумумабом перед ауто-ТГСК – Строгий ПО+ПО – 3-летняя ВБП 94,0%, ОХЧО+ЧО – 3-летняя ВБП 50,0% (p<0,05) (рис. 3). Влияния других факторов на ОВ и ВБП не отмечено. При сравнении групп ауто-ТГСК и БЕЗ ауто-ТГСК отмечено достоверное влияние выполнения ауто-ТГСК на параметры ОВ и ВБП (рис. 4).

Причины невыполнения ауто-ТГСК представлены таблице 2.

Выводы. Ауто-ТГСК у пациентов с ММ при достижении как минимум ЧО на лечение даратумумабом в 1-й и последующих линиях – эффективная опция контроля над заболеванием. Эффективность ауто-ТГСК после лечения даратумумабом не зависела от линии лечения, факта поддерживающей терапии даратумумабом, года установления диагноза и глубины ответа на даратумумаб. Ауто-ТГСК после лечения даратумумабом особенно оправдана при достижении ОХЧО/ЧО. Более 75% пациентов, которым ауто-ТГСК не выполнялась, но был достигнут как минимум ЧО на терапию даратумумабом – потенциальные кандидаты для выполнения ауто-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, трансплантация.

J99|

Assessment of the expression of the non-classical HLA-E molecule and NKG2A/NKG2D receptors in the peripheral blood of patients with multiple myeloma before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Ivan P. Skachkov[1], Alina A. Aktanova[2], Vera V. Denisova[3], Ekaterina A. Pashkina[2]

[1] Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; [2] Department of Clinical Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; [3] Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Contact: Ivan P. Skachkov, pavania02@gmail.com

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an important treatment modality for multiple myeloma (MM); however, its clinical efficacy during the post-transplant period largely depends on the pattern of immune reconstitution after high-dose chemotherapy. The non-classical HLA-E molecule is expressed on nucleated cells, including immunocompetent cells, and regulates the activity of NK cells and cytotoxic T lymphocytes through the inhibitory CD94/NKG2A complex. Altered HLA-E expression has been described in malignant neoplasms, including MM. Therefore, the combined assessment of HLA-E, NKG2A, and the activating receptor NKG2D may help characterize phenotypic changes in cytotoxic cell populations after auto-HSCT.

Aim. To evaluate the proportions of HLA-E+ monocytes and T lymphocytes, as well as NKG2A/NKG2D-positive cytotoxic T lymphocytes and NK cells, in the peripheral blood of patients with multiple myeloma before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation, compared with apparently healthy donors.

Materials and methods. Peripheral blood mononuclear cells were studied in 10 patients with MM (61.1 ± 6.64 years; 5 men and 5 women) and 10 donors (52.0 ± 2.30 years; 2 men and 8 women). Patients had Durie–Salmon stage I–II disease, received bortezomib-containing therapy, and were in complete or partial remission. Blood was collected before auto-HSCT (T0), during recovery from leukopenia on days 14-21 (T1), and one year later (T2). Immunophenotyping was performed by flow cytometry using a LongCyte analyzer. Data were analyzed in GraphPad Prism 9.3.1 using the Friedman and Mann-Whitney tests; $p < 0.05$ was considered significant.

Results. Donors had significantly lower proportions of HLA-E+ CD14+ monocytes and HLA-E+ CD3+CD4– cytotoxic T lymphocytes than patients at T0. The proportion of HLA-E+ CD3+CD4+ T lymphocytes was lower in donors than in patients at T0 and T1. NKG2A-positive NK cells were less frequent in donors than in patients at all time points. NKG2A-positive CD3+CD4– cytotoxic T lymphocytes were more frequent in patients at T0, with a trend toward significance ($p = 0.06$). In patients, the proportions of HLA-E+ monocytes, helper T cells, and cytotoxic T lymphocytes decreased significantly at T2 compared with T0. The proportion of NKG2A-positive cytotoxic T lymphocytes also decreased significantly at T2.

Conclusions. Immune reconstitution after auto-HSCT in patients with MM is accompanied by changes in the expression of HLA-E and the examined NKG2 receptors on immunocompetent cells. The decreased proportions of HLA-E+ monocytes and T lymphocytes, together with the reduction in NKG2A-positive cytotoxic T lymphocytes, may reflect attenuation of mechanisms potentially capable of inhibiting the immune response. At the same time, the persistently elevated proportion of NKG2A-positive NK cells compared with donors indicates incomplete normalization of the receptor profile of the innate immune compartment. These findings suggest that the examined molecules may be involved in regulating immune responses in multiple myeloma and reflect post-auto-HSCT remodeling of the immune phenotype.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, auto-HSCT.

Оценка экспрессии неклассических молекул HLA-E и их рецепторов NKG2A/NKG2D в периферической крови 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[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия. Кафедра клинической иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; [3] Клиника иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Контактная информация: Скачков Иван Павлович, pavania02@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является важным методом терапии множественной миеломы (ММ), однако ее клиническая эффективность в посттрансплантационном периоде во многом зависит от характера иммунной реконституции после высокодозной химиотерапии. Неклассическая молекула HLA-E экспрессируется на ядросодержащих, включая иммунокомпетентные, клетках и участвует в регуляции активности NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов через ингибирующий комплекс CD94/NKG2A. Изменение экспрессии HLA-E описано при злокачественных новообразованиях, в том числе и при ММ. Поэтому совместная оценка HLA-E, NKG2A и активирующего рецептора NKG2D позволит охарактеризовать фенотипические изменения цитотоксических популяций после ауто-ТГСК.

Цель: Оценить долю HLA-E+ моноцитов и Т-лимфоцитов, а также NKG2A/NKG2D-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови пациентов с множественной миеломой до и после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с условно-здоровыми донорами.

Материалы и методы. Исследовали мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с ММ отделения гематологии НИИФКИ с блоком трансплантации (61,1±6,64 года; n=10; мужчины/женщины – 5:5) и условно здоровых доноров (52,0±2,30 года; n=10; 2:8). Пациенты имели I-II стадию по Durie-Salmon, получали бортезомиб-содержащую терапию и находились в полной или частичной ремиссии. Забор периферической крови у проводили в следующих точках: Т0 – в день ауто-ТГСК до процедуры, Т1 – при выходе из лейкопении на 14-21-е сутки, Т2 – через год. Фенотипирование проводили методом проточной цитометрии на LongCyte (Challenbio, Китай). Статистический анализ выполняли в GraphPad Prism 9.3.1 с использованием критериев Фридмана и Манна-Уитни; различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты. При сравнении было выявлено, что у доноров доля HLA-E+ CD14+ моноцитов была статистически значимо ниже, чем у пациентов до проведения ауто-ТГСК (Т0). Доля HLA-E+ CD3+CD4+ Т-лимфоцитов у доноров была также статистически значимо ниже, чем у пациентов как до ауто-ТГСК, так и в период выхода из лейкопении (Т1). Кроме того, у доноров отмечалась статистически значимо меньшая доля HLA-E+ CD3+CD4– цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами в точке Т0.

При оценке профиля рецепторов было установлено, что доля NK-клеток, экспрессирующих ингибирующий рецептор NKG2A, у доноров была статистически значимо ниже, чем у пациентов с ММ во всех исследованных временных точках. Тогда как доля CD3+CD4– цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих NKG2A, у пациентов до ауто-ТГСК превышала соответствующий показатель у доноров на уровне статистической тенденции ($p=0,06$).

При анализе динамики показателей у пациентов с ММ доля HLA-E-положительных CD14+ моноцитов, CD3+CD4+ Т-хелперов и CD3+CD4– цитотоксических Т-лимфоцитов статистически значимо снижалась через год после ауто-ТГСК (Т2) по сравнению с исходным уровнем. Через год после ауто-ТГСК также было выявлено статистически значимое снижение доли CD3+CD4– цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих ингибирующий рецептор NKG2A по сравнению с Т0.

Выводы. Таким образом, можно сказать, что иммунная реконституция после ауто-ТГСК у пациентов с ММ сопровождается изменениями в экспрессии молекул HLA-E и ее рецепторов на иммунокомпетентных клетках. Так, можно предположить, что снижение доли HLA-E-положительных моноцитов и Т-лимфоцитов, а также NKG2A-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов может отражать уменьшение потенциально ингибирующих иммунный ответ механизмов. Вместе с тем, сохранение повышенной доли NKG2A-позитивных NK-клеток по сравнению с донорами указывает на неполную нормализацию рецепторного профиля врожденного звена иммунитета. Таким образом, выявленные изменения позволяют предположить участие исследуемых молекул в регуляции иммунного ответа при множественной миеломе и отражают перестройку иммунного фенотипа после ауто-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, ауто-ТГСК.

J100|

Comparison of clinical efficacy of therapy after auto-HSCT depending on MRD status

Albina A. Tokmakova, Galina A. Dudina, Darina Yu. Shibanova

Moscow Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Contact: Albina A. Tokmakova, albinatokmak@mail.ru

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a consolidative step in the treatment of multiple myeloma (MM), ensuring the durability of the antitumor response. However, standard diagnostic methods do not reflect the depth of the post-transplant response. Therefore, the implementation of minimal residual disease (MRD) assessment is necessary for stratification and the choice of post-transplant consolidation therapy. The issue of de-escalation or discontinuation of post-transplant therapy in patients with sustained MRD negativity remains debatable.

Materials and methods. A retrospective-prospective analysis of a single-center cohort of 30 patients with newly diagnosed MM who underwent auto-HSCT in 2025 was conducted (18 males, 12 females; median age 59.5 years). Cytogenetic risk according to mSMART 3.0: standard-risk – in 24 (80%), high-risk – in 6 (20%). Transplantation was performed after first-line therapy in 16 patients (53.3%), after second-line therapy in 14 (46.7%). First-line therapy included bortezomib-containing regimens, while second-line therapy included regimens with anti-CD38 monoclonal antibodies. The depth of response to pre-transplant therapy was assessed according to IMWG criteria: complete remission (CR) – in 7 (23%), very good partial remission (VGPR) – in 23 (77%). MRD status was verified by flow cytometry (sensitivity 10^{-5}) after each line of therapy, on day +100 after auto-HSCT, and after 3 months of maintenance therapy. In patients with MRD-negative status on day +100, lenalidomide was prescribed (Group 1); in those with MRD-positive status, daratumumab was prescribed (Group 2).

Results. After the first line of chemotherapy, MRD negativity was achieved in 7 patients (23%), while positivity persisted in 23 (77%), which determined the need for a second line of therapy and/or transplantation. On day +100, MRD negativity was achieved in 18 out of 26 evaluated patients (69.2%), and positivity remained in 8 (30.8%). After 3 months of maintenance therapy, all patients in Group 1 maintained MRD-negative status (100%). In Group 2, conversion to negativity was achieved in 6 patients (75%), while persistent MRD positivity without disease progression remained in 2 (25%); therefore, daratumumab therapy was continued in all patients of this group.

Conclusions. Further follow-up at the 6- and 12-month time points will clarify the prognostic significance of MRD dynamics and justify therapy de-escalation. Thus, the key factor for a durable response after auto-HSCT is the stable achievement of MRD negativity during personalized maintenance therapy. The inclusion of daratumumab in post-transplant regimens significantly increases the rate of conversion to MRD-negative status, including in initially positive patients. In the case of sustained MRD negativity, the obtained data create prerequisites for therapy de-escalation, up to its complete discontinuation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MM, MRD, auto-HSCT, MT.

Сравнение клинической эффективности терапии после ауто-ТГСК в зависимости от МОБ-статуса

Альбина А. Токмакова, Галина А. Дудина, Дарина Ю. Шибанова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация: Токмакова Альбина Арсеновна, albinatokmak@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – консолидирующий этап лечения множественной миеломы (ММ), обеспечивающий длительность противоопухолевого ответа. Однако стандартные методы диагностики, не отражают глубины посттрансплантационного ответа. Поэтому внедрение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) необходимо для стратификации и выбора посттрансплантационной консолидации. Дискуссионным остается вопрос о деэскалации или отмене ПТ у пациентов с устойчивой МОБ-негативностью.

Материалы и методы. Проведен ретроспективно-проспективный анализ одноцентровой когорты из 30 пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших ауто-ТГСК в 2025 г. (18 мужчин, 12 женщин; медиана возраста 59,5 лет). Цитогенетический риск по mSMART 3.0: стандартный – у 24 (80%), высокий – у 6 (20%). Трансплантация выполнена после 1-й линии терапии у 16 пациентов (53,3%), после 2-й линии – у 14 (46,7%). В первой линии терапии применяли бортезомиб-содержащие схемы, во второй – схемы с анти-CD38 моноклональными антителами. Глубину ответа предтрансплантационного лечения, оценивали по критериям IMWG: полная ремиссия (ПР) – у 7 (23%), очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 23 (77%). МОБ-статус верифицировали проточной цитометрией (чувствительность 10^{-5}) после каждой линии терапии, на Д+100 после ауто-ТГСК и через 3 месяца ПТ. При МОБ негативном статусе на Д+100 назначали леналидомид (1 группа), МОБ-позитивным – даратумумаб (2 группа).

Результаты. После первой линии ПХТ МОБ-негативность достигнута у 7 (23%), позитивность сохранялась у 23 (77%), что определило необходимость второй линии и/или трансплантации. На Д+100 МОБ-негативными стали 18 из 26 обследованных (69,2%), позитивными – 8 (30,8%). Через 3 месяца ПТ в 1 группе все сохраняли МОБ-негативный статус (100%). Во 2 группе конверсия в негативность достигнута у 6 (75%), у 2 (25%) сохранялась персистирующая МОБ-позитивность без прогрессирования заболевания, в связи с чем, терапия даратумумабом продолжена всем пациентам данной группы.

Выводы. Дальнейшее наблюдение в точках 6 и 12 месяцев позволит уточнить прогностическую значимость МОБ-динамики и обосновать деэскалацию терапии, таким образом ключевым фактором длительного ответа после ауто-ТГСК является стабильное достижение МОБ-негативности на фоне персонализированной ПТ. Включение даратумумаба в посттрансплантационные режимы значительно повышает частоту конверсии в МОБ-негативный статус, в том числе у исходно позитивных пациентов. При устойчивой МОБ-негативности полученные данные создают предпосылки для деэскалации терапии, вплоть до полной ее отмены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ММ, МОБ, ауто-ТГСК, ПТ.

J101|

Expression of CD56 and CD200 in Multiple Myeloma According to Light-Chain Secretion Type

Fotima I. Hamidova, Nazokatkhon Sh. Abdullaeva, Zuhra I. Hamidova, Gulchehra Z. Makhamadaliyeva, Naimahon K. Ahrarova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Gulchehra Z. Makhamadaliyeva, Kuzieva79@mail.ru

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) represents a biologically diverse malignancy of plasma cells, distinguished by variable clinical presentation and immunophenotype. Among surface markers of interest, CD56 and CD200 participate in cellular adhesion, immune modulation, and tumor-mediated immune escape, potentially shaping disease behavior. However, how these antigens relate to the type of secreted immunoglobulin light chain (kappa versus lambda) and to major MM-related complications has not been thoroughly explored.

This work sought to assess CD56 and CD200 expression in relation to light-chain secretion pattern and to examine their association with nephropathy, plasmacytoma, and standard laboratory indices in MM patients.

Materials and methods. Patients with a confirmed diagnosis of MM underwent multiparametric flow cytometric immunophenotyping. Based on the secreted monoclonal light chain, patients were stratified into kappa- and lambda-producing groups, and further subdivided according to clinical presentation: uncomplicated MM, MM accompanied by nephropathy, or MM with plasmacytoma. CD56 and CD200 levels were then compared against total serum protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), erythrocyte and platelet counts, and serum creatinine. Statistical testing was applied to identify inter-group differences and correlations with laboratory parameters.

Results. Elevated expression of both CD56 and CD200 occurred more frequently in the kappa-secreting group than in the lambda group, with a high-to-low expression ratio of 8:1 versus 2.3:1, respectively. Bone pain emerged as the most common clinical symptom, and plasmacytomas were identified in roughly a third of the study population. Among patients with plasmacytoma, CD200 positivity reached approximately 70%, while CD56 positivity approached 80%. Patients without complications showed relatively balanced co-expression of both markers, with no significant difference between kappa and lambda secretors. However, kappa-associated plasmacytoma was linked to markedly higher CD200 levels ($p<0.05$). The most pronounced CD200 elevation

was seen in kappa-associated nephropathy, paralleled by increased CD56 expression; a similar though weaker pattern was noted in lambda-associated nephropathy. Correlation analysis revealed moderate associations between CD56/CD200 levels and total protein, ESR, erythrocyte count, platelet count, and creatinine – pointing to a link between immunophenotypic changes, tumor burden, and kidney dysfunction.

These results suggest that CD200 overexpression is chiefly linked to kappa-secreting MM complicated by nephropathy or plasmacytoma, consistent with its proposed role in facilitating immune evasion and disease advancement. Elevated CD200 may dampen antitumor immune responses by lowering IL-2 output and promoting anti-inflammatory cytokine signaling, thereby favoring plasma-cell survival. Meanwhile, sustained CD56 expression could indicate a closer interaction between neoplastic plasma cells and the bone marrow niche, supporting tissue infiltration. Taken together, these findings imply that jointly evaluating CD56 and CD200 could refine biological risk assessment beyond conventional staging approaches.

Conclusions. CD56 and CD200 expression varies according to light-chain secretion type and clinical presentation in MM. Their peak expression accompanies kappa-related nephropathy and plasmacytoma, suggesting prognostic relevance. Combined immunophenotypic analysis of CD56 and CD200 may serve as a valuable tool for gauging disease aggressiveness and guiding individualized patient management.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, CD200, light chain, nephropathy.

Экспрессия CD56 и CD200 при множественной миеломе в зависимости от типа секретируемого патологического белка

Фотима И. Хамидова, Назокатхон Ш. Абдуллаева, Зухра И. Хамидова, Гулчехра З. Махамадалиева, Наимахон К. Ахарова

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

Контактная информация: Махамадалиева Гулчехра Зухридиновна, Kuzieva79@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) представляет собой биологически гетерогенное злокачественное заболевание плазматических клеток, отличающееся разнообразием клинических проявлений и иммунофенотипических характеристик. Среди поверхностных маркеров особый интерес представляют антигены CD56 и CD200, участвующие в клеточной адгезии, иммунной регуляции и механизмах ускользания опухоли от иммунного надзора, что может влиять на течение заболевания. Вместе с тем их взаимосвязь с подтипом секретируемых легких цепей иммуноглобулинов (каппа/лямбда) и основными осложнениями ММ до настоящего времени изучена недостаточно.

Цель исследования. Оценить экспрессию CD56 и CD200 в зависимости от типа секретируемых лёгких цепей иммуноглобулинов и установить их связь с нефропатией, плазмоцитомой и стандартными лабораторными показателями у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. У пациентов с подтвержденным диагнозом ММ проведено мультипараметрическое иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. В зависимости от типа моноклональных лёгких цепей больные были разделены на группы с секрецией каппа- и лямбда-типа, а также дополнительно классифицированы по клиническому течению: неосложненная ММ, ММ с нефропатией и ММ с плазмоцитомой. Экспрессия CD56 и CD200 сопоставлялась с уровнем общего белка сыворотки, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), количеством эритроцитов и тромбоцитов, а также уровнем креатинина сыворотки. Статистический анализ был направлен на выявление различий между группами и корреляционных связей с лабораторными показателями.

Результаты. У пациентов с каппа-секрецией повышенная экспрессия CD56 и CD200 регистрировалась чаще, чем у пациентов с лямбда-секрецией. Соотношение высокой и низкой экспрессии маркеров составило 8:1 в группе каппа против 2,3:1 в группе лямбда. Наиболее частым клиническим проявлением являлась боль в костях, а плазмоцитомы выявлялись примерно у трети пациентов. У больных с плазмоцитомой экспрессия CD200 достигала около 70%, а CD56 – около 80%. При неосложнённом течении ММ отмечалась относительно сбалансированная коэкспрессия обоих маркеров без статистически значимых различий между типами секреции. Напротив, при каппа-ассоциированной плазмоцитоме экспрессия CD200 была значительно выше ($p<0,05$). Наибольший уровень CD200 наблюдался у пациентов с каппа-ассоциированной нефропатией, что сопровождалось также повышением экспрессии CD56; сходные, но менее выраженные изменения выявлены при лямбда-ассоциированной нефропатии. Корреляционный анализ показал умеренные взаимосвязи между экспрессией CD56/CD200 и уровнем общего белка, СОЭ, количеством эритроцитов и тромбоцитов, а также креатинином, что указывает на связь между иммунофенотипическими изменениями, опухолевой массой и почечной дисфункцией.

Полученные данные свидетельствуют, что гиперэкспрессия CD200 преимущественно связана с каппа-секретирующей ММ, осложненной нефропатией и плазмоцитомой, что подтверждает ее роль в механизмах иммунного ускользания и прогрессирования опухоли. Повышенный уровень CD200 может подавлять противоопухолевый иммунный ответ за счет снижения продукции ИЛ-2 и усиления активности противовоспалительных цитокинов, способствуя выживанию плазматических клеток. В то же время устойчивая экспрессия CD56 может отражать более тесное взаимодействие опухолевых плазматических клеток с костномозговым микроокружением, способствуя тканевой инфильтрации. Эти наблюдения позволяют предположить, что комплексная оценка CD56 и CD200 может дополнить традиционные системы стадирования при определении биологического риска.

Выводы. Экспрессия CD56 и CD200 различается в зависимости от подтипа легких цепей иммуноглобулинов и клинических проявлений ММ. Их максимальная экспрессия ассоциирована с каппа-ассоциированной нефропатией и плазмоцитомой, что указывает на потенциальную прогностическую значимость. Комплексная иммунофенотипическая оценка CD56 и CD200 может служить полезным биомаркером для оценки агрессивности заболевания и оптимизации индивидуализированного ведения пациентов с множественной миеломой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, CD200, легкие цепи, нефропатия.

O102|

TCRαβ-depletion *versus* PTCy in unrelated donor HSCT for children and young adults with aplastic anemia

Darya A. Shasheleva, Larisa N. Shelikhova, Dmitry N. Balashov, Maria A. Ilushina, Maria A. Klimentova, Evelina I. Lyudovskikh, Elena Y. Kurnikova, Yakov O. Muzalevsky, Olga V. Goronkova, Dina D. Baydildina, Alexey A. Maschan, Galina A. Novichkova, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Darya A. Shasheleva, shasheleva@mail.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a fully matched unrelated donor (MUD) is an established treatment for patients with severe aplastic anemia (SAA) who do not respond to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine A (CsA). To improve key outcomes, we have used two platforms of GVHD prevention: TCRαβ-depletion (2012-2022) and post-transplant cyclophosphamide (PTCy) (2022-2025). This study presents a retrospective comparative analysis of these approaches.

Materials and methods. The analysis included 61 patients with SAA who received their first allogeneic HSCT from MUD using TCRαβ depletion, n=47 and PTCy, n=14 as the primary method for GVHD prevention from November 2012 to July 2025. The main characteristics of the group are presented in Table 1.

Results. Primary engraftment was achieved in 45 patients in G-αβ and 13 in G-PTCy. The cumulative incidence (CI) of engraftment was 0.96 (95% 0.9–1) in G-αβ and 0.93 (95% 0.8-1) in G-PTCy with the medians for white blood cells (WBC) 14 (7-24) and 21(15-26) days, p= 0.003; for platelets 12 (9-18) days and 18 (11-24) days, respectably, p=0.001.

Secondary graft failure was reported in 8 cases at a median of 72 (18-194) days in G-αβ, CI 0.15(95% 0.08-0.3) and in 1 case in 66 days CI 0.07(95% 0.01-0.54), p=0.4. 3 patients in G-αβ and 1 patient in G-PTCy were successfully retransplanted.

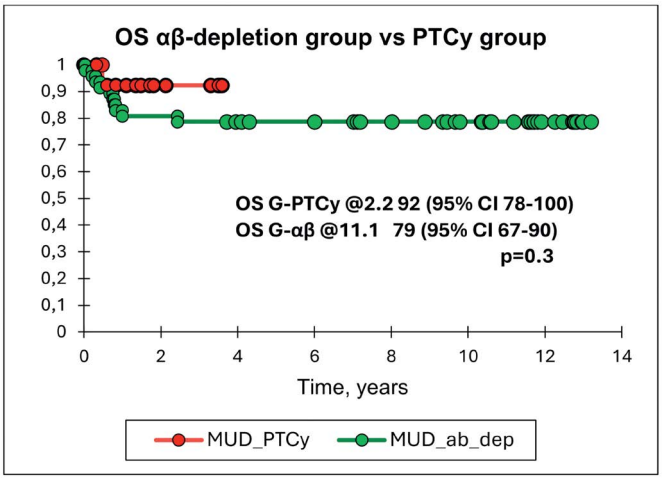
Prolonged stable mixed chimerism in T-cell compartment was detected in recipients G-αβ in contrast to G-PTCy.

Ten patients died in G-αβ and one in G-PTCy. In G-αβ five patients died from transplant-related complications despite preserved donor-derived hematopoiesis, one patient died following graft failure while awaiting a second HSCT, and four patients died from complications after a second HSCT. T The causes of death were CMV disease (n = 2), CMV disease combined with GVHD (n = 2), Gram-negative sepsis (n = 1), thrombotic microangiopathy (n = 1), and complications following a second HSCT (n = 4). In G-PTCy one patient died of failure after a second HSCT, which was performed because of primary graft failure.

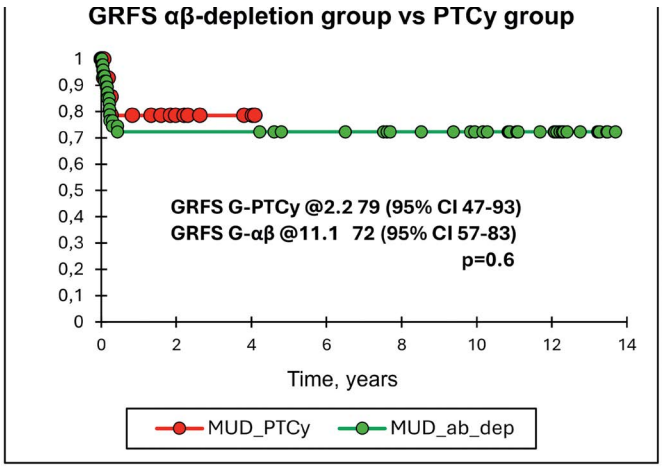
CI of aGVHD grade II-IV was 0.15(95% 0.08-0.3) and 0.29(95% 0.12-0.65) in G-αβ and G-PTCy, respectively, p=0,2. No cases of grade III-IV aGVHD were registered. CI of cGVHD was 0.11(95% 0.05-0.25) and 0.33(95% 0.15-0.74) in G-αβ and G-PTCy, respectively, p=0,06.

Table 1: Main characteristics of the groups

N=61	TCR αβ group, n=47	PtCy group, n=14	p
Date of HSCT	11.2012 – 02.2022	03.2022 – 07.2025	
Age, years, range	12.4(3-22.7)	7.4(3.1-14.2)	0.003
gender	21 females and 26 males	4 females and 10 males	0.3
IST courses before HSCT	1 course – 3 2 courses – 44	1 course – 3 2 courses – 11	0.1
PNH+ vs -	5	0	
Refractory/Relapse	36/11	11/3	0.9
Median time to HSCT	1.2 (0.5-11.8)	1.4 (0.8-3.45)	0.9
CMV serology D+/R+ D+/R- D-/R+ D-/R-	 29 6 10 2	 13 1 – –	
Serotherapy ATG (rabbit) ATG (horse)	 20 27	 14 –	
Condition regimen TAI 4-6Gr cyclophosphamide 100 mg/kg fludarabine 150 mg/kg thiotepa 10 mg/kg rituximab at 200 mg/m^2	 47 47 47 12 35	 14 14 14 – 3	
GVHD prophylaxis	tacrolimus +180 day	CsA +365 days MMF +60 days PTCy +3, +4 days	
Graft source	PSC	BM	
CD34 (*10^6/kg)	7.15 (2.76-13.2)	6.7 (1.7-12.1)	
TCRαβ (*10^3/kg)	23 (1.1-184)	–	
CD3 (*10^6/kg)	19,61 (7,27-66,5)	73.35 (17.6-748.2)	



(A)



(B)

Figure 1: Overall survival (A) and GVHD-free, event-free survival (B) after unrelated-donor HSCT: comparison between the TCRαβ depletion and PTCy groups

Event-free survival (EFS) was 72%(95% 60–85) in the G-TCRαβ and 86%(95% 67–100) in the G-PTCy (p = 0.4). Overall survival (OS) was 79%(95% 67–90) and 92% (95% 78–100), respectively (p = 0.3). GVHD-free, event-free survival (GRFS) was 72%(57-83) in G-αβ and 79%(47-93) in G-PTCy (p=0.6). The median follow-up was 11.1 (4.2-13.7) years in G-αβ and 2.2 (0.8-4.1) in G-PTCy years.

Conclusions. αβ T-cell and PTCy depletion provided comparable engraftment and survival outcomes in unrelated donor HSCT for SAA. The PTCy group showed lower rejection rates but a higher incidence of chronic GVHD. Overall, PTCy appears to be an effective alternative GVHD prophylaxis platform, although further evaluation in larger cohorts with longer follow-up is warranted.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: aplastic anemia, MUD HSCT.

TCRαβ-деплеция и посттрансплантационный циклофосфамид при неродственной ТГСК у детей и молодых взрослых с тяжелой апластической анемией: сравнительный анализ

Дарья А. Шашелева, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов, Мария А. Илюшина, Мария А. Климентова, Эвелина И. Людовских, Елена Е. Курникова, Яков О. Музалевский, Ольга В. Горонкова, Дина Д. Байдильдина, Алексей А. Масчан, Галина А. Новичкова, Михаил А. Масчан

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Шашелева Дарья Алексеевна, shasheleva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого неродственного донора является стандартным методом лечения пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА), не ответивших на иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А. Для оптимизации результатов ТГСК в нашей клинике применялись две платформы профилактики РТПХ: TCRαβ-деплеция в 2012-2022 гг. и посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦф) в 2022-2025 гг. Целью настоящей работы был ретроспективный сравнительный анализ результатов применения этих подходов.

Материалы и методы. В анализ включили 61 пациента с ТАА, которым была выполнена первая аллогенная ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора в период с ноября 2012 по июль 2025. Основным методом профилактики РТПХ у 47 пациентов являлась TCRαβ-деплеция, у 14 пациентов – ПТЦф. Основные характеристики групп представлены в таблице 1 (см. дополнительные материалы).

Результаты. Приживление трансплантата было достигнуто у 45 пациентов в группе TCRαβ-деплеции (Г-TCRαβ-деплеции) и у 13 пациентов в группе ПТЦф (Г-ПТЦф). Кумулятивная вероятность (КВ) приживления составила 0,96 (95% ДИ 0,90-1,00) и 0,93(95% ДИ 0,80-1,00) соответственно. Медиана приживления лейкоцитов была быстрее в Г-TCRαβ-деплеции: 14 (7–24) дней против 21 (15-26) дня в Г-ПТЦф, p=0,003. Медиана приживления тромбоцитов также была быстрее в Г-TCRαβ-деплеции: 12 (9-18) дней против 18 (11-24) дней в Г-ПТЦф, p=0,001.

Отторжение трансплантата было зарегистрировано у 8 пациентов в Г-TCRαβ-деплеции с медианой 72 (18-194) дня. В Г-ПТЦф отторжение было зарегистрировано у 1 пациента на 66 день. КВ отторжения составила 0,15 (95% ДИ 0,08-0,30) в Г-TCRαβ-деплеции и 0,07 (95% ДИ 0,01-0,54) в группе Г-ПТЦф, p=0,4. Повторная ТГСК была успешно выполнена трем пациентам в Г-TCRαβ-деплеции и одному пациенту в Г-ПТЦф.

В Г-TCRαβ-деплеции отмечался длительный стабильный смешанный химеризм в Т-клеточном звене.

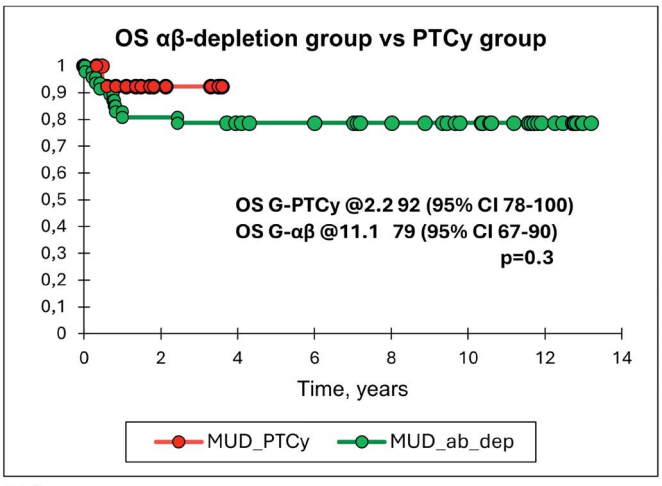
КВ о.РТПХ II-IV составила 0,15(95% ДИ 0,08-0,30) в Г-TCRαβ-деплеции и 0,29 (95% ДИ 0,12-0,65) в группе ПТЦф, p=0,2. Случаев о.РТПХ III-IV зарегистрировано не было. КВ хр.РТПХ составила 0,11 (95% ДИ 0,05-0,25) и 0,33 (95% ДИ 0,15-0,74) соответственно, p=0,06.

В ГTCRαβ-деплеции умерли 10 пациентов, в Г-ПТЦф 1 пациент. В Г-TCRαβ-деплеции пять пациентов умерли от трансплантационных осложнений при сохраненном донорском кроветворении, один пациент – после отторжения в ожидании повторной ТГСК, еще четыре пациента от осложнений после повторной трансплантации. Причинами летальных исходов были ЦМВ-инфекция (n=2), ЦМВ-инфекция в сочетании с РТПХ (n=2), грамотрицательный сепсис (n=1), тромботическая микроангиопатия (n=1), а также осложнения после повторной ТГСК (n=4). В Г-ПТЦф пациент умер после повторной ТГСК, выполненной в связи с первичной недостаточностью трансплантата.

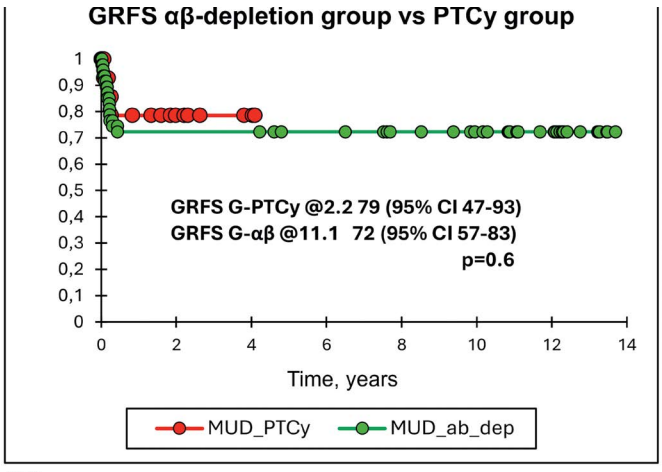
Таблица 1: Характеристики группы

Показатель	Группа TCRαβ, n=47	Группа PTCy, n=14	p
Дата ТГСК	11.2012 – 02.2022	03.2022 – 07.2025	
Возраст, лет, медиана (диапазон)	12,4 (3-22,7)	7,4 (3,1-14,2)	0,003
Пол	21 женщина 26 мужчин	4 женщины 10 мужчин	0,3
Курсы иммуносупрессивной терапии до ТГСК	1 курс – 3 2 курса – 44	1 курс – 3 2 курса – 11	0,1
ПНГ-положительный клон, n	5	0	
Рефрактерность / рецидив	36/11	11/3	0,9
Медиана времени до ТГСК	1,2 (0,5-11,8)	1,4 (0,8-3,45)	0,9
ЦМВ-серология D+/R+ D+/R- D-/R+ D-/R-	 29 6 10 2	 13 1 – –	
Серотерапия АТГ (кроличий) АТГ (лошадиный)	 20 27	 14 –	
Режим кондиционирования TAI 4–6 Гр циклофосфамид 100 мг/кг флударабин 150 мг/кг тиотепа 10 мг/кг ритуксимаб 200 мг/м²	 47 47 47 12 35	 14 14 14 – 3	
Профилактика РТПХ	Такролимус до дня +180	Циклоспорин А до дня +365 ММФ до дня +60 PTCy в дни +3 и +4	
Источник трансплантата	Периферические стволовые клетки (PSC)	Костный мозг (BM)	
CD34 (*10⁶/kg)	7,15 (2,76-13,2)	6,7 (1,7-12,1)	
TCRαβ (*10³/kg)	23 (1,1-184)	–	
CD3 (*10⁶/kg)	19,61 (7,27-66,5)	73,35 (17,6-748,2)	

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; PTCy – посттрансплантационный циклофосфамид; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ЦМВ – цитомегаловирус; D – донор; R – реципиент; АТГ – антитимоцитарный глобулин; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ММФ – микофенолата мофетил; PSC – периферические стволовые клетки; BM – костный мозг. Знак «–» означает отсутствие/неуказанное значение в исходной таблице.



(A)



(B)

Рисунок 1: Общая выживаемость (А) и выживаемость без РТПХ и событий (Б) после ТГСК от неродственного донора: сравнение групп TCRαβ-деплеции и ПТЦф

Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 72% (95% ДИ 60-85) в Г-TCRαβ-деплеции и 86% (95% ДИ 67-100) в Г-ПТЦф, p=0,4. Общая выживаемость (ОВ) составила 79% (95% ДИ 67-90) и 92% (95% ДИ 78-100) соответственно, p=0,3. Рисунок 1(А). Выживаемость без РТПХ и событий составила 72% (95% ДИ 57-83) в Г-TCRαβ-деплеции и 79% (95% ДИ 47-93) в Г-ПТЦф, p=0,6. Рисунок 1(Б). Медиана наблюдения составила 11,1 (4,2-13,7) года для Г-TCRαβ-деплеции и 2,2 (0,8-4,1) года для Г-ПТЦф.

Выводы. TCRαβ-деплеция и ПТЦф обеспечили сопоставимые показатели приживления трансплантата и выживаемости при ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора у детей и молодых взрослых с ТАА. В группе ПТЦф отмечалась меньшая частота отторжений трансплантата, однако частота хр.РТПХ была выше. Полученные данные позволяют рассматривать ПТЦф как эффективную альтернативную платформу профилактики РТПХ, однако необходима дальнейшая оценка в более крупной когорте пациентов и при более длительном сроке наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: апластическая анемия, неродственная ТГСК.

P103|

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Complement Inhibitor Therapy

Saidburhon S. Asilov[1], Sardor B. Mukhammadiev[1], Zilola M. Koch[1], Kamoliddin A. Olimjonov[1], Gulchehra Z. Makhamadaliyeva[1], Abdurahmon A. Qayumov[1], Miralisher S. Islamov[1], Mikhail Yu. Drokov[2]

[1] Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [2] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Saidburhon S. Asilov, asilovsaidburxonbmt@gmail.com

INTRODUCTION

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal hematopoietic stem cell disorder characterized by complement-mediated intravascular hemolysis, a high risk of thrombotic complications, and bone marrow failure. Complement inhibitors are currently considered the standard of care for PNH; however, their limited availability in resource-constrained countries substantially restricts treatment options. Under these circumstances, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only potentially curative therapeutic approach. The aim of this study was to analyze the initial outcomes of allo-HSCT in patients with PNH.

Materials and methods. Between 2025 and 2026, two patients with PNH underwent allo-HSCT. One patient with classical PNH received transplantation from an HLA-matched related donor. The second patient, diagnosed with aplastic anemia/PNH overlap syndrome (AA/PNH), underwent haploidentical HSCT. The interval from diagnosis to transplantation was 156 and 30 months, respectively. Peripheral blood stem cells (PBSCs) were used as the graft source in both cases. The conditioning regimen for the HLA-matched transplantation consisted of FluBu10 (fludarabine 30 mg/m^2/day from day –7 to –2 and busulfan at a total dose of 10 mg/kg administered on days –5 and –3). The haploidentical transplant recipient received FluCyBu8 plus rabbit anti-thymocyte globulin (rATG): fludarabine 30 mg/m^2/day from day –7 to –2, cyclophosphamide 25 mg/kg/day on days –3 and –2, busulfan at a total dose of 8 mg/kg on days –5 and –4, and rATG 5 mg/kg/day on days –8, –7, and –6. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis after haploidentical HSCT consisted of low-dose post-transplant cyclophosphamide (25 mg/kg on days +3 and +4), mycophenolate mofetil (30–45 mg/kg/day starting on day +5), and cyclosporine A (3 mg/kg/day starting on day +5). Following matched related donor transplantation, GVHD prophylaxis included ruxolitinib (15 mg twice daily from day –1), mycophenolate mofetil (30–45 mg/kg/day from day –1), and cyclosporine A (3 mg/kg/day from day –1). To control complement-mediated hemolysis, all patients received eculizumab 600 mg weekly starting on day –9 before transplantation. Each patient received three doses.

Results. At the time of analysis, the median follow-up was 3 months. Both patients were alive with successful donor engraftment and without evidence of acute or chronic GVHD, ongoing hemolysis, or transfusion dependence. The median time to neutrophil engraftment (absolute neutrophil count >0.5×10^9/L) was 10 days, while the median time to platelet engraftment (>20×10^9/L) was 11 days. The cumulative incidence of cytomegalovirus (CMV) and/or Epstein–Barr virus (EBV) reactivation was 100%.

Conclusions. In settings where complement inhibitors are not readily available, allo-HSCT remains the only potentially curative treatment for patients with PNH. Our initial experience demonstrates the feasibility and successful outcomes of both matched related donor and haploidentical HSCT using contemporary conditioning regimens and GVHD prophylaxis strategies. Further clinical experience and longer follow-up are required to evaluate the long-term efficacy and safety of this approach.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией на фоне терапии ингибиторами комплемента

Саидбурхон С. Асилов[1], Сардор Б. Мухаммадиев[1], Зилола М. Коч[1], Камолиддин А. Олимжонов[1], Гулчехра З. Махамадалиева[1], Абдурахмон А. Каюмов[1], Миралишер С. Исламов[1], Михаил Ю. Дроков[2]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Асилов Саидбурхон Саидмуродович, asilovsaidburxonbmt@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое приобретённое клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, высоким риском тромботических осложнений и костномозговой недостаточностью. В настоящее время ингибиторы комплемента являются стандартом терапии ПНГ, однако в странах с ограниченными ресурсами их недоступность существенно ограничивает возможности консервативного лечения. В подобных условиях аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным потенциально излечивающим методом терапии. Целью настоящей работы является анализ первых результатов алло-ТГСК у пациентов с ПНГ.

Материалы и методы. В период с 2025 по 2026 гг. выполнено 2 аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Одному пациенту с классической формой ПНГ трансплантация выполнена от HLA-совместимого родственного донора. Второму пациенту с апластической анемии и ПНГ (АА/ПНГ), проведена гаплоидентичная ТГСК. Время от установления диагноза до трансплантации составило 156 и 30 месяцев соответственно. В качестве источника трансплантата использовали периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Режим кондиционирования у пациента, которому выполнена трансплантация от полностью совместимого донора, включал FluBu10 (флударабин 30 мг/м^2 с –7 по –2 день, бусульфан в суммарной дозе 10 мг/кг в –5 и –3 дни). При гаплоидентичной ТГСК применяли режим FluCyBu8 + кАТГ (флударабин 30 мг/м^2 с –7 по –2 день, циклофосфамид 25 мг/кг в –3 и –2 дни, бусульфан в суммарной дозе 8 мг/кг в –5 и –4 дни, кроличий антитимоцитарный глобулин – 5 мг/кг в –8, –7, –6 дни). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при гаплоидентичной ТГСК включала низкодозный посттрансплантационный циклофосфамид (25 мг/кг в дни +3 и +4), микофенолата мофетил (30–45 мг/кг/сут с +5 дня) и циклоспорин А (3 мг/кг/сут с +5 дня). При трансплантации от полностью совместимого донора профилактика РТПХ включала руксолитиниб (15 мг два раза в сутки с –1 дня), микофенолата мофетил (30–45 мг/кг/сут с –1 дня) и циклоспорин А (3 мг/кг/сут с –1 дня). С целью контроля комплемент-опосредованного гемолиза всем пациентам начиная с –9 дня до вводили экулизумаб в дозе 600 мг 1 раз в неделю. Каждый пациент получил по 3 введения препарата.

Результаты. На момент анализа медиана наблюдения составила 3 месяца, все пациенты живы без проявлений РТПХ, гемолиза, без зависимости от гемотрансфузионной терапии. У всех было достигнуто приживление трансплантата. Медианное время приживление нейтрофилов >0.5×10^9/л составило 10 дней, тромбоцитов >20×10^9/л – 11 дней. Кумулятивная частота реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) и/или вируса Эпштейна-Барр (EBV) составила 100%.

Выводы. В условиях ограниченной доступности ингибиторов комплемента аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается единственным потенциально излечивающим методом терапии пациентов с ПНГ. Первые результаты демонстрируют возможность успешного применения как трансплантации от полностью совместимого, так и от гаплоидентичного донора при использовании современных режимов кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Дальнейшее накопление клинического опыта позволит оценить долгосрочную эффективность и безопасность данного подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

P104|

Differential Diagnosis of Inherited and Acquired Bone Marrow Failure Syndromes in Adults

Yuriy N. Kuznetsov, Irina K. Golubovskaya, Dmitriy S. Bug, Nikolay Yu. Tsvetkov, Olesya U. Klimova, Maria V. Marchenko, Alexandra V. Lapina, Alexandra L. Laberko, Ayrat M. Sadykov, Ildar M. Barhatov, Tatiana L. Gindina, Anna G. Smirnova, Tatiana A. Bykova, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Yuriy N. Kuznetsov, dr.kuznetsovyuriy@gmail.com

INTRODUCTION

Patients with inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) may be encountered in adult clinical practice. No generally accepted differential diagnostic algorithm exists; however, several investigators have identified features that allow the suspicion of an inherited etiology [Gutierrez-Rodrigues F et al., 2022]. The aim of this study is to systematize and analyze the center's experience in diagnosing IBMFS in adult patients.

Materials and methods. This single-center ambispective study included 67 patients. Selection criteria: age >18 years; bone marrow failure (BMF) or acute myeloid leukemia (AML); ≥1 factor suggestive of IBMFS – positive family history, spontaneous blood count recovery, no response to immunosuppressive therapy (IST), IBMFS-specific non-hematological organ involvement and premature graying, myelodysplastic syndrome at <18 years, major congenital malformations, ≥3 stigmata of dysmorphogenesis, concomitant malignancy, and specific infections. The M:F ratio was 41:26. Median age was 39.8 years (range 18-76). BMF types: hematopoietic hypoplasia (n=46), myelodysplasia (n=13), pure red cell aplasia (n=6), AML (n=2). A minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone was detected in 3 patients.

Results. IBMFS was verified in 25 patients (37%): dyskeratosis congenita (n=12), Diamond-Blackfan anemia (n=6), GATA2 deficiency (n=3), Fanconi anemia (n=2), Shwachman-Diamond syndrome (n=1), severe congenital neutropenia (n=1). Whole-exome sequencing (WES) was performed in 11 (44%), targeted panels in 13 (52%). Causative mutations were found in 23 cases; two dyskeratosis congenita patients were diagnosed clinically. The most frequent IBMFS-suggestive factors were stigmata of dysmorphogenesis (n=17), positive family history (n=15), and specific organ involvement (n=14). Median factors per patient: 3 (1-6). Concomitant malignancy was absent in this group. No PNH clone was detected.

In the unconfirmed IBMFS group (n=42, 62%), all factors were represented: positive family history (n=23, 54%), stigmata of dysmorphogenesis (n=19, 45%), specific organ involvement (n=12, 29%). Median factors: 2 (1-5). Genetic testing was performed in 38 patients: WES (n=28, 66%), targeted panels (n=10, 23%). IBMFS gene mutations were detected in 12 (27%) but were not diagnostic: heterozygous mutations with autosomal recessive inheritance (n=6), genotype-phenotype discordance (n=3), somatic variant (n=1), IST response (n=2). Ten aplastic anemia patients responded to IST; one with a minor PNH clone had two mucocutaneous triad features and a heterozygous *RTEL1* mutation. One patient had likely drug-induced aplasia; blood count recovery after drug withdrawal was misinterpreted as spontaneous. Two patients with isolated neutropenia were diagnosed with immune neutropenia; single-lineage myelodysplasia reflected hyperregeneration. Four patients had primary immunodeficiency, three responded to targeted IST. Some patients remain under evaluation; IBMFS cannot yet be ruled out or confirmed.

Conclusions. Despite the introduction of genetic testing into clinical practice, the differential diagnosis of inherited and acquired BMF remains challenging. The presence of IBMFS-associated factors does not exclude acquired variants of the disease.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: bone marrow failure.

Дифференциальная диагностика врожденных и приобретенных синдромов костномозговой недостаточности у взрослых

Юрий Н. Кузнецов, Ирина К. Голубовская, Дмитрий С. Буг, Николай Ю. Цветков, Олеся У. Климова, Мария В. Марченко, Александра В. Лапина, Александра Л. Лаберко, Айрат М. Садыков, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Л. Гиндина, Анна Г. Смирнова, Татьяна А. Быкова, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Кузнецов Юрий Николаевич, dr.kuznetsovyuriy@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с врожденными синдромами костномозговой недостаточности (ВКМН) могут встречаться во взрослой врачебной практике. Общепринятого алгоритма дифференциальной диагностики не существует, однако ряд исследователей выделили особенности, позволяющие заподозрить врожденную этиологию заболевания [Gutierrez-Rodrigues F et al., 2022].

Целью данного исследования является систематизация и анализ опыта центра в диагностике ВКМН у взрослых пациентов.

Материалы и методы. В одноцентровое амбиспективное исследование включено 67 пациентов. Критерии отбора: возраст старше 18 лет; наличие костномозговой недостаточности (КМН) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); наличие одного или более факторов, указывающих на вероятную ВКМН – отягощенный семейный анамнез, спонтанное восстановление показателей крови, отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), специфичные для ВКМН негематологические органные поражения и ранняя седина, миелодиспластический синдром в возрасте <18 лет, большие пороки развития, наличие трех и более стигм дизморфогенеза, сопутствующее онкологическое заболевание, специфичные инфекции. Распределение по полу (М:Ж) составило 41:26. Медиана возраста на момент исследования - 39,8 лет (диапазон 18-76 лет). Варианты КМН распределились следующим образом: гипоплазия кроветворения (n=46), миелодисплазия (n=13), красноклеточная аплазия (n=6); ОМЛ (n=2). Минорный клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) выявлен у 3 пациентов.

Результаты. ВКМН была верифицирована у 25 пациентов (37%): врожденный дискератоз (n=12), анемия Даймонда-Блекфена (n=6), дефицит GATA2 (n=3), анемия Фанкони (n=2), синдром Швахмана-Даймонда (n=1), тяжелая врожденная нейтропения (n=1). Из них полноэкзомное секвенирование (ПЭС) было выполнено у 11 (44%) пациентов, таргетные панели у 13 (52%). В 23 случаях были выявлены причинные мутации, двум пациентам с ВД диагноз установлен на основании клинических критериев. Из факторов, указывающих на ВКМН, наиболее часто встречались стигмы дизморфогенеза (n=17), отягощенный семейный анамнез (n=15) и специфичные органные поражения (n=14). Медиана количества факторов на 1 пациента составила 3 (1-6). В группе отсутствовал фактор «сопутствующее онкологическое заболевание». Клон ПНГ не был выявлен ни у одного из пациентов.

В группе с недоказанной ВКМН (n=42, 62%) были представлены все факторы, в том числе: отягощенный семейный анамнез (n=23, 54%), стигмы дизморфогенеза (n=19, 45%) и специфические органные поражения (n=12, 29%). Медиана количества факторов составила 2 (диапазон 1–5). Генетическое исследование проведено 38 больным: ПЭС (n=28, 66%), таргетные панели (n=10, 23%). Мутации в генах ВКМН выявлены у 12 пациентов (27%), но не были интерпретированы как критерий диагноза: у 6 – гетерозиготные мутации при известном аутосомно-рецессивном типе наследования, у 3 – несоответствие фенотипа заболевания, у 1 – соматический вариант мутации, у 2 – с ответом на ИСТ.

У 10 пациентов с апластической анемией документирован ответ на ИСТ, в одном наблюдении пациент с минорным клоном ПНГ имел два признака «кожно-слизистой» триады и гетерозиготную мутацию в гене *RTEL1*. У одного пациента аплазия кроветворения наиболее вероятно имела медикаментозный генез, а восстановление показателей крови после отмены препарата было ошибочно интерпретировано как «спонтанное». У двух пациентов с изолированной нейтропенией после исключения иных причин окончательный диагноз сформулирован как иммунная нейтропения, однорostковая миелодисплазия в данных случаях объяснялась гиперрегенерацией. Четырем пациентам верифицирован первичный иммунодефицит, из них у троих имелся ответ на таргетную ИСТ. Часть пациентов продолжают обследование, исключить или доказать ВКМН в настоящее время не представляется возможным

Выводы. Несмотря на внедрение в практику генетических исследований остаются трудности дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных КМН. Наличие факторов ВКМН не исключает приобретенные варианты патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ВКМН, апластическая анемия.

P105|

L-leucine therapy in adult patients with refractory Diamond-Blackfan anemia

Darya Yu. Simbireva[1], Anton V. Luchkin[1], Nina V. Tsvetaeva[1], Anastasia V. Abramova[1], Alexey E. Zubarev[1], Elena A. Lukina[1], Natalya S. Smetanina[2], Elena A. Mikhailova[1], Elena N. Parovichnikova[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Darya Yu. Simbireva, nekertichev12345@yandex.ru

INTRODUCTION

Diamond-Blackfan anemia (DBA) is a rare disorder belonging to the group of inherited bone marrow failure syndromes and is characterized by impaired erythropoiesis due to mutations in ribosomal protein genes. L-leucine is an essential amino acid that activates the mTORC1 complex via the sensor protein Sestrin2, thereby enhancing cap-dependent mRNA translation and stimulating erythropoiesis. L-leucine is regarded as one of the therapeutic options in patients with DBA refractory to glucocorticoids (GC) [Ovsyannikova G.S., 2019; Vlachos et al., 2020].

Materials and methods. Five patients with DBA aged 26 to 54 years (1 male / 4 female) were included in the analysis. In all cases the disease manifested during the first year of life. All patients had previously received prednisolone at various doses (0.2-2 mg/kg/day) and all were red blood cell transfusion-dependent. The first two patients had a long-standing history of GC-refractory anemia, whereas in the other three, disease relapse was documented at 20, 35, and 50 years of age, respectively.

Three patients received L-leucine monotherapy at 700 mg/m^2 three times daily. In the absence of a response within 3 months, the L-leucine dose was escalated to 1000 mg/m^2. In Patient 4 (DBA relapse at 50 years) and Patient 5 (relapse during pregnancy at 35 years), L-leucine was combined with GC therapy (prednisolone 0.5 mg/kg/day). Treatment duration exceeded 1 year in 4 patients and was 8 months in Patient 4.

Results. A response to L-leucine therapy was achieved in 2 of 5 patients. In Patient 1, L-leucine at 1000 mg/m^2 three times daily resulted in a sustained increase in hemoglobin concentration from 54 to 108 g/L with transfusion independence maintained for 5 months. Thereafter, an episode of intestinal bleeding from vascular malformations of the ileum and ascending colon occurred, with a hemoglobin decrease to 49 g/L, requiring hemostatic therapy, transfusion support (4 units of red blood cells), and argon plasma coagulation. After the bleeding was controlled, a sustained rise in hemoglobin to 110 g/L was again observed on continued L-leucine therapy and was maintained over the following 12 months.

In Patient 4, with late DBA relapse, a complete response was achieved on combination therapy with L-leucine and prednisolone 0.5 mg/kg/day by month 3 of treatment (hemoglobin concentration 111 g/L). In Patient 5, the addition of L-leucine to long-term prednisolone (0.25 mg/kg/day) reduced the frequency of red blood cell transfusions to 2–3 per year (compared with monthly previously).

In Patients 2 and 3, no response was observed after more than 1 year of L-leucine added to ongoing DBA therapy.

Conclusions. Refractory forms of DBA remain a serious clinical problem in adult patients owing to accumulated complications and the limited efficacy of repeated GC courses. The addition of L-leucine enabled a hematologic response with achievement of transfusion independence in 2 of 5 patients with relapsed/refractory DBA.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: L-leucine therapy, Diamond-Blackfan anemia.

Опыт терапии L-лейцином у взрослых пациентов с рефрактерным течением анемии Даймонда-Блэкфена

Дарья Ю. Симбирёва[1], Антон В. Лучкин[1], Нина В. Цветаева[1], Анастасия В. Абрамова[1], Алексей Е. Зубарев[1], Елена А. Лукина[1], Наталия С. Сметанина[2], Елена А. Михайлова[1], Елена Н. Паровичникова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Симбирёва Дарья Юрьевна, nekertichev12345@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Анемия Даймонда-Блэкфена (АДБ) – редкое заболевание из группы конституциональных синдромов костномозговой недостаточности, характеризующееся угнетением эритроидного кроветворения вследствие мутаций в генах рибосомных белков. L-лейцин – незаменимая аминокислота, активирующая комплекс mTORC1 через белок-сенсор Sestrin2, что приводит к усилению cap-зависимой трансляции мРНК и стимуляции эритропоэза. Применение L-лейцина рассматривается как один из терапевтических подходов у пациентов с АДБ при неэффективности глюкокортикостероидов (ГКС) [Овсянникова Г.С., 2019, Vlachos et al., 2020].

Материалы и методы. Нами наблюдались 5 пациентов с АДБ в возрасте от 26 до 54 лет (м1/ж4). У всех заболевание манифестировало в течение первого года жизни. Все пациенты получали предшествующую терапию преднизолоном в различных дозировках (0,2-2 мг\кг\сут) и все были зависимы от трансфузий донорских эритроцитов. Первые две пациентки имели длительный анамнез рефрактерной к ГКС анемии, а у троих других был констатирован рецидив заболевания в 20, 35 и 50 лет соответственно.

Трем пациентам проводилась монотерапия L-лейцином в дозе 700 мг\м² 3 раза\сутки. В случае неэффективности в течение 3 месяцев доза L-лейцина была увеличена до 1000 мг\м². У П.4 (рецидив АДБ в 50 лет) и П.5 (рецидив на фоне беременности в 35 лет) L-лейцин сочетали с терапией ГКС (в дозировке 0,5 мг\кг\сут). У 4-х пациентов длительность терапии превышала 1 год, у П.4 – 8 мес.

Результаты. У 2 из 5 пациентов был получен эффект на терапии L-лейцином. У П. 1 на фоне терапии L-лейцином в дозе 1000 мг/м² 3 раза в сутки отмечено стойкое восстановление концентрации гемоглобина с 54 до 108 г/л без трансфузий эритроцитов в течение 5 месяцев. Спустя 5 месяцев зафиксирован эпизод кишечного кровотечения из сосудистых мальформаций подвздошной и восходящей ободочной кишок, сопровождающийся снижением гемоглобина до 49 г/л, что потребовало проведение гемостатической терапии, гемотрансфузионной поддержки (4 ЕД эритроцитной взвеси), аргоноплазменной коагуляции. После купирования кровотечения вновь отмечен стойкий прирост гемоглобина до 110 г/л на фоне продолжения терапии L-лейцином, который сохранялся в течение последующих 12 мес.

У П. 4, с поздним рецидивом АДБ, был получен полный ответ на комбинированной терапии L-лейцином и преднизолоном 0,5 мг\кг\сут на 3-й месяц терапии (концентрация гемоглобина 111 г\л). У П.5 при добавлении терапии L-лейцином к длительному приему преднизолона (0,25 мг\кг\сут) достигнуто снижение частоты трансфузий донорских эритроцитов до 2-3 в год (ранее ежемесячно).

У П. 2-3 не было ответа на добавление L-лейцина к терапии АДБ в течение более 1 года приема.

Выводы. Рефрактерные формы АДБ являются серьезной проблемой у пациентов во взрослом возрасте ввиду накопленных осложнений и низкой эффективности повторных курсов ГКС. Добавление L-лейцина позволило достичь гематологический ответ с достижением трансфузионной независимости у 2 из 5 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей АДБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: анемия Даймонда-Блэкфена, L-лейцин.

P106|

Hidden Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Kazakhstan: Results of a Decade-Long Flow Cytometric Screening Program and Gaps in Access to Therapy

Aigerim A. Umargaliyeva, Vadim M. Kemaikin, Ruzal F. Vildanova, Azat B. Karabekov

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Aigerim A. Umargaliyeva, dr.zh90@mail.ru

INTRODUCTION

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal hematopoietic disorder associated with complement-mediated intravascular hemolysis, transfusion dependence, thrombosis, and bone marrow failure. Centralized flow cytometric screening provides an opportunity to assess PNH detection rates and to evaluate the patient pathway from laboratory confirmation to registration and access to disease-modifying therapy.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of 1,271 peripheral blood flow cytometry tests performed in 918 patients at the UMC Republican Diagnostic Center between 2015 and June 2025. PNH clone size in granulocytes, monocytes, and erythrocytes, demographic characteristics, and overall survival (OS) were evaluated. Laboratory findings were compared with the number of patients registered in the national PNH registry as of August 2025 and with the planned procurement volume of a C5 complement inhibitor for 2025. Treatment capacity was estimated based on a maintenance regimen of 900 mg every 2 weeks using 300-mg vials, excluding the induction phase.

Results. The mean age of the screened patients was 35 years (range, 1.5 months–87 years), and 54% were female. A granulocyte PNH clone >30% was identified in 174 tests from 124 patients. Among patients with a clone >20%, the median age was 34 years and the median granulocyte clone size was 93% (range, 20-99%). Overall survival (OS) was 96.8% at 1 year and 83.9% at 5 years.

As of August 2025, 58 patients with PNH (ICD-10 code D59.5) were included in the national registry. In 2025, a total of 1,936 vials of a C5 complement inhibitor (300 mg) were requested for 14 regions of Kazakhstan. This volume corresponds to one full year of maintenance therapy for 24 patients, excluding the induction phase, and represents approximately 41% of the patients registered at the time of analysis.

Conclusions. Centralized flow-cytometric screening identified a substantial cohort of patients with large PNH clones and demonstrated two consecutive system gaps: laboratory-to-registry and registry-to-treatment. Integration of laboratory data with a national registry, a standardized patient pathway, and needs-based procurement may shorten the interval from diagnostic confirmation to complement-inhibitor therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: PNH, cytometry, clone, complement.

Скрытое бремя пароксизмальной ночной гемоглобинурии в Казахстане: результаты десятилетнего проточно-цитометрического скрининга и разрыв в доступе к терапии

Айгерим А. Умаргалиева, Вадим М. Кемайкин, Рузаль Ф. Вильданова, Азат Б. Карабеков

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Умаргалиева Айгерим Айбековна, dr.zh90@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое приобретенное клональное заболевание системы кроветворения, ассоциированное с комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, трансфузионной зависимостью, тромбозами и костномозговой недостаточностью. Централизованный скрининг методом проточной цитометрии позволяет оценить выявляемость ПНГ и сопоставить лабораторную верификацию диагноза с последующим регистрационным учетом и доступностью патогенетической терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 1271 исследования периферической крови, выполненного у 918 пациентов в UMC «Республиканский диагностический центр» в период с 2015 года по июнь 2025 года. Оценивали наличие и размер ПНГ-клона на гранулоцитах, моноцитах и эритроцитах, демографические характеристики пациентов и общую выживаемость (ОВ). Полученные данные сопоставлены с числом пациентов, состоявших в регистре диспансерного наблюдения с диагнозом ПНГ по состоянию на август 2025 года, а также с объемом закупки ингибитора С5-компонента комплемента на 2025 год. Расчёт обеспеченности терапией выполнен исходя из поддерживающего режима 900 мг каждые 14 дней при содержании 300 мг препарата во флаконе без учета индукционного периода терапии.

Результаты. Средний возраст обследованных пациентов составил 35 лет (от 1,5 месяца до 87 лет), доля женщин – 54%. Гранулоцитарный ПНГ-клон >30% выявлен в 174 исследованиях у 124 пациентов. Среди пациентов с клоном >20% медиана возраста составила 34 года, медиана размера гранулоцитарного клона – 93% (20-99%). Общая выживаемость через 1 год составила 96,8%, через 5 лет – 83,9%.

По состоянию на август 2025 года в регистре диспансерного наблюдения с диагнозом ПНГ (D59.5) состояли 58 пациентов. В 2025 году для 14 регионов Республики Казахстан было заявлено 1936 флаконов ингибитора С5-компонента комплемента по 300 мг. Данный объем соответствует проведению полного года поддерживающей терапии для 24 пациентов без учета индукционного периода и составляет около 41% от числа пациентов, зарегистрированных на момент анализа.

Выводы. Централизованный ИФТ-скрининг выявил значимый пул пациентов с крупным ПНГ-клоном и продемонстрировал два последовательных системных разрыва: «лаборатория-регистр» и «регистр-терапия». Интеграция лабораторных данных с национальным регистром, стандартизированный маршрут пациента и планирование лекарственного обеспечения на основе верифицированной клинической потребности могут сократить время от подтверждения диагноза до начала антикомплементной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ПНГ, цитометрия, клон, комплемент.

J107|

Secondary malignant neoplasm after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Fanconi anemia: a clinical case

Tatyana I. Potemkina, Irina O. Kostareva, Daria S. Smirnova, Veronika S. Ermakova, Irina Yu. Trushkova, Yuri V. Lozovan, Nara G. Stepanyan, Ramil R. Fathullin, Maria D. Malova, Natalya A. Burlaka, Teymur Z. Aliyev, Karina A. Sergeenko, Elena B. Machneva, Tatyana V. Gorbunova, Tatyana L. Ushakova, Vladimir G. Polyakov, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Tatyana I. Potemkina, dr.potemkina@mail.ru

INTRODUCTION

Fanconi anaemia (FA) represents a rare hereditary disorder defined by progressive pancytopenia, a spectrum of congenital malformations, and a markedly elevated predisposition to malignant transformation, most notably squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck region. This oncogenic susceptibility is substantially amplified in the setting of prior allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Therapeutic management of this patient population poses considerable challenges, as it is compounded by the heightened toxicity associated with both chemotherapeutic agents and ionising radiation, along with an elevated risk of severe graft-versus-host disease (GVHD). Consequently, these circumstances necessitate a highly individualised therapeutic strategy.

Materials and methods. A 16-year-old patient with stage III cutaneous squamous cell carcinoma of the face and Fanconi anaemia, presenting 8 years after allogeneic HSCT. The post-transplantation course was complicated by graft-versus-host disease (GVHD) involving the skin, eyes, and lungs. In 2023, the patient developed multiple lesions on the skin of the eyelids, forehead, cheek, and nasolabial region. Histological examination confirmed keratinising cutaneous squamous cell carcinoma, stage III (T3N0M0). Given the extent of the disease and the infeasibility of radical surgical resection as a first-line approach, a decision was made to proceed with radiation therapy (RT) delivered to the primary tumour site at a total dose of 66 Gy, combined with pembrolizumab immunotherapy (2 mg/kg)

Results. At 1.5 months following the completion of RT, a follow-up MRI demonstrated a 95% reduction in the primary tumour. The treatment course was complicated by post-radiation keratoconjunctivitis, necessitating ongoing ophthalmological surveillance.

Conclusions. The present clinical case demonstrates the feasibility and efficacy of combined-modality treatment incorporating immunotherapy (pembrolizumab) in a patient with Fanconi anaemia following allogeneic HSCT. Despite the substantial risk of life-threatening complications, a marked antitumour response was achieved, with a 95% reduction in tumour burden and an acceptable tolerability profile.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Fanconi anemia, secondary neoplasms.

Вторичное злокачественное новообразование после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с анемией Фанкони: клинический случай

Татьяна И. Потемкина, Ирина О. Костарева, Дарья С. Смирнова, Вероника С. Ермакова, Ирина Ю. Трушкова, Юрий В. Лозован, Нара Г. Степанян, Рамиль Р. Фатхуллин, Мария Д. Малова, Наталья А. Бурлака, Теймур З. Алиев, Карина А. Сергеенко, Елена Б. Мачнева, Татьяна В. Горбунова, Татьяна Л. Ушакова, Владимир Г. Поляков, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Потемкина Татьяна Ивановна, dr.potemkina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Анемия Фанкони (АФ) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся панцитопенией, врожденными аномалиями и высокой предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, особенно к плоскоклеточному раку (ПКР) головы и шеи, что усугубляется предшествующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Лечение таких пациентов сопряжено с повышенной токсичностью химио- и лучевой терапии, а также с риском тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), что требует индивидуального подхода.

Материалы и методы. Пациент 16 лет с плоскоклеточным раком кожи лица III стадии и анемией Фанкони через 8 лет после алло-ТГСК. Посттрансплантационный период осложнился РТПХ кожи, глаз и легких. В 2023 г. у пациента появились множественные образования на коже век, лба, щеки и носогубной области. Гистологически верифицирован ороговевающий плоскоклеточный рак кожи, стадия III (T3N0M0). Учитывая распространенность процесса и невозможность радикального хирургического лечения на первом этапе, принято решение о проведении лучевой терапии (ЛТ) на область первичного поражения в суммарной дозе 66 Грей в комбинации иммунотерапией пембролизумабом (2 мг/кг).

Результаты. Через 1,5 месяца от окончания ЛТ контрольное МРТ показало сокращение первичного образования на 95%. На фоне лечения отмечается постлучевой кератоконъюнктивит, что требует динамического наблюдения офтальмолога.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует возможность и эффективность комбинированного лечения с использования иммунотерапии (пембролизумаб) у пациента с анемией Фанкони после алло-ТГСК. Несмотря на высокий риск жизнеугрожающих осложнений, у пациента достигнут значительный противоопухолевый эффект (сокращение опухоли на 95%) при удовлетворительной переносимости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: анемия Фанкони, вторичные новообразования.

J108|

Bernard-Soulier syndrome in early childhood: integrated clinical, hematological, and molecular diagnostic approach

Feruza A. Rizaeva[1], Nargiza N. Babakhanova[1], Dilfuza S. Matkarimova[2], Sapura Z. Ibragimova[1], Nazokat B. Aripova[1], Indira O. Erimbetova[1], Nigora S. Rustamova[1]

[1] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Feruza A. Rizaeva, feruza7575@mail.ru

INTRODUCTION

Bernard-Soulier syndrome (BSS) is a rare inherited macrothrombocytopenia caused by defects in the GPIb-IX-V complex, leading to impaired platelet adhesion to von Willebrand factor and disruption of primary hemostasis. Despite advances in diagnostics, BSS remains underrecognized due to its clinical similarity to other inherited platelet disorders and immune thrombocytopenia. Recent studies highlight the key role of genetic testing in differentiating these conditions and establishing genotype-phenotype correlations. Molecular analysis enables identification of pathogenic variants in GP1BA, GP1BB, and GP9 genes and supports optimization of clinical management. Combined use of clinical evaluation, platelet function testing, and next-generation sequencing significantly improves diagnostic accuracy in rare bleeding disorders. Morphological assessment of platelets and mean platelet volume (MPV) are also considered important screening markers of macrothrombocytopenia. Thus, detailed clinical observations with comprehensive laboratory and genetic characterization remain valuable for improving diagnostic algorithms.

Materials and methods. A clinical case of patient F., born in 2021, who was treated in the pediatric hematology department (Tashkent, Uzbekistan) from April 2023 to August 2024, was analyzed. Diagnostic evaluation included clinical assessment and medical history, complete blood count with platelet morphology, coagulation tests, platelet aggregation studies, biochemical and serological tests (ELISA), and molecular genetic analysis using whole exome sequencing (NGS).

Results. The hemorrhagic syndrome manifested at 6 months of age with hematomas appearing after the child began crawling, consistent with early presentation of inherited hemostatic disorders. Consanguinity and a family history of platelet disorders

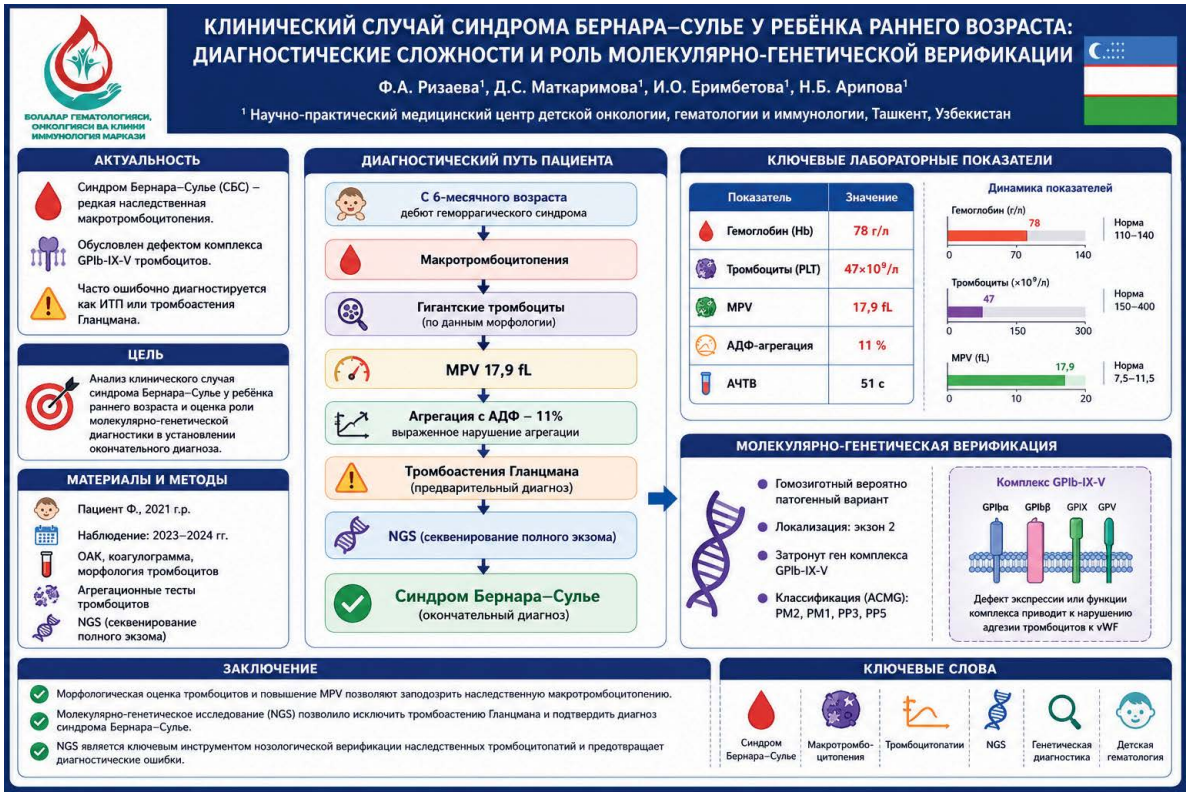


Figure 1: **Diagnostic algorithm for Bernard-Soulier syndrome in early childhood**

suggested an autosomal recessive pattern. Initially, in 2023, the patient was diagnosed with Glanzmann thrombasthenia, reflecting the well-known challenges of differential diagnosis and the need for genetic verification in atypical cases. At presentation, laboratory findings included hypochromic anemia (Hb 78 g/L), moderate thrombocytopenia (platelets 47×10^9/L), increased MPV (17.9 fL), anisocytosis with giant platelets, and impaired aggregation (ADP 11%) with prolonged APTT (51 s) and low fibrinogen (1.9 g/L), indicating platelet dysfunction. After therapy, hemoglobin normalized and platelet count temporarily increased to 169×10^9/L, reflecting the effect of transfusion support without correction of the underlying defect. Follow-up in 2024 showed persistent thrombocytopenia ($\approx122\times10^9$/L) with stable hematologic parameters. Whole exome sequencing (August 2024) identified a homozygous likely pathogenic variant in exon 2 of the GPIb-IX-V complex gene, confirming Bernard–Soulier syndrome (type B). Genetic verification allowed revision of the initial diagnosis.

Conclusions. Comprehensive analysis of clinical, laboratory, and molecular data enabled accurate diagnosis of BSS and demonstrated the critical role of genetic testing in rare platelet disorders. Early hemorrhagic manifestations with positive family history require exclusion of inherited macrothrombocytopenia. Platelet morphology and MPV remain important diagnostic markers. Genetic testing is essential for definitive diagnosis and supports an integrated approach in modern hematology.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: platelets, Bernard-Soulier syndrome.

Синдром Бернара-Сулье в раннем детском возрасте: комплексный клинико-гематологический и молекулярно-генетический подход к диагностике

Феруза А. Ризаева[1], Наргиза Н. Бабаханова[1], Дилфуза С. Маткаримова[2], Сапура З. Ибрагимова[1], Назокат Б. Арипова[1], Индира О. Еримбетова[1], Нигора С. Рустамова[1]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан; [2] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактная информация: Ризаева Феруза Абдулхамитовна, feruza7575@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Бернара-Сулье (СБС) представляет собой редкую наследственную макротромбоцитопатию, обусловленную дефектами комплекса GPIb-IX-V, что приводит к нарушению адгезии тромбоцитов к фактору фон Виллебранда и расстройству первичного гемостаза. Несмотря на современные достижения диагностики, СБС часто остается недиагностированным вследствие клинического сходства с другими наследственными тромбоцитарными нарушениями и иммунной тромбоцитопенией. Современные исследования подчеркивают ключевую роль молекулярно-генетического тестирования в дифференциальной диагностике данных состояний и установлении генотип-фенотипических взаимосвязей. Молекулярный анализ позволяет выявлять патогенные варианты в генах GP1BA, GP1BB и GP9 и способствует оптимизации клинического ведения пациентов. Комплексное применение клинической оценки, исследования функции тромбоцитов и секвенирования нового поколения значительно повышает точность диагностики редких геморрагических заболеваний. Морфологическая оценка тромбоцитов и показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) также являются важными скрининговыми маркерами макротромбоцитопении. Подробные клинические наблюдения с комплексной лабораторной и генетической характеристикой сохраняют высокую значимость для совершенствования диагностических алгоритмов.

Материалы и методы. Проведен анализ клинического случая пациента Ф., 2021 года рождения, находившегося на лечении в отделении детской гематологии (г. Ташкент, Республика Узбекистан) в период с апреля 2023 года по август 2024 года. Диагностическое обследование включало клиническую оценку и сбор анамнеза, общий анализ крови с оценкой морфологии тромбоцитов, коагулологические тесты, исследование агрегации тромбоцитов, биохимические и серологические исследования (ИФА), а также молекулярно-генетический анализ методом полноэкзомного секвенирования (NGS).

Результаты. Геморрагический синдром проявился в возрасте 6 месяцев в виде гематом после начала ползания, что соответствовало раннему дебюту наследственного нарушения гемостаза. Наличие родственного брака и семейного анамнеза тромбоцитарных нарушений указывало на аутосомно-рецессивный тип наследования. Первоначально в 2023 году пациенту был установлен диагноз тромбастении Гланцмана, что отражает известные сложности дифференциальной диагностики и необходимость генетической верификации в атипичных случаях. При первичном обследовании выявлены гипохромная анемия (Hb 78 г/л), умеренная тромбоцитопения (47×10^9/л), повышенный MPV (17,9 фл), анизоцитоз с наличием гигантских тромбоцитов, нарушение агрегации (АДФ 11%), удлинение АЧТВ (51 с) и снижение уровня фибриногена (1,9 г/л), что свидетельствовало о дисфункции тромбоцитов. После проведенной терапии уровень гемоглобина нормализовался, а количество тромбоцитов временно увеличилось до 169×10^9/л, что отражало эффект

трансфузионной поддержки без коррекции основного дефекта. При наблюдении в 2024 году сохранялась тромбоцитопения (около 122×10^9/л) при стабильных гематологических показателях. Полноэкзомное секвенирование, выполненное в августе 2024 года, выявило гомозиготный вероятно патогенный вариант в гене комплекса GPIb-IX-V, что подтвердило синдром Бернара-Сулье (тип B) и позволило пересмотреть первоначальный диагноз.

Выводы. Комплексный анализ клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных позволил установить точный диагноз СБС и продемонстрировал критическую роль генетического тестирования при редких тромбоцитарных нарушениях. Ранние геморрагические проявления в сочетании с положительным семейным анамнезом требуют исключения наследственных макротромбоцитопений. Морфология тромбоцитов и показатель MPV остаются важными диагностическими маркерами. Генетическое тестирование является необходимым для окончательной диагностики и поддерживает интегрированный подход в современной гематологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тромбоциты, синдром Бернара-Сулье.

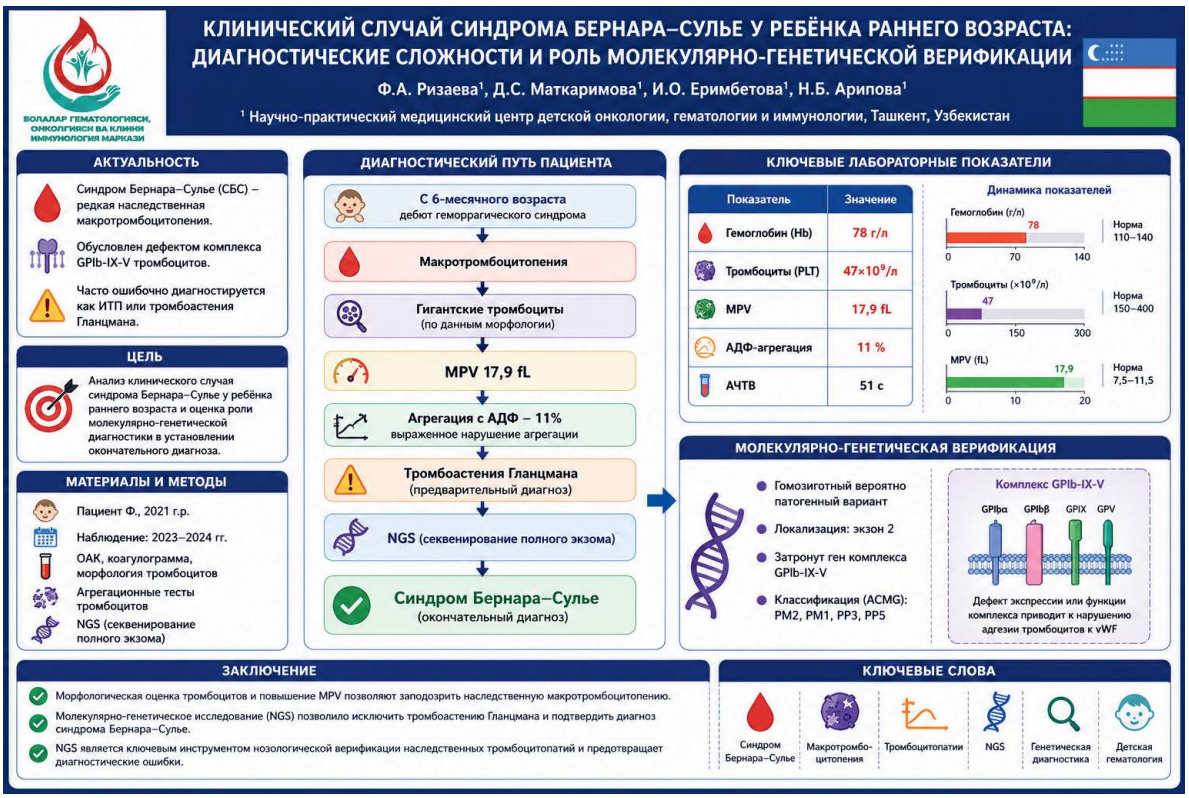


Рисунок 1: Алгоритм диагностики синдрома Бернара-Сулье в раннем детском возрасте

O109|

Allogeneic HCT with GVHD prophylaxis based on bendamustine, cyclophosphamide, and abatacept in patients with high-risk myeloid neoplasms

Dmitrii K. Zhogolev, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Yulia Yu. Vlasova, Anna G. Smirnova, Daria A. Chernyshova, Nikita P. Volkov, Elena V. Morozova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dmitrii K. Zhogolev, dr.zhogolev@gmail.com

INTRODUCTION

Patients with refractory myeloid neoplasms and high-risk acute myeloid leukemia (AML) remain a group with a dismal prognosis. Previously, the research group of the R.M. Gorbacheva Research Institute developed a graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis regimen based on posttransplantation bendamustine and cyclophosphamide combined with a calcineurin inhibitor (CNI) and mycophenolate mofetil (PTBCy), which achieved a 2-year overall survival (OS) after allo-HCT of 33%. The main limitation of this approach was a high cumulative incidence of cytokine release syndrome (CRS), reaching 30%. To reduce immune toxicity while preserving the antileukemic effect, the regimen was modified by replacing mycophenolate mofetil with abatacept (PTBCy-Aba). The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of this approach.

Materials and methods. The study included 34 patients with high-risk myeloid neoplasms who underwent allo-HCT with PTBCy-Aba GVHD prophylaxis between June 2025 and June 2026: cyclophosphamide 25 mg/kg and bendamustine 50 mg/m² on days +3 and +4, CNI from day +5, and abatacept 10 mg/kg on days −1, +5, +14, and +28. Patient characteristics are presented in Table 1. Assessed outcomes included engraftment, cumulative incidence of relapse and non-relapse mortality (NRM), OS, and the incidence of major posttransplant complications.

Results. The median follow-up of surviving patients was 4.3 months. The cumulative incidence of engraftment was 82.4% (95% CI, 63.8-92.0). Median time to neutrophil recovery was 17 days (15-32) and to platelet recovery 13 days (9-67). In 6 patients (17.6%), disease progression was documented on the first posttransplant bone marrow aspirate. The cumulative incidence of grade 2-4 acute GVHD was 16.0% (95% CI, 5.6-31.2) and of moderate/severe chronic GVHD 40.5% (95% CI, 19.7-60.5). CRS occurred in 5 patients (14.7%) and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in 2 (5.9%). Among infectious complications, CMV reactivation was the most frequent, occurring in 18 patients (52.9%), whereas severe sepsis and invasive fungal infection were each observed in only 3 patients (8.8%). The cumulative incidence of NRM was 6.3% (95% CI, 0.3-25.9) and of relapse 43.7% (95% CI, 24.6-61.4). One-year OS was 41.9% (95% CI, 23.1-76.1), with a median OS of 9.3 months (Figure 1). Of 12 deaths, 11 (91.7%) were due to disease progression and 1 (8.3%) to infectious complications.

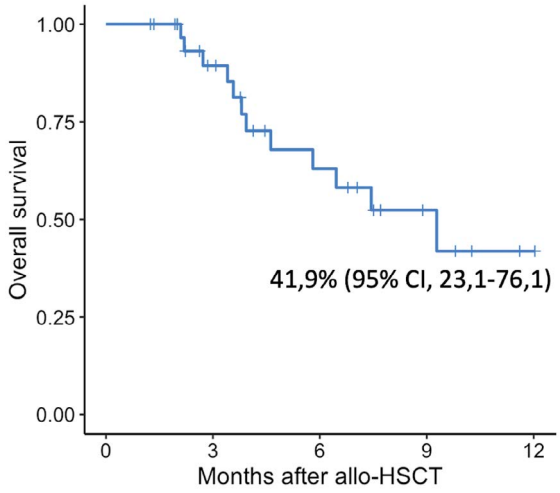


Figure 1: **Overall survival**

Conclusions. The modified GVHD prophylaxis regimen based on bendamustine, cyclophosphamide, and abatacept provides low CRS and non-relapse mortality rates while maintaining control of acute and chronic GVHD after allo-HCT in patients with high-risk myeloid neoplasms. Disease progression remains the leading cause of death, highlighting the need for further intensification of "graft-versus-leukemia" effect in this population.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allogeneic HCT, abatacept, bendamustine.

Table 1: Patient and transtplant characteristics

Characteristic	n=34
Age, median (range)	49 (24-66)
Gender, n (%)	
Female	11 (32,4)
Male	23 (67,6)
Diagnosis type, n (%)	
AML	23 (67,6)
MDS	8 (23,5)
MPN	1 (3,0)
MDS/MPN	2 (5,9)
Cytogenetic risk, n (%)	
Favorable	1 (3,0)
Intermediate	20 (58,8)
Adverse	13 (38,2)
Blast count at HCT, median (range)	5,2 (0,4-46,5)
Active disease at HCT, n (%)	
Yes	26 (76,5)
No	8 (23,5)
Active infection at HCT, n (%)	
Yes	6 (17,6)
No	28 (82,4)
HCT-CI, n (%)	
0	16 (47,1)
1-2	13 (38,2)
≥3	5 (14,7)
Number of HCT, n (%)	
1	29 (85,3)
2	3 (8,8)
3	2 (5,9)
Conditioning regimen, n (%)	
FluBu8	10 (29,4)
FluBu10	14 (41,2)
FluBu12	5 (14,7)
FluMel100	5 (14,7)
Graft source, n (%)	
PBSC	34 (100,0)
CD34 x10^6/kg count, median (range)	6,7 (0,9-8,5)

Алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе бендамустина, циклофосфамида и абатацепта у пациентов с миелоидными неоплазиями высокого риска

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

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Жоголев Дмитрий Константинович, dr.zhogolev@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с рефрактерными миелоидными неоплазиями и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) высокого риска остаются группой с крайне неблагоприятным прогнозом. Ранее научной группой НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой был разработан режим профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного бендамустина и циклофосфамида в комбинации с ингибитором кальциневрина и микофенолата мофетилом, обеспечивший двухлетнюю общую выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК на уровне 33%. Основным ограничением технологии стала высокая кумулятивная частота синдрома выброса цитокинов (СВЦ), составившая 30%. С целью снижения иммунной токсичности при сохранении противолейкемического эффекта данная схема была модифицирована: микофенолата мофетил был заменен на абатацепт (ПТБЦфАб). Определение эффективности и безопасности данного подхода являлось целью настоящего исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента с миелоидными неоплазиями высокого риска, которым с июня 2025 по июнь 2026 выполнена алло-ТГСК с профилактикой РТПХ по схеме ПТБЦфАб: циклофосфамид 25 мг/кг и бендамустин 50 мг/м² в Д+3 и Д+4, ИКН с Д+5, абатацепт 10 мг/кг в Д–1, Д+5, Д+14 и Д+28. Характеристики когорты представлены в таблице 1. Оцениваемые исходы включали приживление трансплантата, кумулятивную частоту рецидивов и безрецидивной летальности (БРЛ), ОВ, а также частоту основных посттрансплантационных осложнений.

Результаты. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 4,3 месяца. Кумулятивная частота приживления – 82,4% (95% ДИ 63,8-92,0). Медиана восстановления нейтрофилов – 17 дней (15-32), тромбоцитов – 13 дней (9-67). У 6 (17,6%) пациентов по результатам первой аспирационной биопсии костного мозга после алло-ТГСК была зафиксирована прогрессия основного заболевания. Кумулятивная частота оРТПХ 2-4 ст. составила 16,0% (95% ДИ 5,6-31,2), средней/тяжелой хрРТПХ – 40,5% (95% ДИ 19,7-60,5). СВЦ развился у 5 (14,7%) пациентов, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – у 2 (5,9%). Среди инфекционных осложнений наиболее часто фиксировалась реактивация ЦМВ – у 18 (52,9%) пациентов, в то время как тяжелый сепсис и инвазивный микоз – только у 3 (8,8%) пациентов. Кумулятивная частота БРЛ составила 6,3% (95% ДИ 0,3-25,9), рецидивов – 43,7% (95% ДИ 24,6-61,4). Однолетняя ОВ составила 41,9% (95% ДИ 23,1-76,1), медиана ОВ – 9,3 месяца (рисунок 1). Из 12 летальных исходов 11 (91,7%) обусловлены прогрессией основного заболевания, 1 (8,3%) – инфекционными осложнениями.

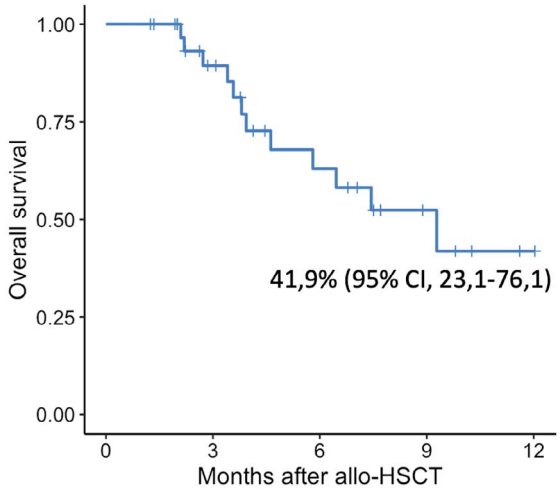


Рисунок 1: Общая выживаемость

Выводы. Модифицированный режим профилактики РТПХ на основе бендамустина, циклофосфамида и абатацепта обеспечивает снижение частоты СВЦ и низкий уровень безрецидивной летальности при сохранении контроля над острой и хронической РТПХ. Ведущей причиной летальных исходов остается прогрессия основного заболевания, что отражает необходимость дальнейшего усиления реакции «трансплантат-против-лейкоза» в данной группе пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, бендамустин, абатацепт.

Таблица 1: Характеристика исследуемой когорты

Характеристика	n=34
Возраст, медиана (диапазон)	49 (24-66)
Пол, n (%)	
Женский	11 (32,4)
Мужской	23 (67,6)
Тип диагноза, n (%)	
ОМЛ	23 (67,6)
МДС	8 (23,5)
МПН	1 (3,0)
МДС/МПН	2 (5,9)
Цитогенетический риск, n (%)	
Благоприятный	1 (3,0)
Промежуточный	20 (58,8)
Неблагоприятный	13 (38,2)
Уровень бластов перед алло-ТГСК, медиана (диапазон)	5,2 (0,4-46,5)
Активное заболевание на момент алло-ТГСК, n (%)	
Да	26 (76,5)
Нет	8 (23,5)
Активная инфекция на момент алло-ТГСК, n (%)	
Да	6 (17,6)
Нет	28 (82,4)
HCT-CI, n (%)	
0	16 (47,1)
1-2	13 (38,2)
≥3	5 (14,7)
Порядковый номер алло-ТГСК, n (%)	
1	29 (85,3)
2	3 (8,8)
3	2 (5,9)
Режим кондиционирования, n (%)	
FluBu8	10 (29,4)
FluBu10	14 (41,2)
FluBu12	5 (14,7)
FluMel100	5 (14,7)
Источник трансплантата, n (%)	
СКПК	34 (100,0)
Клеточность трансплантата по CD34 x10^6/кг, медиана (диапазон)	6,7 (0,9-8,5)

O110|

Nocturnal hypoxemia in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Nikita V. Markov, Arina V. Mal'tseva, Egor A. Kulagin, Anna S. Seliverstova, Anna A. Obukhova, Kristina A. Popova, Yulia D. Rabik, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Egor A. Kulagin, egordoc@mail.ru

INTRODUCTION

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a rare immune-mediated bronchopulmonary complication in the context of chronic graft-versus-host disease in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). An unfavorable outcome of BOS is associated with the progression of bronchial obstruction and the development of hypoxemic and/or hypercapnic terminal respiratory failure. Nocturnal hypoxemia (NH) remains a poorly understood manifestation of BOS after allo-HSCT.

The aim of this study was to determine the incidence of NH and associated clinical and functional characteristics in patients with BOS.

Materials and methods. The study included 40 patients with BOS after allo-HSCT (National Institutes of Health Criteria, 2005, 2014) who underwent nocturnal computer pulse oximetry. Criterion of NH was the time of capillary oxygen saturation (t SpO2) decrease < 90% from the total sleep time (> 10%). Baseline clinical characteristics were assessed as well as PFT parameters (forced expiratory volume in 1 second (FEV1) at the time of diagnosis of BOS, median FEV1, residual volume (RV) and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLco)) at the time of diagnosis of NH.

Results. NH signs were detected in 16 patients (40%), the median t SpO2 < 90% was 74% (14-100). There were not statistically significant difference in primary diagnosis, gender, and age at the time of examination in patients with and without NH. The development of NH was associated with a more severe course of BOS. The median FEV1 at the time of BOS diagnosis in the NH group was lower (43%) than in the control group without NH (57.8%) (p=0.04). At the time of NH diagnosis, the median FEV1 was 35.2% *versus* 53.4% in the control group (p=0.006). The median RV (177.8%) was higher in the NH group than in the control group (147.4%) (p=0.002). Patients with NH showed lower DLco (median 43.7% *versus* 69.3%, p=0.0002).

Conclusions. NH is a common manifestation of BOS (40%) associated with a more severe course in allo-HSCT recipients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: BOS, allo-HSCT, nocturnal hypoxemia.

Ночная гипоксемия у пациентов с синдромом облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Никита В. Марков, Арина В. Мальцева, Егор А. Кулагин, Анна С. Селиверстова, Анна А. Обухова, Кристина А. Попова, Юлия Д. Рабик, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Кулагин Егор Александрович, egordoc@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является редким иммунным бронхолегочным осложнением в контексте хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Неблагоприятный исход СОБ связан с прогрессированием бронхиальной обструкции и развитием гипоксемической и/или гиперкапнической терминальной дыхательной недостаточности. Ночная гипоксемия (НГ) остается малоизученным проявлением СОБ после алло-ТГСК.

Целью настоящего исследования было определение частоты НГ и ассоциированных клинических и функциональных характеристик у пациентов с СОБ.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов с СОБ после алло-ТГСК (критерии Национальных институтов Здоровья США, 2005, 2014), которым проведена ночная компьютерная пульсоксиметрия. Критерием НГ являлось время снижения капиллярной сатурации кислорода (t SpO2) < 90% от общего времени сна (> 10%). Проводилась оценка базовых клинических характеристик, а также показателей ФВД (объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на момент диагноза СОБ, медианы ОФВ1, остаточного объема легких (ООЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco)) на момент диагноза НГ.

Результаты. У 16 пациентов (40%) выявлены признаки НГ, медиана t SpO2 < 90% составила 74% (14-100). Пациенты с и без НГ статистически значимо не различались по первичному диагнозу, полу и возрасту на момент обследования. Развитие НГ было ассоциировано с более тяжелым течением СОБ. Медиана ОФВ1 на момент диагноза СОБ в группе НГ была ниже (43%), чем в группе без НГ (57,8%) (p=0,04). На момент выявления НГ медиана ОФВ1 составила 35,2% против 53,4% в контрольной группе (p=0,006). Медиана ООЛ (177,8%) была выше в группе НГ, чем в контрольной группе (147,4%) (p=0,002). У пациентов с НГ имелось более выраженное снижение DLco (медиана 43,7% против 69,3%, p=0,0002).

Выводы. НГ является частым проявлением СОБ (40%) и ассоциирована с более тяжелым его течением у реципиентов алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: СОБ, алло-ТГСК, ночная гипоксемия.

O111|

Assessment of the Epitope Immunogenicity of HLA Mismatch Using PIRCHE and HLA-EMMA Algorithms in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Darya A. Kilina, Elena Yu. Malinovskaya, Polina V. Braitsara, Elza G. Lomaia, Olga V. Kalinina

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya A. Kilina, d.kilina2510@gmail.com

INTRODUCTION

Despite the expansion of hematopoietic stem cell donor registries, identifying a fully HLA-matched donor is not feasible for all patients, necessitating the use of donors with partial HLA compatibility. Even in cases of complete allelic matching (10/10), the risk of graft-versus-host disease (GVHD) and adverse outcomes persists, which may be associated with differences in HLA molecule immunogenicity. Modern approaches for evaluating HLA mismatch, including PIRCHE, based on the prediction of alloantigenic peptide presentation, and HLA-EMMA, which accounts for amino acid differences in functionally relevant HLA positions, enable a more detailed assessment of donor–recipient compatibility. The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of the PIRCHE and HLA-EMMA algorithms for predicting GVHD and overall survival (OS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with incomplete HLA compatibility.

Materials and methods. The study included 64 patients after allo-HSCT with incomplete HLA compatibility: 9/10 (n=35), 11/12 (n=20), 10/12 (n=8), and 9/12 (n=1). Patients were aged 19-64 years (mean age, 40 years); the cohort included 36 females and 28 males. Outcomes were assessed within a 1.5-year follow-up period after allo-HSCT. Overall survival, probability of acute GVHD of different severity grades (I–II and III–IV), and chronic GVHD were evaluated using Kaplan–Meier analysis. Patients were stratified according to high and low values of PIRCHE and HLA-EMMA parameters. HLA-EMMA-based epitope mismatch assessment included the total number of allelic mismatches, the number of amino acid substitutions (AA-MM), and the number of mismatches among solvent-accessible amino acid positions (SA-MM). PIRCHE-I and PIRCHE-II values were assessed as indicators of potential HLA mismatch immunogenicity based on predicted alloantigenic peptide presentation. Statistical analysis was performed in Python using the lifelines library (KaplanMeierFitter and logrank_test).

Results. Analysis of the impact of HLA epitope mismatch demonstrated that a higher degree of HLA class I mismatch calculated using the HLA-EMMA algorithm was associated with reduced OS (Figure 1, A-B). Significant differences were observed for AA-MM-1 > 9 (p=0.0054) and SA-MM-1 > 0 (p=0.0044). Assessment of HLA mismatch immunogenicity using the PIRCHE algorithm revealed that higher PIRCHE-I values >0 (p=0.0108), PIRCHE-II >1 (p=0.0426) were associated with an increased

risk of severe acute GVHD grade III-IV (Figure 1, C-D). At the allelic mismatch level, the presence of at least one HLA class I mismatch was associated with reduced OS (p=0.0023). However, within the subgroup of patients with incomplete HLA compatibility, quantitative assessment of the number of mismatches alone did not reveal significant differences in clinical outcomes.

Conclusions. The presence of HLA class I mismatch is associated with adverse outcomes after allo-HSCT. However, the assessment of HLA mismatch quantity alone is insufficient for risk stratification among patients with incomplete HLA compatibility. PIRCHE and HLA-EMMA algorithms enable identification of epitope-level differences associated with overall survival and severe acute GVHD development and may serve as additional criteria for donor–recipient compatibility assessment during donor selection.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, GVHD, survival, HLA-mismatch.

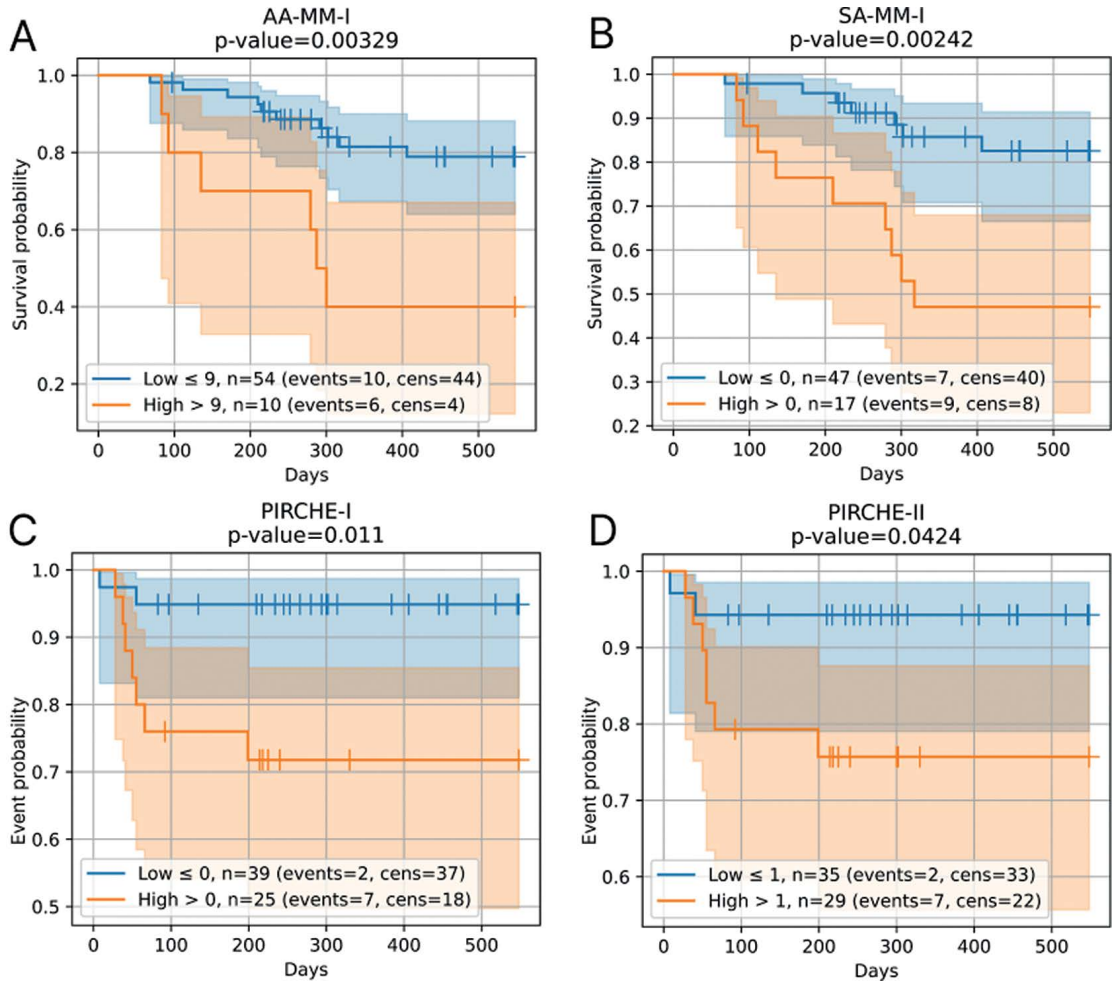


Figure 1: Kaplan-Meier curves illustrating the association between HLA epitope mismatch metrics and clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(A) Overall survival stratified by the number of HLA class I amino acid mismatches (AA-MM-1). (B) Overall survival stratified by the number of solvent-accessible HLA class I amino acid mismatches (SA-MM-1). (C) Probability of grade III–IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) stratified by PIRCHE-I score. (D) Probability of grade III-IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) stratified by PIRCHE-II score. Shaded areas represent 95% confidence intervals.

Оценка эпитопной иммуногенности HLA-несовместимости с использованием алгоритмов PIRCHE и HLA-EMMA у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Дарья А. Килина, Елена Ю. Малиновская, Полина В. Брайцара, Елза Г. Ломаиа, Ольга В. Калинина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Килина Дарья Андреевна, d.kilina2510@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на развитие регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток, не для всех пациентов возможно подобрать полностью HLA-совместимого донора, что приводит к необходимости использования доноров с неполной совместимостью. При этом даже при полной аллельной совместимости 10/10 сохраняется риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и неблагоприятных исходов, что может быть связано с различиями в иммуногенности HLA-молекул. Современные алгоритмы оценки HLA-несовместимости, включая PIRCHE, основанный на

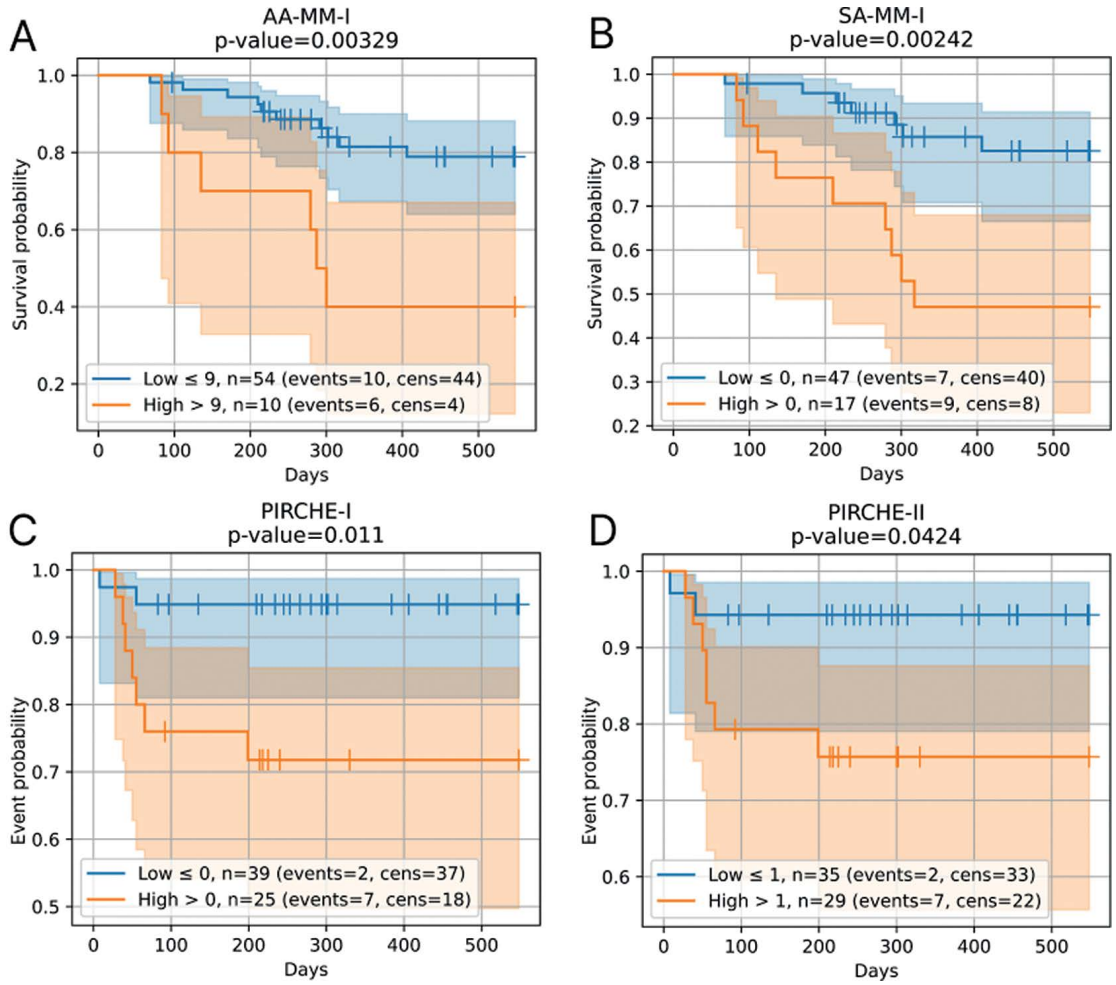


Рисунок 1: Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие влияние показателей эпитопной несовместимости HLA на клинические исходы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

A – общая выживаемость в группах, стратифицированных по количеству аминокислотных замен HLA класса I (AA-MM-1); B – общая выживаемость в группах, стратифицированных по количеству несовпадений среди поверхностных аминокислот HLA класса I (SA-MM-1); C – вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина» III–IV степени в группах, стратифицированных по значениям PIRCHE-I; D – вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина» III–IV степени в группах, стратифицированных по значениям PIRCHE-II. Заштрихованные области соответствуют 95% доверительным интервалам.

прогнозировании аллогенной презентации пептидов, и HLA-EMMA, учитывающий аминокислотные различия в функционально значимых позициях HLA-молекул, позволяют проводить более детальную оценку совместимости донора и реципиента. Целью настоящего исследования явилась оценка прогностической значимости алгоритмов PIRCHE и HLA-EMMA для прогнозирования развития РТПХ и общей выживаемости после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с неполной HLA-совместимостью.

Материалы и методы. В исследование включено 64 пациента с неполной HLA-совместимостью после алло-ТГСК: 9/10 (n=35), 11/12 (n=20), 10/12 (n=8) и 9/12 (n=1). Возраст пациентов составил от 19 до 64 лет (средний возраст – 40 лет); в исследуемой группе было 36 женщин и 28 мужчин. Период наблюдения после алло-ТГСК составлял 1,5 года. Оценивались общая выживаемость, вероятность развития острой РТПХ различной степени тяжести (I-II и III-IV степени), а также хронической РТПХ методом Каплана-Майера. Пациенты были стратифицированы по высоким и низким значениям показателей PIRCHE и HLA-EMMA. Для оценки эпитопной несовместимости по алгоритму HLA-EMMA анализировались общее число аллельных несовпадений, количество аминокислотных замен (AA-MM) и количество несовпадений среди поверхностных аминокислот, доступных растворителю (SA-MM). По алгоритму PIRCHE оценивались значения PIRCHE-I и PIRCHE-II, отражающие потенциальную иммуногенность HLA-несовместимости через прогнозирование представления аллогенных пептидов. Статистический анализ выполнен в Python с использованием библиотеки lifelines.

Результаты. При анализе влияния эпитопной несовместимости HLA выявлено, что высокая степень несовместимости по HLA класса I, рассчитанная с использованием алгоритма HLA-EMMA, была ассоциирована со снижением ОВ пациентов (Рисунок 1, A-B). Значимое различие выявлено для показателей AA-MM-1 > 9 (p=0.0054) и SA-MM-1 > 0 (p=0.0044). Оценка иммуногенности HLA-несовместимостей с использованием алгоритма PIRCHE показала ассоциацию высоких значений PIRCHE-I >0 (p=0.0108), и PIRCHE-II >1 (p=0.0426) с повышенным риском развития тяжелой острой реакции РТПХ III–IV степени (Рисунок 1, C-D). При анализе HLA-несовместимостей на аллельном уровне наличие хотя бы одного несовпадения по HLA класса I было ассоциировано со снижением ОВ (p=0.0023). При дальнейшем анализе внутри группы пациентов с неполной HLA-совместимостью количественная оценка числа несовпадений не выявила значимых различий в исходах.

Выводы. Наличие несовместимости HLA I класса ассоциировано с неблагоприятными исходами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако оценка только количества HLA-несовпадений недостаточна для стратификации риска среди пациентов с неполной совместимостью. Использование алгоритмов PIRCHE и HLA-EMMA позволяет выявлять эпитопные различия, ассоциированные с общей выживаемостью и развитием тяжелой острой РТПХ, и может рассматриваться как дополнительный критерий оценки донорно-реципиентной совместимости при выборе донора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, РТПХ, выживаемость, HLA-несовместимость.

O112|

Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Donor-Specific Anti-HLA Antibodies

Darya A. Chernyshova, Tatiana A. Rudakova, Anna G. Smirnova, Elena V. Morozova, Yulia Yu. Vlasova, Vera A. Khvoshch, Natalia E. Ivanova, Irina E. Pavlova, Maria D. Vladovskaya, Sergei N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya A. Chernyshova, d.chernyshova01@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only potentially curative treatment modality for the majority of patients with hematologic malignancies. Advances in transplantation techniques have significantly reduced the risk of severe immune complications in the post-transplant period, thereby enabling the expanded use of alternative donors, including haploidentical and HLA-mismatched unrelated donors. One of the key immunological barriers limiting the success of allo-HSCT when using mismatched donors is the presence of anti-HLA antibodies. According to the literature, the presence of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) is a significant risk factor for primary graft failure (PGF) and is associated with unfavorable outcomes after allo-HSCT. However, the clinical role and prognostic significance of the presence of anti-HLA antibodies that are not DSA (non-DSA) in allo-HSCT remain incompletely understood.

Materials and methods. This study included 120 patients with acute myeloid leukemia who underwent allo-HSCT at the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between 2021 and 2025. HLA typing covered class I (HLA-A, -B, -C) and class II (HLA-DRB1, -DQB1) loci. Anti-HLA antibodies were assessed using the Luminex assay, with positivity defined as MFI >500. Cases with antibodies to HLA-DQA1/DPB1 where donor typing was unavailable were excluded. Non-DSA (MFI >500) were detected in 27 patients, 93 patients with MFI <500 served as controls. Group characteristics are shown in Table 1. Statistical analyses were performed using R.

Results. The median follow-up for surviving patients was 20 months. The cumulative incidence of engraftment was 75% (95% CI: 48-89) in the non-DSA group and 95% (95% CI: 87-98) in the control group (p=0.1). Two-year overall survival (OS) was 34% (95% CI: 17-66) vs. 69% (95% CI: 60-79) (p=0.003), leukemia-free survival (LFS) – 27% (95% CI: 12-61) vs. 62% (95% CI: 52–73) (p=0.009), graft-versus-host disease (GVHD)-free, relapse-free survival (GRFS) – 24% (95% CI: 10–58) vs. 47% (95% CI: 38-59) (p=0.05), and non-relapse mortality (NRM) – 44% (95% CI: 20-66) vs. 20% (95% CI: 13-29) (p=0.025) in the non-DSA

Table 1

Characteristic	non-DSA N=20	Control group N=93	p-value
Age, median (range)	38,7 [21,4; 59,8]	42 [20; 70.1]	0.58
Sex, n (%)			<0,001
Female	16 (80%)	38 (40,9%)	
Male	4 (20%)	55 (59,1%)	
Donor type, n (%)			0,04
HLA-mismatched unrelated donors	14 (70%)	8 (8,6%)	
Haploidentical	6 (30%)	85 (91,4%)	
Conditioning intensity, n (%)			0,65
Myeloablative	1 (5%)	5 (5,4%)	
Non-myeloablative	19 (95%)	88 (94,6%)	
GVHD prophylaxis, n (%)			0,77
CyTxMMF	12 (60%)	61 (65,6%)	
CyRuxo	6 (30%)	18 (19,4%)	
CyBenda	2 (10%)	14 (15%)	
Stem cell source, n (%)			0,68
Peripheral blood stem cells	20 (100%)	85 (91,3%)	
Bone marrow	0 (0%)	8 (8,7%)	
Graft cell dose, median (range)	5,9 [2,20; 9,3]	6.20 [1,4; 9,5]	0,69
ELN risk group, n (%)			0,14
Favorable	1 (5,3%)	5 (5,4%)	
Intermediate	10 (57,9%)	71 (76,3%)	
Adverse	8 (42,1%)	17 (18,3%)	
Disease Risk Index (DRI), n (%)			0,57
Intermediate	6 (30%)	30 (34,4%)	
High	7 (35%)	13 (14%)	
Very high	7 (35%)	48 (51,6%)	

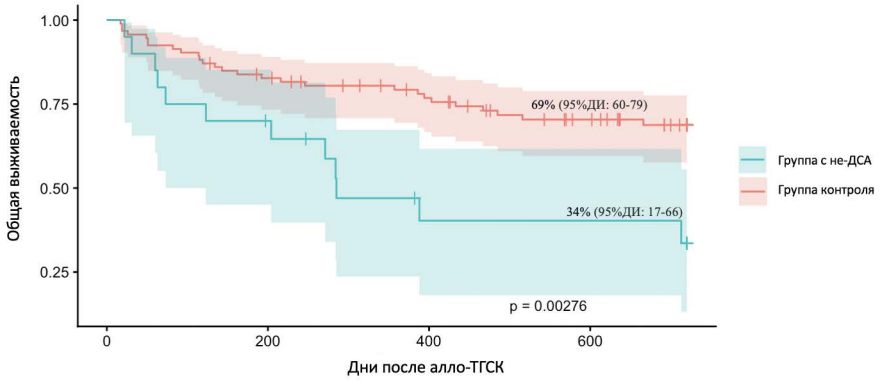


Figure 1: Overall survival of patients in the non-DSA group *versus* the control group

and control groups, respectively. The cumulative incidence of relapse was 29% (95% CI: 9.2-52) vs. 19% (95% CI: 12-28) (p=0.5), acute GVHD grade III-IV was 10% (95% CI: 1.6-28) vs. 9.7% (95% CI: 4.7-17) (p>0.9), chronic GVHD grade II-III was 31% (95% CI: 12-52) vs. 27% (95% CI: 18-36) (p=0.5), and severe poor graft function was 15% (95% CI: 4.5-31) vs. 6.5% (95% CI: 2.6-13) (p=0.2). In the analysis of causes of death, the contribution of primary graft failure (PGF) was 41% vs. 9.4% (p=0.02), relapse 33% vs. 50% (p=0.5), infectious complications 17% vs. 34.4% (p=0.45), and GVHD 9% vs. 6.2% (p=1) in the non-DSA and control groups, respectively.

Conclusions. The present study demonstrated a statistically significant decrease in OS, RFS, and GRFS, as well as an increase in NRM, in patients with non-DSA. Moreover, PGF contributed significantly to the structure of causes of death in the study group compared to patients with anti-HLA antibodies. These findings require confirmation in larger cohorts and justify the need for further investigation into the clinical significance of non-DSA in allo-HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: anti-HLA antibodies, graft failure.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с не-донор-специфическими анти-HLA-антителами

Дарья А. Чернышова, Татьяна А. Рудакова, Анна Г. Смирнова, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Вера А. Хвощ, Наталья Е. Иванова, Ирина Е. Павлова, Мария Д. Владовская, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Чернышова Дарья Александровна, d.chernyshova01@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным потенциально куративным методом лечения для большинства пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями. Совершенствование трансплантационной технологии существенно снизило риски тяжелых иммунных осложнений в посттрансплантационном периоде, что позволило расширить применение альтернативных доноров, в том числе, гаплоидентичных и частично HLA-несовместимых неродственных. Однако, одним из ключевых иммунологических барьеров, ограничивающих успех алло-ТГСК при использовании несовместимых доноров, является наличие анти-HLA-антител. Согласно литературным данным, наличие донор-специфических анти-HLA-АТ (ДСА) является значимым фактором риска первичной несостоятельности трансплантата (ПНТ) и ассоциировано с неблагоприятными исходами алло-ТГСК. При этом, клиническая роль и прогностическое значение наличия анти-HLA-антител, не являющихся ДСА (не-ДСА) при алло-ТГСК до конца не изучены.

Материалы и методы. В исследование включено 120 пациентов с острым миелоидным лейкозом, которым была выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2021 по 2025 год. HLA-типирование выполнялось с определением HLA-антигенов класса I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) и класса II (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Оценка анти-HLA-антител осуществлялась с помощью метода Luminex. У реципиентов определяли наличие антител к антигенам HLA класса I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) и класса II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, а также HLA-DQA1 и HLA-DPB1). Результаты оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI). Положительным результатом считалось выявление антител при значении MFI >500. При наличии антител к HLA-DQA1 и/или HLA-DPB1 у пациентов, для которых соответствующие локусы не были определены при HLA-типировании донора, оценка донор-специфичности была невозможна, поэтому такие случаи исключались из анализа. Не-ДСА с MFI > 500 были выявлены у 27 пациентов, группу контроля составили 93 пациента с анти-HLA-антителами с MFI <500. Характеристика групп представлена в Таблице 1. Статистические вычисления были выполнены с использованием языка статистического программирования R.

Результаты. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 20 месяцев. Кумулятивная частота приживления в группе с не-ДСА и группе контроля составила 75% (95%ДИ: 48-89) и 95% (95%ДИ: 87-98) (p=0,1). Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) была 34% (95%ДИ: 17-66) и 69% (95%ДИ: 60-79) (p=0,003), безрецидивная выживаемость (БРВ) – 27% (95%ДИ: 12-61) и 62% (95%ДИ: 52-73) (p=0,009), выживаемость без рецидива и реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) (БРРВ) - 24% (95%ДИ: 10-58) и 47% (95%ДИ: 38-59) (p=0,05), безрецидивная летальность (БРЛ) – 44% (95%ДИ: 20-66) и 20% (95%ДИ: 13-29) (p=0.025) в группе с не-ДСА и группе контроля соответственно. Кумулятивная частота рецидивов составила 29% (95%ДИ: 9,2-52) и 19% (95%ДИ: 12-28) (p=0,5), острой РТПХ III-IV степени – 10% (95%ДИ: 1,6-28) и 9,7% (95%ДИ: 4,7-17) (p>0,9), хронической РТПХ средней и тяжелой степени – 31%

(95%ДИ: 12-52) и 27% (95%ДИ: 18-36) (p=0,5), тяжелой гипофункции трансплантата – 15% (95%ДИ: 4,5-31) и 6,5% (95%ДИ: 2,6-13) (p=0,2). В структуре причин летальных исходов вклад ПНТ составил 41% и 9,4% (p=0.02), рецидива – 33% и 50% (p=0.5), инфекционных осложнений – 17% и 34,4% (p=0.45), РТПХ – 9% и 6,2% (p=1) в группе с не-ДСА и группе контроля соответственно.

Выводы. В настоящем исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение ОВ, БРВ, БРРВ, повышение БРЛ у пациентов с не-ДСА. При этом ПНТ в исследуемой группе вносила значительный вклад в структуру причин летальных исходов по сравнению с группой пациентов с анти-HLA-АТ. Полученные результаты требуют подтверждения на более крупных когортах и обосновывают необходимость дальнейшего изучения клинической значимости не-ДСА при алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: анти-HLA-антитела, несостоятельность трансплантата.

Таблица 1

Характеристика	Исследуемая группа N=20	Группа контроля N=93	p-value
Возраст, медиана (диапазон)	38,7 [21,4; 59,8]	42 [20; 70.1]	0.58
Пол, n (%) Женский Мужской	 16 (80%) 4 (20%)	 38 (40,9%) 55 (59,1%)	<0,001
Тип донора, n (%) Частично несовместимый неродственный Гаплоидентичный	 14 (70%) 6 (30%)	 8 (8,6%) 85 (91,4%)	0,04
Интенсивность режима кондиционирования, n (%) Миелоаблативный Немиелоаблативный	 1 (5%) 19 (95%)	 5 (5,4%) 88 (94,6%)	0,65
Режим профилактики РТПХ, n (%) ПТЦфТхММФ ПТЦфРуксо ПТЦфБенда	 12 (60%) 6 (30%) 2 (10%)	 61 (65,6%) 18 (19,4%) 14 (15%)	0,77
Источник трансплантата, n (%) СКПК КМ	 20 (100%) 0 (0%)	 85 (91,3%) 8 (8,7%)	0,68
Клеточность трансплантата, медиана (диапазон)	5,9 [2,20; 9,3]	6.20 [1,4; 9,5]	0,69
Риск ELN, n (%) Благоприятный Промежуточный Высокий	 1 (5,3%) 10 (57,9%) 8 (42,1%)	 5 (5,4%) 71 (76,3%) 17 (18,3%)	0,14
DRI (Disease Risk Index) перед алло-ТГСК, n (%) Промежуточный Высокий Очень высокий	 6 (30%) 7 (35%) 7 (35%)	 30 (34,4%) 13 (14%) 48 (51,6%)	0,57

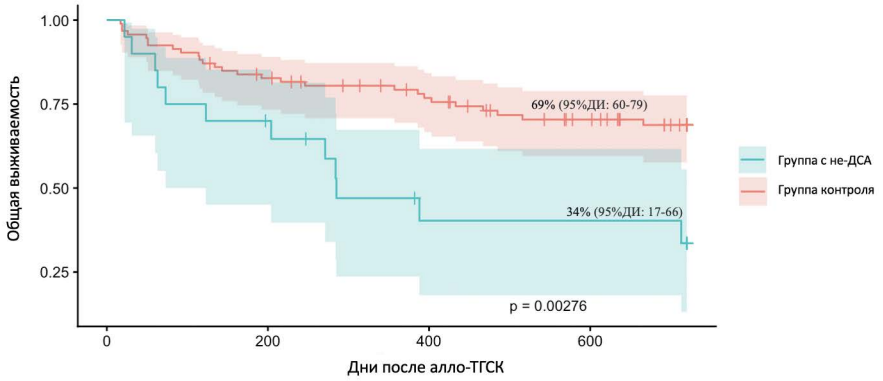


Рисунок 1: Общая выживаемость в группе с не-ДСА и группе контроля

P113|

Secondary solid tumors in patients after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

Yuliya V. Borisova, Vera A. Vasileva, Larisa A. Kuzmina, Olga M. Koroleva, Tembulat M. Baksanov, Alexandra S. Paderina, Anna I. Andreenko, Lubov S. Ovsyannikova, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Yuliya V. Borisova, yulechka.borisova.98@bk.ru

INTRODUCTION

Improvements in the quality of allo-HSCT have led to an increase in the number of long-term survivors. Secondary malignant neoplasms are one of the leading causes of late non-relapse mortality in this patient population. Risk factors for developing secondary malignant neoplasms include high-dose chemotherapy, radiation therapy, graft-versus-host disease, prolonged immunosuppressive therapy, and the persistence of viral infections (HPV, EBV, hepatitis B and C viruses).

Secondary malignant neoplasms after allo-HSCT can manifest as post-transplant lymphoproliferative disorders, leukemias and myelodysplastic syndromes (of donor or host origin), and solid tumors.

Some studies report that the risk of secondary secondary malignant neoplasms after allo-HSCT recipients is 2-3 times higher than in the general population.

Materials and methods. This retrospective study included 891 patients who survived at least one year following allo-HSCT performed at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) between December 2004 and April 2025. The study analyzed the incidence of secondary solid malignant neoplasms, the time to their onset, clinical characteristics of the patients, treatment modalities, and outcomes.

Results. Secondary solid malignant neoplasms were identified in 24 (2.69%) patients. The median follow-up after the diagnosis of a secondary solid tumor was 27.6 months (0.8-117.2). Three patients developed a subsequent malignancy. The median age at the time of diagnosis of the secondary solid tumor was 48.9 years (27.7-76.2). Patient characteristics and pre-transplant exposures are presented in Table 1.

Table 1: Clinical and transplant-related characteristics of patients with secondary solid maligant neoplasms (n=24)

Sex	Male – 8, Female- 16
Median age at allo-HSCT, years	48 (22-66)
Diagnosis, n (%)	Acute myeloid leukemia - 12 (50%), Acute lymphoblastic leukemia - 5 (20,8%), Acute promyelocytic leukemia - 1 (4,1%), Chronic myeloid leukemia - 3 (12,5%), Myelodysplastic syndrome - 2 (8,3%) Hodgkin lymphoma -1 (4,1%)
Genetic predisposition	4
Radiotherapy, n	0
Conditioning regimen	RIC (20)/MAC (4)
Donor type, n (%)	Matched related (MRD)- 9 (37,5%) Haploidentical related – 2 (8,33%) Matched unrelated (MUD) - 7 (29,17%) Mismatched unrelated (MMUD)- 6 (25%)
GVHD prophylaxis/IST, n (%)	ATG-based regimens – 12 (50%) PTCy-based regimens - 7 (29,1%) ATG-PTCy-based regimens – 1 (4,2%) αβ-depletion – 1 (4,2%) CsA +/-MTX+/-MMF – 3 (12,5%)
Acute GVHD, n (%)	8 (33,3%)
Chronic GVHD, n (%)	17 (70,8%)
Duration of IST, months	7-120 мес
Median time to secondary solid tumor	75,9 мес (8,5-172,8)
Second tumor location consistent with cGVHD, n (%)	13 (54%)

The localization of the secondary tumor was associated with a target organ of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in 13 (54%) patients. The diagnosed malignancies included skin cancer (n=6), esophageal cancer (n=6), colorectal cancer (n=3), cervical cancer (n=3), breast cancer (n=3), lung cancer (n=1), thyroid cancer (n=1), and malignant meningioma (n=1). Treatment details are presented in Table 2. 19 of the 24 patients are alive.

Table 2: Treatment modalities for secondary solid maligant neoplasms (n=24)

Treatment Modality	N = 24
Surgery	13
Surgery+Chemotherapy	1
Chemotherapy+Radiotherapy	4
Surgery+Chemotherapy+Radiotherapy	3
Surgery+Hormone therapy	2
Treatment refusal	1

Conclusions. The incidence of secondary solid tumors in the study group was 2.69%, which significantly exceeds general population rates. Among the patients with secondary solid tumors, 17 (70.8%) had a history of cGVHD, with 13 cases localized in a cGVHD target organ. These findings suggest a potentially significant role of cGVHD in the development of secondary solid malignant neoplasms after allo-HSCT, as chronic immune-mediated inflammation and prolonged immunosuppressive therapy can triggers for malignant transformation. Our results emphasize the necessity of long-term surveillance and regular cancer screening in post-allo-HSCT patients, particularly those with a history of cGVHD.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, secondary SMNs, cGVHD.

Вторичные солидные опухоли у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Юлия В. Борисова, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Ольга М. Королева, Тембулат М. Баксанов, Александра С. Падерина, Анна И. Андреенко, Любовь С. Овсянникова, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Борисова Юлия Валерьевна, yulechka.borisova.98@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сопровождается увеличением числа пациентов с длительной выживаемостью. Вторичные злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин поздней нерецидивной смертности у данной категории пациентов. Высокодозная химиотерапия, лучевая терапия, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), длительная иммуносупрессивная терапия, персистенция вирусных инфекций (ВПЧ, ЭБВ, вирусы гепатита В и С) увеличивают риск развития вторичных ЗНО.

Вторичные ЗНО после алло-ТГСК могут быть представлены посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями, лейкозами и миелодисплазиями (донорского и хозяйского происхождения), солидными опухолями.

Ряд исследований показывает, что риск развития вторичных солидных ЗНО у реципиентов алло-ТГСК в 2-3 раза превышает таковой в общей популяции.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 891 пациент, переживший не менее одного года после алло-ТГСК, выполненной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с декабря 2004 по апрель 2025 года.

Проанализированы частота возникновения вторичных солидных ЗНО, сроки их развития, клинические характеристики пациентов, виды проведенного лечения и исходы.

Результаты. У 24 (2,69%) больных отмечено развитие вторичных солидных ЗНО. Медиана наблюдения после диагностики вторичной солидной опухоли составила 27,6 мес (0,8-117,2). У трех пациентов впоследствии диагностировано еще одно ЗНО. Медиана возраста на момент диагностики вторичного солидного ЗНО составила 48,9 лет (27,7-76,2).

Характеристика пациентов и предтрансплантационное воздействие показано в таблице №1.

Локализация вторичной опухоли соответствовала органу-мишени хрРТПХ у 13 (54%) больных. Рак кожи диагностирован у 6 больных, рак пищевода – 6, рак толстого кишечника – 3, рак шейки матки – 3, рак молочной железы – 3, рак легких – 1, рак щитовидной железы – 1, злокачественная менингиома – 1.

Терапия, применявшаяся у больных представлена в таблице №2. Живы 19 из 24 пациентов.

Таблица 1: Клинико-трансплантационные характеристики пациентов со вторичными солидными злокачественными новообразованиями (n=24)

Пол	Муж – 8, жен- 16
Медиана возраста на момент алло-ТГСК	48 лет (22-66)
Диагноз	Острый миелобластный лейкоз-12 (50%), Острый лимфобластный лейкоз-5 (20,8%), Острый промиелоцитарный лейкоз-1 (4,1%), Хронический миелолейкоз-3 (12,5%), Миелодиспластический синдром-2 (8,3%) Лимфома Ходжкина -1 (4,1%)
Генетическая предрасположенность	4
Лучевая терапия по поводу основного заболевания	0
Режим кондиционирования	РИК (20)/МАК (4)
Донор	Родственная HLA-идентичная- 9 (37,5%) Родственная гаплоидентичная – 2 (8,33%) Неродственная HLA-идентичная 7 (29,17%) Неродственная частично совместимая 6 (25%)
Иммуносупрессивная терапия (ИСТ)	АТГ-содержащие схемы – 12 (50%) ЦФ-содержащие схемы - 7 (29,1%) АТГ+ЦФ-содержащие схемы – 1 (4,2%) αβ-деплеция – 1 (4,2%) ЦСА +/-МТХ+/-ММФ – 3 (12,5%)
Острая РТПХ	8 (33,3%)
Хроническая РТПХ	17 (70,8%)
Медиана развития вторичной солидной опухоли	75,9 мес (8,5-172,8)
Локализация вторичной опухоли соответствовала органу-мишени хрРТПХ	13 (54%)

Таблица 2: Методы лечения вторичных солидных злокачественных новообразований (n=24)

Вид терапии	**N = 24**
Хирургическое	13
Хирургическое+Химиотерапия	1
Химиотерапия+Лучевая терапия	4
Хирургическое+Химиотерапия+Лучевая терапия	3
Хирургическое+Гормональная терапия	2
Отказ от терапии	1

Выводы. Частота развития вторичных солидных опухолей в исследуемой группе составила 2,69%, что существенно превышает показатели общепопуляционной заболеваемости. Среди пациентов со вторичными солидными опухолями у 17 (70,8%) в анамнезе отмечалась хрРТПХ, при этом в 13 случаях локализация вторичной солидной опухоли соответствовала органу-мишени хрРТПХ. Полученные данные свидетельствуют о возможной значимой роли хронической РТПХ в развитии вторичных солидных ЗНО после алло-ТГСК, указывая на роль хронического иммунного воспаления и длительной иммуносупрессивной терапии как триггеров злокачественной трансформации. Полученные результаты подчеркивают необходимость длительного диспансерного наблюдения и проведения регулярного онкологического скрининга у пациентов после алло-ТГСК, особенно при наличии хронической РТПХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, вторичные ЗНО, хрРТПХ.

P114|

Dyslipidemia as a complication of allo-HSCT: prediction in patients with acute leukemia

Yuliya S. Kitaeva[1], Vera O. Dzidzaria[2], Elena Yu. Sumorokova[1], Tatyana S. Konstantinova[1], Evgeny A. Praskurnichy[2]

[1] Sverdlovsk Region State Autonomous Healthcare Institution "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1", Ekaterinburg, Russia;
[2] State Research Center – Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Contact: Yuliya S. Kitaeva, masa84@yandex.ru

INTRODUCTION

Current treatments for acute leukemia (AL) limit the prognosis for patients. The use of pathogenetic therapy, including high-dose chemotherapy (HDCT) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), can lead to various complications, including metabolic disturbances, the development of dyslipidemia, and, as is known, the development of cardiovascular complications in the late post-transplant period, complicated by atherogenic genesis. Changes in lipid metabolism in AL are caused by various factors, primarily the influence of the tumor process, increased lipid consumption, proliferating tumor cells, and decreased blood cholesterol levels at the onset of the disease, as well as the ongoing antitumor therapy and the mechanism of transformation versus host disease (GVHD). According to published data, the prevalence of cardiovascular disease in patients with AL is 28% 5 years after treatment, and 56.9% 9 years after treatment. Lipid factor determination is not standard patient care, but given the recurring occurrence of cardiovascular complications in patients with AL in the post-transplant period, issues of dyslipidemia and its prevention in this patient population are relevant and require further research.

Objective. To evaluate the lipid profile in patients with AL who received pathogenetic therapy, HDCT and alloHSCT, and to create a predictive model for the need for dyslipidemia prevention in these patients.

Materials and methods. The study included 39 patients with a confirmed diagnosis of AL who received pathogenetic therapy, HDC and alloHSCT. Patients were followed from diagnosis to the completion of all stages of pathogenetic therapy. All patients underwent lipid profile determination (total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, triglycerides (TG), VLDL-C, non-HDL-C, and atherogenic index) and a clinical blood test.

Results. The study revealed that patients with AL had higher levels of TC, TG, VLDL-C, and LDL-C after completion of pathogenetic therapy compared to the control group. After patients received HDCT and alloHSCT, a significant increase in TC and TG levels was observed. Therefore, it can be concluded that changes in lipid status are associated with the pathogenetic therapy.

Using parametric and nonparametric statistics, the data were analyzed and a mathematical model for predicting the development of dyslipidemia in patients with AL who received pathogenetic therapy, including alloHSCT, was developed.

Dyslipidemia in patients with OL after allo-HSCT is most often observed with low platelet counts, and with elevated TC levels in patients with normal platelet counts.

This prognostic model has excellent performance characteristics, boasting high accuracy, sensitivity, and specificity.

Conclusions. The development of dyslipidemia in patients with AL after completion of pathogenetic therapy, including HDCT and allo-HSCT, is quite common. The predictive model we developed is easy to use, has excellent accuracy, sensitivity, and specificity, and can be applied by physicians in various specialties, in addition to hematologists, including internists, cardiologists, and endocrinologists, to determine indications for dyslipidemia prophylaxis in patients with AL after allo-HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute leukemia, dyslipidemia, transplantation.

Дислипидемия как осложнение алло-ТГСК: прогнозирование у пациентов с острым лейкозом

Юлия С. Китаева[1], Вера О. Дзидзария[2], Елена Ю. Суморокова[1], Татьяна С. Константинова[1], Евгений А. Праскурничий[2]

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; [2] Государственный научный центр – федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Контактная информация: Китаева Юлия Сергеевна, masa84@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы лечения острого лейкоза (ОЛ) значительно улучшили прогноз пациентов, однако применение патогенетической терапии, включающей высокодозную химиотерапию (ВДХТ) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), может привести к различным осложнениям, в том числе нарушению метаболических процессов, развитию дислипидемии, и как следствие, в позднем посттрансплантационном периоде развитию кардиоваскулярных осложненной атерогенного генеза.

Изменение липидного обмена при ОЛ обусловлено различными факторами, в первую очередь влиянием опухолевого процесса, отмечается повышенное потребление липидов пролиферирующими опухолевыми клетками и снижение холестерина в крови в дебюте заболевания, а также проводимой противоопухолевой терапией и развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Согласно литературным данным, распространенность кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с ОЛ через 5 лет после лечения составляет 28%, а через 9 лет 56,9%.

Определение липидного статуса не входит в стандарты оказания помощи пациентам, но с учетом частоты возникновения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ОЛ в посттрансплантационном периоде, вопросы дислипидемии и ее профилактики у данной категории пациентов актуальны и требуют дальнейшего исследования.

Цель. Оценка липидного профиля у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включая ВДХТ и алло-ТГСК, и создание прогностической модели необходимости профилактики дислипидемии у этих пациентов.

Материалы и методы. В исследование выключено 39 пациентов с установленным диагнозом ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую ВДХТ и алло-ТГСК. Наблюдение пациентов проводилось от момента установления диагноза до окончания всех этапов патогенетической терапии. Всем пациентам проведено определение липидного профиля (общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов (ТГ), ХС ЛОНП, ХС неЛВП, коэффициент атерогенности), а также клинического анализа крови.

Результаты. По результатам исследования было выявлено, что у пациентов с ОЛ после окончания патогенетической терапии в сравнении с контрольной группой, определялись более высокие значения ОХС, ТГ, ХС ЛОНП, ХС ЛНП. После получения пациентами ВДХТ и аллоТГСК выявлено значимое повышение показателей ОХС и ТГ. В связи с чем можно сделать вывод, что изменения липидного статуса связаны с проводимой патогенетической терапией.

С использованием методов параметрической и непараметрической статистики проведен анализ данных и сформирована математическая модель прогноза развития дислипидемии у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включавшую алло-ТГСК, имеющую вид «Дерева решений».

Наиболее часто дислипидемия у пациентов с ОЛ после алло-ТГСК отмечается при низком уровне тромбоцитов, а при нормальных показателях тромбоцитов – при повышении уровня ОХС.

Данная прогностическая модель имеет характеристики отличного качества, обладает высокими показателями точности, чувствительности и специфичности.

Выводы. Развитие дислипидемии у пациентов с ОЛ после окончания патогенетической терапии, включающей ВДХТ и алло-ТГСК встречается достаточно часто. Разработанная нами прогностическая модель удобна в использовании, обладает отличными качествами точности, чувствительности и специфичности и может быть применена врачами различных специальностей, помимо гематологов, в том числе терапевтами, кардиологами, эндокринологами, для определения показаний к профилактике дислипидемии у пациентов с ОЛ после алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый лейкоз, дислипидемия, трансплантация.

P115|

Immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a combination of bendamustine and cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis

Darya A. Chernyshova, Dmitry K. Zhogolev, Tatiana A. Rudakova, Elena V. Morozova, Yulia Yu. Vlasova, Anna G. Smirnova, Olga S. Epifanovskaya, Elena V. Babenko, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya A. Chernyshova, d.chernyshova01@mail.ru

INTRODUCTION

The combination of bendamustine and cyclophosphamide (PTCyBenda) for post-transplant graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for refractory myeloid malignancies is considered a promising platform to enhance the graft-versus-leukemia (GVL) effect. Early results indicate a unique immune recovery profile, including early expansion of $CD8^+$ effector memory T cells ($CD8^+$ eff mem), which play a key role in antitumor immunity, and increased recovery of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), potentially reducing alloimmune complications. However, the mechanisms underlying these immunological changes remain poorly understood.

Materials and methods. This study analyzed the bone marrow (BM) immune profile in 20 patients receiving PTCyBenda and 16 patients receiving alternative PTCy-based GVHD prophylaxis regimens. Inclusion criteria were: donor chimerism >95%, absolute neutrophil count $>0.5\times10^9$/L, monocytes $>0.5\times10^9$/L or lymphocytes $>3.0\times10^9$/L, and absence of relapse. Analysis was performed on day +30 post-allo-HSCT. BM lymphocyte subpopulations were assessed by multicolor flow cytometry, 119 cell subpopulations were analyzed. Intergroup differences were evaluated using the Mann-Whitney test with Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons (p~adj). Only subpopulations with p~adj <0.05 were included in cluster analysis, yielding 15 subpopulations. The optimal number of clusters was determined using the silhouette method, the elbow method, and the ratio of between-cluster variance to total variance.

Results. Cluster analysis identified two clusters (Fig. 1): cluster 1 (C1) included all control patients and 7 patients receiving PTCyBenda, while cluster 2 (C2) comprised 13 PTCyBenda-treated patients. C2 was characterized by a higher proportion of PD-L1-positive myeloid cells, including monocytes (0.07 vs 0.2; p~adj <0.001), granulocytes (0.3 vs 0.6; p~adj <0.001), $CD33^+$ (0.08 vs 0.2; p~adj <0.001), and $CD11b^+$ (0.3 vs 0.6; p~adj <0.001) myeloid populations. Additionally, C2 showed increased

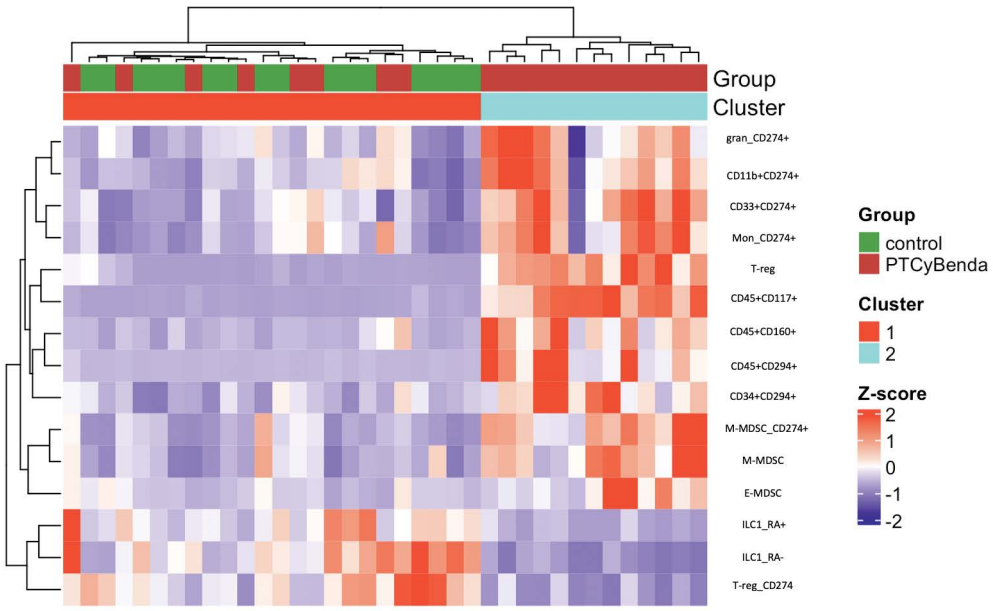


Figure 1: **Cluster analysis**

relative frequencies of MDSCs, including M-MDSC (0.02 vs 0.06; p~adj <0.001) and E-MDSC (0.02 vs 0.04; p~adj=0.004), as well as regulatory T cells (Treg) (0.003 vs 0.009; p~adj <0.001). In contrast, a reduction was observed in type 1 innate lymphoid cells (ILC1), both naive (ILC1RA$^+$; 0.003 vs 0.007; p~adj=0.001) and mature (ILC1RA$^-$; 0.003 vs 0.006; p~adj<0.001).

Conclusions. The PTCyBenda cluster was characterized by a reduced proportion of both naive and mature ILC1, which are major sources of interferon-γ (IFN-γ), along with an increased proportion of PD-L1-expressing myeloid cells. These findings suggest that diminished IFN-γ-mediated proinflammatory signaling in the BM microenvironment may reduce inflammatory damage to hematopoietic stem cells (HSCs), creating more favorable conditions for hematopoietic recovery and, presumably, earlier reconstitution of CD8$^+$ eff mem. Moreover, reduced IFN-γ production in the setting of ILC1 depletion may enhance thrombopoietin-dependent signaling in HSCs, promoting myelopoiesis and differentiation toward myeloid lineages. However, the biological significance of elevated PD-L1 expression on myeloid cells in the PTCyBenda group requires further investigation. Overall, these data highlight distinct features of immune reconstitution following PTCyBenda and underscore the need for additional studies to elucidate the mechanisms underlying the immune profile associated with this GVHD prophylaxis regimen.

Conflicts of interest. The study was funded by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00327).

Keywords: bendamustine, immune reconstitution.

Особенности иммунной реконституции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием комбинации бендамустина и циклофосфамида для профилактики реакции «трансплантат против хозяина»

Дарья А. Чернышова, Дмитрий К. Жоголев, Татьяна А. Рудакова, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Анна Г. Смирнова, Ольга С. Епифановская, Елена В. Бабенко, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Чернышова Дарья Александровна, d.chernyshova01@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Комбинация бендамустина и циклофосфамида (ПТЦфБенда) в режиме посттрансплантационной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерными миелоидными новообразованиями рассматривается как перспективная платформа для усиления реакции «трансплантат против лейкоза». Ранние результаты свидетельствуют об уникальном профиле иммунного восстановления после применения данного режима профилактики РТПХ. В частности, наблюдалась ранняя экспансия CD8$^+$ эффекторных Т-клеток памяти (CD8$^+$ eff mem), играющих ключевую роль в реализации противоопухолевого иммуннитета. Кроме того, отмечалось повышенное восстановление миелоидных супрессорных клеток (MDSC), потенциально способствующих снижению аллоиммунных осложнений. Однако механизмы, лежащие в основе выявленных иммунологических изменений, остаются недостаточно изученными.

Материалы и методы. В данном исследовании был проанализирован иммунный профиль костного мозга (КМ) у 20 пациентов с ПТЦфБенда и 16 пациентов с альтернативными режимами профилактики РТПХ на основе ПТЦФ. В анализ были включены пациенты с документированным донорским химеризм >95 %, абсолютным числом нейтрофилов >0,5 × 10^9/л, уровенем моноцитов >0,5×10^9/л или лимфоцитов >3,0×10^9/л, а также отсутствием рецидива основного заболевания. Анализ выполнялся на +30 день после алло-ТГСК. Всего было проанализировано 119 субпопуляций методом многоцветной проточной цитометрии. Для оценки различий между группами проводили сравнение всех исследуемых субпопуляций с использованием критерия Манна-Уитни с коррекцией множественных сравнений методом Бенджамини-Хохберга (p~adj). В кластерный анализ были включены только субпопуляции с p~adj менее 0,05. Всего для кластеризации было отобрано 15 субпопуляций. Оптимальное число кластеров определяли на основании метода силуэта, «локтя» и на основе отношения межкластерной дисперсии к общей.

Результаты. В результате кластерного анализа были выделены два кластера (рис. 1): кластер 1 (К1) включал всех пациентов контрольной группы и 7 пациентов, получавших ПТЦфБенда, кластер 2 (К2) был сформирован 13 пациентами с ПТЦфБенда. К2 характеризовались повышенной долей PD-L1-положительных миелоидных клеток, включая моноциты (0,07 и 0,2; p~adj <0,001), гранулоциты (0,3 и 0,6; p~adj <0,001), CD33$^+$ (0,08 и 0,2; p~adj <0,001) и CD11b$^+$ (0,3 и 0,6; p~adj

<0,001) миелоидные популяции. Также, в К2 было выявлено увеличение относительной доли MDSC, включая M-MDSC (0.02 и 0.06; p~adj <0.001) и E-MDSC (0.02 и 0.04; p~adj=0.004) и регуляторных Т-клеток (Treg) (0,003 и 0,009; p~adj <0,001). При этом, отмечалось снижение врожденных лимфоидных клеток (ILC) 1 типа – наивных (ILC1RA^{+}) (0,003 и 0,007; p~adj =0,001) и зрелых (ILC1RA^{-}) (0,003 и 0,006; p~adj <0,001).

Выводы. Кластер, представленный пациентами с ПТЦфБенда, характеризовался снижением доли наивных и зрелых ILC1, являющихся одним из основных источников интерферона-γ (IFN-γ), а также увеличением доли миелоидных клеток, экспрессирующих PD-L1. Полученные данные позволяют предположить, что снижение активности IFN-γ-опосредованных провоспалительных сигналов в микроокружении КМ способствует уменьшению воспалительного повреждения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), создавая более благоприятные условия для восстановления гемопоэза и, вероятно, более ранней реконституции CD8^{+} eff mem. Возможно, уменьшение продукции IFN-γ на фоне снижения пула ILC1 потенциально усиливает тромбопоэтин-зависимый сигналинг в ГСК, стимулируя миелопоэз и дифференцировку в сторону миелоидных линий. В то же время биологическое значение повышенной экспрессии PD-L1 на миелоидных клетках в группе с ПТЦфБенда требует дальнейшего изучения. Полученные данные указывают на особенности иммунной реконституции после применения ПТЦфБенда и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения механизмов, лежащих в основе формирования иммунного профиля при данном режиме профилактики РТПХ.

Конфликт интересов. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00327).

Ключевые слова: бендамустин, иммунная реконституция.

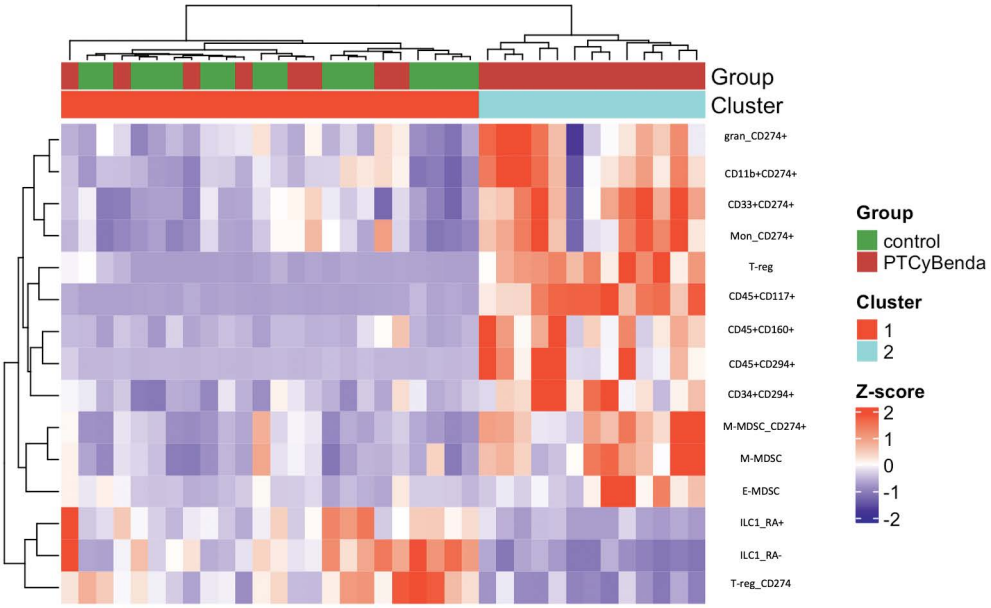


Рисунок 1: Кластерный анализ

P116|

Repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary graft failure incorporating treosulfan into the conditioning regimen

Larisa A. Kuzmina, Mariya V. Dovydenko, Lyubov S. Ovsyannikova, Vera A. Vasilieva, Mihail M. Kanunnikov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Mariya V. Dovydenko, nareyko@yandex.ru

INTRODUCTION

The incidence of primary graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is 2-12,3%. Performing a second allo-HSCT is associated with a higher rate of early mortality, more severe infectious status, and a greater probability of graft failure compared to first allo-HSCT. To reduce these risks, efforts are ongoing to define the optimal preconditioning regimen.

Materials and methods. The study included 44 patients who underwent a second allo-HSCT due to graft failure after the first allo-HSCT. Gender: male n=21, female n=23. Age (years): mediana=36 (21-65). Diagnosis: AML n=19, MDS/MPD n=13, ALL n=6, CML n=6. In 5 cases, transplantation was performed from the same donor, in 39 from a different donor. Allo-HSCT from haploidentical donor – 30, from HLA-identical unrelated – 2, from mismatched unrelated – 12. The median time between the first and second allo-HSCT was 1,95 months (1,14-6,98). Conditioning regimens: fludarabine 60-150 mg/m² + treosulfan 10-36 g/m². Immunosuppressive therapy regimens: Cy+CsA+ MMF.

Results. The median follow-up for the 44 patients was 11,5 months (0,03-54,22). Graft take occurred in 72% (29 of 44). Median time to leukocyte recovery >1.0×10³/μL was 25 days (14-40). The incidence of severe infectious status (requiring simultaneous administration of 4 or more antimicrobial agents at therapeutic doses) was 30 (68%), thrombotic microangiopathy – 2 (4,5%). Frequency of transfers to the intensive care unit was 22,7% (10 of 44) . Early mortality after the second allo-HSCT (up to day 100 post-transplant) was 29,5% (13 of 44). Causes of early mortality after allo-HSCT were infectious complications, and in one cases – thrombotic microangiopathy. Overall survival was 48,5%, relapse-free survival – 49,2%. Cumulative relapse rate – 13,1% (mortality without relapse – 37,8%). The incidence of acute graft-versus-host disease grade 2-4 was 25,0%.

Conclusions. Performing a second allo-HSCT is associated with high risks of early post-transplant mortality. However, no severe toxic damage to organs and tissues was recorded after the repeated preconditioning. Thus, a second allo-HSCT with a conditioning regimen incorporating treosulfan appears to be an effective and relatively safe approach to overcome graft failure.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: transplantation, treosulfan, graft failure.

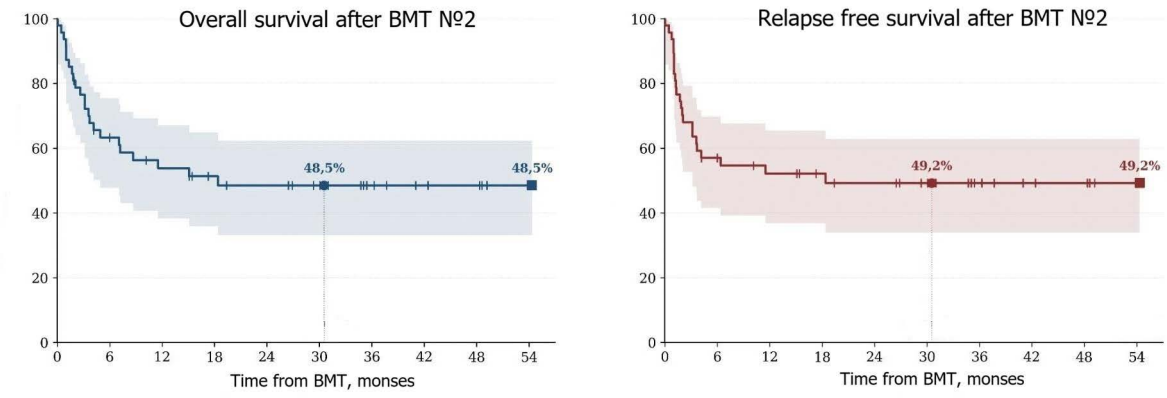


Figure 1: Competing risks after BMT№2. Overall survival and relapse free survival after BMT№2.

Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по причине неприживления трансплантата с включением в схему кондиционирования препарата треосульфан

Лариса А. Кузьмина, Мария В. Довыденко, Любовь С. Овсянникова, Вера А. Васильева, Михаил М. Канунников, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Довыденко Мария Вячеславовна, nareyko@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Частота первичного неприживления при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) составляет 2-12,3%. Выполнение повторной алло-ТГСК сопряжено с более высокой частотой летальных исходов в ранние сроки, более тяжелым инфекционным статусом, а также вероятность неприживления трансплантата больше чем при первых алло-ТГСК. Для уменьшения перечисленных рисков проводится работа по определению оптимального режима предтрансплантационного кондиционирования.

Материалы и методы. В исследование включено 44 пациента, которым повторная алло-ТГСК была выполнена по причине неприживления трансплантата после первой алло-ТГСК. Пол: мужчины n=21, женщины n=23. Возраст медиана 36 лет (21-65). Диагноз: ОМЛ n=19, МДС/МПЗ n=13, ОЛЛ n=6, ХМЛ n=6. В 5 случаях трансплантация была выполнена от того же донора, в 39 – от другого донора. Алло-ТГСК от родственного гаплоиднтичного донора – 30, от неродственного HLA-идентичного – 2, от неродственного частично-совместимого – 12. Медиана времени между первой и второй алло-ТГСК составила 1,97 мес. (1,14-6,98). Режимы предтрансплантационного кондиционирования: флударабин 60-150 мг/м^2 + треосульфан 10-36 г/м^2. Иммуносупрессивная терапия: ЦФ+ЦСА+ММФ.

Результаты. Медиана наблюдения за 44 пациентами составила 11,5 мес. (0,03-54,22). Приживление трансплантата было констатировано в 72% (29 из 44). Медиана времени до восстановления лейкоцитов >1,0 тыс/мкл составила 25 дней (14-40). Частота развития тяжелого инфекционного статуса (необходимость назначения одномоментно 4 и более противомикробных препаратов в лечебных дозах) – 30 случаев (68%), тромботической микроангиопатии – 2 случая (4,5%). Частота переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии составила 22,7% (10 из 44). Летальность в ранние сроки после второй алло-ТГСК (до 100-го дня после алло-ТГСК) составила 29,5% (13 из 44). Причины летальных исходов в ранние сроки после алло-ТГСК – инфекционные осложнения, в одном случае – тромботическая микроангиопатия. Совокупная частота рецидивов – 13,1% (смертность без рецидивов – 37,8%). Частота развития острой реакции «трансплантат против хозяина» 2-4 степени составила 25,0%.

Выводы. Проведение повторной алло-ТГСК сопряжено с высокими рисками летального исхода в ранние сроки после трансплантации. При этом клиники тяжелого токсического повреждения органов и тканей после проведенного повторного предтрансплантационного кондиционирования зафиксировано не было. Таким образом, выполнение повторной

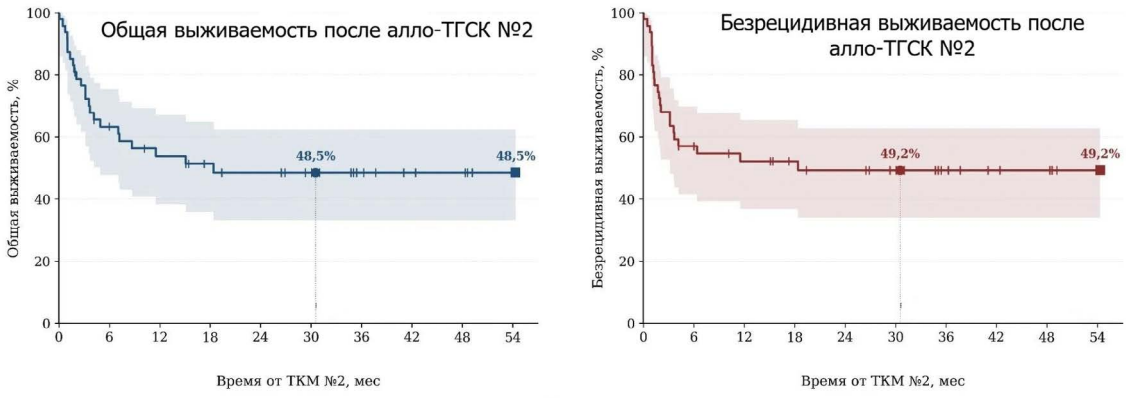


Рисунок 1: Конкурирующие риски после второй трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Показатели общей и безрецидивной выживаемости после второй трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

алло-ТГСК после повторного предтрансплантационного кондиционирования с включением в схему треосульфана, является достаточно эффективным и относительно безопасным способом преодоления неприживления трансплантата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантация, треосульфан, неприживление.

P117|

Pretransplant risk factors for graft failure in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Tatiana A. Rudakova, Maria V. Barabanshikova, Maria D. Vladovskaya, Nikita P. Volkov, Yulia Yu. Vlasova, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tatiana A. Rudakova, t_a_rudakova@mail.ru

INTRODUCTION

Primary and secondary graft failure (PGF and secGF) are rare but critical complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. This retrospective study included 2048 adults undergoing their first allo-HSCT between 2012 and 2025. Median age was 37 years (range, 18-76), and median follow-up was 603 days (range, 26 days – 9 years).

PGF was defined as failure to achieve an absolute neutrophil count >0.5 × 10^9/L by day +28 without relapse. SecGF was defined as loss of donor-derived haematopoiesis without relapse.

Categorical and continuous variables were compared using the χ^2 and Mann–Whitney U tests, respectively. Overall survival (OS) was estimated by the Kaplan-Meier method. Day +30 outcomes included engraftment, PGF, and death or relapse before engraftment. SecGF cumulative incidence (CI) was calculated with relapse and death as competing risks. PGF risk factors were assessed by logistic regression among evaluable patients (n=1,956); engraftment and secGF were analysed using Fine-Gray regression. Analyses were performed in R version 4.5.2; p<0.05 was significant.

Results. By day +30, engraftment CI was 95%. PGF occurred in 4.4% (n=91), while 4.4% (n=91) died or relapsed before day +30. The 2-year SGF cumulative incidence was 5%.

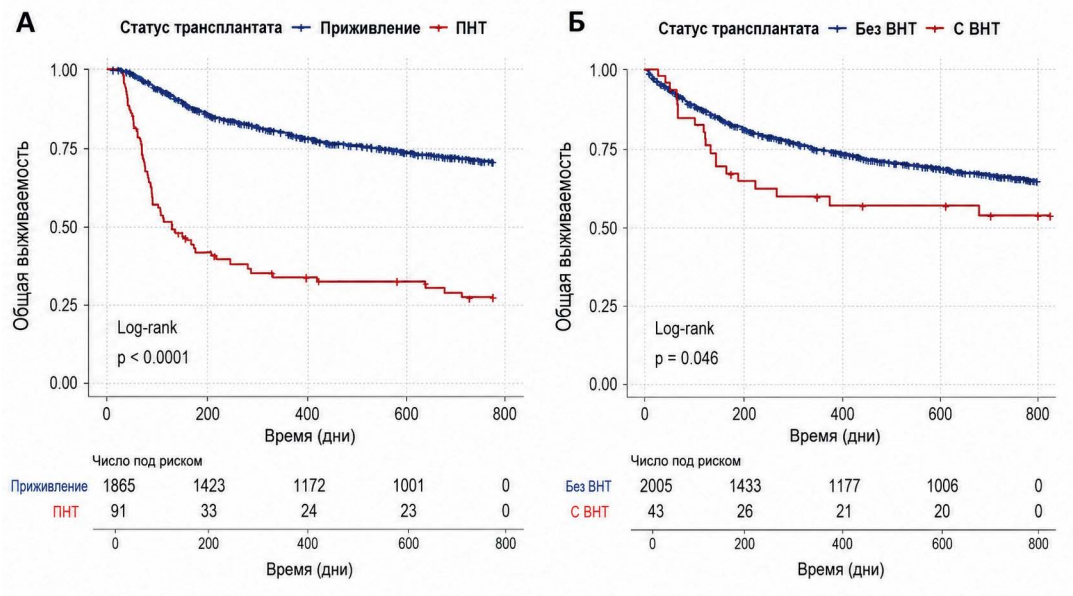


Figure 1: Two-year overall survival according to primary (A) and secondary (B) graft failure status

Independent PGF risk factors were haploidentical donor (odds ratio [OR], 14.1; 95% confidence interval [CI], 6.0–33.1; p<0.001), mismatched unrelated donor (MMUD) (OR, 7.7; 95% CI, 3.0-19.9; p<0.001), matched unrelated donor (MUD) (OR, 3.1; 95% CI, 1.2-8.1; p=0.022), bone marrow (BM) graft source (OR, 5.95; 95% CI, 3.5-10.0; p<0.001), and active disease (OR, 1.81; 95% CI, 1.11-2.97; p=0.018).

In the multivariable Fine-Gray model (references: matched related donor (MRD), peripheral blood stem cells (PBSC), acute leukaemia, and cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis), lower engraftment was associated with BM (subdistribution hazard ratio [sHR], 0.47; 95% CI, 0.41-0.54; p<0.001), haploidentical donor (sHR, 0.61; 95% CI, 0.51-0.72; p<0.001), MMUD (sHR, 0.74; 95% CI, 0.63-0.88; p<0.001), MUD (sHR, 0.78; 95% CI, 0.67-0.90; p<0.001), myeloproliferative neoplasms (sHR, 0.51; 95% CI, 0.37-0.70; p<0.001), myelofibrosis (sHR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.84; p=0.001), and lymphoma (sHR, 0.74; 95% CI, 0.64-0.85; p<0.001). Higher engraftment was associated with disease remission (sHR, 1.56; 95% CI, 1.37-1.78; p<0.001) and graft-versus-host disease prophylaxis with antithymocyte globulin (ATG) (sHR, 1.75; 95% CI, 1.36-2.25; p<0.001) or bendamustine (sHR, 1.72; 95% CI, 1.39-2.13; p<0.001).

Only diagnosis was associated with secGF: 5.8% (95% CI, 2.5-10.9) in chronic myeloid leukaemia vs 1.6% (95% CI, 1.0-2.4) in acute leukaemia (p=0.029).

Two-year OS was 28% with PGF *versus* 84% without PGF (p<0.001), and 53% with secGF *versus* 81% without SGF (p=0.046).

Conclusions. PGF and secGF significantly reduced OS. Alternative donors, BM grafts, and active disease increased PGF risk. Diagnosis and GVHD prophylaxis also influenced engraftment supporting risk-adapted donor and graft selection. These findings may serve to identify patients at high risk of graft failure and support the development of donor selection criteria and preventive strategies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: graft failure, allo-HSCT.

Предтрансплантационные факторы риска несостоятельности трансплантата взрослых реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна А. Рудакова, Мария В. Барабанщикова, Мария Д. Владовская, Никита П. Волков, Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Рудакова Татьяна Александровна, t_a_rudakova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первичная и вторичная несостоятельность трансплантата (ПНТ и ВНТ) являются редкими, но критическими осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ первых алло-ТГСК у 2048 пациентов старше 18 лет (медиана возраста 37 лет, диапазон: 18-76), период с 2012 по 2025 гг.. Медиана наблюдения – 603 дня (диапазон: 26 дней – 9 лет).

ПНТ определялась как отсутствие достижения абсолютного числа нейтрофилов >0.5×10^9/л к 28-му дню после ТГСК при отсутствии рецидива основного злокачественного заболевания. ВНТ определялась как утрата донорского гемопоэза при отсутствии рецидива основного заболевания.

Категориальные переменные между группами сравнивали с помощью критерия χ^2, непрерывные переменные – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистический анализ выполняли с использованием использованием R (версия 4.5.2), различия считали значимыми при p<0,05. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась с помощью метода Каплана-Мейера. Для ПНТ оценивались доли исходов (приживление, ПНТ, смерть или рецидив до приживления) на Д+30. Кумулятивная частота (КЧ) ВНТ рассчитывалась с учетом конкурирующих рисков (рецидив, смерть). Факторы риска развития ПНТ анализировались с помощью логистической регрессии (построена среди доживших до оценки (n=1956)), факторы, влияющие на приживление и ВНТ – с помощью регрессии Файна-Грея.

Результаты. КЧ приживления трансплантата к Д+30 составила 95%. Доля ПНТ составила 4,4 % (n=91), смерть или рецидив до Д+30 имели место у 4,4% (n=91), 2-летняя КЧ ВНТ - 5%.

Независимыми факторами риска ПНТ в многофакторном анализе были: гаплоидентичный донор (ОШ 14,1; 95% ДИ 6,0-33,1; p<0,001), частчно-совместимый неродственный донор (ЧСНД) (ОШ 7,7; 3,0-19,9; p<0,001) и совместимый неродственный донор (СНД) (ОШ 3,1; 1,2-8,1; p=0,022); костный мозг (КМ) как источник трансплантата (ОШ 5,95; 3,5-10,0; p<0,001) и статус вне ремиссии (ОШ 1,81; 1,11-2,97; p=0,018).

В многофакторной модели Файна-Грея (референс: совместимый родственный донор, стволовые клетки периферической крови (СКПК) как источник трансплантата, острые лейкозы, профилактика циклофосфамидом) снижение КЧ приживления ассоциировалось с КМ (ОР 0,47; 95% ДИ 0,41-0,54; p<0,001), гаплоидентичным донором (ОР 0,61; 0,51–0,72; p<0,001), ЧСНД (ОР 0,74; 0,63-0,88; p<0,001), СНД (ОР 0,78; 0,67-0,90; p<0,001), миелопролиферативными заболеваниями (ОР 0,51; 0,37-0,70; p<0,001), миелофиброзом (ОР 0,65; 0,51-0,84; p=0,001) и лимфомами (ОР 0,74; 0,64-0,85; p<0,001). Повышение КЧ приживления ассоциировалось с отсутствием активного заболевания (ОР 1,56; 1,37-1,78; p<0,001), профилактикой реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) с антитимоцитарным глобулином (АТГ) (ОР 1,75; 1,36-2,25; p<0,001) или бендамустином (ОР 1,72; 1,39–2,13; p<0,001).

Единственным фактором, ассоциированным с ВНТ, была нозология: КЧ ВНТ при хроническом миелолейкозе 5,8% (95% ДИ 2,5-10,9) против 1,6% (1,0-2,4) при острых лейкозах (p=0,029).

Двухлетняя ОВ составила 28% vs. 84% у пациентов с ПНТ vs. без ПНТ, p<0.001.

При ВНТ 2-летняя ОВ была 53% vs. 81% без ВНТ, p=0.046.

Выводы. ПНТ и ВНТ ассоциированы со значимым снижением общей выживаемости. Основными факторами риска ПНТ являлись использование альтернативного донора, КМ в качестве источника трансплантата и проведение алло-ТГСК при активном заболевании. Вероятность приживления также зависела от нозологии и варианта профилактики РТПХ. Полученные данные позволяют выделить пациентов высокого риска недостаточности трансплантата и могут использоваться для оптимизации выбора донора, источника гемопоэтических клеток и тактики профилактики осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: несостоятельность трансплатата, алло-ТГСК.

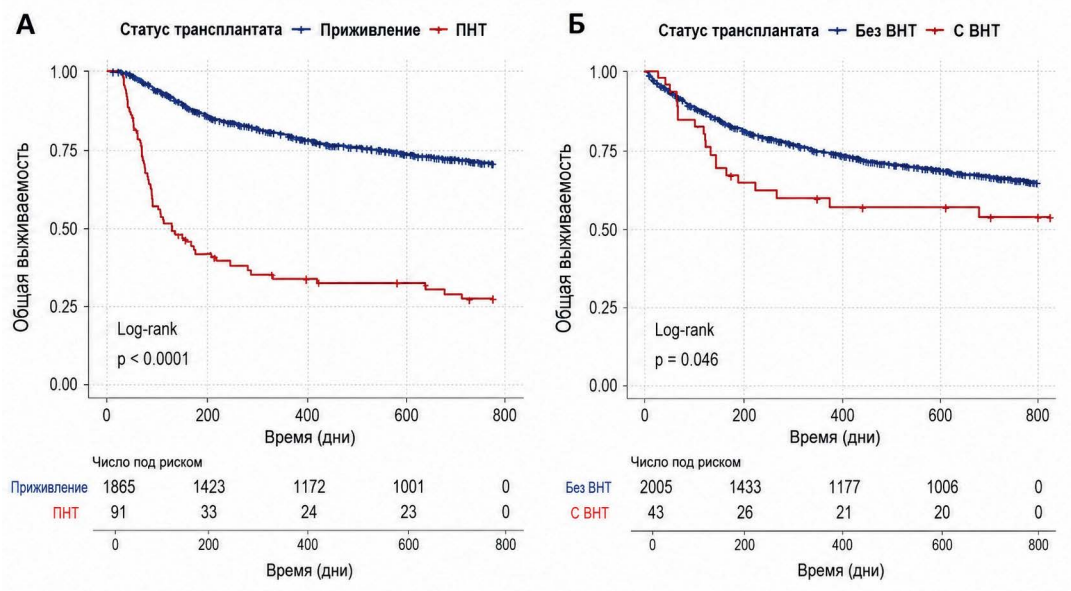


Рисунок 1: Двухлетняя общая выживаемость в зависимости от наличия первичной (А) и вторичной (Б) несостоятельности трансплантата

P118|

Belumosudil in patients with severe steroid-refractory chronic Graft-versus-Host Disease. The National Medical Research Center for Hematology experience

Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Olga M. Koroleva, Yuliya V. Borisova, Mikhail Yu. Drokov, Lubov S. Ovsyannikova, Alexandra S. Paderina, Anna I. Andreenko, Tembulat M. Baksanov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Vera A. Vasilyeva, vasilievava4@mail.ru

INTRODUCTION

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a major late complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). First-line treatment is based on systemic corticosteroids; however, a substantial proportion of patients develop steroid-refractory disease. Belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, has recently been introduced into clinical practice and has demonstrated efficacy in patients with cGVHD after failure of multiple prior lines of therapy.

Aim: to evaluate the efficacy of belumosudil in patients with severe steroid-refractory cGVHD.

Table 1: Patient characteristics

Characteristic		Number of patients
Sex M/F		4/4
Median of age at allo-HSCT (range)		32 (20-50)
Diagnosis	AML	3
	ALL	2
	MDS	1
	CML	1
	AA	1
Donor type	Matched related	4
	Haploidentical	1
	Matched unrelated	1
	Mismatched unrelated	2
Conditioning regimen	MAC	0
	RIC	8
Number of allo-HSCT in the anamnesis	1	6
	2 and more	2
Acute GVHD in anamnesis	Yes	4
	No	4
Severity of cGVHD	Moderate	1
	Severe	7
Target organs of chronic GVHD	Skin (deep sclerotic features)	2
	Oral mucosa	3
	Eyes mucosa	4
	GI tract	0
	Liver	1
	Lungs	5
	Joints and fascia	2
	Gental tract	0
Number of therapy lines before belumosudil	2	3
	3	4
	4 or more	1
Time from the diagnosis of chronic GVHD to the prescription of belumosudil (range), months		21,8 (3,5 – 95,2)

Materials and methods. Eight patients with severe steroid-refractory cGVHD treated at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) were included in this study. Belumosudil was administered as third-line or later therapy.

Seven patients were receiving concomitant ruxolitinib at the time of belumosudil initiation, whereas one patient was treated with a combination of ruxolitinib, cyclosporine A, and extracorporeal photopheresis.

Results. The median follow-up after belumosudil initiation was 10.7 months. Partial response was achieved in three patients (37.5%), stable disease was observed in four (50%), and disease progression occurred in one patient (12.5%). Thus, overall disease control (partial response plus stable disease) was achieved in 87.5% of patients.

Organ-specific responses were observed in the joints and fascia (50%), oral mucosa (33.3%), and ocular involvement (25%). Six of eight patients were able to undergo partial tapering of previously administered immunosuppressive therapy. At the time of analysis (June 2026), all patients were alive.

Conclusions. Despite the absence of complete responses, belumosudil demonstrated clinical efficacy in patients with severe steroid-refractory cGvHD. It should be emphasized that the study included patients with extremely unfavorable clinical characteristics: the majority had pulmonary involvement (5 of 8 patients), and two patients had deep sclerotic features of the skin. Our study supports the potential role of belumosudil in this cohort of patients and highlight the need for further evaluation in larger prospective studies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: severe steroid-refractory chronic GVHD.

Применение белумосудила для лечения тяжелой глюкокортикостероид-рефрактерной хронической реакции «трансплантат против хозяина», опыт НМИЦ гематологии

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Ольга М. Королева, Юлия В. Борисова, Михаил Ю. Дроков, Любовь С. Овсянникова, Александра С. Падерина, Анна И. Андреенко, Тембулат М. Баксанов, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Васильева Вера Алексеевна, vasilievava4@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) – позднее осложнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Терапия хрРТПХ первой линии основана на применении глюкокортикоидов, однако у значительной доли больных наблюдается рефрактерное течение. В последние годы в клиническую практику внедрен селективный ингибитор ROCK2 – белумосудил, который показал эффективность в терапии хрРТПХ после неудачи нескольких предшествующих линий терапии.

Цель: оценить эффективность белумосудила у больных с тяжелой глюкокортикостероид-рефрактерной хрРТПХ.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с тяжелой глюкокортикостероид-рефрактерной хрРТПХ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и получавших белумосудил в качестве третьей и последующих линий терапии. Характеристика пациентов представлена в таблице №1.

Семь пациентов на момент назначения белумосудила получали иммуносупрессивную терапию руксолитинибом, один больной – комплексную терапию (руксолитиниб, циклоспорин А, ЭКФ).

Результаты. Медиана времени наблюдения после назначения белумосудила составила 10,7 месяцев. Частичный ответ на терапию достигнут у 3 пациентов (37,5%), стабилизация течения хрРТПХ отмечена у 4 (50%), прогрессирование заболевания зарегистрировано у 1 пациента (12,5%). Таким образом, контроль заболевания (частичный ответ + стабилизация) был достигнут у 87,5% больных. Орган-специфический ответ отмечен при поражении суставов и фасций (50%), слизистой оболочки полости рта (33,3%), слизистых глаз (25%). У 6 из 8 пациентов выполнена частичная отмена других ранее назначенных иммуносупрессивных препаратов. На момент анализа (июнь 2026 г.) все пациенты живы.

Выводы. Несмотря на отсутствие полных ответов, белумосудил продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с тяжелой глюкокортикостероид-рефрактерной хрРТПХ. Следует подчеркнуть, что в исследование были включены пациенты с крайне неблагоприятными клиническими характеристиками: большинство имели поражение легких (5 из 8), а у 2 пациентов отмечалась глубокое склеродермное поражение кожи хрРТПХ, которые относятся к наиболее тяжелым проявлениям заболевания. Полученные данные подтверждают перспективность применения белумосудила в данной когорте пациентов и необходимость дальнейшего изучения препарата на большей выборке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: глюкокортикостероид-рефрактерная хроническая РТПХ.

Таблица 1: Характеристика пациентов

Характеристика		Число больных
Пол М/Ж		4/4
Медиана (от-до) возраста на момент алло-ТГСК		32 (20-50)
Диагноз	ОМЛ	3
	ОЛЛ	2
	МДС	1
	ХМЛ	1
	АА	1
Тип донора	Родственная HLA-идентичная	4
	Гаплоидентичная	1
	Неродственная HLA-идентичная	1
	Неродственная частично-совместимая	2
Кондиционирование	МАС	0
	RIC	8
Количество алло-ТГСК в анамнезе	1	6
	2 и более	2
оРТПХ в анамнезе	Да	4
	Нет	4
Степень тяжести хрРТПХ	Умеренная	1
	Тяжелая	7
Органы мишени хрРТПХ	Кожа (глубокая склеродерма)	2
	Слизистая ротовой полости	3
	Слизистая глаз	4
	ЖКТ	0
	Печень	1
	Легкие	5
	Суставы и фасции	2
	Половые органы	0
Количество линий терапии до применения белумосудила	2	3
	3	4
	4 и более	1
Медиана времени от диагноза хрРТПХ до назначения белумосудила (от-до), мес.		21,8 (3,5 – 95,2)

P119|

Belumosudil in adult patients with ruxolitinib-refractory chronic graft-versus-host disease

Svetlana E. Ziganshina, Nikita P. Volkov, Anna G. Smirnova, Ivan S. Moiseev

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Svetlana E. Ziganshina, sv.durova@mail.ru

INTRODUCTION

Belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, has shown promising efficacy in patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of multiple prior lines of therapy. However, published real-world experience with belumosudil remains limited, particularly in ruxolitinib-refractory cohorts. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of belumosudil in adult patients with ruxolitinib-refractory cGVHD.

Materials and methods. This retrospective study included 19 adult patients with refractory chronic graft-versus-host disease (cGVHD) who received belumosudil at the RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between 2025 and 2026. The median age at belumosudil initiation was 37 years (range, 18-49); 47% (n=9) were male

and 53% (n=10) were female. Severe cGVHD was present in 89% (n=17) of patients when starting belumosudil. Pulmonary cGVHD was observed in 58% (n=11) of patients, including stage 3 lung disease in 54% (n=6/11). The median number of prior lines of systemic therapy was 2 (range, 2-8), and all patients had previously received ruxolitinib. Overall survival (OS) and failure-free survival were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results. The best overall response rate at a median follow-up of 5 months was 21% (n=4), resulting in partial responses in all cases. Stable disease was observed in 63% (n=12) of patients, while disease progression occurred in 16% (n=3). The median time to partial response was 119 days (range, 30-226). Organ-specific responses were observed in patients with cGVHD of joints (25%, n=1/4), skin (18%, n=2/11), and eyes (6%, n=1/17). The 1-year OS was 93.3% (95% CI, 81.5–100%), and failure-free survival was 80.4% (95% CI, 62.7–100%). Among evaluable patients, 60% (6/10) achieved a clinically meaningful improvement in Lee Symptom Scale scores at any time during follow-up. Adverse events during therapy occurred in 63% (n=12) of patients. Infectious complications were the most frequent adverse events and occurred in 53% (n=10) of patients. One patient died during belumosudil treatment due to progressive cGVHD complicated by uncontrolled infectious complications.

Conclusions. In a real-world setting, treatment with belumosudil was associated with objective responses in a subset of ruxolitinib-refractory patients with predominantly severe cGVHD. Longer follow-up and further clinical experience are needed to evaluate the long-term efficacy of belumosudil. The high incidence of infectious complications highlights the importance of careful monitoring of this patient population during treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: belumosudil.

Применение белумосудила у взрослых пациентов с рефрактерной к руксолитинибу хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Светлана Е. Зиганшина, Никита П. Волков, Анна Г. Смирнова, Иван С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Зиганшина Светлана Евгеньевна, sv.durova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Белумосудил – селективный ингибитор ROCK2-киназы, который продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) после неэффективности нескольких предшествующих линий терапии. Однако данные о его применении в реальной клинической практике остаются ограниченными, в особенности у пациентов с тяжелой хРТПХ, рефрактерной к руксолитинибу. Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности применения белумосудила у взрослых пациентов с хРТПХ, рефрактерной к терапии руксолитинибом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 19 взрослых пациентов с рефрактерной хРТПХ, получавших белумосудил в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с 2025 по 2026 год. Медиана возраста на момент начала терапии белумосудилом составила 37 лет (18-49), мужчины – 47% (n=9), женщины – 53% (n=10). На момент начала терапии тяжелая хРТПХ наблюдалась у 89% (n=17) пациентов. Поражение легких отмечалось у 58% (n=11) пациентов, из которых тяжелое поражение 3-й стадии наблюдалось у 54% (n=6/11). Медиана количества предшествующих линий системной терапии составила 2 (2-8), и все пациенты ранее получали руксолитиниб. Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без неудач лечения произведен с помощью метода Каплана-Мейера.

Результаты. Наилучшая общая частота ответа при медиане наблюдения 5 месяцев составила 21% (n=4), при этом все ответы были частичными. Стабилизация заболевания отмечена у 63% (n=12) пациентов, тогда как прогрессирование заболевания произошло у 16% (n=3). Медиана времени до наступления частичного ответа составила 119 дней (30-226). Органоспецифические ответы наблюдались у пациентов с хРТПХ с поражением суставов – 25% (n=1/4), кожи – 18% (n=2/11), глаз – 6% (n=1/17). Однолетняя ОВ составила 93,3% (ДИ95; 81,5-100%). Выживаемость без неудач лечения составила 80,4% (ДИ95; 62,7–100%). Среди пациентов, подлежавших оценке, 60% (n=6/10) достигли клинически значимого улучшения по шкале симптомов Lee в течение периода наблюдения.

Нежелательные явления на фоне терапии возникли у 63% (n=12) пациентов. Инфекционные осложнения были наиболее частыми нежелательными явлениями и наблюдались у 53% (n=10) пациентов. За период наблюдения зарегистрирован один летальный исход вследствие прогрессирующей тяжелой хРТПХ, осложнившейся неконтролируемыми инфекционными осложнениями.

Выводы. В условиях реальной клинической практики применение белумосудила сопровождалось достижением объективного ответа у части пациентов с рефрактерной к руксолитинибу, преимущественно тяжелой хРТПХ. Для оценки долгосрочной эффективности необходимы более длительное наблюдение и дальнейшее накопление клинического опыта. Высокая частота инфекционных осложнений подчеркивает необходимость тщательного мониторинга данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: белумосудил.

P120|

A Randomized Trial of High-Dose Vitamin A and Vitamin D Administration Before Conditioning in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Ivan S. Moiseev, Yulia Yu. Vlasova, Tatyana A. Rudakova, Anna G. Smirnova, Elena V. Morozova, Yulia A. Tarakanova, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ivan S. Moiseev, moisiv@mail.ru

INTRODUCTION

Graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication associated with mortality in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). Small studies, including randomized trials, have suggested that single high doses of vitamin A or vitamin D may reduce the incidence of GVHD and improve allo-HCT outcomes, potentially through beneficial modulation of the intestinal microbiome. The aim of this study was to determine whether the favorable effects of vitamins A and D could be reproduced in the setting of contemporary GVHD prophylaxis protocols and without the use of a neutropenic diet.

Materials and methods. Since 2024, a single-center randomized trial has been conducted in which the control group received treatment according to standard operating procedures, whereas the investigational group received a single dose of vitamin A 300,000 IU and vitamin D 100,000 IU before the start of conditioning. The main inclusion criteria were matched unrelated or matched related transplantation for a malignant disease in remission. The main exclusion criteria were severe comorbidities or severe complications at the time of transplantation. Protocol details are available at ClinicalTrials.gov (NCT06508099). At the time of the interim analysis, 163 patients had been enrolled between 2024 and 2026. The groups were well balanced with respect to major transplantation characteristics and disease status.

Results. The median follow-up was 9 months. Overall survival was 89.6% (95% CI, 82.6-97.3%) in the control group and 65.4% (95% CI, 47.9-89.2%) in the vitamin group (p=0.065). Event-free survival was 86.2% (95% CI, 78.1-95.1%) and 65.2% (95% CI, 50.6-84.1%), respectively (p=0.045). The cumulative incidence of relapse did not differ significantly between the control and investigational groups: 6.0% (95% CI, 0.2-11.7%) versus 17.4% (95% CI, 1.6-33.2%), respectively (p=0.398). Similarly, the cumulative incidence of non-relapse mortality was 7.9% (95% CI, 1.1-14.6%) *versus* 17.4% (95% CI, 8.4-26.3%), respectively (p=0.081). The cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD was 13.1% (95% CI, 4.8-21.4%) in the control group *versus* 7.1% (95% CI, 1.6-12.7%) in the investigational group (p=0.320). Grade III-IV acute GVHD occurred in 8.0% (95% CI, 1.0-15.1%) *versus* 4.7% (95% CI, 0.2-9.2%), respectively (p=0.614). The cumulative incidence of moderate-to-severe chronic GVHD was 38.7% (95% CI, 23.4-54.0%) in the control group and 21.0% (95% CI, 10.6-31.4%) in the vitamin group (p=0.072). There was also no difference in GVHD-free, relapse-free survival: 67.0% (95% CI, 52.0-78.3%) versus 60.8% (95% CI, 41.4-75.4%), respectively (p=0.795). No significant differences were observed in the incidence of acute or chronic GVHD involving individual organs (all p>0.05). There were also no between-group differences in the incidence of bacterial, viral, or fungal infections or in the use of systemic antimicrobial therapy (all p>0.05). Mortality was predominantly associated with Gram-negative infections, which occurred in 14% *versus* 2% of patients (p=0.010).

Conclusions. Preliminary results suggest that high-dose vitamin administration before conditioning may influence the incidence of chronic GVHD but does not appear to affect the incidence of acute GVHD or mortality after allo-HCT in the setting of contemporary post-transplantation cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: vitamin A, vitamin D, allogeneic HCT.

Рандомизированное исследование высоких доз витамина А и витамина Д перед началом кондиционирования у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток

Иван С. Моисеев, Юлия Ю. Власова, Татьяна А. Рудакова, Анна Г. Смирнова, Елена В. Морозова, Юлия А. Тараканова, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Моисеев Иван Сергеевич, moisiv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – ключевое осложнение, связанное с летальностью у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (АТГК). Небольшие исследования, в том числе рандомизированные, указывают на снижение частоты РТПХ и улучшение результатов АТГК при использовании разовых высоких доз витамина А или витамина Д, эффект которых реализуется через улучшение микробиомного состава кишечника. Целью исследования было проанализировать воспроизводится ли благоприятный эффект витаминов А и Д в условиях современных протоколов профилактики РТПХ и отсутствия нейтропенической диеты.

Материалы и методы. С 2024 проведено одноцентовое рандомизированное исследование, где контрольная группа получала терапию согласно стандартным операционным процедурам, а исследуемая получала разовую дозу витамина А 300 000 МЕ и витамина Д 100 000 МЕ перед началом кондиционирования. Основные критерии включения: неродственная или родственная совместимая трансплантация по поводу онкологического заболевания в ремиссии. Основные критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология или тяжелые осложнения на момент трансплантации. Детали протокола представлены на clinicaltrials.gov (NCT06508099). В исследование на момент промежуточного анализа включено 163 пациентов с 2024 по 2026 год. Группы были хорошо сбалансированы по основным трансплантационным характеристикам и статусу заболевания.

Результаты. Медиана наблюдения составила 9 месяцев. Общая выживаемость составила 89.6% (82.6-97.3%) в группе контроля и 65.4% (47.9-89.2%) в группе витаминов (p=0.065). Бессобытийная выживаемость составила 86.2% (78.1-95.1%) и 65.2% (50.6-84.1%), p=0.045, соответственно. Кумулятивная частота рецидива (6%, 95% ДИ 0.2-11.7% против 17.4%, 95%ДИ 1.6-33.2%, p=0.398) и кумулятивная частота летальности без рецидива (7.9%, 95%ДИ 1.1-14.6%, против 17.4%, 95% ДИ 8.4-26.3%, p=0.081) достоверно не отличались в группе контроля и исследуемой группе соответственно. Кумулятивная частота острой РТПХ 2-4 степени составила 13.1%, 95%ДИ 4.8-21.4% против 7.1%, 95%ДИ 1.6-12.7% в исследуемой группе, p=0.32, а РТПХ 3-4 степени наблюдалась у 8.0%, 95%ДИ 1.0-15.1% против 4.7%, 95%ДИ 0.2-9.2%, p=0.614, соответственно. Частота хронической РТПХ средней и тяжелой степени составила 38.7%, ДИ 23.4-54.0% в группе контроля и 21.0%, ДИ 10.6-31.4%, в группе витаминов, p=0.072. Также не было различий в отношении выживаемости без рецидива и РТПХ: 67,0%, 95%ДИ 52,0-78,3% против 60,8%, 95%ДИ 41,4-75,4%, соответственно, p=0.795. Не было выявлено различий между частотой поражения отдельных органов острой и хронической РТПХ (p>0.05). Так же не выявлено различий между группами в частота бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, а также частоте применения системной противомикробной терапии (p>0.05). Летальность преимущественно была связана с грамм-отрицательными инфекциями (14% против 2%, p=0.01).

Выводы. Предварительные результаты исследования свидетельствуют, что высокодозная терапия витаминами перед кондиционированием может влиять на хроническую РТПХ, но не на частоту острой РТПХ и летальности после АТГК в условиях современных режимов профилактики на основе пост-трансплантационного циклофосфамида.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: витамин А, витамин D.

P121|

Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in the Pediatric Stem Cell Transplantation Department of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Darya S. Smirnova, Irina O. Kostareva, Teimur Z. Aliyev, Nara G. Stepanyan, Karina A. Sergeenko, Yuri V. Lozovan, Nataliya A. Burlaka, Irina Yu. Trushkova, Tatyana I. Potemkina, Veronika S. Ermakova, Mariya D. Malova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Darya S. Smirnova, stratostat55@gmail.com

INTRODUCTION

Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is a severe complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and is associated with high mortality rates. According to published data, the incidence of TA-TMA can reach up to 40%. The lack of standardized diagnostic and therapeutic approaches in the pediatric population underscores the need for analyzing our own clinical experience.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of pediatric patients who developed TA-TMA after allo-HSCT. Diagnosis was based on the presence of schistocytosis, cytopenia, proteinuria, elevated lactate dehydrogenase (LDH) levels, and arterial hypertension (AH). Eculizumab, a C5 complement inhibitor, was administered as first-line therapy. In cases of insufficient response, patients were switched to ravulizumab as second-line treatment.

Results. Between 2021 and 2025, TA-TMA was diagnosed in 22 pediatric patients at the N. N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology, accounting for 5.8% of all allo-HSCT procedures. The male-to-female ratio was 17:5. All patients underwent myeloablative conditioning and received grafts from alternative donors (matched unrelated donors, n=11; haploidentical donors, n=11). Diagnoses included acute lymphoblastic leukemia (n=11), acute myeloid leukemia (n=10), and aplastic anemia (n=1). The median time to onset was 164 days (range: 16-420 days) post-transplant. TA-TMA was associated with chronic graft-versus-host disease (GVHD) in 13 patients (59%) and with acute GVHD in 11 patients (50%). All 22 patients received eculizumab as first-line therapy (1 to 7 infusions); 4 patients (18%) were switched to ravulizumab due to eculizumab refractoriness. Overall, 6 patients (27.4%) remain alive. Causes of death (n=16, 73%) included GVHD progression (n=9, 40.9%), infectious complications (n=3, 13.6%), and multiorgan failure (MOF) (n=4, 18.1%). All patients treated with ravulizumab demonstrated a therapeutic response.

Conclusions. Although complement C5 inhibitors (eculizumab and ravulizumab) represent an effective treatment approach for TA-TMA, the survival rate among allo-HSCT recipients with this complication remains low, largely due to severe comorbid conditions. To improve clinical outcomes in patients with TA-TMA, optimization and standardization of diagnostic and therapeutic strategies are urgently needed.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, allo-HSCT, TA-TMA.

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия в детской клинике трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Дарья С. Смирнова, Ирина О. Костарева, Теймур З. Алиев, Нара Г. Степанян, Карина А. Сергеенко, Юрий В. Лозован, Наталья А. Бурлака, Ирина Ю. Трушкова, Татьяна И. Потемкина, Вероника С. Ермакова, Мария Д. Малова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Смирнова Дарья Сергеевна, stratostat55@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является грозным осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ассоциированным с высоким уровнем летальности. Согласно литературным данным, частота развития ТА-ТМА достигает 40%. Отсутствие унифицированных подходов к диагностике и лечению в детской популяции обосновывает необходимость анализа результатов собственного опыта.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов детского возраста, у которых развилась ТА-ТМА после алло-ТГСК. Диагноз устанавливали на основании наличия шизоцитоза, цитопении, протеинурии, повышения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и артериальной гипертензии (АГ). В качестве первой линии терапии применялся ингибитор С5 компонента комплемента экулизумаб. При недостаточном ответе осуществлялся переход на вторую линию терапии препаратом равулизумаб.

Результаты. За период 2021-2025 гг. в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина ТА-ТМА диагностирована у 22 пациентов детского возраста, что составляет 5,8% от всех алло-ТГСК. Соотношение по полу (м:ж) – 17:5. У всех пациентов выполнено миелоаблативное кондиционирование и ТГСК от альтернативного донора (неродственного совместимого (n=11) и гаплоидентичного (n=11)). Диагнозы: острый лимфобластный лейкоз – 11 пациентов, острый миелоидный лейкоз – 10 пациентов, апластическая анемия – 1 пациент. Медиана времени дебюта составила 164 (16-420) дня после алло-ТГСК. У 13 (59%) пациентов ТА-ТМА сочеталась с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у 11 (50%) – с острой РТПХ. Все 22 пациента получали экулизумаб в качестве первой линии терапии (от 1 до 7 введений), 4 (18%) пациентов были переведены на вторую линию терапии препаратом равулизумаб в связи с рефрактерностью к экулизумабу. Живы 6 (27,4%) пациентов. Причинами летальных исходов (n=16, 73%) являлись: прогрессия РТПХ (n=9, 40,9%), инфекционные осложнения (n=3, 13,6%), полиорганная недостаточность (ПОН) (n=4, 18,1%). У всех пациентов, получивших терапию равулизумаб отмечен ответ на терапию.

Выводы. Несмотря на то, что ингибиторы С5 компонента комплемента (экулизумаб, равулизумаб) являются эффективным методом терапии ТА-ТМА, выживаемость реципиентов алло-ТГСК с данным осложнением остается низкой, что обусловлено тяжелой сопутствующей патологией. Для улучшения результатов лечения пациентов с ТА-ТМА необходима оптимизация и унификация подходов к диагностике и лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, алло-ТГСК, ТА-ТМА.

P122|

Effectiveness of desensitization before haplo-HSCT in patients with pre-existing anti-HLA antibodies and DSA

Natalia N. Popova, Ulyana V. Maslikova, Tembulat M. Baksanov, Inara S. Saydullaeva, Daria A. Mironova, Anastasia A. Pichugina, Ekaterina D. Mikhaltsova, Zoya V. Konova, Maria V. Dovydenko, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Y. Drokov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Natalia N. Popova, nn_work15@mail.ru

INTRODUCTION

Graft failure (GF) is a life-threatening complication in haploidentical allogeneic stem cell transplantation (haplo-HSCT) and characterized by hematopoietic aplasia. The only curative therapy is the second allogeneic transplantation from an alternative donor. It's known that the development of GF is based on complex immune-mediated mechanisms involving different donor and recipient immune cells. It's still impossible to identify these mechanisms using routine laboratory tests (excepting the detection of pre-existing donor-specific antibodies (DSA)), which makes it difficult to prevent GF. The second transplantation from an alternative donor or with autologous bone marrow are the easiest way to restore hematopoiesis in patients with GF. Routine desensitization both at the first and before the second allogeneic transplantation is the gold standard therapy only for patients with DSA.

Materials and methods. 281 haplo-HSCTs were provided in National Research Center for Hematology from 2019 to 2024. The median age of patients with hemoblastosis was 35 (18-65). All patients were screened for pre-existing anti-HLA antibodies and DSA. Desensitization was provided prior to the first haplo-HSCT in 9 patients: in 8 patients with DSA and in 1 – with anti-HLA (not DSA). The second haplo-HSCT from an alternative donor was provided in 55/281 (19,5%) patients due to GF (n=39) or relapse of hemoblastosis (n=16). Desensitization was provided in 34,5% cases (in 19/55). Importantly noted that there was new appearance of anti-HLA antibodies (not DSA) before the second haplo-HSCT while they were absent prior to the first one in 1 patient.

Results. Pre-existing anti-HLA antibodies were detected in 11,7% (in 33/281 patients) and DSA were identified in 30,3% (in 10/33 patients). Desensitization was provided in 28/281 (9,96%). Engraftment after the first haplo-HSCT was achieved in 4/9 (44,4%) after desensitization, and graft rejection was established in 5 (55,5%) cases due to pre-existing DSA. Efficiency of desensitization before the second haplo-HSCT was 63,2% (in 12/19). The desensitization was provided in 8/12 patients for prophylaxis of GF (they didn't have pre-existing anti-HLA antibodies), and DSA were discovered in only 1 patient, anti-HLA (not DSA) – in 3 patients. GF was diagnosed in 5/19 (26,3%): in 3 cases of anti-HLA (not DSA), in 1 – with DSA and in 1 – without anti-HLA. 2/19 patients died due to infectious complications before the hematopoietic recovery.

Conclusions. Screening of anti-HLA antibodies and detecting of DSA are still the gold standard in haplo-HSCT. Desensitization is reasonable for patients with DSA before the first haplo-HSCT in case of lack an alternative donor without pre-existing DSA. But our experience reveals insufficient effectiveness of desensitization protocols (44,4%) that requires further modernization of therapeutic approaches. Effectiveness of desensitization before the second haplo-HSCT in patients with GF is still controversial, but in some cases it could be an additional therapeutic approach (in case of lack autologous bone marrow or an alternative donor). Further monitoring and accumulation of clinical experience is necessary, especially in patients with GF.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: haplo-HSCT, desensitization, anti-HLA, DSA.

Эффективность десенситизации при гапло-ТГСК у пациентов с предсуществующими анти-HLA и донор-специфическими антителами

Наталья Н. Попова, Ульяна В. Масликова, Тембулат М. Баксанов, Инара С. Сайдуллаева, Дарья А. Миронова, Анастасия А. Пичугина, Екатерина Д. Михальцова, Зоя В. Конова, Мария В. Довыденко, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Попова Наталья Николаевна, nn_work15@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность трансплантата (НТ) является жизнеугрожающим исходом трансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК), которая характеризуется глубокой аплазией кроветворения. Единственным способом терапии является выполнение повторной трансплантации в самые короткие сроки. Известно, что в основе развития НТ лежат сложные иммунноопосредованные механизмы с участием различных иммунных клеток реципиента и донора, которые на текущий момент времени нельзя выявить с помощью рутинных лабораторных методов (за исключением выявления предсуществующих донор-специфических антител (ДСА)), что, в свою очередь, затрудняет профилактику развития НТ. Самым простым способом восстановления кроветворения при НТ остается смена донора при проведении повторной трансплантации или использование аутологичного костного мозга самого пациента. Рутинное проведение десенситизации в рамках претрансплантационной подготовки как при первой, так и перед повторной трансплантацией от альтернативного донора, является терапией выбора только лишь в случае выявления у пациента ДСА.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 281 гапло-ТГСК, которые выполнялись взрослым пациентам (медиана возраста 35 (18-65) лет) с гемобластозами в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2019 по 2024 гг. Перед гапло-ТГСК у всех пациентов был выполнен анализ на наличие предсуществующих анти-HLA антител, в том числе определение ДСА. 9 пациентам была выполнена десенцитизация перед первой гапло-ТГСК: 8 – в связи с наличием ДСА, 1 – анти-HLA (не ДСА). У 55 из 281 (19,5%) пациентов выполнялась повторная гапло-ТГСК от альтернативного донора в связи с НТ (n=39) или рецидивом гемобластоза (n=16). Десенситизация проводилась в 34,5% случаев (у 19/55). Необходимо отметить, что у 1 пациента было отмечено появление анти-HLA антител (не ДСА) перед повторной гапло-ТГСК, которые не определялись перед первой трансплантацией.

Результаты. Предсуществующие анти-HLA были выявлены в 11,7% случаях (у 33/281), среди которых ДСА составили 30,3% (10/33). Десенситизация проводилась у 28/281 (9,96%). Приживление трансплантата достигнуто у 4/9 (44,4%) пациентов, которым проводилась десенситизация перед первой гапло-ТГСК, у 5 (55,5%) было констатировано отторжение в связи с предсуществующими ДСА. При повторной гапло-ТГСК эффективность десенситизации оказалась 63,2% (12/19). У 8 из 12 пациентов десенситизация проводилась с целью профилактики НТ (у них отсутствовали предсуществующие анти-HLA), и только у 1 пациента детектировались ДСА, у 3 – анти-HLA (не ДСА). НТ была констатирована у 5/19 (26,3%): у 3 – с анти-HLA (не ДСА), у 1 – с ДСА, у 1 – без анти-HLA антител. 2 из 19 пациентов погибли в связи с инфекционными осложнениями до сроков восстановления показателей.

Выводы. Определение предсуществующих анти-HLA антител и выявление ДСА остается золотым стандартом при выполнении гапло-ТГСК, а включение десенситизации в предтрансплантационнную подготовку пациентам с ДСА является целесообразным при первой гапло-ТГСК в случаях, если у пациента нет альтернативного доступного донора, к которому не определяются ДСА. Однако наш опыт демонстрирует недостаточную эффективность принятых подходов дессенситизации (44,4%), что требует дальнейшей доработки протоколов. Эффективность десенситизации при выполнение повторной гапло-ТГСК при НТ на текущий момент времени так и остается дискутабельной, однако в ряде случаев может рассматриваться как дополнительная терапевтическая опция (особенно для пациентов, не имеющих заготовленного ауто-КМ или доступных альтернативных доноров). Необходимо дальнейшее наблюдение и накопление клинического опыта, особенно в случаях НТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гапло-ТГСК, десенситизация, анти-HLA, ДСА.

J123|

Clinical and morphological characteristics of gastrointestinal tract involvement in graft-versus-host disease: a report of four clinical cases

Anna V. Yermakovich[1], Olga V. Gerasimovich[1], Ina V. Hrynchyk[2], Aleksandra I. Marchenko[1], Ksenia N. Ralovets[1], Veronika O. Charniak[1], Akram R. Rok[1], Aleksander I. Kasperovich[1], Igor A. Iskrov[1]

[1] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus; [2] City Clinical Pathological Anatomy Bureau, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Anna V. Yermakovich, dalidovskayaanna@gmail.com

INTRODUCTION

Graft-versus-host disease (GVHD) involving damage to the gastrointestinal (GI) tract is a common and prognostically unfavorable complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and associates with high mortality. The gold standard of diagnosis is endoscopic examination followed by histology, but the morphological picture is not always pathognomonic: crypt apoptosis can be induced by conditioning, infection and immunosuppressants.

Materials and methods. The analysis included 4 patients after allo-HSCT (median age: 43 years; male/female ratio: 2/2) treated from July 2025 to March 2026. In all cases peripheral blood stem cells were used as the source of the transplant. Two patients with acute myeloid leukemia and one patient with marginal zone lymphoma received grafts from HLA-identical (10/10) unrelated donors. One patient with Hodgkin lymphoma underwent transplantation from an HLA-matched unrelated donor (9/10, mismatch at the A locus). GVHD prophylaxis consisted of a combination of ATG/MMF/Tac (n=2) and PtCy/MMF/Tac (n=2). Timing of the GVHD demonstration: from day +29 to +260 days (median is +113 days). Clinical manifestations included nausea, vomiting, loss of appetite, diarrhea, and abdominal pain. All patients underwent endoscopy with targeted biopsy of both altered and visually intact areas. Histological examination and PCR testing of biopsy specimens for the detection of cytomegalovirus (CMV),

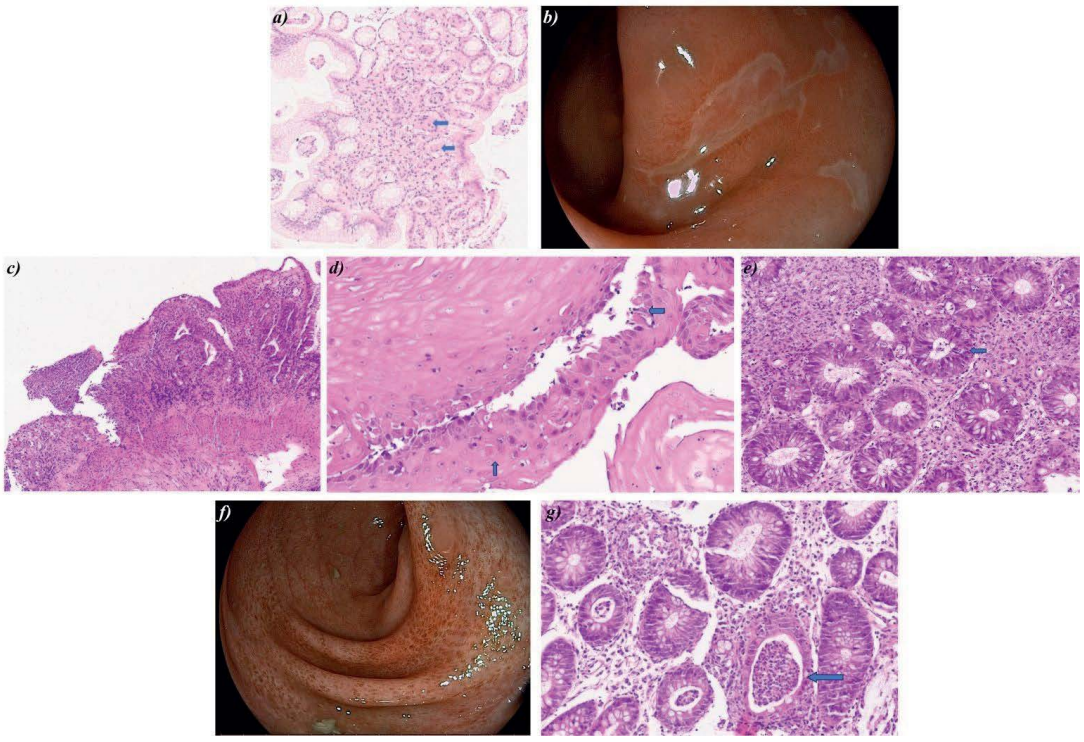


Figure 1: Endoscopic and histological imaging of the presented clinical cases: a) gastric mucosa with mild lymphoplasmacytic infiltration and single apoptotic bodies; b) colonic mucosa with patchy hyperemia throughout, confluent erosions, and superficial ulcers; c) colonic ulceration, crypt architectural distortion, and goblet cells depletion; d) esophagus – vacuolization of basal layer cells ←, reactive changes, edema, focal epithelial cell necrosis, apoptotic bodies ↑; e) gastric antrum – single apoptotic bodies in the epithelium; f) colonic mucosa with bright punctate hyperemia with a brownish hue, focally eroded and covered with fibrin; g) colon – segmented neutrophils within the crypt epithelium, crypt abscesses.

herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1/2), and Helicobacter pylori (H. pylori) DNA were performed. Endoscopic, histological and clinical assessments were carried out using the Cruz-Correa and Freiburg, Lerner, MAGIC and NIH scales, respectively.

Results. In all patients with lower GI tract lesions, endoscopic changes correlated with histological severity: higher endoscopic grades (Freiburg Grade IV) corresponded to higher histological stages (Lerner Grade III–IV). In cases of isolated upper GI tract lesions, histological changes were limited to Grade I. The detection of CMV in half of the patients with severe intestinal damage underscores the need for routine PCR testing of biopsy specimens for the differential diagnosis of GVHD and viral infection. Endoscopic and histological imaging of the clinical cases is presented in Figure 1.

Conclusions. The demonstration of clinical cases illustrates the diversity of clinical, endoscopic and histological manifestations and highlights the importance of a comprehensive diagnostic approach. Endoscopy (EGDS, colonoscopy) followed by histological confirmation is the gold standard in the early identification of acute and chronic GVHD with gastrointestinal tract involvement. In patients with suspected GVHD, PCR testing of biopsy specimens should be incorporated into the diagnostic algorithm to rule out concomitant infection.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, GVHD, endoscopy, histology.

Клинико-морфологическая характеристика поражений желудочно-кишечного тракта при реакции «трансплантат против хозяина»: опыт четырех клинических случаев

Анна В. Ермакович[1], Ольга В. Герасимович[1], Инна В. Гринчик[2], Александра И. Марченко[1], Ксения Н. Раловец[1], Вероника О. Черняк[1], Акрам Р. Рок[1], Александр И. Касперович[1], Игорь А. Искров[1]

[1] ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь; [2] УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Ермакович Анна Валерьевна, dalidovskayaanna@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ассоциированное с высокой летальностью. «Золотой стандарт» диагностики – эндоскопическое исследование с последующим гистологическим исследованием, однако морфологическая картина не всегда патогномонична: апоптоз крипт может индуцироваться кондиционированием, инфекцией и иммуносупрессантами.

Материалы и методы. В анализ включены 4 пациента после алло-ТГСК (медиана возраста – 43 года, мужчины/женщины – 2/2) за период с 07.2025 по 03.2026. Во всех случаях в качестве источника трансплантата были использованы периферические стволовые клетки крови. Двум пациентам с острым миелоидным лейкозом и одному пациенту с лимфомой из клеток маргинальной зоны были подобраны HLA-идентичные (10/10) неродственные доноры. Один пациент с лимфомой Ходжкина перенес трансплантацию от HLA-совместимого неродственного донора (9/10, mismatch по локусу A). Профилактика РТПХ включала комбинацию ATG/MMF/Tac (n=2) и PtCy/MMF/Tac (n=2). Сроки манифестации РТПХ: +29 – +260 дней (медиана – +113 день). Клинические проявления включали тошноту, рвоту, потерю аппетита, диарею, абдоминальный болевой синдром. Всем пациентам выполнена эндоскопия с прицельной биопсией из измененных и визуально интактных участков. Проведено гистологическое исследование и ПЦР-исследование биоптатов на обнаружение ДНК цитомегаловируса (CMV), вируса простого герпеса 1, 2 типов (HSV 1/2), Helicobacter pylori (Hp). Эндоскопическая, гистологическая и клиническая оценки были выполнены с использованием шкал Cruzz-Correa и Freiburg, Lerner, MAGIC и NIH соответственно.

Результаты. У всех пациентов с поражением нижнего отдела ЖКТ эндоскопические изменения коррелировали с гистологической тяжестью: более высокие эндоскопические градации (Freiburg Grade IV) соответствовали более высоким гистологическим стадиям (Lerner Grade III-IV). При изолированном поражении верхних отделов ЖКТ гистологические изменения ограничивались Grade I. Обнаружение CMV у половины пациентов с тяжёлым поражением кишечника подчеркивает необходимость рутинного ПЦР-исследования биоптатов для дифференциальной диагностики РТПХ и вирусного поражения. Эндоскопическая и гистологическая визуализация клинических случаев представлена на Рисунке 1.

Выводы. Демонстрация клинических случаев показывает разнообразие клинических, эндоскопических и гистологических проявлений и значимость проведения комплексного диагностического подхода. Эндоскопия (ЭГДС, колоноскопия) с последующим гистологическим подтверждением является «золотым» стандартом в ранней идентификации

острой и хронической РТПХ с поражением ЖКТ. У пациентов с подозрением на РТПХ в диагностический алгоритм необходимо включать ПЦР-исследование биоптата для исключения сочетанной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, РТПХ, эндоскопия, гистология.

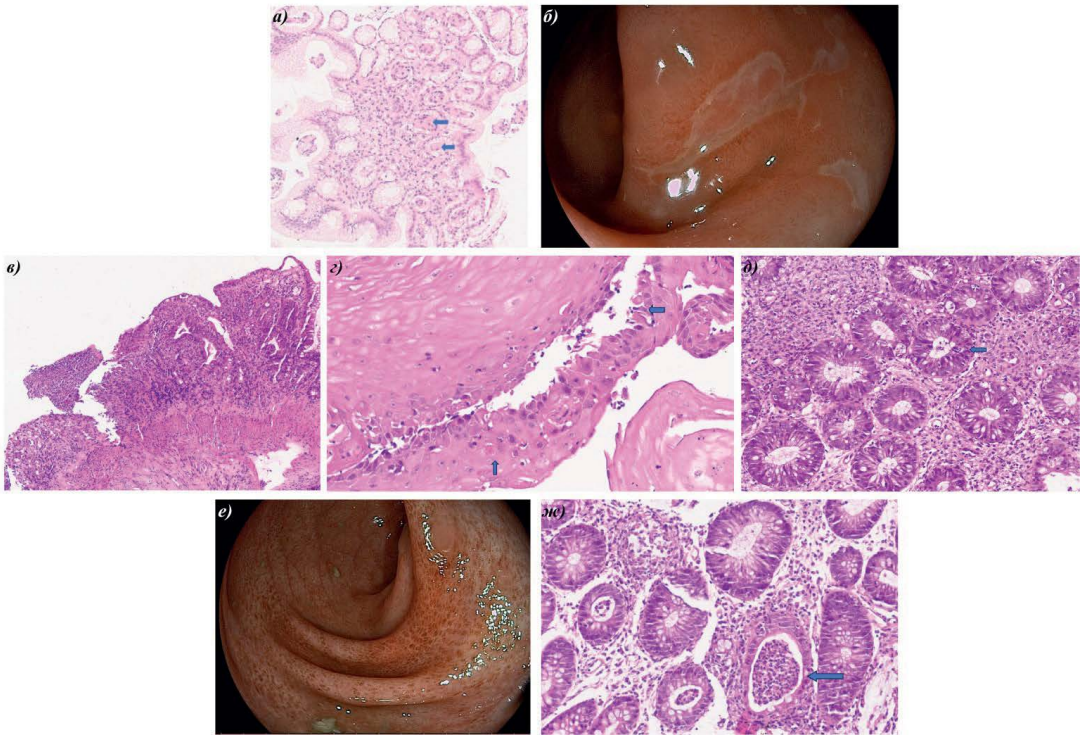


Рисунок 1: Эндоскопическая и гистологическая визуализация представленных клинических случаев: а) слизистая оболочка желудка со слабой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, единичными апоптотическими тельцами, б) слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении очагово гиперемирована, со сливающимися эрозиями и поверхностными язвами, в) изъязвление толстой кишки, нарушение строения крипт, снижение бокаловидных клеток, г) пищевод – вакуолизация клеток базального слоя ←, реактивные изменения, отек, очаговый некроз эпителиоцитов, апоптотические тельца ↑, д) антральный отдел желудка – единичные апоптотические тельца в эпителии, е) слизистая оболочка толстой кишки ярко-точечно гиперемирована с коричневым оттенком, очагово эрозирована под фибрином, ж) толстая кишка – сегментоядерные лейкоциты в эпителии крипт, крипт-абсцессы.

J124|

A clinical case of combined gastrointestinal tract injury in graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yuliya G. Fedyukova[1], Yaroslav A. Borovik[2], Maria V. Balashova[1]

[1] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia; [2] Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Yuliya G. Fedyukova, vig1982@inbox.ru

INTRODUCTION

Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA), as well as graft-versus-host disease (GVHD), is currently a recognized and severe complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with a high risk of mortality and disability. The gastrointestinal tract is a common target system in both TA-TMA and GVHD, with similar clinical manifestations.

Materials and methods. A 1-year-and-7-month-old female patient was admitted to the pediatric hematology department with the main diagnosis of acute myeloid leukemia with monosomy 7, PTPN11 mutation, transformation from myelodysplastic syndrome (MDS), refractory course, and a history of hypomethylating therapy (decitabine, cytarabine, venetoclax) and gemtuzumab ozogamicin administration. The patient underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from an unrelated, partially HLA-matched donor (9/10). The conditioning regimen included treosulfan, fludarabine, and thiotepa; graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis consisted of cyclophosphamide, ruxolitinib, abatacept, and vedolizumab; the graft source was bone marrow.

In the early post-transplant period, the patient developed infectious, toxic, and immune complications. Prior to engraftment, which was confirmed on day 17, she was diagnosed with febrile neutropenia, bilateral multisegmental pneumonia, neutropenic enterocolitis, and moderate-severity hepatic veno-occlusive disease (VOD). The infectious complications were successfully managed with combined systemic antimicrobial therapy. Due to VOD, the patient received defibrotide, with a positive response.

By day 45 after allogeneic HSCT, a pronounced maculopapular rash involving 70 % of the skin surface appeared. This was interpreted as acute GVHD, and prednisolone was initiated at a dose of 2 mg/kg per day. Given the addition of frequent loose stools and the lack of regression of the cutaneous GVHD manifestations, tacrolimus was added to the baseline immunosuppressive therapy, and a gradual tapering of glucocorticoids was started; the course of GVHD was deemed steroid-resistant.

While on tacrolimus therapy, the patient showed positive dynamics in the form of reduced number and intensity of rash elements; however, profuse diarrhea persisted, and hemorrhagic colitis developed. A histological examination confirmed the presence of acute GVHD and also revealed morphological signs of viral injury in the context of viremia (CMV, adenovirus, parvovirus). Combined antiviral therapy was administered (ganciclovir, foscarnet, cidofovir).

An attempt at fecal microbiota transplantation was made to treat the resistant intestinal form of GVHD; however, this was complicated by the development of septic shock. Infectious complications progressed against the background of graft hypofunction, manifesting as bilateral multisegmental pneumonia. Poorly controlled intestinal bleeding and the development of intestinal paresis were notable. Secondary thrombotic microangiopathy (TMA) with intestinal involvement was suspected, and anti-complement therapy was initiated.

Results. During treatment with eculizumab, the gastrointestinal bleeding was stopped. The patient was examined for genetic predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), and a variant of uncertain significance in the heterozygous state, c.533A>G, was identified in exon 5 of the C3 complement component gene.

Conclusions

This clinical case demonstrates that prolonged uncontrolled episodes of gastrointestinal bleeding that are refractory to hemostatic therapy may represent a manifestation of thrombotic microangiopathy and require early initiation of anti-complement therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: transplant-associated thrombotic microangiopathy.

Клинический случай сочетанного поражения желудочно-кишечного тракта при реакции трансплантат против хозяина и тромботической микроангиопатии у пациентки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Юлия Г. Федюкова[1], Ярослав А. Боровик[2], Мария В. Балашова[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Федюкова Юлия Геннадьевна, vig1982@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), также, как и реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) в настоящее время является общепризнанным и тяжелым осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с высоким риском летальности и инвалидизации пациентов. Одним из органов-мишеней при ТА-ТМА и РТПХ является желудочно-кишечный тракт, поражение которого имеет схожие клинические проявления.

Материалы и методы. Пациентка, 1 года 7 месяцев, поступила в отделение детской гематологии с основным диагнозом: острый миелоидный лейкоз с моносомией 7 хромосомы, мутацией PTPN11, трансформация из МДС, рефрактерное течение, состояние после гипометилирующей терапии (децитабин, цитарабин,венетоклакс), введения гемтузумаба озогамицина.

Ребенку была выполнена ТГСК от неродственного частично HLA-совместимого (9/10) донора. Режим кондиционирования включал треосульфан, флударабин, тиотепу, профилактика РТПХ – циклофосфан, руксолитиниб, абатацепт, ведолизумаб, источник трансплантата – костный мозг. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентки отмечалось развитие инфекционных, токсических и иммунных осложнений. До момента приживления трансплантата, констатированного на +17-й день, были диагностированы фебрильная нейтропения, двусторонняя полисегментарная пневмония, нейтропенический энтероколит, а также развитие вено-окклюзионой болезни печени (ВОБ) средней степени тяжести. Инфекционные осложнения были успешно купированные назначением комбинированной системной антимикробной терапии. В связи с течением ВОБ получала дефибротид с положительным эффектом. К 45 суткам после аллогенной ТГСК появилась яркая пятнисто-папулезная сыпь, занимающая 70% кожи. Ситуация расценена как острая РТПХ, был назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки. В связи с присоединением частого жидкого стула, отсутствием регресса кожных проявлений РТПХ, к базовой иммуносупрессии добавлен такролимус, начато постепенное снижение дозы ГКС, констатировано стероидрезистентное течение РТПХ. На фоне терапии такролимусом отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и яркости элементов сыпи, однако сохранялась профузная диарея, присоединился гемоколит. Проведено гистологическое исследование, которое подтвердило течение острой РТПХ, также отмечались морфологические признаки вирусного поражения на фоне виремии (ЦМВ, аденовирус, парвовирус). Проводилась комбинированная противовирусная терапия (ганцикловир, фоскарнет, сидофовир). Предпринята попытка трансплантации фекальной микробиоты с целью терапии резистентной кишечной формы РТПХ, которая, однако, осложнилась развитием септического шока. Нарастали проявления инфекционных осложнений на фоне гипофункции трансплантата в виде развития двусторонней полисегментарной пневмонии. Обращало на себя внимание плохо контролируемое кишечное кровотечение, развитие пареза кишечника. Заподозрено течение вторичной ТМА с поражением кишечника, начата антикомплементарная терапия.

Результаты. На фоне лечения экулизумабом кишечное кровотечение было остановлено. Проведено обследование пациентки на предмет генетической предрасположенности к атипичному гемолитико-уремическому синдрому, выявлен вариант неопределенного значения в гетерозиготном состоянии c.533A>G в 5 экзоне гена С3-компонента системы комплемента.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует, что длительные неконтролируемые эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, не поддающиеся гемостатической терапии, могут быть эквивалентом течения тромботической микроангиопатии и требуют раннего старта антикомплементарной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия.

J125|

Clinical use of multipotent mesenchymal stem cells in children after allogeneic bone marrow transplantation: the experience of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Ramil' R. Fatkhullin, Mikhail V. Kiselevsky, Elena B. Machneva, Kirill I. Kirgizov, Irina O. Kostareva, Daria S. Smirnova, Teymur Z. Aliyev, Meri A. Shervashidze, Natalia A. Batmanova, Timur T. Valiev, Tatiana V. Gorbunova, Nara G. Stepanyan, Svetlana R. Varfolomeeva

L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Moscow, Russia

Contact: Nara G. Stepanyan, nara19922@yandex.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the most important curative and consolidating treatment options for hematologic malignancies, immunologic diseases, and solid tumors. Nevertheless, its use may be limited due to life-threatening post-transplant complications, such as acute graft-versus-host disease (aGVHD), chronic graft-versus-host

disease (cGVHD), and poor graft function. The standard treatment for these complications includes the administration of immunosuppressive drugs. However, their side effects and limited effectiveness necessitate the continued search for additional treatments, among which the use of mesenchymal stem cells (MSCs) may prove highly effective.

Materials and methods. In this retrospective/prospective study conducted from 2021 to 2025, we enrolled 25 patients aged from 10 months to 16 years (with a median age of 11 years) with refractory aGVHD, cGVHD, and/or poor graft function after allo-HSCT. MSCs isolated from the bone marrow of allogeneic donors and cultured to passages 2-3 were administered intraosseously/intravenously or through a nasojejunal tube every 1-2 weeks. The primary endpoint was clinical response to therapy.

Results. The median cell product dose was 20 (4-69)×10^6 cells/kg recipient body weight. A response to MSC therapy was achieved in 15 (60.0%) out of 25 patients: in 8/9 (88.9%) patients with isolated poor graft function, in 4/6 patients who had both poor graft function and GVHD, and in 3/10 patients with isolated aGVHD/cGVHD. No adverse events associated with MSC administration were observed in any patient.

Conclusions. The use of allogeneic MSCs in pediatric patients with refractory complications of allo-HSCT is a safe and potentially effective method. Our results are consistent with published data and warrant prospective randomized studies with a structured design and more precise response criteria.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MSC, mesenchymal cells.

Клиническое применение мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток у детей после аллогенной трансплантации костного мозга: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н.Блохина

Рамиль Р. Фатхуллин, Михаил В. Киселевский, Елена Б. Мачнева, Кирилл И. Киргизов, Ирина О. Костарева, Дарья С. Смирнова, Теймур З. Алиев, Мери А. Шервашидзе, Наталья А. Батманова, Тимур Т. Валиев, Татьяна В. Горбунова, Нара Г. Степанян, Светлана Р. Варфоломеева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия

Контактная информация: Степанян Нара Гарегиновна, nara19922@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из значимых куративных и консолидирующих методов терапии онкогематологических, иммунологических заболеваний и солидных опухолей. Данная опция может быть ограничена в применении из-за жизнеугрожающих состояний, которые развиваются в посттрансплантационном периоде в виде острой (оРТПХ) и/или хронической (хрРТПХ) реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также случаев развития гипофункции трансплантата. В стандарт режима терапии данных осложнений входит назначение иммуносупрессивных препаратов, побочные эффекты и ограниченная эффективность которых заставляют продолжать поиск дополнительных методов лечения, среди которых применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) может оказаться весьма эффективным.

Материалы и методы. В НИИ ДОиГ им. Л. А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина было проведено ретро-/проспективное исследование в период с 2021 по 2025 г., где были включены 25 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 16 лет (медиана возраста – 11 лет) с рефрактерной оРТПХ, хрРТПХ и/или гипофункцией трансплантата после алло-ТГСК. МСК, выделенные из костного мозга аллогенных доноров и культивированные до 2-3-го пассажей, вводились внутрикостным/внутривенным путем или через назоеюнальный зонд с кратностью 1 раз в 1-2 нед. Первичной конечной точкой являлся клинический ответ на терапию.

Результаты. Медиана дозы клеточного продукта составила 20 (4–69) × 106 клеток/кг массы тела реципиента. Ответ на терапию МСК достигнут у 15 (60,0%) из 25 пациентов. При изолированной гипофункции трансплантата ответ зафиксирован в 8/9 (88,9%) случаях, при сочетании гипофункции с РТПХ – в 4/6, при изолированной оРТПХ/хрРТПХ – в 3/10. Нежелательных явлений, связанных с введением МСК, не наблюдалось ни у одного пациента.

Выводы. Применение аллогенных МСК у педиатрических пациентов с рефрактерными осложнениями алло-ТГСК является безопасным и потенциально эффективным методом. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными и обосновывают проведение проспективных рандомизированных исследований со структурированным дизайном и более четкими критериями ответа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МСК, мезенхимальные клетки.

J126|

Experience of repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with treosulfan-based conditioning in patients with relapsed hematologic malignancies

Larisa A. Kuzmina, Lyubov S. Ovsyannikova, Maria V. Dovydenko, Mikhail M. Kanunnikov, Vera A. Vasilyeva, Anastasia A. Pichugina, Anastasia D. Bondar, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Lyubov S. Ovsyannikova, ows.lyubov@mail.ru

INTRODUCTION

Repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with hematologic malignancies is associated with a high risk of post-transplant complications. Therefore, the use of reduced-toxicity conditioning regimens incorporating treosulfan represents a relevant approach, particularly in patients undergoing second allo-HSCT after prior intensive chemotherapy.

Materials and methods. The efficacy of repeated allo-HSCT was evaluated in 14 patients with relapsed hematological disease, including acute myeloid leukemia (n=7), acute lymphoblastic leukemia (n=4), myelodysplastic syndrome (n=1), and atypical chronic myeloid leukemia (n=1). The female-to-male ratio was 11:3. Following salvage therapy, all patients underwent repeated allo-HSCT; one patient received CAR-T cell therapy prior to transplantation. The conditioning regimen consisted of fludarabine (150–180 mg/m^2) and treosulfan (36-42 g/m^2). At the time of transplantation, 3 patients were not in remission, 4 had measurable residual disease (MRD)-positive remission, 6 had MRD-negative remission, and in 1 patient (with aCML) MRD status was not assessed. Peripheral blood stem cells (PBSC) were used as the graft source in all 14 cases. Donor switching was performed in all patients: haploidentical donors (n=7), fully matched unrelated donors (n=4), and partially matched unrelated donors (n=3). At the time of analysis, 6 out of 14 patients were alive.

Results. Overall survival (OS) was 33.8% with a median follow-up of 18.9 months (Figure 1). Relapse-free survival (RFS) was 17.8% with a median follow-up of 18.9 months (censored for death) (Figure 2). The median time to neutrophil engraftment (>0.5 × 10^9/L) was +20 days (range 9-132 days), and platelet recovery (>50 × 10^9/L) was +17 days (range 12-274 days). Infectious complications requiring antimicrobial therapy during the aplastic phase occurred in 12 of 14 patients (85.7%). Early hepatic veno-occlusive disease (VOD) developed in 1 of 14 patients.

Conclusions. The treosulfan-based conditioning regimen demonstrated acceptable tolerability and satisfactory hematopoietic recovery in the setting of repeated allo-HSCT, supporting its clinical feasibility. The high rate of infectious complications during the aplastic phase (85.7%) is expected in this patient cohort and requires comprehensive management in the post-transplant period. Nevertheless, the major remaining challenge is the high relapse rate (71.4%), emphasizing the need for achieving deeper remission prior to allo-HSCT – given that MRD-negative remission was achieved in only 42.9% of patients – as well as the timely implementation of post-transplant relapse prevention strategies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, conditioning, treosulfan.

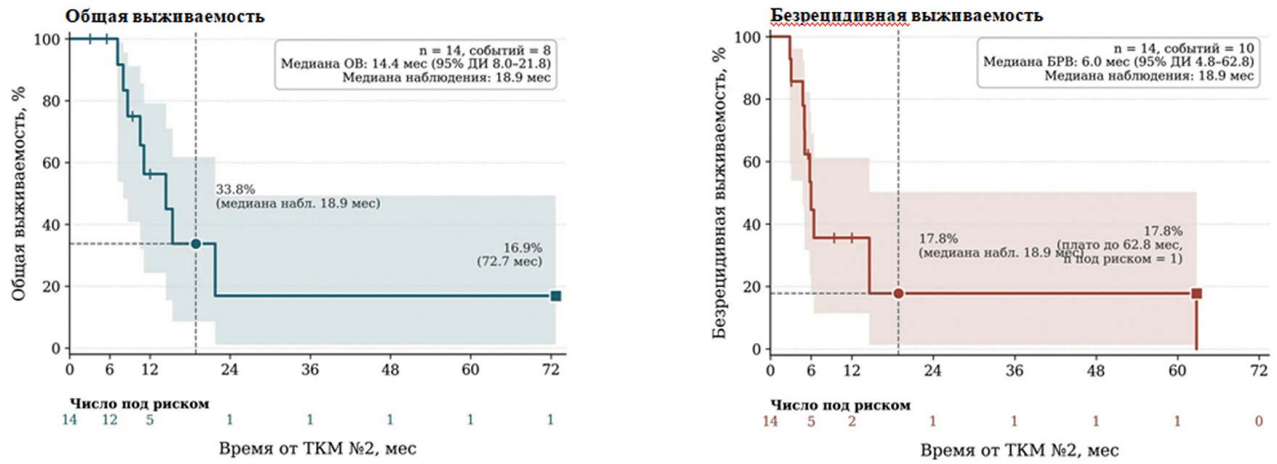


Figure 1: Overall survival. Relapse-free survival.

Опыт повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с применением треосульфана у пациентов с рецидивом онкогематологических заболеваний

Лариса А. Кузьмина, Любовь С. Овсянникова, Мария В. Довыденко, Михаил М. Канунников, Вера А. Васильева, Анастасия А. Пичугина, Анастасия Д. Бондарь, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Овсянникова Любовь Сергеевна, ows.lyubov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями ассоциирована с высоким риском посттрансплантационных осложнений. В связи с этим использование режимов кондиционирования пониженной токсичности с использованием треосульфана представляет собой актуальный подход, особенно у пациентов с повторной алло-ТГСК и длительной предшествующей химиотерапией.

Материалы и методы. Оценена эффективность повторной алло-ТГСК у 14 пациентов с рецидивом со следующими онкоеатологическими заболеваниями: острый миелобластный лейкоз (n=7), острый лимфобластный лейкоз (n=4), миелодиспластический синдром (n=1), атипичный хронический миелоидный лейкоз (n=1). Соотношение женщин и мужчин составило 11:3. После проведения противорецидивной терапии всем пациентам была выполнена повторная алло-ТГСК. В том числе, 1 пациент получил CAR-T терапию. Режим кондиционирования включал флударабин в дозе от 150 до 180 мг/м², треосульфан в дозе от 36 до 42 г/м². К моменту трансплантации 3 пациента находились вне ремиссии, у 4 пациентов зафиксирована МОБ-позитивная ремиссия, у 6 – МОБ-негативная; у 1 пациента (с атипичным ХМЛ) оценка МОБ-статуса не проводилась. Во всех 14 случаях источником трансплантата служили периферические стволовые клетки (СКК). У всех пациентов была выполнена смена донора: гаплоидентичный донор был выбран у 7 пациентов, полностью совместимый неродственный донор в 4 случаях, частично совместимый неродственный донор у 3 пациентов. К моменту анализа живы 6 из 14 пациентов.

Результаты. Общая выживаемость в группе составила 33,8% за период наблюдения 18,9 месяцев. Безрецидивная выживаемость достигнута у 17,8% пациентов за период наблюдения 18,9 месяцев (цензурирование по дате смерти). Рис 1.

Медиана восстановления нейтрофилов (более 500*109) зафиксирована на +20-й день после алло-ТГСК (диапазон 9-132 дня), тромбоцитов (более 50 тыс/мкл) – на +17-й день (диапазон 12–274 дня). Инфекционные осложнения, потребовавшие назначения противомикробной терапии в период агранулоцитоза, отмечены у 12 из 14 пациентов (85,7%). В ранние сроки у 1 из 14 пациентов развилась венноклюзионная болезнь.

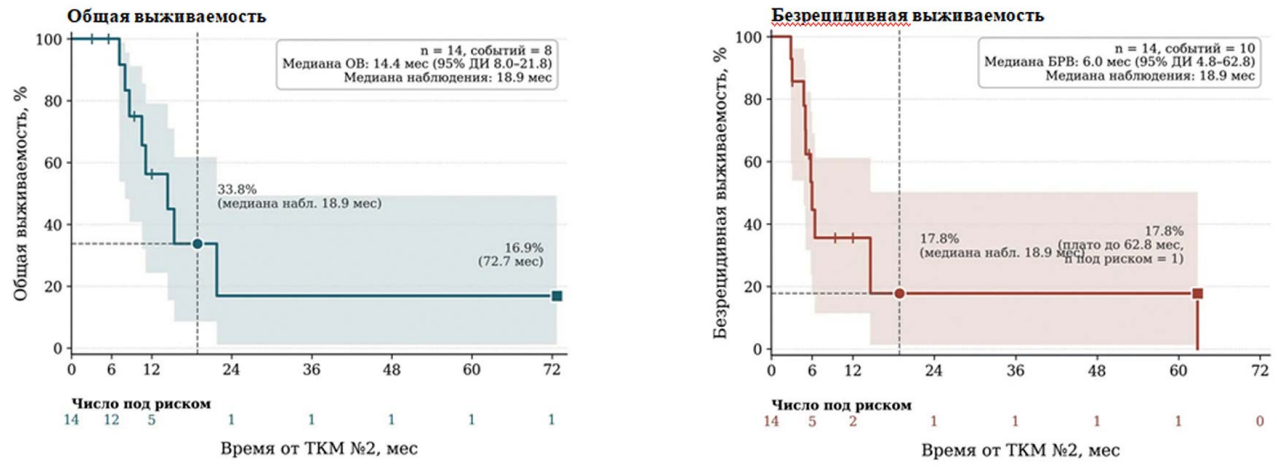


Рисунок 1: Общая выживаемость. Безрецидивная выживаемость.

Выводы. Таким образом, режим кондиционирования с включением треосульфана демонстрирует приемлемую переносимость и удовлетворительные сроки гематологического восстановления при повторных алло-ТГСК, что обосновывает его клиническое применение. Высокая частота инфекционных осложнений в период агранулоцитоза (85,7%) является ожидаемой для данной категории пациентов и требует комплексной тактики ведения в посттрансплантационном периоде. Вместе с тем, ключевой проблемой остается высокая частота рецидивов, что указывает на необходимость достижения более глубокой ремиссии перед проведением алло-ТГСК, учитывая, что МОБ-негативная ремиссия была достигнута лишь у 42,9% пациентов, а также применения режимов посттранспланплантационной профилактики рецидивов в кратчайшие сроки после алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, кондиционирование, треосульфан.

J127|

The experience of using terlipressin as hemostatic therapy in a patient with an acute graft-versus-host reaction grade IV

Andrey K. Uvarov[1], Natalya V. Sidorova[2], Elena V. Skorobogatova[1]

[1] Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; [2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Contact: Andrey K. Uvarov, Skolnik9b@mail.ru

INTRODUCTION

Targeted immunosuppressive therapy currently achieves lasting results in the treatment and prevention of a wide range of complications after allo-HSCT. However, the development of severe forms of aGVHD in hospital practice remains a serious challenge requiring new treatment approaches. A successful experience with the use of terlipressin in a patient with massive lower gastrointestinal bleeding associated with intestinal aGVHD grade IV is presented.

Materials and methods. The article describes the results of using a synthetic analogue of vasopressin in a patient with hematochezia against the background of the intestinal form of aGVHD grade4 from November 2025 to March 2026. A 4-year-old boy diagnosed with "Acute unclassifiable lymphoblastic leukemia, t (11; 19) (q23; p13) with the formation of the chimeric gene KMT2A::MLLT1" underwent allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells of bone marrow from a haploidentical mother in September 2025. Janus kinase inhibitors, as well as targeted drugs – vedolizumab, abatacept, rituximab, tocilizumab, etanercept, secukinumab, mepolizumab, adalimumab – were used for the prevention and treatment of GVHD. However, in the early post-transplant period, among numerous immunological complications, a progressive intestinal aGVHD was also observed, complicated by hematocolitis on day +67. As first-line therapy, ruxolitinib was converted to upadacitinib, and weekly vedolizumab was continued. However, daily blood loss continued to increase, requiring massive daily replacement blood transfusions. Subsequently, as intestinal aGVHD progressed, the arsenal of hemostatic agents was expanded to include tranexamic acid, aminocaproic acid, sodium ethamsylate, coagulation factors, and partial silver polyacrylic acid. Despite aggressive blood component replacement and adequate hemostasis, the patient remained at risk of developing hemorrhagic shock, as blood loss could reach 1-1.5 liters per day. Furthermore, endoscopic examination of the upper and lower gastrointestinal tract failed to reliably visualize the source of bleeding, ruling out surgical intervention. Therefore, terlipressin, a synthetic vasopressin analogue, was repeatedly used as a last-line therapy. The dosage regimen is 0.5 mg intravenously by drip once daily. The indication for use was failure to achieve hemostasis despite the combination therapy described above.

Results. The use of this drug resulted in the cessation of active bleeding from the lower gastrointestinal tract for 6-8 hours. However, after this time, a larger volume of lysed blood (up to 200-300 ml) was typically lost, accompanied by severe abdominal pain. Comprehensive hemostatic and transfusion therapy was continued for 5 months until complete resolution of hematocolitis. The patient is currently alive; there are no data on the course of the intestinal form of aGVHD. It is noteworthy that the use of this drug in this clinical case did not result in the development of side effects as described in the instructions or in the global medical literature.

Conclusions. Thus, terlipressin can be considered as a salvage therapy in patients with hematocolitis due to aGVHD when other means of ensuring adequate hemostasis have been exhausted, however, it should be remembered that this drug can only be used off-label in children in the Russian Federation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: terlipressin, hemocolitis, hemostasis, hematochezia.

Опыт применения терлипрессина в качестве гемостатической терапии у пациента с острой реакцией «трансплантат против хозяина» 4 степени

Андрей К. Уваров[1], Наталья В. Сидорова[2], Елена В. Скоробогатова[1]

[1] Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Уваров Андрей Константинович, Skolnik9b@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день таргетная иммуносупрессивная терапия позволяет достигать стойких результатов в лечении и профилактике целого спектра осложнений после алло-ТГСК, однако развитие тяжелых форм оРТПХ в госпитальной практике все еще остается серьезным вызовом, требующим применения новых подходов в лечении. Представлен успешный опыт применения терлипрессина у пациента с массивным кровотечением из нижних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне течения интестинальной формой оРТПХ 4 ст.

Материалы и методы. писаны результаты применения синтетического аналога вазопрессина у пациента с гематохезисом на фоне течения интестинальной формы оРТПХ 4 ст. с ноября 2025 года по март 2026 года. Мальчику 4 лет с диагнозом «Острый неклассифицируемый лимфобластный лейкоз, t(11;19)(q23;p13) с образованием химерного гена KMT2A::MLLT1» была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга от гаплоидентичной матери в сентябре 2025 года. В качестве профилактики и терапии РТПХ использовались ингибиторы янус-киназ, а также препараты таргетного действия – ведолизумаб, абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, этанерцепт, секукинумаб, меполизумаб, адалимумаб. Тем не менее в раннем посттрансплантационном периоде среди множества иммунологических осложнений было также зафиксировано прогрессирующее течение интестинальной формы оРТПХ, с +67 день осложнившееся гемоколитом. В качестве первой линии терапии была выполнена конвертация руксолитиниба на упадацитиниб, а также продолжено введение ведолизумаба 1 раз в неделю. Однако суточный объем кровопотери лишь нарастал, что потребовало проведения ежедневных массивных заместительных гемотрансфузий. В дальнейшем на фоне прогрессирующего течения интестинальной формы оРТПХ арсенал используемых средств расширялся за счет применения следующих гемостатических препаратов: транексамовой, аминокапроновой кислот, этамзилата натрия, факторов свертывания крови, неполной серебряной соли полиакриловой кислоты. Несмотря на активную тактику по замещению компонентов крови и достижению адекватного гемостаза, пациент продолжал быть угрожаем в отношении развития геморрагического шока, так как в сутки объем кровопотери мог достигать 1-1.5 л. Также по результатам эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ достоверно визуализировать источник кровотечения не удалось, что исключило возможность хирургического вмешательства. В связи с этим, в качестве последней линии терапии, неоднократно применялся синтетический аналог вазопрессина – терлипрессин. Режим дозирования: 0.5 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки, показанием к применению являлось недостижение гемостаза на фоне комплексной терапии, описанной выше.

Результаты. Применение данного препарата приводило к остановке активного кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта на 6-8 часов. Тем не менее по истечении указанного отрезка времени, как правило, отходил больший объем лизированной крови (до 200-300 мл) на фоне выраженного болевого абдоминального синдрома. Комплексная гемостатическая и гемотрансфузионная терапия продолжалась в течение 5 месяцев, вплоть до полной редукции гемоколита. На сегодняшний момент пациент жив, данных за течение интестинальной формы оРТПХ нет. Отметим, что применение данного препарата в описанном клиническом случае не осложнилось развитием побочных эффектов, указанных в инструкции, а также в мировой медицинской литературе.

Выводы. Таким образом, терлипрессин может рассматриваться в качестве терапии спасения у пациентов с гемоколитом на фоне оРТПХ при исчерпании прочих средств обеспечения адекватного гемостаза, однако следует помнить, что данный препарат у детей на территории Российской Федерации может применяться лишь off label.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: терлипрессин, гемоколит, гемостаз, гематохезис.

J128|

Late-onset Non-Infectious Pulmonary Complications after allo-HSCT

Yuliya V. Borisova, Vera A. Vasilieva, Larisa A. Kuzmina, Olga M. Koroleva, Anna I. Andreenko, Alexandra S. Paderina, Lyubov S. Ovsyannikova, Tembulat M. Baksanov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Yuliya V. Borisova, yulechka.borisova.98@bk.ru

INTRODUCTION

Late-onset non-infectious pulmonary complications (LONIPC) are a group of lung tissue lesions occurring more than 100 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), characterized by an immune-mediated etiology. LONIPCs significantly reduce the quality of life and are a major cause of non-relapse mortality (NRM) following allo-HSCT. These complications include bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), organizing pneumonia (OP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), diffuse alveolar damage (DAD), acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP), and others.

Materials and methods. This retrospective study included 151 patients who survived more than 100 days after allo-HSCT performed at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) in 2025. The diagnosis of LONIPC was based on clinical presentation, computed tomography (CT) findings, pulmonary function tests (PFT), bronchoalveolar lavage (BAL) results, and, in some cases, histomorphological examination of lung biopsies. The incidence, structure, and clinical and radiological characteristics of LONIPC were analyzed.

Results. LONIPC was diagnosed in 8 out of 151 patients (5.3%) who underwent allo-HSCT in 2025. The clinical presentation was non-specific, manifesting as progressive dyspnea and non-productive cough.

According to PFT data, the majority of patients exhibited obstructive impairment (n=6, 75% of the LNIPC group). In 2 patients (25%), PFT parameters remained within the normal range at the time of diagnosis.

Chest CT scans most frequently revealed ground-glass opacities (n=4), bronchial wall thickening (n=4), areas of consolidation (n=4), and air trapping (n=2).

To exclude infectious etiology, 7 patients (87.5%) underwent bronchoscopy with BAL. *Pneumocystis jirovecii* was identified in one patient alongside LONIPC; positive dynamics were achieved following combined antimicrobial and immunosuppressive therapy. No infectious agents were detected in the remaining patients.

Lung biopsy was performed in 3 patients (37.5%).

In patients who did not undergo biopsy, the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome was established based on clinical and radiological findings, PFT results (obstructive pattern), and evidence of chronic GVHD in other target organs.

Conclusions. The incidence of LONIPC in the study group was 5.3%, which is lower than the global average reported in the literature (approximately 20%). This discrepancy may be attributed to a short follow-up period and the fact that some patients

Table 1: Correlation between PFT, CT findings, and BAL results

PFT	CT Findings	BAL
Obstructive pattern (n=6)	Ground-glass opacities (GGO) and linear-reticular opacities, dilation of segmental and subsegmental bronchi, bronchial wall thickening, presence of "air trapping."	Performed in 5 patients. *Pneumocystis jirovecii* was detected in 1 patient.
Normal PFT (n=2)	Ground-glass infiltrates, reticular changes ("crazy-paving" pattern), multiple polymorphic nodules, areas of pulmonary parenchymal induration, and consolidation.	Performed in 2 patients. No infectious agents detected.

Table 2: Clinical and morphological characteristics of patients undergoing lung biopsy

PFT Pattern	Clinical Presentation	Histological Diagnosis	Infectious Agent in Biopsy Specimen
Obstructive pattern (n=1)	Dyspnea, non-productive cough, respiratory failure.	Diffuse alveolar damage (DAD) with areas of organizing pneumonia (OP), bronchiolitis obliterans, and lymphocytic bronchiolitis.	Not detected
Normal PFT (n=2)	Dyspnea, respiratory failure.	Organizing pneumonia (OP) with areas of pulmonary fibrosis.	Not detected
	Intermittent productive cough.	Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) with a sarcoid-like reaction and areas of organizing pneumonia.	CMV, HHV-6, EBV DNA

had not yet reached the 6-month post-transplant mark. The diagnosis of LONIPC after allo-HSCT remains a challenging task. CT findings in LONIPC are non-specific, and PFT parameters may remain within normal limits even in the presence of morphologically confirmed lesions. The detection of an infectious agent in BAL does not exclude LONIPC, as they may coexist or the infection may act as a trigger. The experience of performing biopsies in 3 patients demonstrated that morphological verification is critical for the differential diagnosis of various forms of LONIPC.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cGVHD, LONIPC, allo-HSCT.

Поздние неинфекционные легочные осложнения после алло-ТГСК

Юлия В. Борисова, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Ольга М. Королева, Анна И. Андреенко, Александра С. Падерина, Любовь С. Овсянникова, Тембулат М. Баксанов, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Борисова Юлия Валерьевна, yulechka.borisova.98@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Поздние неинфекционные легочные осложнения (ПНЛО) - группа поражений легочной ткани, возникающих спустя более чем 100 дней после алло-ТГСК, имеющих иммуноопосредованную этиологию. ПНЛО значительно снижают качество жизни пациентов и являются причиной нерецидивной смертности после алло-ТГСК. К ним относятся синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ), организующаяся пневмония (ОП), неспецифическая интерстициальная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), острая фибринозная и организующаяся пневмония (ОФОП) и другие.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 151 пациент, переживший более 100 дней после алло-ТГСК, выполненной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 2025 год. Диагностика ПНЛО основывалась на данных клинической картины, компьютерной томографии (КТ), функциональной диагностики внешнего дыхания (ФВД), результатов бронхоальвеолярного лаважа и, в ряде случаев, гистоморфологического исследования в случае выполнения биопсии легкого.

Проанализированы частота развития ПНЛО, структура ПНЛО, клинико-рентгенологические характеристики.

Результаты. ПНЛО были диагностированы у 8 из 151 пациентов (5,3%), которым была выполнена алло-ТГСК в 2025 году. Клиническая картина носила неспецифический характер и проявлялась нарастающей одышкой, непродуктивным кашлем.

По данным ФВД, у большинства пациентов наблюдались нарушения по обструктивному типу (n=6, 75% от группы с ПНЛО). У 2 пациентов (25%) показатели ФВД оставались в пределах нормальных значений на момент постановки диагноза.

По данным КТ органов грудной клетки наиболее часто визуализировались участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» (n=4), утолщение стенок бронхов (n=4), участки консолидации легочной ткани (n=4), появление «воздушных ловушек» (n=2).

Для исключения инфекционной этиологии 7 пациентам (87,5%) была выполнена бронхоскопия со взятием бронхоальвеолярного лаважа. У одного пациента выявлена *Pneumocystis jirovecii* на фоне ПНЛО, в результате сочетанной антимикробной и иммуносупрессивной терапии удалось достичь клинико-рентгенологического улучшения.

Биопсия легких была выполнена 3 пациентам (37,5%).

У пациентов, которым не была выполнена биопсия легких, учитывая данные клинико-рентгенологической картины, результаты оценки ФВД (обструктивный тип нарушения) и поражение хрРТПХ других органов-мишеней, был установлен диагноз синдром облитерирующего бронхиолита.

Выводы. Частота развития ПНЛО в исследуемой группе составила 5,3%, что ниже средних показателей по данным мировой литературы (около 20%). Данный факт может быть обусловлен коротким периодом наблюдения и тем, что часть пациентов не достигла срока 6 месяцев после алло-ТГСК. Диагностика ПНЛО после алло-ТГСК остается сложной

Таблица 1: Функциональные, радиологические и лабораторные характеристики у пациентов с ПНЛО после алло-ТГСК

ФВД	Изменения на КТ	БАЛ
Обструктивный тип нарушения ФВД (n=6)	Участки уплотнения по типу «матового стекла» и линейно-тяжисто-ретикулярного вида, расширение сегментарных и субсегментарных бронхов, утолщение стенок бронхов, наличие «воздушных ловушек»	Выполнена 5 пациентам. У 1 пациента была обнаружена Pneumocytstis jirovecii.
Нормальная ФВД (n=2)	Участки инфильтрации по типу «матового стекла», ретикулярные изменения по типу «сумасшедшей исчерченности», многочисленные полиморфные очаги и фокусы уплотнения легочной паренхимы, очаги консолидации	Выполнена 2 пациентам. Инфекционный агент не выявлен.

Таблица 2: Клинико-морфологическая характеристика поражений легких по результатам биопсии

Паттерн ФВД	Клиническая картина	Гистологический диагноз	Инфекционный агент в биоптате
Обструктивный тип нарушения ФВД (n=1)	Одышка, непродуктивный кашель, дыхательная недостаточность	Диффузное альвеолярное повреждение с участками организующейся пневмонии и облитерирующий бронхиолит, лимфоцитарный бронхиолит	Не выявлен
Нормальная ФВД n=2	Одышка, дыхательная недостаточность	Организующаяся пневмония с участками пневмофиброза	Не выявлен
	Периодический продуктивный кашель	Гранулематозное лимфоцитарное интерстициальное поражение легких с саркоидоподобной реакцией и участками организующейся пневмонии	ДНК ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ

задачей. КТ-картина при ПНЛО неспецифична, а показатели ФВД могут оставаться в пределах нормальных значений даже при морфологически подтвержденном поражении. Выявление инфекционного агента в БАЛ не исключает наличие ПНЛО, так как возможно их сочетание или инфекционно-триггерный характер развития осложнения. Опыт выполнения биопсии у 3 пациентов показал, что морфологическая верификация является критически важной для дифференциальной диагностики различных форм ПНЛО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ПНЛО, хрРТПХ, алло-ТГСК.

J129|

Use of mesenchymal stem cells in patients with graft hypofunction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Oksana M. Morozova, Natalia F. Milanovich, Yuriy S. Stronhin, Anatoliy L. Uss, Oksana V. Nechay, Tatiana M. Talako, Elena V. Dziuba, Michail A. Uss

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Oksana M. Morozova, o_morozova2305@mail.ru

INTRODUCTION

Graft hypofunction (GHF) – occurring despite the persistence of donor chimerism and in the absence of drug toxicity, disease relapse, or severe infectious complications – represents a challenge in post-transplant patient management. Potential causes of graft hypofunction include HLA incompatibility or haploidentical HSCT, conditioning regimen toxicity, patient status, graft cellularity, the graft source, and other factors. Treatment of graft failure: use of growth factors, blood component replacement therapy, re-transplantation, and adjustment of immunosuppressive therapy.

Materials and methods. At the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, we employ mesenchymal stem cell (MSC)transplantation (MSCT) to treat various autoimmune diseases and graft-versus-host disease (GVHD), as well as for the therapy of graft failure. MSC exert an immunosuppressive effect, inhibit T- and B-lymphocyte proliferation, activate anti-inflammatory pathways both *in vitro* and *in vivo*, possess immunomodulatory properties, and facilitate tissue repair and graft engraftment during hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We administered adipose tissue-derived MSCs from unrelated donors to 13 patients with hematologic malignancies (6 women and 7 men, aged 24-51 years; median age 37 years). Diagnoses included primary myelofibrosis (2 patients), chronic myeloid leukemia (2 patients), aplastic anemia (3 patients), myelodysplastic syndrome (2 patients), and acute myeloid leukemia (4 patients). Myeloablative conditioning regimens were used in 6 patients, and reduced-intensity regimens in 7. Post-transplant cyclophosphamide was administered to 6 patients. Matched (10/10) donors were identified for 7 of the 13 patients, and 9/10 matched donors for 5 patients; one patient underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from a haploidentical related donor (6/10 match). Peripheral blood stem cells served as the HSC source for 12 of the 13 patients (with the graft being cryopreserved in one case), while bone marrow was used for one patient. The median CD34+ cell dose was 6.02×10^6/kg (range: 3.2-13.99) for peripheral blood stem cell grafts and 1.16×10^6/kg for bone marrow grafts. ABO incompatibility was observed in 8 of the 13 patients (major incompatibility in 2, minor in 3, and combined major/minor in 3). Female donors provided the HSCs for 6 patients. Trilineage cytopenia was observed in 3 patients (neutropenia, anemia, thrombocytopenia), bilineage cytopenia (neutropenia + thrombocytopenia) in 5 patients, and isolated thrombocytopenia in 5 patients.

The number of MSCT ranged from 1 to 20 (median 3).

We defined a complete response to treatment as a neutrophil count $>1.0\times10^9$/L without the use of colony-stimulating factors, a hemoglobin level >90 g/L, and a platelet count $>50\times10^9$/L; improvement as a neutrophil count of 0.5-1.0× 0^9/L and no need for blood component replacement therapy; and no response as the absence of changes in laboratory test results.

Results. In the trilineage GFT group, no patients showed a response; two patients died of infection, and one patient underwent haplo-HSCT.In the bilineage GFT group, two patients showed improvement, and three achieved a complete response. In the unilineage GFT group, all five patients achieved a complete response.

Conclusions. Allogeneic MSC transplantation can be used to improve graft function in patients with poor graft function following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: mesenchymal stem cells.

Применение мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с гипофункцией трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Оксана М. Морозова, Наталья Ф. Миланович, Юрий С. Стронгин, Анатолий Л. Усс, Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Елена В. Дзюба, Михайил А. Усс

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Морозова Оксана Михайловна, o_morozova2305@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гипофункция трансплантата (ГФТ), при сохранении донорского химеризма, отсутствии токсических эффектов лекарственных препаратов, рецидива заболевания, тяжелых инфекционных осложнений является проблемой ведения пациентов в посттрансплантационном периоде. Причинами развития гипофункции трансплантата могут быть несовместимость по HLA или гапло-ТГСК, токсичность режимов кондиционирования, статус пациента, клеточность трансплантата, источник трансплантата и другие.

Лечение ГФТ: использование факторов роста, заместительная гемокомпонентная терапия, повторная трансплантация, коррекция иммуносупрессивной терапии.

В Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии мы применяем трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для лечения различных аутоиммунных заболеваний, лечения реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), а также для терапии ГФТ. Мезенхимальные стволовые клетки оказывают иммуносупрессивное действие, подавляют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, активируют противовоспалительные пути *in vitro* и *in vivo*, обладают иммуномодулирующими свойствами, способствуют восстановлению тканей и приживлению трансплантата при трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК).

Материалы и методы. Мы применили МСК полученные из жировой ткани от неродственного донора у 13 пациентов с ГФТ: 6 женщин, 7 мужчин, в возрасте от 24 до 51 лет (медиана возраста 37 лет), с диагнозами первичный миелофиброз – 2 пациента, хронический миелолейкоз – 2 пациента, апластическая анемия – 3 пациента, миелодиспластический синдром – 2 пациента, острый миелоидный лейкоз – 4 пациента. Миелоаблативные режимы кондиционирования применялись у 6 пациентов, режимы со сниженной интенсивностью – у 7. Посттрансплантационный циклофосфомид применяли у 6 пациентов. Полностью совместимые доноры 10\10 были подобраны 7 пациентам из 13, 9\10 – 5 пациентам, 1 пациенту выполнили алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (6\10). Источником ГСК у 12 из 13 пациентов были ГСК из периферической крови (у 1 пациента трансплантат был предварительно заморожен), у 1 – костный мозг. Медиана клеточности по CD34×10^6\кг составила 6.02 (3,2-13,99) при использовании ГСК из периферической крови и 1,16 при использовании костного мозга. Несовместимость по АВО зафиксирована у 8 пациентов из 13 (большая у 2-х пациентов, малая – у 3-х, большая+малая – у 3-х пациентов). Женщины были донорами ГСК у 6 пациентов.

ГФТ 3-х ростковая выявлена у 3 пациентов (нейтропения, анемия, тромбоцитопения), 2-х ростковая (нейтропения+ тромбоцитопения) – у 5 пациентов, только тромбоцитопения – у 5 пациентов.

Количество трансплантаций МСК от 1 до 20 (Me 3).

Мы считали полным ответом на лечение уровень нейтрофилов более 1,0 ×10^9\л без применения колоний-стимулирующих факторов, уровень гемоглобина более 90 г\л, уровень тромбоцитов более 50×10^9\л, улучшение – уровень нейтрофилов 0,5-1,0×10^9\л, нет необходимости в заместительной гемокомпонентной терапии, нет ответа – нет изменений в лабораторных тестах.

Результаты. В группе 3-х ростковой ГФТ – нет ответа ни у одного пациента, 2 пациента умерли от инфекции, 1 пациентке выполнена гапло-ТГСК (0%). В группе 2-х ростковой ГФТ – улучшение у 2-х пациентов, полный ответ – у 3-х (60%). В группе 1-ростковой ГФТ – полный ответ у всех 5 пациентов (100%).

Выводы. Трансплантация аллогенных МСК может быть использована для улучшения функционирования трансплантата у пациентов с ГФТ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки.

J130|

Allogeneic platelet-rich plasma in the complex treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Tatsiana M. Talako, Mikhail A. Uss, Oksana V. Nechay, Alena V. Dziuba, Aksana M. Marozava, Yuri S. Strongin, Tamara A. Vasilyeva, Nataly F. Milanovich, Anatoly L. Uss

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Tatsiana M. Talako, tanya_talako@mail.ru

INTRODUCTION

Hemorrhagic cystitis (HC) is characterized by hematuria of varying severity and bladder irritation. HC is a common complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Its incidence ranges from 7% to 22% and depends on many factors, including the intensity of the conditioning regimen, the presence of a viral infection, and graft-versus-host disease (GVHD). In severe cases persistent hemorrhagic cystitis may lead to urinary tract obstruction and acute renal failure. Platelet-rich plasma (PRP) contains numerous growth factors and cytokines, which are important proteins for reducing inflammation and promoting tissue regeneration, and has been widely used as a regenerative therapy in many areas of medicine.

Materials and methods. We present the results of an analysis of 5 cases of late-onset HC after alloHSCT where PRP was included in the complex treatment of HC. Five patients (3 women and 2 men) with oncohematological diseases (acute myeloid leukemia – 2, chronic myeloid leukemia – 1, myelodysplastic syndrome – 1, secondary myelofibrosis – 1) underwent allo-HSCT from a matched unrelated donor (n=4) and from a sibling (n=1) using a myeloablative conditioning regimen. Two patients developed acute GVHD. All patients received conservative treatment for HC: infusion therapy with alkalizing solutions, analgesics, antispasmodics, bladder irrigation with saline and aminocaproic acid. However, they continued to experience frequent and painful urination, macrohematuria with blood clots, and proteinuria. AlloPRP was produced by Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus from platelet concentrate doses obtained by automated apheresis with a total platelet count in a single blood dose not less than 200×10^9/L. All apheresis platelet doses for alloPRP were tested for hepatitis B and C viruses, human immunodeficiency virus and syphilis, as well as for bacterial growth. AlloPRP (24 ml) was administered intravesicularly through a urinary catheter every 24-72 hours for 2 to 8 instillations. All patients underwent urinalysis, bladder ultrasound, and a visual analog scale (VAS) was used to assess pain severity.

Results. The median age of patients was 42 (42-47) years, the onset of HC after allo-HSCT was 40 (32-46) days. AlloPRP was prescribed in the range from 8 to 21 days from the onset of HC. Adminisstration of alloPORFT resulted in a decrease in bladder wall thickness from an average of 7.0 (6.5-8.0) mm to 6.0 (5.8-6.5) mm, proteinuria – from 5.8 (3.7-5.9) g/L to 1.04 (0.71-1.95) g/L, VAS score from 75 (70-75) mm to 45 (40-45) mm. All patients experienced a decrease in urination frequency and the disappearance of blood clots in the urine. The degree of hematuria did not change after alloPRP instillations and remained at 200 red blood cells/μL. Subsequently, all patients tested positive for BK polyomavirus PCR in blood and urine.

Conclusions. Intravesical alloPRP instillations reduce pain, bladder inflammation, proteinuria, and leads to the disappearance of blood clots in the urine. Treatment effectiveness of hemorrhagic cystitis after alloHSCT can be significantly improved by adding alloPRP to its complex therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hemorrhagic cystitis, allo-HSCT, alloPRP.

Применения аллогенной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в комплексном лечении геморрагического цистита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна М. Талако, Михаил А. Усс, Оксана В. Нечай, Елена В. Дзюба, Оксана М. Морозова, Юрий С. Стронгин, Тамара А. Васильева, Наталья Ф. Миланович, Анатолий Л. Усс

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Талако Татьяна Михайловна, tanya_talako@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический цистит, характеризующееся гематурией различной степени тяжести и симптомами раздражения мочевого пузыря, является распространенным осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Частота его выявления составляет от 7% до 22% и зависит от многих факторов, включая интенсивности режима кондиционирования, наличие вирусной инфекции и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В тяжелых случаях геморрагический цистит имеет персистентной течение в отсутствии эффекта от проводимой терапии, что может привести к обструкции мочевыводящих путей и развитию острой почечной недостаточности. Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), содержит множество факторов роста и цитокинов, которые являются важными белками для купирования воспаления и регенерации тканей, и давно используется в качестве регенеративной терапии во многих областях медицины.

Материалы и методы. Мы представляем результаты анализа 5 случаев позднего геморрагического цистита, развившегося после аллоТГСК, в комплексном лечении которого использовалась аллогенная ПОРФТ. Пяти пациентам (3 женщины и 2 мужчин) с онокгематологическими заболеваниями (острый миелоидный лейкоз – 2, хронический миелоидный лейкоз – 1, миелодиспластический синдром – 1, втричный миелофиброз – 1) выполнена алло-ТГСК от совместимого неродственного донора (n=4) и от сиблинга (n=1) с применением миелоаблативного режима кондиционирования. У двух пациентов развилась острая РТПХ. Все пациенты получали консервативное лечение геморрагического цистита: инфузионную терапию ощелачивающими растворами, анальгетики, спазмолитики, промывание мочевого пузыря физиологическим раствором, аминокапроновой кислотой, однако у них сохранялись частое и болезненное мочеиспускание, макрогематурия со сгустками, протеинурия. Аллогенная ПОРФТ (аллоПОРФТ) произведена Республиканским научно-практическим центром трансфузиологии и медицинской биотехнологии, Минск, Беларусь, из доз тромбоцитарного концентрата, полученных методом автоматизированного афереза с общим количеством тромбоцитов в одной дозе крови не менее 200×10^9/л. Все дозы тромбоцитов для аллоПОРФТ проходили тестирование на вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, сифилис, а также на бактериальный рост. АллоПОРФТ (24 мл) вводили интравезикулярно через мочевой катетер каждые 24-72 часа в количестве от 2 до 8 введений. Всем пациентам выполнялся общий анализ мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, для оценки выраженности боли использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 42 (42-47) года, времени начала геморрагического цистита после алло-ТГСК – 40 (32-46) дней. АллоПОРФТ назначали в диапазоне от 8 до 21 дня от появления цистита. После применения аллоПОРФТ отмечено уменьшение толщины стенки мочевого пузыря в среднем с 7,0 (6,5-8,0) мм до 6,0 (5,8-6,5) мм, протеинурии с 5,8 (3,7-5,9) г/л до 1,04 (0,71-1,95) г/л, показателя ВАШ с 75 (70-75) мм до 45 (40-45) мм. У всех пациентов наблюдалось урежение мочеиспускания и исчезновение сгустков крови в моче. Степень гематурии не изменилась после инстилляций аллоПОРФТ и осталась на уровне 200 эритроцитов/мкл. Впоследствии у всех пациентов были получены положительные результаты ПЦР-теста на ВК полиомавирус в крови и моче.

Выводы. Добавление аллоПОРФТ к комплексной терапии геморрагического цистита после алло-ТГСК вызывает уменьшение выраженности болевого синдрома, воспаления стенки мочевого пузыря, протеинурии и приводит к исчезновению сгустков крови в моче. Эффективность терапии геморрагического цистита после алло-ТГСК может быть значительно повышена за счет добавления к лечению аллоПОРФТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: геморрагический цистит, аллоПОРФТ, алло-ТГСК.

J131|

Refractory hemocolitis after allo-HSCT in a child with KMT2A-positive leukemia: a clinical case of a combination of intestinal GVHD and graft-associated TMA

Denis S. Telichko[1], Natalia V. Sidorova[1], Andrey K. Uvarov[2], Elena V. Skorobogatova[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia; [2] Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Denis S. Telichko, telichko.den59@mail.ru

INTRODUCTION

Severe intestinal complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children can be multifactorial and refractory to standard therapy. We describe a clinical case of massive hemocolitis associated with a combination of intestinal graft-versus-host disease (GVHD) and transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA).

Materials and methods. A 4-year-old boy with acute leukemia of unspecified cell type, t(11;19)(q23;p13) with the KMT2A::MLLT1 fusion gene, presented in January 2025. Due to refractoriness to chemotherapy, he underwent allo-HSCT from a haploidentical donor in September 2025; conditioning: treosulfan 42 g/m^2, thiotepa 10 mg/kg, etoposide 20 mg/kg. Engraftment occurred on day +20. The early post-transplant period included viral rhinopharyngitis, S. epidermidis bacteremia, gut colonization with C. albicans, E. coli, K. oxytoca, C. freundii; and toxic effects of conditioning (treosulfan-associated toxicoderma grade 2, oropharyngeal mucositis grade 2, neutropenic enterocolitis grade 1). From day +22 after allo-HSCT, a systemic inflammatory response and GVHD developed, with severe hepatitis (ALT/AST up to 1050/947 U/L) and intestinal manifestation: diarrhea up to 10 episodes/day (up to 1500 mL/day). On day +55, intestinal GVHD grade 2 was documented; onset of grade 4 hemocolitis occurred on day +67, with no response to intravenous hemostatic therapy, hemoblock, or terlipressin. Laboratory data at that time showed persistent thrombocytopenia (15–30×10^9/L), LDH up to 542 IU/L, schistocytes up to 7%, indicating concomitant transplant-associated thrombotic microangiopathy. On day +70, the patient had up to 25 stools/day. Colonoscopy revealed diffuse edematous mucosal involvement without a localized bleeding source. A bowel wall biopsy was avoided due to the risk of complications.

Results. Management included intensive supportive care, antimicrobial and antifungal therapy (sensitivity-guided), transfusions: platelet concentrates (total 88 transfusions), red blood cells (total 82 transfusions), hemostatic therapy (cryoprecipitate, 140 doses total; fresh frozen plasma, 69 transfusions), glucocorticoids (pulse therapy 10 mg/kg), and multicomponent immunosuppression (rituximab, abatacept, tofacitinib, etanercept, vedolizumab at standard doses) without reduction in bleeding severity. Eculizumab was not used because of active infections and high risk of infection generalization with complement-blocking therapy; attempts with IVIG N3 (5 g IV) had no effect. Defibrotide therapy was also withheld due to its profibrinolytic effect (increased tissue plasminogen activator) and lack of direct indications. Recognizing the role of transfusions in complement-mediated processes and microthrombosis, the decision was made to lower the threshold for replacement transfusions (platelets <15×10^9/L, hemoglobin <70 g/L). This strategy of reducing hemocomponent support led to a gradual decrease in blood loss, and by day +113 hemocolitis resolved completely. Nine months after allo-HSCT, the patient is alive, in remission, with satisfactory graft function.

Conclusions. This case highlights the multifactorial nature of refractory hemocolitis post-HSCT (GVHD + TA-TMA), a phenomenon of transfusion dependence with paradoxical worsening of bleeding upon transfusion, supported by laboratory and instrumental findings. Restricted use of complement blockers during active infection and a critical risk/benefit analysis of transfusion therapy may be a management option for patients with multifactorial refractory hemocolitis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: KMT2A, allo-HSCT, hemocolitis, graft-associated-TMA.

Рефрактерный гемоколит после алло-ТГСК у ребенка с KMT2A-позитивным лейкозом: клинический случай сочетания кишечной РТПХ и трансплантат-ассоциированной ТМА

Денис С. Теличко[1], Наталья В. Сидорова[1], Андрей К. Уваров[2], Елена В. Скоробогатова[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Теличко Денис Сергеевич, telichko.den59@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые кишечные осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей могут быть многофакторными и рефрактерными к стандартной терапии. Описываем клинический случай массивного гемоколита, ассоциированного с сочетанием интестинальной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии (ТА-ТМА).

Материалы и методы. Мальчик 4 года с острым лейкозом неуточненного клеточного типа t(11;19)(q23;p13)с химерным геном KMT2A::MLLT1, дебютировал в январе 2025 г. При рефрактерности к ПХТ проведена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в сентябре 2025 года; кондиционирование: треосульфан 42 г/м², тиотепа 10 мг/кг, этопозид 20 мг/кг. Приживление на +20 день. В раннем периоде отмечены вирусный ринофарингит, бактериемия S. epidermidis, колонизация ЖКТ C.albicans, E.coli, K.oxytoca, C.fruendii; токсические эффекты кондиционирования (треосульфан-ассоциированная токсикодермия до 2 ст, орофарингеальный мукозит до 2 ст., нейтропенический энтероколит 1 ст). С +22 суток после аллоТГСК развилась системная воспалительная реакция и РТПХ с выраженным гепатитом (АЛТ/АСТ до 1050/947 Ед/л) и кишечной манифестацией: диарея до 10 эпизодов/сутки (до 1500 мл/сутки). На +55 сутки отмечалась манифестация интестинальной РТПХ 2 ст., дебют гемоколита 4 ст. на +67 сутки, без эффекта на внутривенную гемостатическую терапию, гемоблок и терлипрессин. По лабораторным данным на эти сутки – стойкая тромбоцитопения 15-30 тыс/мкл, ЛДГ до 542 МЕ/л, шизоциты до 7%, что указывало на течение трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии. На +70 сутки от алло-ТГСК у пациента кратность стула до 25 раз/сут. При проведении колоноскопии – диффузное отечное поражение слизистой без локального источника кровотечения. От биопсии стенки кишки было решено воздержаться, ввиду риска осложнений.

Результаты. Применялись интенсивная поддержка, противомикробная и противогрибковая терапия (по чувствительности), переливания (тромбоконцентрат) общим числом 88 трансфузий, эритроцитная масса общим числом 82 трансфузии, гемостатическая терапия (криопреципитат (общим числом 140 доз, свежезамороженная плазма 69 трансфузий), глюкокортикоиды (пульс терапия 10 мг/кг) и многокомпонентная иммуносупрессия (ритуксимаб, абатацепт, тофацитиниб, этанерцепт, ведолизумаб в стандартных дозировках), без снижения степени тяжести кровотечений. Экулизумаб не использовали из-за активных инфекций и высокого риска генерализации инфекции на фоне комплемент-блокирующей терапии; попытки ВВИГ N3 (5 гр в/в) были без эффекта. От терапии дефибротидом так же было решено воздержаться ввиду его профибринолитического действия (повышение уровня тканевого активатора плазминогена, а так же отсутствия прямых показаний). Учитывая роль трансфузий в активации комплемент-опосредованных процессов и микротромбоза, принято решение о снижении целевого порога для заместительных гемотрансфузий (тромбоциты – менее 15 тыс.кл/мкл, гемоглобин менее 70 г/л). Тактика, направленная на редукцию объема гемокомпонентной поддержки привела к постепенному уменьшению объема кровопотери, а на +113 сутки к полному разрешению гемоколита. Через 9 месяцев после аллоТГСК пациент жив, в ремиссии, функция трансплантата удовлетворительная.

Выводы. Случай подчеркивает мультифакторную природу рефрактерного гемоколита после ТГСК (РТПХ + ТА-ТМА) – феномен трансфузионной зависимости с парадоксальным усилением кровотечения при трансфузии, что подтверждается лабораторными данными, а также данными инструментальной диагностики. Ограничения использования комплемент-блокаторов при активной инфекции и критический анализ риска/пользы трансфузионной терапии могут являться тактикой выбора для пациентов с мультифакторной природой рефрактерного гемоколита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: KMT2A, алло-ТГСК, гемоколит, трансплантат-ассоциированная-ТМА.

J132|

Recipient against donor: atypical clinical case of immune mediated cytopenia

Natalia N. Popova, Inara S. Saydullayeva, Anastasia A. Pichugina, Daria A. Mironova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Maria V. Dovydenko, Olga S. Pokrovskaya, Larisa A. Kuzmina

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Natalia N. Popova, nn_work15@mail.ru

INTRODUCTION

Immune mediated cytopenia (IMC) is a rare complication of allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) and characterized by circulating antibodies against donor hematopoietic cells. There are autoimmune hemolytic anemia (AIGA), immune thrombocytopenia or immune neutropenia. The effectiveness of therapy remains poor. Only third of patients achieves a response to glucocorticosteroids (GCS). The others need more complex therapy with several immunosuppressive agents.

Materials and methods. A 20-year-old girl in second complete remission of Ph+ acute lymphoblastic leukemia was transplanted from unrelated matched donor at July 2025. Engraftment was achieved on day +21. All control diagnostic tests confirmed stable complete remission after allo-HSCT. But increasing mixed chimerism was observed since day +30 for 6 months. AIGA subsequently combined with trombocitopenia and leukopenia appeared on day +90 after allo-HSCT. Articular syndrome involving small and medium joints joined cytopenia and increasing mixed chimerism during the therapy.

Results. Atypical course of cytopenia combined mixed chimerism and articular syndrome prompted to analyze CD138+ plasma cells and CD3+ T-cells in bone marrow in addition to general chimerism. We revealed 28% CD138+ and 89% CD3+ cells in bone marrow of recipient origin. It's interesting that general chimerism in peripheral blood was different from bone marrow.

Conclusions. We demonstrated atypical clinical case of IMC when recipient lymphocytes showed aggression against both donor cells and recipient organs. Lymphodepletion with stem cell support without donor exchange seemed to be the most effective therapy that allowed to restore full donor hematopoiesis with reversibility of cytopenic and articular syndromes.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: IMC, chimerism, AIGA.

Реципиент против донора: нетипичный случай иммуноопосредованной цитопении после алло-ТГСК

Наталья Н. Попова, Инара С. Сайдуллаева, Анастасия А. Пичугина, Дарья А. Миронова, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга С. Покровская, Лариса А. Кузьмина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Попова Наталья Николаевна, nn_work15@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Иммунноопосредованная цитопения (ИЦ) – редкое осложнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которое характеризуется наличием антител, направленных против различных гемопоэтических клеток, которые определяют вариант ИЦ: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунная тромбоцитопения или иммунная нейтропения. Эффективность терапии остается невысокой. Только треть пациентов достигают ответа на глюкокортикостероиды (ГКС). В остальных случаях требуется комплексная терапия с использованием нескольких иммуносупрессантов.

Материалы и методы. Пациентке 20 лет во второй молекулярной ремиссии Ph+ острого лимфобластного лейкоза в июле 2025г была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Восстановление показателей отмечено на +21 день. На всех контрольных сроках сохранялась молекулярная ремиссия. Однако с +30 дня в течение 6 месяцев после алло-ТГСК наблюдался возрастающий смешанный химеризм. С +90 дня дебютировала АИГА с дальнейшем присоединением тромбоцитопении и лейкопении. В процессе лечения к цитопеническому синдрому, возрастающей химере присоединился суставной синдром с поражением мелких и средних суставов.

Результаты. Учитывая нетипичную клиническую картину цитопении со смешанным химеризмом и присоединением суставного синдрома, помимо общей лейкоцитарной химеры, был проанализирован костно-мозговой пул CD138+ клеток, среди которых 28% принадлежали реципиенту, и CD3+ клеток, где 89% принадлежали реципиенту. Необходимо отметить, что общий лейкоцитарный химеризм в периферической крови отличался от показателя в костном мозге.

Выводы. Мы показали неклассический случай ИЦ, когда наблюдалась агрессия собственных лимфоцитов реципиента против одновременно донорских клеток и собственных органов реципиента. Лимфодеплеция с поддержкой стволовыми клетками без смены донора оказалась наиболее эффективным вариантом терапии, который позволил восстановить полное донорское кроветворение с полным разрешением цитопенического и суставных синдромов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: иммуноопосредованная цитопения, химеризм, АИГА.

J133|

Therapy of Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Allogeneic Plasma Enriched with Soluble Platelet Factors

Tamara A. Vasilyeva, Mikhail A. Uss, Tatyana M. Talako, Olga V. Hamraeva, Alina V. Pavlenko, Irina S. Trusova

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Tamara A. Vasilyeva, tamara.vasileva.98@mail.ru

INTRODUCTION

Hemorrhagic cystitis is a frequent complication following allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT). Plasma enriched with soluble platelet factors (PRSPF) possesses local anti-inflammatory and regenerative effects in damaged tissues. This case demonstrates the experience of treating a patient with hemorrhagic cystitis using allogeneic plasma enriched with soluble platelet factors after allo-BMT.

Materials and methods. A 39-year-old female patient diagnosed with advanced Hodgkin lymphoma experienced a late second relapse in November 2024. Allo-BMT from a partially matched unrelated donor (9/10) was performed in December 2025. The conditioning regimen was TLIFluCy. The graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis regimen included cyclophosphamide 25 mg/kg on days +3 and +4, tacrolimus from day +5 to the present, and mycophenolate mofetil 45 mg/kg (discontinued on day +60).

The early post-transplant period was complicated by CMV viremia on day +18 (treated with valganciclovir) and acute cystitis on day +22 post-BMT, presenting with painful, frequent urination in small volumes. Urine culture revealed multidrug-resistant

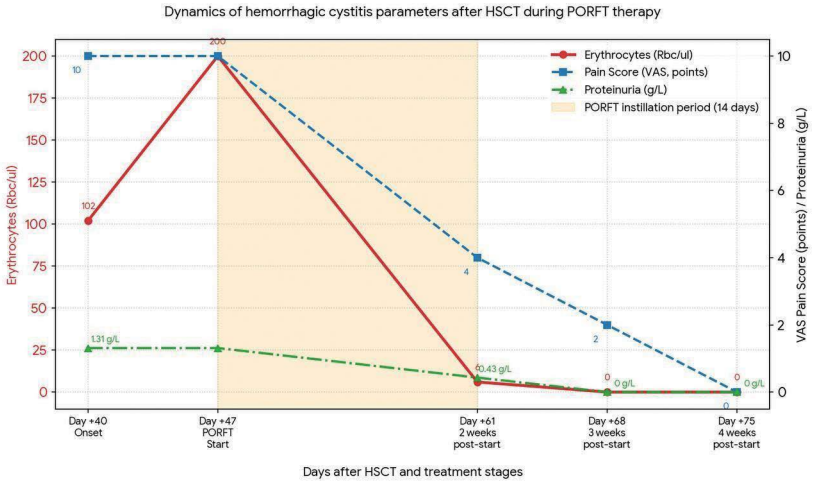


Figure 1: Dynamics of hemorrhagic cystitis parameters after HSCT during PORFT therapy

Escherichia coli 1×10^5 CFU/mL. Based on the antibiotic susceptibility profile, amikacin monotherapy was prescribed for 7 days, followed by a follow-up urine sterility test. PCR assays for polyomaviruses detected BK virus infection (7×10^9 GE/mL in urine, 5.3×10^4 GE/mL in blood). On day +40, the patient developed microhematuria (10^2 Rbc/μL in urinalysis), proteinuria up to 1.31 g/L, dysuria, and pain scoring up to 10 on the Visual Analog Scale (VAS). This progressed to macrohematuria by day +44 despite ongoing conservative therapy. Significant viruria (6.1×10^{10} GE/mL) and viremia (1.1×10^4 GE/mL) of the BK virus persisted, while bacterial cultures and PCR tests for herpesviruses remained negative. According to ultrasound findings, the bladder volume was 150 cm^3, wall thickness was 5 mm, and the content was homogeneous.

Due to the negative clinical dynamics and progression of hemorrhagic cystitis to Grade 2, intravesical instillations of PRSPF were initiated on day +47. Instillations of 12–32 mL were administered every 2–3 days via a Foley urinary catheter with an exposure time of 30-40 minutes. A total of 6 instillations were performed over 14 days.

Results. Two weeks after the first PRSPF instillation, resolution of macrohematuria was observed (6 Rbc/μL in urinalysis). Dysuria persisted with a pain score of 4 on the VAS; proteinuria (0.43 g/L) and BK virus viremia (1.3×10^9 GE/mL) also remained (data on urine viral load were unavailable). PCR tests for herpesviruses were negative. Bladder ultrasound showed a volume of 270 cm^3, wall thickness of 4.5 mm, and homogeneous content. At 3 weeks, resolution of microhematuria and proteinuria was achieved, and the pain score decreased to 2 on the VAS. Complete resolution of the pain syndrome occurred 4 weeks after the first instillation.

Conclusions. This clinical case demonstrates the potential efficacy of intravesical PRSPF instillations as a treatment modality for hemorrhagic cystitis in patients after allo-BMT. Further research in this field is required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hemorrhagic cystitis, allo-BMT, PRSPF.

Терапия геморрагического цистита после аллогенной трансплантации костного мозга с помощью аллогенной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов

Тамара А. Васильева, Михаил А. Усс, Татьяна М. Талако, Ольга В. Хамраева, Алина В. Павленко, Ирина С. Трусова

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Васильева Тамара Андреевна, tamara.vasileva.98@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический цистит является частым осложнением после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) обладает местным противовоспалительным и регенераторным эффектом в области поврежденных тканей. Данный случай демонстрирует опыт лечения пациента с геморрагическим циститом с применением аллогенной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов после алло-ТКМ.

Материалы и методы. Пациентка, 39 лет с диагнозом распространенной лимфомы Ходжкина. Поздний рецидив 2 в ноябре 2024 года. Выполнена алло- ТКМ от частично совместимого неродственного донора (9/10) в декабре 2025г. Режим кондиционирования TLIFluCy, режим профилактики РТПХ: циклофосфамид 25 мг/кг на +3+4 дни, такролимус с +5 дня по настоящий момент, микофенолата мофетил 45 мг/кг (отмена на +60 день).

Ранний посттрансплантационный период осложнился ЦМВ-виремией на +18 день (терапия валганцикловиром) и острым циститом на +22 сутки после ТКМ с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание малыми порциями. При бактериологическом посеве мочи выявлена полирезистентная *Escherichia coli* 1×10^5, с учетом антибиотикограммы назначена монотерапия амикацином на 7 дней с последующим контрольным исследованием мочи на стерильность. Выполнены ПЦР исследования на группу полиомавирусов - выявлена ВК-инфекция (7×10^9 ГЭ/мл – моча, 5,3×10^4 ГЭ/мл – кровь). На +40 день – микрогематурия (102 Rbc/ul в общем анализе мочи), протеинурия до 1,31 г/л, рези при мочеиспускании, боль по ВАШ до 10 баллов с прогрессированием до макрогематурии на +44 день несмотря на проводимую консервативную терапию при сохранении значительный вирурии (6,1×10^10 ГЭ/мл) и виремии (1,1×10^4 ГЭ/мл) ВК-вируса, отрицательных бактериологических посевах и ПЦР-тестах на группу герпесвирусов. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) объем мочевого пузыря 150 $см^3$, толщина стенки 5 мм, содержимое гомогенное.

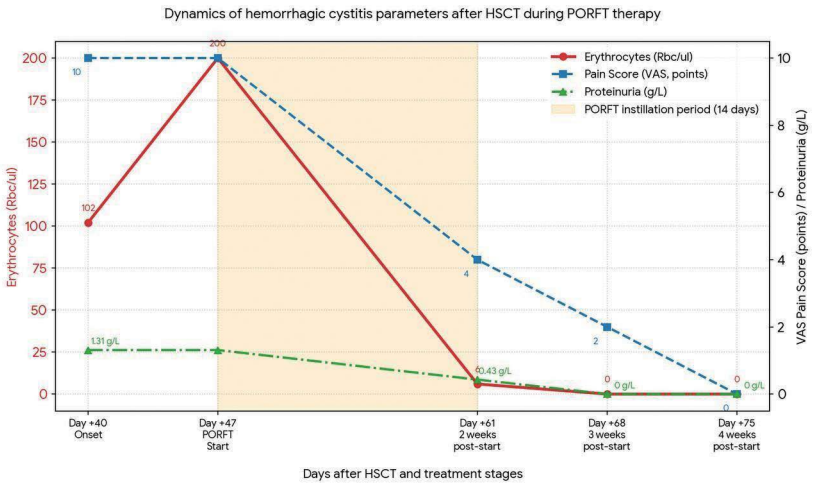


Рисунок 1: Динамика показателей геморрагического цистита после ТКМ на фоне терапии ПОРФТ

В связи с отрицательной динамикой течения геморрагического цистита и прогрессированием до 2 степени на + 47 день инициированы интравезикальные инстилляции ПОРФТ каждые 2-3 дня объемом 12-32 мл через мочевой катетер Фолея с временем экспозиции 30-40 минут. Суммарно выполнено 6 введений за 14 дней.

Результаты. Через 2 недели после первой инстилляции ПОРФТ наблюдалось разрешение макрогематурии (6 Rbc/ul в общем анализе мочи) при сохранении болевого синдрома при мочеиспускании на 4 балла по ВАШ, сохранение протеинурии (0,43 г/л), сохранение виремии (1,3×10^9 ГЭ/мл) ВК-вируса (данные об уровне вируса в моче отсутствуют), отрицательные ПЦР-исследование на герпесвирусы, при выполнении УЗИ объем мочевого пузыря 270 см^3, толщина стенки 4,5 мм, содержимое гомогенное.

Через 3 недели – разрешение микрогематурии и протеинурии, боль 2 балла по ВАШ. Полное разрешение болевого синдрома через 4 недели от первой инстилляции.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует возможную эффективность интравезикальных инстилляций ПОРФТ как способа лечения геморрагического цистита у пациентов после алло-ТКМ, требуются дальнейшие исследования в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: геморрагический цистит, алло-ТКМ, ПОРФТ.

J134|

Factors associated with recovery of menstrual function in female patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Irina A. Kurtina, Larisa A. Kuzmina, Maria V. Dovydenko, Vera A. Vasilyeva, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Irina A. Kurtina, super.ir05112000@yandex.ru

INTRODUCTION

Menstrual cycle (MC) disruption is a common late complication in women of reproductive age following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Data on the rate of MC recovery, its associated factors, and the quality of accompanying gynecological care in this patient population remain limited.

Objective. To assess the rate of MC recovery and its associated factors in patients of reproductive age after allo-HSCT.

Materials and methods. This retrospective study included 56 women of reproductive age who underwent allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology between 2005 and 2025 for hematologic malignancies. The underlying diagnoses comprised acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, aplastic anemia, primary myelofibrosis, and Hodgkin lymphoma. The age at transplantation ranged from 18 to 49 years (median, 33 years). A gonadotropin-releasing hormone analogue during chemotherapy for the underlying disease was administered to 15 patients (26.8%). The distribution by donor type was as follows: haploidentical related donor – 22 (39.3%), matched unrelated donor – 16 (28.6%), HLA-matched related donor – 13 (23.2%), and mismatched unrelated donor – 5 (8.9%). A myeloablative conditioning regimen (MAC) was used in 13 patients (23.2%) and a reduced-intensity conditioning regimen (RIC) in 43 (76.8%). Data on menstrual function in the post-transplant period, as well as information on sexual activity, contraceptive use, and reproductive plans, were obtained through patient interviews and questionnaires.

Results. Regular MC was restored in 22 of 56 patients (39.3%), and 6 women (27.3% of this group) conceived and gave birth. Younger age was the key factor associated with MC recovery: the median age was 27 years in the group with restored cycles versus 34.5 years in patients with amenorrhea. The conditioning regimen was not associated with MC recovery: regular MC was restored in 5 of 13 patients (38.5%) after MAC and in 17 of 43 (39.5%) after RIC. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) was recorded more frequently in patients with amenorrhea (13/34; 38.2%) than in those with restored MC (5/22; 22.7%), suggesting that cGVHD may be considered one of the factors associated with menstrual dysfunction. Symptoms of genitourinary syndrome characteristic of hypoestrogenism were noted in the majority of patients with amenorrhea (24/31; 77.4%); however, 16 of these 24 patients (69.6%) were not receiving hormone replacement therapy (HRT). In addition, 15 of 34 patients with amenorrhea (44.1%) did not plan pregnancy yet did not use contraception despite being sexually active.

Conclusions. Menstrual function recovers in a substantial proportion of women of reproductive age after allo-HSCT. Younger age at transplantation is associated with a higher rate of its recovery. cGVHD was observed more frequently in patients with amenorrhea, which may indicate its role in menstrual dysfunction and warrants confirmation in further studies. The identified underuse of HRT and contraceptive counseling underscores the need for multidisciplinary management of this patient population involving a hematologist, a gynecologist, and a reproductive specialist.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: menstrual function.

Факторы, ассоциированные с восстановлением менструальной функции у пациенток, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ирина А. Куртина, Лариса А. Кузьмина, Мария В. Довыденко, Вера А. Васильева, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Куртина Ирина Александровна, super.ir05112000@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение менструального цикла (МЦ) – частое отсроченное осложнение у женщин репродуктивного возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Данные о частоте восстановления МЦ и факторах, с ней связанных, а также о качестве сопроводительной гинекологической помощи у этой категории пациенток ограничены.

Цель. Оценить частоту восстановления МЦ и ассоциированные с ним факторы у пациенток репродуктивного возраста после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 56 женщин репродуктивного возраста, перенесших алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2005 по 2025 г. по поводу онкогематологических заболеваний. Структуру нозологий составили острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз, апластическая анемия, первичный миелофиброз и лимфома Ходжкина. Возраст пациенток на момент трансплантации варьировал от 18 до 49 лет, медиана – 33 года. Аналог гонадотропин-рилизинг гормона во время химиотерапии основного заболевания получили 15 (26,8%) пациенток. Распределение по типу донора было следующим: родственный гаплоидентичный – 22 (39,3%), полностью совместимый неродственный – 16 (28,6%), родственный HLA-идентичный – 13 (23,2%), неродственный частично совместимый – 5 (8,9%).

Миелоаблативный режим кондиционирования (МАС) применен у 13 (23,2%) пациенток, режим пониженной интенсивности (RIC) – у 43 (76,8%). Состояние менструальной функции в посттрансплантационном периоде, а также сведения о половой жизни, использовании контрацепции и репродуктивных планах получены в ходе консультации и анкетирования пациенток.

Результаты. Регулярный МЦ восстановился у 22 из 56 пациенток (39,3%), при этом 6 женщин (27,3% данной группы) реализовали репродуктивную функцию и родили здоровых детей. Молодой возраст оказался ключевым фактором, ассоциированным с восстановлением МЦ: медиана возраста составила 27 лет в группе с восстановившимся циклом против 34,5 года в группе пациенток с аменореей. Режим кондиционирования не был связан с восстановлением МЦ: у 5 из 13 пациенток (38,5%) отмечено восстановление регулярного МЦ после МАС и у 17 из 43 (39,5%) после RIC. У пациенток с аменореей (13/34; 38,2%) хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) регистрировалась чаще, чем в группе с восстановившимся МЦ (5/22; 22,7%), что позволяет рассматривать хрРТПХ как один из факторов, ассоциированных с нарушением менструальной функции. Симптомы урогенитального синдрома, характерные для гипоэстрогении, отмечены у большинства пациенток с аменореей (24/31; 77,4%), однако заместительную гормональную терапию (ЗГТ) не получали 16 из 24 (69,6%). Кроме того, 15 из 34 пациенток с аменореей (44,1%) не планируют беременность, но не используют контрацепцию при активной половой жизни.

Выводы. Менструальная функция восстанавливается у значительной доли женщин репродуктивного возраста после алло-ТГСК. Более молодой возраст на момент трансплантации ассоциирован с большей частотой ее восстановления. У пациенток с аменореей чаще наблюдалась хрРТПХ, что может указывать на ее роль в нарушении менструальной функции и требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Выявленный дефицит назначения ЗГТ и консультирования по вопросам контрацепции обосновывает необходимость мультидисциплинарного сопровождения данной категории пациенток с участием гематолога, гинеколога и репродуктолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: менструальная функция.

J135|

Extracorporeal photopheresis using the LumiLight device. A single-center experience

Maria D. Malova, Nara G. Stepanyan, Ramil' R. Fatkhullin, Daria S. Smirnova, Teimur Z. Aliev, Irina O. Kostareva, Karina A. Sergeenko, Natalia A. Burlaka, Tatiana I. Potemkina, Yuri V. Lozovan, Irina Yu. Trushkova, Veronika S. Ermakova, Elena B. Machneva, Vladimir V. Zhogov, Olga I. Illarionova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

L. A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Moscow, Russia

Contact: Nara G. Stepanyan, nara19922@yandex.ru

INTRODUCTION

Extracorporeal photopheresis (ECP) is used to successfully treat a number of diseases. Currently, ECP has proven itself as an effective immunomodulatory treatment for acute and chronic graft-versus-host disease (aGVHD and cGVHD). This leads to lymphocyte apoptosis and subsequent immunomodulation through an increase in regulatory T cells and altered dendritic cell function. According to international data from 2023, the level of lymphocyte apoptosis can serve as one of the criteria for ECP effectiveness. Using the Lumilight device , the average total apoptosis in irradiated samples after 24-48 and 72 hours was 47%, 70%, and 82%, respectively, demonstrating significant differences compared to untreated samples.

Materials and methods. To treat subsequent complications in the form of O GVHD and X GVHD, 40 patients underwent ECP sessions using the Spectra separator. Optia (TerumoBCT) and the LumiLight extracorporeal photopheresis device (Pelham Crescent), as well as the sensitizing photoagent 8-MOP. Sessions were performed with different frequency – from 2 times 7 days to 1 time *per* 21 days. The number of sessions ranged from 5 to 70. Lymphocytes (target – CD3+ lymphocytes) were collected using an automated mononuclear cell (MNC) collection program, processing 1-3 volumes of the patient's circulating blood during each procedure. All products were irradiated using the LumiLight device in accordance with the manufacturer's instructions. The device is fully automated (automatic calculation of the volume of 8-MOP to be added to achieve a concentration of 340 ng/ml, calculation of the amount of 0.9% sodium chloride solution based on the patient's weight and the volume of the product, the degree of hematocrit, calculation of the total amount of energy).

Results. No adverse events were observed in these patients. We assessed the clinical effect. In 15 (37.5%) patients, therapy is currently ongoing with a positive response to treatment; in 15 (37.5%) patients, therapy was terminated due to the relief of GVHD;

in 10 (25.0%) patients, therapy was stopped due to infectious complications unrelated to ECP; in 2 (5.0%) patients, therapy was stopped due to GVHD progression and a switch to another line of immunosuppressive therapy was performed.

Conclusions. LumiLight ECF is an effective and safe treatment method. Its use can significantly improve treatment outcomes and quality of life after allogeneic HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ECP, photopheresis.

Экстракорпоральный фотоферез с использованием аппарата LumiLight. Опыт одного центра

Мария Д. Малова, Нара Г. Степанян, Рамиль Р. Фатхуллин, Дарья С. Смирнова, Теймур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Карина А. Сергеенко, Наталья А. Бурлака, Татьяна И. Потемкина, Юрий В. Лозован, Ирина Ю. Трушкова, Вероника С. Ермакова, Елена Б. Мачнева, Владимир В. Жогов, Ольга И. Илларионова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия

Контактная информация: Степанян Нара Гарегиновна, nara19922@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) применяется для успешного лечения ряда заболеваний. В настоящее время ЭКФ зарекомендовал себя как эффективный иммуномодулирующий метод терапии острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» РТПХ (ОРТПХ и ХРТПХ). Это приводит к апоптозу лимфоцитов и последующей иммуномодуляции через увеличение регуляторных Т-клеток и изменение функции дендритных клеток. Согласно международным данным 2023 года уровень апоптоза лимфоцитов может служить одним из критериев эффективности ЭКФ. При использовании прибора Lumilight в облученных образцах через 24-48 и 72 часа средний общий апоптоз составил 47%, 70% и 82%, что соответственно показывает значительное отличие от необработанных образцов.

Материалы и методы. Для лечения последующих осложнений в виде ОРТПХ и ХРТПХ у 40 пациентов осуществлено проведение сеансов ЭКФ с использованием сепаратора Spectra Optia (TerumoBCT) и аппарата для экстракорпорального фотофереза LumiLight (Pelham Crescent), а также сенсибилизирующего фотоагента 8-МОП. Сеансы проводились с различной частотой – от 2-х раз 7 дней до 1 раза в 21 день. Диапазон количества сеансов варьировался от 5 до 70. Сбор лимфоцитов (целевая задача – CD3+-лимфоциты) осуществлялся с использованием автоматизированной программы сбора мононуклеаров (МНК), обрабатывая 1-3 объема циркулирующей крови пациента во время каждой процедуры. Все продукты были облучены с помощью устройства LumiLight в соответствии с инструкциями производителя. Устройство полностью автоматизировано (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).

Результаты. Побочных явлений у данных пациентов не отмечалось. Нами оценен клинический эффект. У 15 (37,5%) пациентов терапия продолжается по настоящее время с положительным ответом на лечение, у 15 (37,5%) пациентов терапия окончена вследствие купирования течения РТПХ, у 10(25,0%) пациентов терапия остановлена в результате инфекционных осложнений, не связанных с проведением ЭКФ, у 2 (5,0%) пациентов терапия остановлена в результате прогрессирования РТПХ и осуществлен переход на другую линию иммуносупрессивной терапии.

Выводы. ЭКФ с LumiLight является эффективным и безопасным методом терапии. Его применение может существенно улучшить исходы лечения и качество жизни после аллогенной ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ЭКФ, фотоферез.

J136|

C5 blockade with eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A clinical case

Tansyk R. Sergazina, Vadim M. Kemaykin, Ruzal F. Vildanova, Sharbat A. Zholdassova, Dina M. Bashayeva

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Tansyk R. Sergazina, kassymovatansyk@gmail.com

INTRODUCTION

Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is one of the most severe complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Its diagnosis is often challenging because of nonspecific clinical manifestations and the need for differential diagnosis with other post-transplant complications. Reports on the diagnosis and treatment of TA-TMA after haploidentical HSCT remain limited in the domestic literature, highlighting the relevance of this clinical observation. To present a clinical case of successful treatment of TA-TMA after haploidentical related HSCT.

Materials and methods. A 48-year-old woman was diagnosed with acute myeloid leukemia harboring t(8;21)(q22;q21.3). After achieving remission, she underwent haploidentical related hematopoietic stem cell transplantation from her daughter (5/10 HLA match) on September 18, 2025. Graft-versus-host disease prophylaxis consisted of post-transplant cyclophosphamide according to the Luznik protocol, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. Neutrophil engraftment was achieved on day +12. Donor chimerism was 98.95% on day +14 and 99.94% on day +29.

On day +22 after transplantation, the patient developed TA-TMA with central nervous system and renal involvement. Clinical manifestations included confusion, involuntary twitching of the lips and chin, and episodes of seizure activity. Laboratory findings revealed hemoglobin 71 g/L, platelet count 24×10^9/L, creatinine 270 μmol/L, lactate dehydrogenase (LDH) 3129 U/L, schistocytes 33‰ (3.3%), reticulocytes 55‰, and haptoglobin 0 g/L. The diagnosis of TA-TMA was established according to contemporary European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) diagnostic criteria, including microangiopathic hemolysis (schistocytosis, elevated LDH, decreased haptoglobin), thrombocytopenia, anemia, and renal impairment.

Treatment included discontinuation of tacrolimus with conversion to ruxolitinib, two sessions of plasma exchange, and administration of the complement C5 inhibitor eculizumab. The drug was administered weekly, with a total of three consecutive doses. Supportive therapy included transfusion support and renal replacement therapy (hemodialysis).

Results. A favorable clinical and laboratory response was observed during treatment. Despite a transient increase in schistocyte count to 39‰ during the early treatment period, a subsequent decline to 10‰ by October 24, 2025, and to 1‰ by discharge from

Table 1: Dynamics of laboratory parametrs during therapy for transplant-associated thrombotic microangiopathy

Date	Key Clinical Events and Treatment	Schistocytes (%)	LDH (U/L)	Platelets ($\times10^9$/L)	Creatinine (μmol/L)
10 Oct 2025 (before treatment)	Before specific therapy	33	3129	24	270
13 Oct 2025	Eculizumab dose 1. Tacrolimus discontinuation. Plasma exchange session 1	39*	703	48	288
24 Oct 2025	Eculizumab dose 2. Plasma exchange session 2 ruxolitinib	10	677	33	348
28 Oct 2025	Eculizumab dose 3. Ruxolitinib hemodialysis	1	591	20	356

Note: LDH – lactate dehydrogenase.

* The transient increase in schistocyte count on 13 Oct 2025 reflected persistent TA-TMA activity before the full therapeutic effect of eculizumab was achieved.

the intensive care unit was documented. LDH levels decreased from 3129 U/L to 703 U/L. Neurological symptoms resolved, and microangiopathic hemolysis was controlled. Although acute kidney injury persisted in the setting of hepatic sinusoidal obstruction syndrome, no evidence of ongoing hemolysis was present at transfer from the intensive care unit.

Conclusions. Transplant-associated thrombotic microangiopathy remains one of the most severe complications of allogeneic HSCT and is associated with high mortality when diagnosis is delayed. This clinical case demonstrates the possibility of successful control of TA-TMA with central nervous system and renal involvement through timely diagnosis, discontinuation of calcineurin inhibitor therapy, and early initiation of complement-blocking therapy with eculizumab. The observed outcome highlights the importance of early recognition of TA-TMA in high-risk patients following haploidentical HSCT and the need for prompt pathogenetic treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: microangiopathy, eculizumab, transplantation, leukemia.

С5-блокада экулизумабом при трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии после гаплоидентичной тгск по поводу острого миелоидного лейкоза: клинический случай

Тансык Р. Сергазина, Вадим М. Кемайкин, Рузаль Ф. Вильданова, Шәрбат А. Жолдасова, Дина М. Башаева

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Сергазина Тансык Ризабековна, kassymovatansyk@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Диагностика данного состояния нередко затруднена вследствие неспецифичности клинических проявлений и необходимости дифференциальной диагностики с другими посттрансплантационными осложнениями. Опыт диагностики и лечения трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в отечественной литературе представлен ограниченно, что определяет актуальность представления данного клинического наблюдения. Целью работы явилось представление клинического случая успешного лечения ТА-ТМА после гаплоидентичной родственной ТГСК.

Материалы и методы. Пациентка 48 лет с диагнозом: острый миелоидный лейкоз с транслокацией t(8;21)(q22;q21.3). После достижения ремиссии заболевания 18.09.2025 выполнена гаплоидентичная родственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от дочери (совместимость 5/10 HLA). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» проводилась посттрансплантационным циклофосфамидом по протоколу Luznik, такролимусом и микофенолатом мофетилом. Нейтрофильное приживление зарегистрировано на Д+12. Донорский химеризм составил 98,95% на Д+14 и 99,94% на Д+29.

На Д+22 после трансплантации развилась клиническая картина ТА-ТМА с поражением центральной нервной системы и почек. Отмечались спутанность сознания, подергивания губ и подбородка, эпизоды судорожной активности. Лабораторно выявлены гемоглобин 71 г/л, тромбоциты 24×10^9/л, креатинин 270 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 3129 Ед/л, шизоциты 33‰ (3,3%), ретикулоциты 55‰, гаптоглобин 0 г/л. Диагноз трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии был установлен в соответствии с современными диагностическими критериями Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT), включавшими микроангиопатический гемолиз (шизоцитоз, повышение ЛДГ, снижение уровня гаптоглобина), тромбоцитопению, анемию и поражение почек.

Лечение включало отмену такролимуса с переводом пациентки на руксолитиниб, проведение двух сеансов плазмафереза и назначение ингибитора комплемента С5 – экулизумаба. Препарат вводился еженедельно, выполнено три последовательных введения. Дополнительно проводилась сопроводительная терапия, включавшая трансфузионную поддержку и заместительную почечную терапию (гемодиализ).

Результаты. На фоне проводимой терапии отмечена положительная клинико-лабораторная динамика. Несмотря на кратковременное увеличение количества шизоцитов до 39‰ в ранние сроки лечения, в дальнейшем наблюдалось их снижение до 10‰ к 24.10.2025 и до 1‰ к моменту выписки из отделения интенсивной терапии. Уровень лактатдегидрогеназы снизился с 3129 до 703 Ед/л. Отмечался регресс неврологической симптоматики и купирование микроангиопатического гемолиза. Несмотря на сохраняющееся острое повреждение почек на фоне синдрома синусоидальной обструкции печени, признаков активного гемолиза при переводе из отделения интенсивной терапии не отмечалось.

Выводы. Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия остается одним из наиболее тяжелых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с высокой летальностью при поздней диагностике. Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешного контроля ТА-ТМА с поражением центральной нервной системы и почек при своевременной диагностике, отмене ингибитора кальциневрина и раннем назначении комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. Полученный результат подчеркивает важность раннего распознавания ТА-ТМА у пациентов группы высокого риска после гаплоидентичной ТГСК и необходимость своевременного начала патогенетической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: микроангиопатия, экулизумаб, трансплантация, лейкоз.

Таблица 1: Динамика лабораторных показателей на фоне терапии трансплантат-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Дата	Ключевое событие / терапия	Шизоциты (%)	ЛДГ (Ед/л)	Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	Креатинин (мкмоль/л)
10.10.2025 (до лечения)	До начала специфической терапии	33	3129	24	270
13.10.2025	Экулизумаб №1. Отмена такролимуса, плазмаферез №1	39*	703	48	288
24.10.2025	Экулизумаб №2, плазмаферез №2 руксолитиниб	10	677	33	348
28.10.2025	Экулизумаб №3, руксолитиниб гемодиализ	1	591	20	356

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
* Увеличение количества шизоцитов на 13.10.2025 отражало сохраняющуюся активность ТА-ТМА до развития полного эффекта терапии экулизумабом.

J137|

HLA-B leader and outcome of HLA-mismatched unrelated donor transplantation

Tatsiana M. Talako, Aksana M. Marozava, Alena V. Dziuba, Aksana V. Niachai, Yuri S. Strongin, Alena V. Hlaz, Natallia G. Vazhnik, Victoria V. Smolnikova, Viktoriya Y. Hrynevich, Hanna Y. Startsava, Katsiaryna A. Yanusheuskaya, Nataly F. Milanovich, Anatoly L. Uss

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Tatsiana M. Talako, tanya_talako@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment for hematologic malignancies. New conditioning regimens and methods for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis have reduced the risk of severe complications in alloHSCT. However, acute GVHD remains a significant factor limiting the effectiveness of alloHSCT. The exon 1 region of the HLA-B locus encodes a leader sequence (B-leader), whose dimorphism (genotypes MM, MT, TT) is associated with the risk of GVHD both in cases of donor-recipient HLA-B mismatch and in cases of sole mismatch at other HLA loci.

Materials and methods. A retrospective analysis of 26 patients with acute leukemia (AL) who underwent alloHSCT from an unrelated donor with one HLA-A (n=8), HLA-B (n=6), HLA-C (n=8), HLA-DRB1 (n=1), HLA-DQB1 (n=2), HLA-DPB1 (n=1) mismatch between 2019 to 2024. The outcomes of allo-HSCT were assessed taking into account the B-leader genotype.

Results. Among 6 patients with HLA-B mismatch, 2 had the MT B-leader genotype and 4 - TT genotype. One patient developed acute GVHD (grade II), 5 patients had chronic GVHD. One patient had a relapse of AL, overall survival rate was 83.3%.

All cases of acute GVHD were analyzed in the subgroup of patients with non-HLA-B donor-recipient mismatch (n=9). Six patients had the TT B-leader genotype, two – MT genotype, one – MM genotype. Grades III-IV acute GVHD was detected in 3 patients (TT genotype, HLA-A (n=1) and HLA-C (n=2) mismatch). AL relapse was diagnosed in 4 patients (MT genotype in 2 patients, TT genotype in 2 patients, HLA-A (n=2) and HLA-C (n=2) mismatch). Fatal outcomes were observed in 5 patients: infectious complications (n=4, TT genotype, HLA-A (n=2), HLA-C (n=1) and HLA-DRB1 (n=1) mismatch), transplant-associated thrombotic microangiopathy (n=1, TT genotype, HLA-C mismatch).

The outcomes of allo-HSCT were also analyzed in the patients with HLA-mismatch except for HLA-B (n=19) with the B-leader genotype MT (n=6) and TT (n=13). Among MT patients (HLA-A (n=2), HLA-C (n=2), HLA-DQB1 (n=1) and HLA-DPB1 (n=1) mismatch) 2 cases of AL relapse, 2 cases of grade II acute GVHD and 2 cases of chronic GVHD were registered. Among TT patients (HLA-A (n=6), HLA-C (n=6) and HLA-DRB1 (n=1) mismatch) 2 cases of AL relapse, 6 cases of acute GVHD (grade III-IV (n=3) and grade I-II (n=3)) and 4 cases of chronic GVHD were detected. Overall survival rate was 66.7% in MT patients and 51,9% in TT patients.

An analysis of TT patients with HLA-A (n=6) and HLA-C (n=6) mismatches was performed. 2 cases of acute GVHD (grades I and IV), 2 cases of chronic GVHD and 3 deaths were detected among patients with HLA-A mismatch; 4 cases of acute GVHD (two each of grades II and III), 2 cases of chronic GVHD and 3 deaths were detected in HLA-C mismatch patients.

Conclusions. Adverse outcome of alloHSCT associated with HLA-mismatch may vary depending on the HLA-B leader dimorphism. Consideration of the patient's HLA-B leader may be useful for the judicious selection of a priority donor, which is particularly important for haploidentical HSCT and will help enhance the success of allo-HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HLA-mismatch, B-leader, allo-HSCT outcome.

HLA-B-лидер и исходы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от частично HLA-совместимого неродственного донора

Татьяна М. Талако, Оксана М. Морозова, Елена В. Дзюба, Оксана В. Нечай, Юрий С. Стронгин, Елена В. Глаз, Наталья Г. Важник, Виктория В. Смольникова, Виктория Ю. Гриневич, Анна Ю. Старцева, Екатерина А. Янушевская, Наталья Ф. Миланович, Анатолий Л. Усс

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Талако Татьяна Михайловна, tanya_talako@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является эффективным методом лечения многих онкогематологических заболеваний. Внедрение новых режимов кондиционирования и методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) снизили риск развития тяжелых осложнений при аллоТГСК, однако острая РТПХ остается значимым фактором, лимитирующим эффективность аллоТГСК. Участок экзона 1 локуса HLA-B кодирует лидерную последовательность (B-лидер), диморфизм которой (генотипы MM, MT, TT) ассоциирован с риском развития РТПХ как в случае несовместимости донора и реципиента по HLA-B, так и в случае единственной несовместимости по другим локусам HLA.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 26 пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), которым выполнена аллоТГСК от частично HLA-совместимого (9/10) неродственного донора: HLA-A (n=8), HLA-B (n=6), HLA-C (n=8), HLA-DRB1 (n=1), HLA-DQB1 (n=2), HLA-DPB1 (n=1) за период с 2019 по 2024 гг. Оценены исходы алло-ТГСК с учетом генотипа B-лидера.

Результаты. Среди 6 пациентов с несовместимостью с донором по HLA-B 2 человек имели генотип B-лидера MT, 4 – TT. У 1 пациента развилась острая РТПХ (II степени), у 5 пациентов – хроническая РПТХ. 1 пациента имел рецидив ОЛ, общая выживаемость – 83,3%.

Проанализированы все случаи острой РТПХ в подгруппе пациентов с несовместимостью в паре донор-реципиент, отличной от HLA-B, (n=9). У 6 пациентов установлен генотип B-лидера TT, у 2 – MT и у 1 – MM. Острая РТПХ III-IV степени выявлена у 3 пациентов (гепонип B-лидера TT, несовместимость с донором по HLA-A (n=1) и HLA-C (n=2). Среди исходов алло-ТГСК рецидив ОЛ диагностирован у 4 пациентов (гепонип B-лидера MT у 2 пациентов и TT – у 2, HLA-несовместимость – 2 по HLA-A и 2 по HLA-C). Летальные исходы наблюдались у 5 пациентов: инфекционные осложнения (n=4, генотип B-лидера TT, несовместимость по HLA-A – 2, HLA-C – 1, HLA-DRB1 – 1), ассоциированная с трансплантацией тромботическая микроангиопатия (n=1, генотип TT, несовместимость по HLA-C).

Проанализированы исходы алло-ТГСК пациентов с несовместимостью в паре донор-реципиент, отличной от HLA-B (n=19), с генотипом B-лидера MT (n=6) и TT (n=13). В подгруппе с генотипом MT (2 пациента имели несовместимость по HLA-A, 2 – по HLA-C, по 1 – HLA-DQB1 и HLA-DPB1) зарегистрировано 2 рецидива ОЛ, 2 случая острой РТПХ II степени и 2 – хронической РТПХ. В подгруппе с генотипом TT (6 пациентов с несовместимостью по HLA-A, 6 – по HLA-C, 1 – по HLA-DRB1) выявлено 2 рецидива ОЛ, 6 случаев острой РТПХ (три – III-IV степени, три – I-II степени) и 4 – хронической РТПХ. Общая выживаемость в подгруппе с генотипом MT составила 66,7%, с генотипом TT – 51,9%. Выполнен анализ пациентов с генотипом B-лидера TT с несовместимостью по HLA-A (n=6) и HLA-C (n=6). Выявлено 2 случая острой РТПХ (I и IV степени), 2 – хронической РТПХ, 3 летальных исхода среди пациентов с несовместимостью по HLA-A; 4 случая острой РТПХ (по два – II и III степени), 2 – хронической РТПХ, 3 случая смерти среди лиц с несовместимостью по HLA-C.

Выводы. Негативные исходы алло-ТГСК, связанные с несовместимостью по HLA, могут различаться в зависимости от генотипа HLA-B-лидерного локуса пациента. Определение генотипа B-лидера является целесообразным в случае необходимости подбора приоритетного донора, что особенно важно для гаплоидентичной ТГСК, и будет способствовать повышению эффективности алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: HLA-несовместимость, B-лидер, исходы алло-ТГСК.

O138|

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Low-Intensity Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia

Nikita K. Pastukhov, Dmitrii K. Zhogolev, Bella I. Ayubova, Anna G. Smirnova, Yulia Yu. Vlasova, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Nikita K. Pastukhov, past_nikita98@mail.ru

INTRODUCTION

Venetoclax (Ven)-based combinations are standard first-line therapy for elderly AML patients and are under investigation in younger high-risk patients. Despite high response rates, this strategy is not curative without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Data on the impact of prior Ven therapy on transplant outcomes remain limited. Aim. To evaluate allo-HSCT outcomes in AML patients receiving Ven-based first-line therapy.

Materials and methods. This retrospective study included 72 AML patients who underwent allo-HSCT between 2020 and 2026 following Ven-based induction therapy. All patients received conditioning regimens based on fludarabine and busulfan, and all received graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide. Overall survival (OS), relapse-free survival (RFS), and GVHD-free, relapse-free survival (GRFS) were analyzed using the Kaplan-Meier method with the log-rank test. Cumulative incidences of relapse, non-relapse mortality (NRM), acute GVHD (aGVHD), and chronic GVHD (cGVHD) were estimated using cumulative incidence functions, treating death without relapse as a competing event. Cumulative incidences were compared using Gray's test.

Results. The median follow-up was 19.8 months (range, 0.3-45.5). Median patient age was 54 years (range, 19–75). Secondary AML was diagnosed in 33 (46%) patients, and adverse cytogenetic risk was identified in 25 (35%). At the time of HSCT, 54 (75%) patients were in first complete remission (CR1), while 18 (25%) were beyond CR1. Donor types included matched related (n=14, 19%), matched unrelated (n=18, 25%), haploidentical (n=18, 25%), and mismatched unrelated (n=22, 31%). Reduced-intensity conditioning (TCI <2.5) was administered to 32 (44%) patients, while 40 (56%) received high-intensity conditioning (TCI ≥2.5). Among patients in CR1, MRD-negative status by flow cytometry was achieved in 28 (52%), MRD positivity persisted in 19 (35%), and assessment was not feasible in 7 (13%) due to low sample cellularity.

Two-year OS was 56% (95%CI 41–69), RFS 53% (95%CI 39-65), GRFS 18% (95%CI 8-31). Two-year relapse incidence was 35% (95%CI 23-48), NRM 12% (95%CI 5-22). Grade III-IV aGVHD by day 150 was 21% (95%CI 10-34), moderate-to-severe cGVHD by 2 years was 52% (95%CI 33-69).

On univariate analysis, adverse cytogenetic risk was associated with worse 2-year OS: 41% (95%CI, 19-61) vs. 70% (95%CI, 50-84) in the favorable/intermediate-risk group, p=0.03. Transplantation beyond CR1 was associated with worse OS, RFS, and a higher cumulative incidence of relapse: 25% (95%CI, 8-47) vs. 68% (95%CI, 50–81); 8% (95%CI, 1-29) vs. 67% (95%CI, 49-80); and 84% (95%CI, 44-94) vs. 18% (95%CI, 7-32), respectively; p<0.001 for all comparisons. Among patients transplanted in CR1, MRD positivity was associated with worse 2-year RFS: 49% (95%CI, 23-71) vs. 82% (95%CI, 54-94) in MRD-negative patients, p=0.016, as well as with a higher cumulative incidence of relapse: 38% (95%CI, 15-61) vs. 7.5% (95%CI, 1-31), p=0.01. Patient age, conditioning intensity, and donor type (matched vs. alternative) did not significantly affect survival, relapse rate, or GVHD incidence.

Conclusions. Allo-HSCT following Ven-based induction therapy is an effective consolidation strategy in AML. However, transplantation should be performed promptly after achieving maximal response, ideally in MRD-negative CR1, before the loss of remission, as delayed transplantation may compromise outcomes by increasing the risk of relapse.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, venetoclax, allo-HSCT.

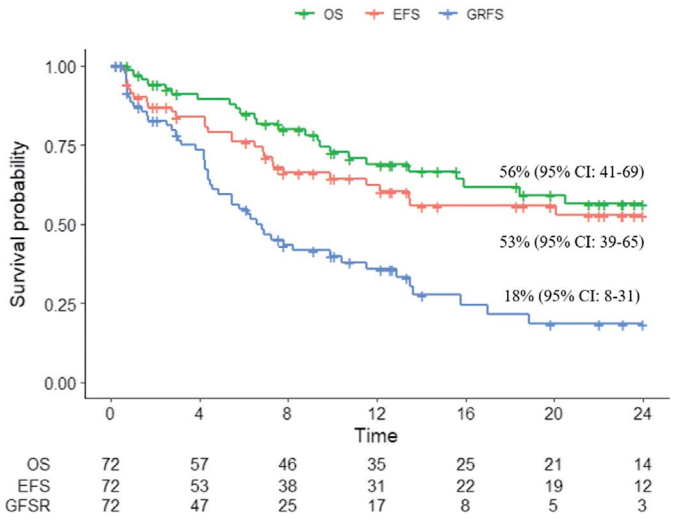


Figure 1: Survival of patients after allo-HSCT

Аллогенная трансплантация костного мозга после низкоинтенсивной индукционной терапии острого миелоидного лейкоза

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

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Пастухов Никита Константинович, past_nikita98@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Комбинации на основе венетоклакса (Вен) являются стандартом терапии первой линии у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и активно изучается у более молодых пациентов с неблагоприятным генетическим профилем. Несмотря на высокую частоту достижения ответа, данная стратегия не приводит к излечению без консолидации в виде аллогенной трансплантации (алло-ТГСК). Однако данные о влиянии предшествующей терапии Вен на исходы трансплантации ограничены. Цель работы: Оценить результаты алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ, получивших Вен-содержащие схемы в первой линии терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 72 пациента с ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в период 2020-2026 гг. после индукционной терапии на основе Вен. Все пациенты получали режимы кондиционирования на основе комбинации бусульфана с флударабином, всем пациентам проводилась профилактика РТПХ

с посттрансплантационным циклофосфамидом. Общая, безрецидивная выживаемость, выживаемость без РТПХ и рецидива (ОВ, БРВ, БРРВ) были проанализированы с использованием метода Каплана-Мейера и лог-ранг теста. Частота рецидивов, безрецидивная летальность (БРЛ), острая и хроническая РТПХ оценивались с использованием функций кумулятивной частоты с летальным исходом в качестве конкурирующего события. Кумулятивные частоты сравнивали с помощью теста Грея.

Результаты. Медиана времени наблюдения составила 19.8 (0.3-45.5) мес. Медиана возраста пациентов составила 54 года (диапазон 19-75). Вторичный ОМЛ диагностирован у 33 (46%) пациентов, цитогенетический риск высокий – у 25 (35%). На момент ТГСК 54 (75%) пациента находились в первой полной ремиссии (ПР1), 18 (25%) – вне ПР1. Донорами выступали: родственные совместимые (n=14, 19%), неродственные совместимые (n=18, 25%), гаплоидентичные (n=18, 25%), частично несовместимые неродственные (n=22, 31%). Режим кондиционирования низкой интенсивности (TCI <2.5) получили 32 (44%) пациента, высокой интенсивности (TCI ≥2.5) – 40 (56%). У 28 из 54 (52%) пациентов в ПР1 достигнут МОБ-негативный статус по данным проточной цитометрии, у 19 (35%) сохранялась МОБ, у 7 (13%) оценка была невозможна из-за низкой клеточности образца.

2-летняя ОВ составила 56% (95%ДИ: 41-69), БРВ – 53% (95%ДИ: 39-65), БРРВ – 18% (95%ДИ: 8-31), рисунок 1. К двум годам кумулятивная частота рецидивов составила 35% (95%ДИ: 23-48), БРЛ – 12% (95%ДИ: 5-22). Кумулятивная частота острой РТПХ III-IV степени к 150 дню составили 21% (95%ДИ: 10-34), кумулятивная частота хронической РТПХ средней/тяжелой степени к двум годам составила 52% (95%ДИ: 33-69).

При однофакторном анализе наличие цитогенических аномалий высокого риска было ассоциировано с ухудшением 2-летней ОВ: 41% (95%ДИ 19-61) против 70% (95%ДИ 50-84) в группе благоприятного/промежуточного прогноза, p=0.03. Трансплантация вне ПР1 ассоциирована с ухудшением ОВ, БРВ и более высокой кумулятивной ЧР: 25% (95%ДИ 8-47) против 68% (95%ДИ 50-81); 8% (95%ДИ 1-29) против 67% (95%ДИ 49-80); 84% (95%ДИ 44-94) против 18% (95%ДИ 7-32), p<0.001 для всех сравнений. Среди пациентов, которым алло-ТГСК выполнена в ПР1, МОБ-позитивный статус был ассоциирован с ухудшением 2-летней БРВ: 49% (95ДИ 23-71) против 82% (95%ДИ 54-94) в группе с отрицательной МОБ, p=0.016. А также с увеличением частоты рецидивов 38% (95%ДИ 15-61) против 7,5% (95%ДИ 1-31), p=0,01. Возраст пациента, интенсивность режима кондиционирования, тип донора (совместимый или альтернативный) не оказывали влияния на выживаемость, ЧР, частоту РТПХ.

Выводы. Алло-ТГСК после терапии Вен является эффективным методом консолидации. Трансплантацию следует выполнять своевременно – сразу после достижения максимального противоопухолевого ответа, предпочтительно в МОБ-негативной ПР1, не дожидаясь утраты ремиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, венетоклакс, алло-ТГСК.

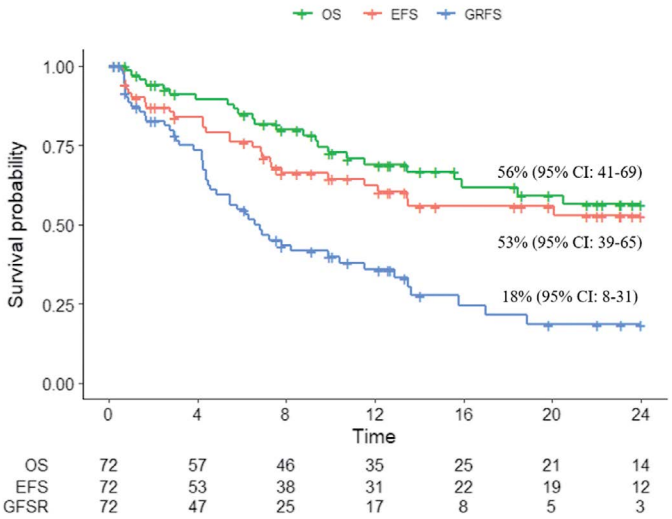


Рисунок 1: Выживаемость пациентов после алло-ТГСК

O139|

Prognostic Significance of Measurable Residual Disease in Patients with NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia

Anna P. Drobinina, Irina A. Lukianova, Andrey B. Sudarikov, Yulia V. Sidorova, Nataliya A. Severina, Irina V. Galtseva, Yulia A. Chabaeva, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anna P. Drobinina, drobininaanna21@gmail.com

INTRODUCTION

Although the presence of mutated NPM1 (NPM1mut) is a favorable prognostic factor for patients with acute myeloid leukemia (AML), this group remains highly heterogeneous. The prognosis for these patients depends on the clearance of measurable residual disease (MRD), for which real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) remains the gold standard. According to most studies, failure to achieve molecular remission after two induction cycles increases the risk of relapse.

Materials and methods. The prospective multicenter randomized study "AML-21" enrolled 90 patients with NPM1mut AML between February 2021 and February 2026. The cohort consisted of 35 men and 55 women, with a median (Me) age of 41 years (range 18-59). Standard cytogenetic analysis confirmed a normal karyotype in 84 patients, while 6 patients exhibited karyotypic abnormalities classified as intermediate-risk. In 39/90 patients, the NPM1 mutation was accompanied by a FLT3-ITD mutation. The analysis included patients who achieved morphological remission after the first induction course. MRD status was assessed by RT-qPCR using bone marrow DNA after the first and second cycles of '7+3' induction chemotherapy (65 and 59 patients, respectively). Primary diagnosis and subsequent molecular monitoring were performed at the centralized Molecular Biology Laboratory of the National Medical Research Center for Hematology.

Results. To determine the MRD (PCR) threshold after the first induction cycle, we used a modified ROC analysis ('ROC survival'), accounting for relapse-free survival (RFS); the NPM1mut copy number threshold was 0.01. The cumulative incidence of relapse (CIR) in the MRD(PCR) ≤ 0.01 group was 15%, compared to 45% in the MRD(PCR) > 0.01 group (p=0.01) (Figure 1). At the post-second cycle time point, patients were stratified based on the presence or absence of any detectable NPM1mut copies. The CIR in the MRD(PCR)+ group was 43%, *versus* 23% in the MRD(PCR)– group (p=0.01) (Figure 2). Upon comparing

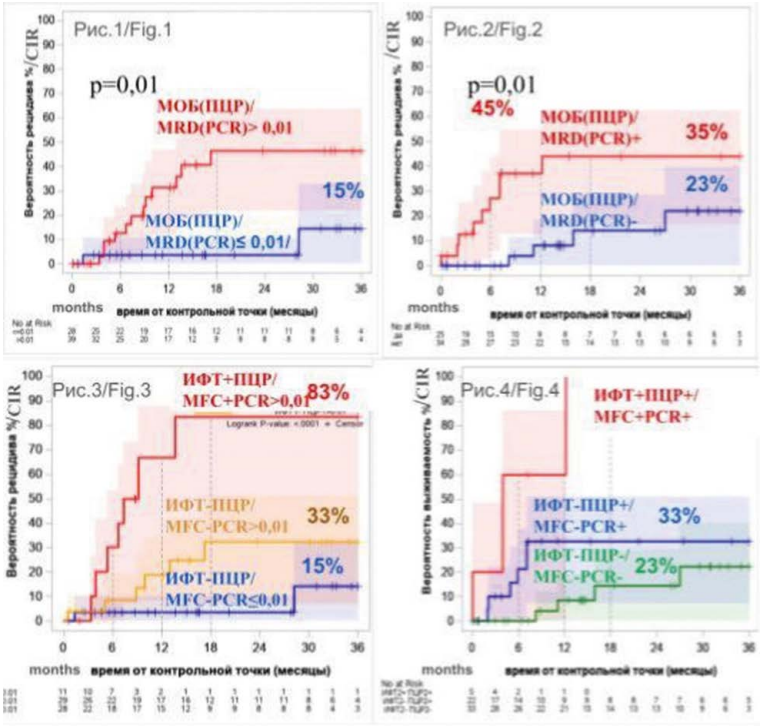


Figure 1-4: Cumulative incidence of relapse (CIR) in patients with NPM1-mutated AML according to: (1) MRD(PCR) threshold of 0.01 after the first induction cycle (Figure 1); (2) attainment/lack of molecular remission after the second induction cycle (Figure 2); (3) combined prognostic value of MRD(PCR) and MRD(MCF) after the first induction cycle (Figure 3); and (4) after the second induction cycle (Figure 4).

PCR data with multiparameter flow cytometry (MFC), all patients in the MRD(PCR) ≤ 0.01 group were MRD(MFC)–. Taking MFC data into account, the CIR in the MRD(PCR) ≤ 0.01 group also did not exceed 15%. In the MRD(PCR) > 0.01 group, the CIR ranged from 33% (MFC–) to 83% (MFC+) (Figure 3). At the post-second cycle time point, there were no MRD(MFC)+ patients among the MRD(PCR)– cohort (Figure 4). Transplantation activity was comparable between the comparison groups: 7/27 (26%) patients in the MRD(PCR) ≤ 0.01 group underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in first complete remission (CR1), while in the MRD(PCR) > 0.01 group, allo-HSCT was performed in 8/38 (21%) patients in CR1."

Conclusions. For patients with NPM1mut AML harboring standard-length insertions, quantitative RT-qPCR serves as a sensitive method for MRD detection. Determining the optimal response to current treatment protocols is highly likely to reduce the risk of relapse through the timely integration of allo-HSCT and targeted therapy into the treatment plan. However, the implementation of these findings into clinical practice requires validation in larger patient cohorts.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, NPM1, MRD.

Оценка прогностического значения минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом с мутацией NPM1

Анна П. Дробинина, Ирина А. Лукьянова, Андрей Б. Судариков, Юлия В. Сидорова, Наталия А. Северина, Ирина В. Гальцева, Юлия А. Чабаева, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Дробинина Анна Павловна, drobininaanna21@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что наличие мутированного NPM1 (NPM1mut) является фактором благоприятного прогноза для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), эта группа весьма гетерогенна. Прогноз у этих пациентов зависит от клиренса минимальной остаточной болезни (МОБ), «золотым стандартом» определения которой является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ). По данным большинства исследований недостижение молекулярной ремиссии после двух индукционных курсов повышает риск развития рецидива.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое рандомизированное исследование «ОМЛ-21» с февраля 2021 по февраль 2026 года включено 90 пациентов с ОМЛ NPM1mut. Мужчин-35, женщин-55, Me возраста 41 (18-59). У 84 пациентов при стандартном цитогенетическом исследовании был подтвержден нормальный кариотип, у 6 выявлены аномалии кариотипа, относящиеся к группе промежуточного прогноза. У 39/90 мутация NPM1 сочеталась с мутацией FLT3-ITD. В анализ вошли пациенты, достигшие морфологической ремиссии после 1 курса, чей МОБ-статус был оценен методом ПЦР-РВ на материале ДНК костного мозга после 1-го и 2-го курсов индукции по программе «7+3» (65 и 59 человек соответственно). Первичная диагностика и последующий мониторинг выполнены на базе централизованной лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ.

Результаты. В точке после 1 курса для вычисления порогового значения МОБ(ПЦР) использовали модифицированный ROC-анализ – «ROC survival» с учетом безрецидивной выживаемости, порог копий NPM1mut составил 0,01. Вероятность развития рецидива (ВРР) среди МОБ(ПЦР)≤ 0,01 составила 15% против 45% в группе МОБ(ПЦР)>0,01 (p=0,01) (рис. 1). В точке после 2 курса группы разделены по факту выявления/отсутствия любого количества копий NPM1mut. ВРР среди МОБ(ПЦР)+ составила 43% против 23% в группе МОБ(ПЦР)- (p=0,01) (рис. 2). Сопоставив данные ПЦР и проточной цитофлуориметрии (ИФТ), среди МОБ(ПЦР)≤0,01 все пациенты были МОБ(ИФТ)-. Учитывая данные ИФТ, ВРР в группе МОБ(ПЦР)≤0,01 также не превысила 15%. В группе МОБ(ПЦР)>0,01 ВРР варьировала от 33% (ИФТ-) до 83% (ИФТ+) (рис. 3). В точке после 2 курса среди МОБ(ПЦР)- также не было МОБ (ИФТ)+ пациентов (рис. 4). Трансплантационная активность в группах сравнения сопоставима. 7/27 (26%) пациентам среди МОБ(ПЦР)≤0,01 выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии (ПР). В группе МОБ(ПЦР)>0,01 алло-ТГСК была выполнена 8/38 (21%) пациентам в ПР.

Выводы. Для пациентов с ОМЛ NPM1mut со стандартной вставкой количественная ПЦР-РВ является чувствительным методом детекции МОБ. Определение оптимального ответа на проводимых протоколах терапии с большой вероятностью позволит снизить риск развития рецидива за счет своевременной интеграции в план лечения алло-ТГСК, таргетной терапии. Однако использование в клинической практике полученных результатов возможно только после подтверждения данных на больших выборках больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, NPM1, МОБ ПЦР.

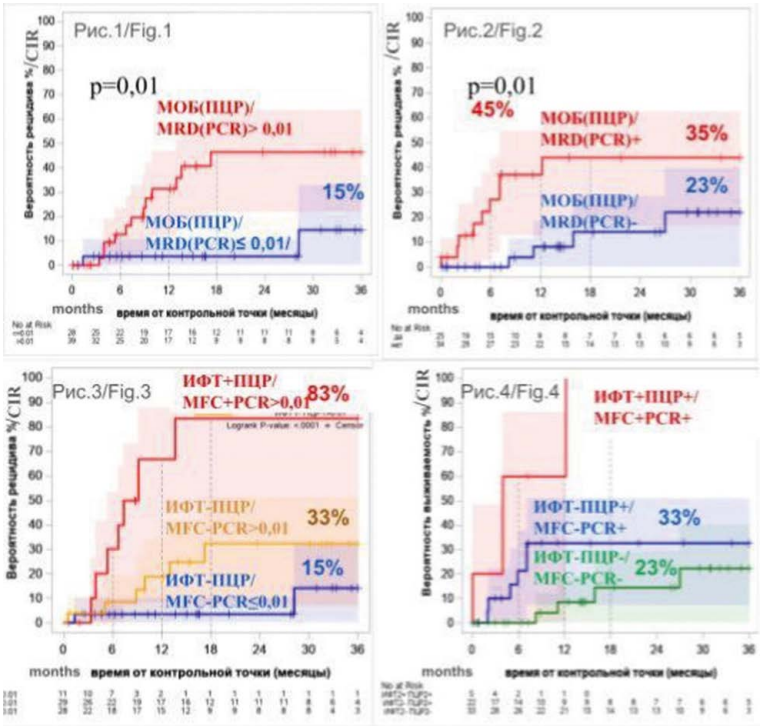


Рисунок 1-4: Вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ NPM1mut с учетом порога МОБ(ПЦР)=0,01 после 1 курса (рис. 1), достижения/отсутствия молекулярной ремиссии после 2 курса (рис. 2), с учетом сочетанного влияния порогового значения МОБ(ПЦР) и МОБ(ИФТ) после 1 курса (рис. 3) и после 2 курса (рис. 4).

O140|

Outcomes of treatment Ph-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated by the protocols of the Russian RALL study group

Olga A. Aleshina[1], Ekaterina S. Kotova[1], Valery K. Luchkina[1], Sabina V. Vlasova[2], Sergey N. Bondarenko[3], Maria E. Grishunina[4], Yulia V. Sveshnikova[5], Zalina Kh. Akhmerzaeva[1], Yulia A. Chabaeva[1], Elena N. Parovichnikova[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [2] Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; [3] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [4] NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [5] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

Contact: Olga A. Aleshina, Dr.gavrilina@mail.ru

INTRODUCTION

Since 2009, the Russian Research Group for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults (RALL) has been conducting multicenter studies, including a study of patients with Ph-positive ALL. Since then, three treatment protocols have been studied: ALL-2009 with the addition of tyrosine kinase inhibitors (TKI), ALL-2012, and ALL-2012m. The main changes to the protocols since 2009 include a reduction in the intensity of the chemotherapy approach – completely eliminating L-asparaginase – and reducing the use of anthracyclines. However, the core principle for Ph-positive ALL has remained the same: selecting the most effective TKI based on molecular transcript assessment during therapy.

Materials and methods. To evaluate the effectiveness of the treatment for Ph-positive ALL (Ph+ALL) in adult patients by the ALL-2009+TKI, ALL-2012, and ALL-2012m protocols.

From 2009 to 2012, 17 patients were included in the ALL-2009 protocol with TKI; from 2012 to 2018, 37 patients were included in the ALL-2012 protocol. From 2018 to August 2025, 50 patients received therapy by the ALL-2012m protocol from 5 centers in the Russian Federation (Moscow, St. Petersburg, Yaroslavl, Yekaterinburg, Nizhny Novgorod) – a total of 104 patients.

Patient characteristics: median age was 40 years (18-69), male/female ratio – 42 (40%)/62(60%), Leuk over 30,000 – 44 (42%), CNS involvement – 12 (12%), extramedullary involvement – 4 (4%), p190 60 of 85 (71%). In the first CR, 40 (40%) patients received allo-HSCT.

Results. Clinical and hematological remission was achieved on day 70 in 95 (91%) patients; 4 (4%) patients did not achieve remission, and 5(5%) died during induction from infectious complications. Molecular remission on day 70 as a result of imatinib therapy was achieved in 54(57%) of the 95 patients.

5-year overall survival (OS) was 64%, and the relapse rate was 38%. Depending on the protocol, OS was: ALL-2009+ITK – 50%, ALL-2012 – 49%, ALL-2012m – 83% (p = 0.0027). Five-year relapse-free survival depending on the protocol: ALL-2009+ITK – 37%, ALL-2012 – 47%, ALL-2012m – 59% (p = 0.1028). Five-year OS and DFS depending on the type of HSCT performed in the first phase of treatment were 74% vs. 72% (p = 0.4228) and 69% vs. 46% (p = 0.4405). However, when analyzing HSCT in the first phase of treatment, it was shown that HSCT significantly improves OS and RFS rates if performed in patients younger than 30 years old, while in another cohort (older than 30 years old) it does not improve the rates (p = 0.0018 for OS and p = 0.0019 for RFS). In univariate analysis, none of the other assessed factors had a significant impact on OS or RFS (age over or under 30 or 40 years, leukocytes over 30,000, transcript type, CNS involvement).

Conclusions. The developed ALL-2012m protocol demonstrated high efficacy compared to previous RALL study results.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Ph-positive ALL.

Результаты терапии Ph-позитивных В-клеточных острых лимфобластных лейкозов у взрослых, которые получили терапию по протоколам Российской исследовательской группы RALL

Ольга А. Алешина[1], Екатерина С. Котова[1], Валерия К. Лучкина[1], Сабина В. Власова[2], Сергей Н. Бондаренко[3], Мария Е. Гришунина[4], Юлия В. Свешникова[5], Залина Х. Ахмерзаева[1], Юлия А. Чабаева[1], Елена Н. Паровичникова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] БУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [4] ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; [5] Свердловская областная клиническая больница, Екатеринбург, Россия

Контактная информация: Алешина Ольга Александровна, Dr.gavrilina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Российская исследовательская группа по исследованию острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у взрослых (RALL) с 2009 года проводит многоцентровые исследования, включая исследование группы больных с Ph-позитивными ОЛЛ. С тех времен было проведено исследование 3-х протоколов терапии: ОЛЛ-2009 с добавлением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), ОЛЛ-2012 и ОЛЛ-2012м. Основные изменения, которые претерпели протоколы с 2009 года – уменьшение интенсивности химиотерапевтический подход – уход полностью от L-аспарагиназы, сокращение количества антрациклинов. Но с тех пор остался основной принцип для Ph-позитивных ОЛЛ – подбор максимально эффективного ИТК на основании оценки молекулярного транскрипта на фоне терапии.

Цель. Оценить эффективность терапии Ph-позитивных ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) у взрослых пациентов по протоколу ОЛЛ-2009+ИТК, ОЛЛ-2012 и ОЛЛ-2012м.

Материалы и методы. С 2009 по 2012 год в протокол ОЛЛ-2009 с ИТК было включено 17 пациентов, с 2012 по 2018 год в протокол ОЛЛ-2012 включено – 37 пациентов, С 2018 г. по август 2025 г. 50 пациентов получили терапию по протоколу ОЛЛ-2012м из 5 центров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль, Екатеринбург, Нижний Новгород) – всего 104 пациента.

Характеристики пациентов: медиана возраста составила 40 лет (18-69), м/ж – 42(40%)/62(60%), лейкоцитоз более 30 тыс. – 44 (42%), нейролейкемия – 12 (12%), экстрамедуллярные очаги – 4 (4%), p190 60 из 85 (71%). В 1 ПР 40(40%) пациентов получили алло-ТГСК.

Результаты. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута на 70-й день у 95 (91%) больных – 4 (4%) пациентов не достигли ремиссии, а 5(5%) – умерли в индукции от инфекционных осложнений. Молекулярная ремиссия на 70-й день в результате терапии с иматинибом была достигнута у 54(57%) из 95 пациентов.

В результате терапии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 64%, а вероятность рецидива составила 38%. В зависимости от протокола ОВ составила: ОЛЛ-2009+ИТК – 50%, ОЛЛ-2012 – 49%, ОЛЛ-2012м – 83% (p=0,0027). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от протокола: ОЛЛ-2009+ИТК – 37%, ОЛЛ-2012 – 47%, ОЛЛ-2012м – 59% (p=0,1028). Пятилетняя ОВ и БРВ в зависимости от выполненной ТГСК в 1ПР составила 74% vs 72% (p=0,4228) и 69% vs 46% (p=0,4405). Но при анализе ТГСК в 1ПР было показано, что ТГСК значимо улучшает показатели ОВ и БРВ если она выполнена пациентам моложе 30 лет, а в другой когорте (старше 30 лет) не улучшает показатели (p=0,0018 для ОВ и p=0,0019 для БРВ). При однофакторном анализе ни один из других оцененных факторов не имел достоверного значения на ОВ и БРВ (возраст старше или моложе 30 или 40 лет, лейкоцитоз более 30 тыс, тип транскрипта, вовлечение ЦНС).

Выводы. Разработанный протокол ОЛЛ-2012м продемонстрировал высокую эффективность в сравнении с предыдущими результатами исследований RALL.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: В-ОЛЛ, Ph-позитивные ОЛЛ.

P141|

Detection of molecular genetic abnormalities in patients with acute myeloid leukemia of working age: the experience of the Sverdlovsk Regional Hematology Center

Aleksandr V. Vinogradov[1], Tatyana S. Konstantinova[1], Inna V. Anisimova[1], Sergei V. Sazonov[2]

[1] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N1, Ekaterinburg, Russia; [2] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Contact: Aleksandr V. Vinogradov, vinogradov-av@ya.ru

INTRODUCTION

Personalization of management tactics for adult patients with acute myeloid leukemia (AML) using molecular genetic methods is an effective approach for the formation of treatment programs involving the use of targeted medications and determining indications for allogeneic bone marrow transplantation. This allows us to solve the tasks of achieving the key indicators of the federal project "Fight against oncological diseases" in patients with the profile of "oncohematology".

The purpose of the work. To characterize the results of the detection of genetic abnormalities in patients with AML of working age using molecular genetic methods.

Materials and methods. We evaluated the results of detection of molecular genetic abnormalities by polymerase chain reaction (PCR) and fragment analysis in 27 AML patients of working age who underwent examination at the Sverdlovsk Regional Hematology Center. The average age of the patients was 45.0 years. The molecular genetic research panel included the detection of transcripts BCR–ABL, PML–RARa, CBFB–MYH11, RUNX1–RUNXT1, MLL–MLLT3, MLL–MLLT10, DEK–NUP214 by PCR, as well as mutations FLT3-ITD, FLT3-TKD D835, insertions in the NPM1 gene by fragment analysis.

Results. The effectiveness of the diagnostic panel used was 40.7%, meaning that 11 cases revealed molecular genetic abnormalities significant for determining treatment tactics and prognosis in AML. Among them, the chimeric transcript PML-RARa, characteristic of acute promyelocytic leukemia, was most often detected (14.8%), BCR–ABL transcripts and mutations in the FLT3 gene were less frequently detected (each 7.4%). The transcripts RUNX1–RUNXT1, corresponding to translocation t(8;21), CBFB–MYH11, formed as a result of inversion of chromosome 16, MLL-MLLT1, corresponding to translocation t(11;19), each were determined in one observation (3.7%), while RUNX1–RUNXT1 – in combination with FLT3 ITD. An isolated insertion in the NPM1 gene, associated with a favorable prognosis, was also detected in one sample (3.7%). According to the prognostic classification established in the federal clinical guidelines for AML, as a result of molecular genetic studies, a favorable prognosis was determined in 6 patients (22.2%), an intermediate prognosis in 1 (3.7%), and an unfavorable prognosis in 4 (14.8%). Among them, patients with BCR–ABL, FLT3 gene mutations, and PML–RARa had indications for targeted therapy. Patients with an unfavorable, intermediate, and unspecified genetic prognosis of AML, in turn, were potential candidates for allogeneic bone marrow transplantation.

Conclusions. Thus, the molecular diagnostic panel used at the Sverdlovsk Regional Hematology Center makes it possible to effectively establish a genetic prognosis in 40.7% of AML cases in adult patients of working age. According to the results of the study, genetic abnormalities associated with a favorable prognosis of AML predominate in the group, including NPM1 gene mutations, CBFB-MYH11 and PML–RARa translocations.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute myeloid leukemia, mutation.

Детекция молекулярно-генетических аномалий у больных острыми миелоидными лейкозами трудоспособного возраста: опыт Свердловского областного гематологического центра

Александр В. Виноградов[1], Татьяна С. Константинова[1], Инна В. Анисимова[1], Сергей В. Сазонов[2]

[1] Свердловская областная клиническая больница, Екатеринбург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Контактная информация: Виноградов Александр Владимирович, vinogradov-av@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Персонализация тактики ведения взрослых больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с использованием молекулярно-генетических методов является эффективным подходом для формирования лечебных программ, включающих применение таргетных лекарственных препаратов, и определения показаний к аллогенной трансплантации костного мозга. Это позволяет решать задачи по достижению ключевых индикаторных показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» у пациентов по профилю «онкогематология».

Цель работы. Охарактеризовать результаты выявления у больных ОМЛ трудоспособного возраста генетических аномалий с применением молекулярно-генетических методов.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов детекции молекулярно-генетических аномалий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и фрагментного анализа у 27 больных ОМЛ трудоспособного возраста, проходивших обследование в Свердловском областном гематологическом центре. Средний возраст больных составил 45,0 лет. Молекулярно-генетическая исследовательсья панель включала выявление транскриптов BCR–ABL, PML–RARa, CBFB–MYH11, RUNX1–RUNXT1, MLL–MLLT3, MLL–MLLT10, DEK–NUP214 методом ПЦР, а также мутаций FLT3-ITD, FLT3-TKD D835, инсерций в гене NPM1 методом фрагментного анализа.

Результаты. Эффективность используемой диагностической панели составила 40,7%, то есть в 11 наблюдениях были выявлены молекулярно-генетические аномалии, значимые для определения тактики лечения и прогноза при ОМЛ. Среди них наиболее часто определялся химерный транскрипт PML-RARa, характерный для острого промиелоцитарного лейкоза (14,8%), реже выявляли транскрипты BCR–ABL и мутации в гене FLT3 (каждые по 7,4%). Транскрипты RUNX1–RUNXT1, соответствующий транслокации t(8;21), CBFB– MYH11, формирующийся в результате инверсии хромосомы 16, MLL-MLLT1, соответствующий транслокации t(11;19), каждый определялись каждый в одном наблюдении (3,7%), при этом RUNX1–RUNXT1 – в сочетании с FLT3 ITD. Изолированная инсерция в гене NPM1, ассоциированная с благоприятным прогнозом, также выявлена в одной пробе (3,7%). В соответствии с прогностической классификацией, установленной в федеральных клинических рекомендациях по ОМЛ, в результате проведенных молекулярно-генетических исследований благоприятный прогноз определен у 6 пациентов (22,2%), промежуточный – у 1 (3,7%), неблагоприятный – у 4 (14,8%). Среди них больные с мутациями BCR–ABL, FLT3 и PML–RARa имели показания к таргетной терапии. Пациенты с неблагоприятным, промежуточным и неуточненным генетическим прогнозом ОМЛ, в свою очередь, являлись потенциальными кандидатами для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга.

Выводы. Таким образом, применяемая в Свердловском областном гематологическом центре молекулярно-диагностическая панель позволяет эффективно установить генетический прогноз в 40,7% случаев ОМЛ у взрослых пациентов трудоспособного возраста. По результатам исследования в группе преобладают генетические аномалии, ассоциированные с благоприятным прогнозом ОМЛ, включая мутации гена NPM1, транслокации CBFB-MYH11 и PML–RARa.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мутация.

P142|

Long-term survival rates in adult patients with relapsed/refractory *BCR::ABL1*-negative acute B-lymphoblastic leukemia. A single-center experience

Ekaterina S. Kotova, Olga A. Aleshina, Yulia A. Chabaeva, Andrey N. Sokolov, Galina A. Isinova, Anastasia V. Vasilyeva, Valeria K. Luchkina, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Ekaterina S. Kotova, 2017e.s.kotova@gmail.com

INTRODUCTION

According to published data from various research groups, long-term survival rates for patients with primary refractory/relapsed (r/r) *BCR::ABL1*-negative acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) are disappointing. The literature contains data demonstrating that the results of anti-relapse treatment programs demonstrate better survival rates in those patients diagnosed with late relapse. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a therapeutic option that can significantly improve survival rates in this group of patients.

Materials and methods. The aim of the study was to compare 3-year overall survival rates in adult patients with r/r *BCR::ABL1*-negative B-ALL who received first-line treatment according to the ALL-2016 protocol.

The study included 58 patients with *de novo BCR::ABL1*-negative B-ALL. The male to female ratio was 23 (40%):35 (60%). The median age was 30 years (18-54). All patients were treated according to the ALL-2016 protocol at the National Medical Research Center for Hematology from December 2016 to February 2022. Data for the analysis were taken from the registry of the multicenter ALL-2016 study. Primary refractory disease was defined as failure to achieve bone marrow remission after completing two phases of induction therapy according to the ALL-2016 protocol. Early relapse was defined as patients who experienced disease relapse within two years of achieving remission, and late relapse was defined as patients who experienced relapse within two years of achieving remission.

Results. At the end of II phase of induction according to the ALL-2016 protocol, the primary refractory course of the disease was diagnosed in 10 (17%) of 58 patients. Relapse of *BCR::ABL1*-negative B-ALL developed in 18 (31%) of 58 patients included in the analysis: early – in 7 (39%), late – in 11 (61%). As second-line therapy, patients received different treatment programs: blinatumomab – 10, bortezomib regimens – 7, inotuzumab ozogamicin – 2, anti-CD19 CAR-T – 3, FLAG-Ida – 3, Flag – 2, decitabine in combination with venetoclax – 1. The median number of therapy lines after which remission was achieved was 1 (2-4). The 3-year overall survival rates in patients with refractory disease, early and late relapses were 17%, 20%, 43%, respectively (p=0.3) (Fig. 1).

Conclusions. Long-term survival rates in adult patients with r/r B-ALL are unsatisfactory. Further modification of first-line therapy and the development of new treatment programs for patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL are urgently needed.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, adults.

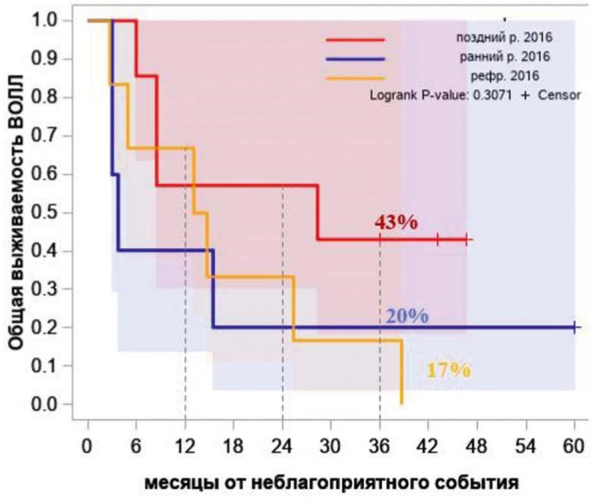


Figure 1: Overall survival of adult patients with relapsed/refractory *BCR::ABL1*-negative acute B-lymphoblastic leukemia

Долгосрочные показатели выживаемости у взрослых пациентов с рецидивом/рефрактерным течением *BCR::ABL1*-негативного острого В-лимфобластного лейкоза. Опыт одного центра

Екатерина С. Котова, Ольга А. Алешина, Юлия А. Чабаева, Андрей Н. Соколов, Галина А. Исинова, Анастасия Н. Васильева, Валерия К. Лучкина, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Котова Екатерина Сергеевна, 2017e.s.kotova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Согласно опубликованным данным разных исследовательских групп, показатели долгосрочной выживаемости у пациентов с первично-рефрактерным течением/рецидивом (р/р) *BCR::ABL1*-негативного острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) неоптимистичные. В литературе представлены данные о том, что результаты противорецидивных программ лечения демонстрируют лучшие показатели выживаемости у тех пациентов, у которых был диагностирован поздний рецидив. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – терапевтическая опция, которая позволяет значимо улучшить показатели выживаемости у этой группы пациентов.

Материалы и методы. Цель работы: сравнить показатели 3-х летней общей выживаемости у взрослых пациентов с р/р *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которым в первой линии терапии проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

В исследование было включено 58 пациентов с *de novo BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ. Соотношение мужчин и женщин – 23(40%):35(60%). Медиана возраста – 30 (18-54) лет. Всем пациентам проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с декабря 2016 по февраль 2022 гг. Данные для анализа были взяты из регистра многоцентрового исследования «ОЛЛ-2016». Первично-рефрактерное течение заболевания было установлено при не достижении костномозговой ремиссии заболевания по завершению двух фаз индукции по протоколу ОЛЛ-2016. Ранний рецидив был установлен у пациентов, у которых был возврат заболевания раньше, чем через 2 года от достижения ремиссии, а поздний – более 2 лет.

Результаты. По завершении II фазы индукции по протоколу ОЛЛ-2016 первично-рефрактерное течение заболевания было диагностировано у 10 (17%) из 58 пациентов. У 18 (31%) из 58 пациентов, включенных в анализ, развился рецидив *BCR::ABL1*-негативного В-ОЛЛ: ранний – у 7 (39%), поздний – у 11 (61%). В рамках терапии второй линии, пациентам были проведены разные программы лечения: блинатумомаб – 10, схемы с бортезомибом – 7, инотузумаб озогамицин – 2, анти-CD19 CAR-T – 3, FLAG-Ida – 3, Flag – 2, децитабин в сочетании с венетоклаксом – 1. Медиана линий терапии, после которой была достигнута ремиссия, 1 (2-4). Показатели 3-х летней общей выживаемости у пациентов с рефрактерным течением заболевания, ранним и поздним рецидивами составили – 17%, 20%, 43% соответственно (p=0.3) (рис. 1).

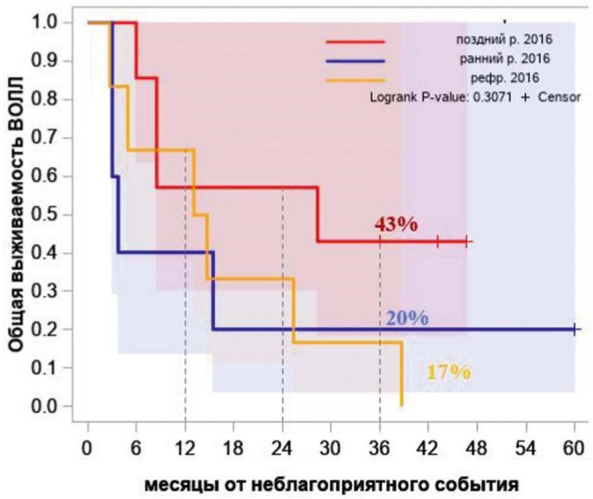


Рисунок 1: Общая выживаемость у взрослых пациентов с рецидивом/рефрактерным течением *BCR::ABL1*-негативного острого В-лимфобластного лейкоза

Выводы. Показатели долгосрочной выживаемости у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ неудовлетворительные. Актуальным является как дальнейшая модификация первой линии терапии, так и разработка новых программ лечения для пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, взрослые.

P143|

Daratumumab in Relapsed or Refractory CD38-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia During the Peritransplant Period: A Case Series

Renat Sh. Badaev, Ekaterina Yu. Grishina, Ekaterina A. Karimova, Vadim I. Kondratiev, Vitaliy N. Yakimets, Sabina A. Kardovskaya, Dolgor E. Chimitdorzhieva, Leonid O. Khordzhasov, Dmitriy S. Polyakov, Ekaterina N. Zotina, Evgeniya I. Zhelnova, Elena N. Misyurina

Moscow Clinical Research Center "Hospital No. 52", Moscow, Russia

Contact: Renat Sh. Badaev, lint27@rambler.ru

INTRODUCTION

Relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL), particularly T-lineage ALL, is characterized by aggressive behavior, limited therapeutic options, and poor outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) when remission has not been achieved. CD38 expression on lymphoblasts provides a rationale for daratumumab therapy. In the DELPHINUS study, daratumumab combined with chemotherapy enabled a proportion of patients with R/R T-ALL to proceed to allo-HSCT. However, evidence in adults and during the peritransplant period remains limited. The aim of this trial was to evaluate the outcomes of daratumumab-containing therapy in patients with CD38-positive R/R ALL before or after allo-HSCT.

Materials and methods. We retrospectively analyzed three cases: two patients with T-ALL and one with B-ALL. Daratumumab was administered as part of combination salvage therapy at different time points relative to allo-HSCT.

Results. Patient 1 was a 20-year-old man with T-III ALL and repeated marrow and extramedullary relapse. Before transplantation, he received daratumumab 16 mg/kg on days 1, 8, 15, and 22 combined with venetoclax, bortezomib, and L-asparaginase. Treatment resulted in a reduction in bone marrow blast count and a complete response of the extramedullary lesion. Despite persistent measurable residual disease (MRD), allo-HSCT was performed with daratumumab included in the conditioning regimen. MRD negativity and full donor chimerism were achieved after transplantation. The patient died from severe post-transplant complications 2.5 months after allo-HSCT while remaining in disease remission.

Patient 2 was a 40-year-old woman with T-II ALL, two previous allo-HSCTs, and molecular progression. She received two courses of bortezomib, venetoclax, and daratumumab. MRD-negative remission and full donor chimerism were achieved after the first course. Marrow and extramedullary relapse occurred 6 months later. CD7-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy induced MRD-negative remission and a complete metabolic response, and the patient was referred for another allo-HSCT.

Patient 3 was a 38-year-old man with B-II common ALL and early relapse after allo-HSCT. He received daratumumab 16 mg/kg weekly for three doses combined with bortezomib, venetoclax, idarubicin, and prednisolone. A clinical and partial radiological response was observed; however, subsequent loss of CD38 expression and disease progression occurred. The patient died from progressive ALL and infectious complications.

Conclusions. Daratumumab-containing therapy may produce clinically meaningful responses and facilitate bridging to allo-HSCT in selected patients with CD38-positive R/R ALL. However, responses may be short-lived; potential loss of CD38 expression highlights the importance of serial immunophenotypic assessment. Further studies are required to define the optimal combinations and timing of daratumumab therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ALL, daratumumab, relapse/refractory.

Применение даратумумаба при рецидивирующем/рефрактерном CD38-позитивном остром лимфобластном лейкозе в перитрансплантационном периоде: серия клинических наблюдений

Ренат Ш. Бадаев, Екатерина Ю. Гришина, Екатерина А. Каримова, Вадим И. Кондратьев, Виталий Н. Якимец, Сабина А. Кардовская, Долгор Э. Чимитдоржиева, Леонид О. Хорджасов, Дмитрий С. Поляков, Екатерина Н. Зотина, Евгения И. Желнова, Елена Н. Мисюрина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация: Бадаев Ренат Шамилевич, lint27@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий и рефрактерный острый лимфобластный лейкоз (р/р ОЛЛ), особенно Т-линейной направленности, характеризуется агрессивным течением, ограниченным выбором терапии и неудовлетворительными результатами аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при отсутствии ремиссии. Экспрессия CD38 на лимфобластах создает предпосылки для применения даратумумаба. В исследовании DELPHINUS даратумумаб в сочетании с химиотерапией обеспечивал возможность выполнения алло-ТГСК части пациентов с р/р Т-ОЛЛ. Однако данные о его использовании у взрослых и в перитрансплантационном периоде ограничены. Целью данного исследования было оценить результаты применения даратумумаба у пациентов с CD38-позитивным р/р ОЛЛ до и после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ трех клинических наблюдений: двух пациентов с Т-ОЛЛ и одного пациента с В-ОЛЛ. Даратумумаб применяли в составе комбинированной противорецидивной терапии в различные сроки относительно алло-ТГСК.

Результаты. Пациент №1, 20 лет, с Т-III ОЛЛ и повторным костномозговым и экстрамедуллярным рецидивом получил до трансплантации даратумумаб 16 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 в комбинации с венетоклаксом, бортезомибом и L-аспарагиназой. Ответ на терапию в виде редукции бластоза в костном мозге и полный ответ экстрамедуллярного образования. Несмотря на сохранявшуюся минимальную остаточную болезнь, выполнена алло-ТГСК с включением даратумумаба в режим кондиционирования. После трансплантации достигнуты МОБ-негативный статус и полный донорский химеризм. Пациент умер от тяжелых посттрансплантационных осложнений с сохранение ремиссии заболевания через 2,5 месяца после алло-ТГСК.

Пациентка №2, 40 лет, с Т-II ОЛЛ после двух алло-ТГСК и иммунологической прогрессией получила два курса бортезомиба, венетоклакса и даратумумаба. После первого курса достигнуты МОБ-негативная ремиссия и полный донорский химеризм. Через 6 месяцев развился костномозговой и экстрамедуллярный рецидив. После CD7-направленной терапии химерными антигенными рецепторами Т-клеток достигнуты МОБ-негативная ремиссия и полный метаболический ответ; пациентка направлена на повторную алло-ТГСК.

Пациент №3, 38 лет, с В-II common ОЛЛ и ранним рецидивом после алло-ТГСК получил даратумумаб 16 мг/кг еженедельно (три введения) в комбинации с бортезомибом, венетоклаксом, идарубицином и преднизолоном. Отмечены клинический и частичный радиологический ответы, однако впоследствии зарегистрированы утрата экспрессии CD38 и прогрессирование заболевания. Пациент умер вследствие прогрессии ОЛЛ и инфекционных осложнений.

Выводы. Даратумумаб-содержащая терапия может обеспечивать клинически значимый ответ и служить этапом подготовки к алло-ТГСК у отдельных пациентов с CD38-позитивным р/р ОЛЛ. При этом продолжительность ответа кратковременна; возможная утрата CD38 подчеркивает необходимость динамической оценки иммунофенотипа. Требуются дальнейшие исследования оптимальных комбинаций и сроков применения препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОЛЛ, даратамумаб, алло-ТГСК, рецидив/рефрактерность.

P144|

Calicheamicin-based immunoconjugates in the treatment of acute leukemia

Klavdiya M. Golubeva, Elena A. Tigina, Yulia V. Dinikina

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Contact: Klavdiya M. Golubeva, klavka-klavka@mail.ru

INTRODUCTION

The use of calicheamicin-based immunoconjugates (IC) is currently not standardized in clinical practice owing to their expected toxicity, primarily in cases of subsequent allo-HSCT. Goals to present use of IC in pediatric patients with acute leukemia (AL), with an assessment toxicity and efficacy in first-line therapy (n = 6) and in relapsed/refractory (r/r) disease (n = 18), including after prior allo-HSCT (n = 4).

Materials and methods. In a retrospective study (2018-2026), 2 groups of patients: group A – inotuzumab ozogamicin (InO; n = 15), group B – gemtuzumab ozogamicin (GO; n = 9). The median age was 167 months and 108 months, respectively. In group A, patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounted for 100%, of which 40% (n = 6) had extramedullary disease (EMD). In group B, patients with acute myeloid leukemia (AML) 89% (n = 8), ALL – 11% (n = 1), of which 22.2% (n = 2) had EMD. Prescriben of CI were r/r AL (66.7%, n = 16), contraindications to standard chemotherapy (25%, n = 6), prolongation of remission (8.3%, n = 2). InO was used as monotherapy, GO-in combination with chemotherapy. The InO dose ranged from 0.9 to 1.8 mg/m^2 *per* course, with 93% of patients receiving 1.8 mg/m^2 *per* course. The total GO dose was reduced to 3 mg/m^2 *per* course in 77.8% of patients, and ranged from 6 mg/m^2 to 9 mg/m^2 *per* course in the remaining patients

Results. In Group A, all patients achieved a response greater than partial, including MRD-negative remission in 73.3% (n = 11). In group B, the response was achieved in 66.7% (n = 6) of cases, of which MRD status was negative in 66.7% (n = 4). Complications of therapy in both groups were infectious (in group A – 73% (n = 11), in group B – 100%), grade 1 hepatotoxicity (in group A – 20% (n = 3), in group B – 11% (n = 1)) and grade 3-4 hematological toxicity. Hematopoietic aplasia duration up to 60 days was recorded in 6.7% (n = 1) and 11% (n = 1) of patients, respectively. Allo-HSCT was performed in 40% of patients in Group A (n = 6) and 55.6% of patients in Group B (n = 5), using a myeloablative regimen in 100% of cases, including total body irradiation (TBI) in 45.5% (n = 5). The median number of days after immunotherapy and before allo-HSCT was 72 and 58 days, respectively. The median days to engraftment after allo-HSCT were 14 (range, 8 to 19) and 15 (range, 14 to 17) respectively

Conclusions. The use of calicheamicin-based promotes remission in patients with r/r AL, including those with EMD, determining the possibility of performing and improving the results of subsequent allo-HSCT. In some patients, it allows for the elimination of MRD, allowing for the avoidance of allogeneic HSCT, or serves as an alternative to first-line therapy for ALL. According to the presented data, IC in ALL have an acceptable toxicity profile.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: inotuzumab ozogamicin, gemtuzumab ozogamicin.

Применение иммуноконъюгатов на основе калихеамицина в терапии острых лейкозов

Клавдия М. Голубева, Елена А. Тигина, Юлия В. Диникина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Голубева Клавдия Михайловна, klavka-klavka@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Использование высокоэффективных иммуноконъюгатов (ИК) на основе калихеамицина на сегодняшний день не стандартизировано в рутинной клинической практике, а также может быть ограничено ввиду их ожидаемой токсичности, в первую очередь в случаях последующей алло-ТГСК. Цель представить одноцентровой опыт применения иммуноконъюгатов на основе калихеамицина у пациентов детского возраста с острыми лейкозами (ОЛ) с акцентом на их токсичность и эффективность, как в первой линии терапии (n = 6), так и при рецидивирующем/рефрактерном (р/р) течении (n = 18), в том числе после предшествующей алло-ТГСК (n = 4).

Материалы и методы. В рамках ретроспективного исследования (2018-2026 гг.) выделено 2 группы пациентов: группа А – получавшие инотузумаб озогамицин (ИнО; n = 15), группа В – гемтузумаб озогамицин (ГО; n = 9).Медиана возраста составила 167 месяцев и 108 месяцев соответственно. В группе А пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) составили 100%, из них у 40% (n=6) имело место экстрамедуллярное поражение (ЭМП). В группе В пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составили 89% (n = 8), ОЛЛ – 11% (n = 1), из них в 22,2% (n = 2) с ЭМП. Основными показаниями к применению ИК были р/р ОЛ (66,7%, n = 16), противопоказания к стандартной химиотерапии или отсутствие комплаентности (25%, n = 6), углубление статуса ремиссии (8,3%, n = 2). ИнО использовался только в качестве монотерапии, ГО – в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Суммарная доза ИнО варьировала от 0,9 до 1,8 мг/м^2/курс, 93% пациентов получили полную дозу (1,8 мг м^2/курс). Суммарная доза ГО у 77,8% была редуцирована до 3 мг/м^2/курс, у остальных составила от 6 мг до 9 мг/м^2/курс.

Результаты. В группе А у всех пациентов был достигнут ответ выше частичного, в том числе МОБ-негативная ремиссия у 73,3% (n = 11) пациентов. В группе В ответ был зарегистрирован в 66,7% (n = 6) случаев, из них негативный статус МОБ в 66,7% (n = 4). Осложнениями терапии в обеих группах были инфекционные (в группе А – 73% (n = 11), в группе В – 100%), гепатотоксичность 1 степени (в группе А – 20% (n = 3), в группе В – 11% (n = 1)) и гематологическая токсичность 3-4 ст. Аплазия кроветворения длительностью до 60 дней, в том числе с отсутствием восстановления гемопоэза зафиксирована у 6,7% (n = 1) и 11% (n = 1) пациентов соответственно. Алло-ТГСК у пациентов группы А выполнена у 40% (n = 6), в группе В – у 55,6% (n = 5) с использованием миелоаблативного режима в 100% случаев, в том числе с включением тотального облучения тела (ТОТ) в 45,5% (n = 5). Медиана количества дней после иммунотерапии и до аллоТГСК составила 72 и 58 дней соответственно. Медиана дней до приживления трансплантата после алло-ТГСК составила 14 (от 8 до 19) и 15 (от 14 до 17) в группах А и В соответственно

Выводы. Применение ИК на основе калихеамицина способтсвует достижению ремиссии при р/р течении ОЛ, в том числе с ЭМП, определяя возможность выполнения и улучшения результатов последующей алло-ТГСК. У ряда пациентов позволяет элиминировать МОБ с возможностью отказа от проведения алло-ТГСК или является альтернативной для терапии первой линии ОЛЛ. Согласно представленным данным ИК при ОЛ имеют приемлемый профиль токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инотузумаб озогамицин, гемтузумаб озогамицин.

P145|

Interim results of a study evaluating the efficacy and safety of a combination of a selective Bcl-2 inhibitor and hypomethylating agents as maintenance and preemptive therapy in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anastasiya A. Pichugina, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilieva, Olga M. Koroleva, Olga S. Pokrovskaya, Liubov S. Ovsiannikova, Yulia A. Chabaeva, Sergey M. Kulikov, Irina V. Galtseva, Alina V. Kokhno, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anastasiya A. Pichugina, chanst@yandex.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a critical treatment modality for patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). However, approximately 50% of AML patients experience disease relapse in the post-transplantation period. With salvage therapy, long-term overall survival rates are only 10-20%. Consequently, relapse currently stands as one of the leading causes of treatment failure in patients with AML and MDS who have undergone allo-HSCT. Thus, there is active investigation into the need for both maintenance therapy in patients who are minimal residual disease MRD-negative after allo-HSCT and preemptive therapy upon MRD detection. Additionally, research is focused on identifying the most rational and effective treatment strategies to mitigate the risk of relapse in high-risk AML patients following allo-HSCT.

Materials and methods. To date, 45 patients have been enrolled in the study, including 37 women and 8 men, with a median age of 47 years (range 21-66 years). A diagnosis of AML was established in 37 patients, while MDS was diagnosed in 8 patients. The median time from allo-HSCT to treatment initiation was 99 days (range 34-264 days). The number of administered cycles ranged from 1 to 12 (median 7 cycles). The median follow-up duration was 274 days (range 20-864 days).

MRD-positive status prior to allo-HSCT was documented in 15 of 37 patients with AML (40.5%), with MRD levels ranging from 0.008% to 3.09%. Prior to the initiation of maintenance therapy, 7 patients (15.6% of the entire cohort) remained MRD-positive.

Therapy regimen: Bcl-2 inhibitor (venetoclax 200 mg/day) on days 1 to 5 of the cycle, combined with a hypomethylating agent (azacitidine 32 mg/m^2 or decitabine 10 mg/m^2) on days 1 to 3 of the cycle. Nine patients additionally received 1-2 donor lymphocyte transfusions.

Results. At the time of analysis, 39 patients were alive. Disease relapse was documented in 6 patients (15.6% of the entire cohort): 1 patient with MDS (progression to AML) and 5 patients with AML. The median time to relapse after allo-HSCT was 125 days (range 91-352 days), and from the start of maintenance therapy – 62 days (range 26-189 days). The probability of relapse-free survival at 12 months after allo-HSCT was 78%. The cumulative incidence of relapse at 12 months after allo-HSCT was 15%. No cases of acute GVHD grade II-IV were observed after the initiation of maintenance cycles. Chronic GVHD developed in 10 patients (22.2%), of whom 8 (17% of the entire cohort) had moderate-to-severe disease and received systemic glucocorticoid therapy. The probability of chronic GVHD at 12 months after allo-HSCT was 23%. Hematologic toxicity grade II-IV was documented in 4 patients (8.9%). Infectious complications occurred in 10 patients (22.2%). In 2 patients, infectious complications were fatal (pneumonia, septic shock).

Conclusions. Preliminary evaluation of the study results has demonstrated the efficacy and safety of maintenance and preemptive therapy with selective Bcl-2 inhibitors in combination with hypomethylating agents in patients with high-risk MDS and AML following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, allo-HSCT, maintenance therapy.

Промежуточные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности комбинации селективного ингибитора Bcl-2 и гипометилирующего препаратов в качестве поддерживающей и превентивной терапии у пациентов с острым миелобластным лейкозом и миелодиспластическим синдромом

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Пичугина Анастасия Анатольевна, chanst@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным этапом терапии для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим синдромом (МДС). Однако примерно у 50 % пациентов с ОМЛ в посттрансплантационном периоде развиваются рецидивы заболевания. При проведении противорецидивной терапии длительная общая выживаемость составляет 10-20%. Таким образом, рецидив заболевания в настоящее время является одной из основных причин неудачи лечения у пациентов с ОМЛ и МДС, которым была выполнена алло-ТГСК. В настоящее время активно изучается вопрос о необходимости проведения как поддерживающей терапии у пациентов в МОБ-негативном статусе после алло-ТГСК, так и превентивной терапии при обнаружении минимальной остаточной болезни, а также наиболее рациональные и эффективные схемы терапии для снижения риска рецидива у пациентов с ОМЛ, имеющих неблагоприятный прогноз, после алло-ТГСК.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности поддерживающей и превентивной терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в сочетании с гипометилирующими препаратами у пациентов с МДС и ОМЛ из группы высокого риска после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. На настоящий момент в исследование включено 45 пациентов, из них 37 женщин и 8 мужчин в возрасте от 21 до 66 лет (медиана 47 лет). Диагноз ОМЛ установлен у 37 пациентов, МДС – у 8 пациентов. Медиана времени от алло-ТГСК до начала терапии составила 99 дней (34-264). Количество проведенных курсов варьирует от 1 до 12 (медиана 7 курсов). Медиана наблюдения составила 274 дня (20-864).

МОБ-позитивный статус до алло-ТГСК зафиксирован у 15 из 37 пациентов с ОМЛ (40.5%), у которых уровень МОБ (ИФТ) составлял от 0,008 до 3,09%. Перед началом поддерживающей терапии МОБ-позитивными оставались 7 пациентов (15,6% от всей когорты).

Режим терапии: Bcl-2-ингибитор (венетоклакс 200 мг/сут) с 1 по 5 дни курса в сочетании с гипометилирующим препаратом (азацитидин 32 мг/м^2 или децитабин 10 мг/м^2) с 1 по 3 дни курса. 9 пациентам дополнительно выполнили трансфузии лимфоцитов донора (1-2 трансфузии).

Результаты. К моменту анализа живы 39 пациентов. Рецидив заболевания констатирован у 6 пациентов (15,6% от всей когорты): 1 пациент с МДС (прогрессия в ОМЛ), 5 пациентов с ОМЛ. Медиана времени до развития рецидива после алло-ТГСК составила 125 дней (диапазон 91-352 дня), от начала поддерживающей терапии – 62 дня (диапазон 26-189 дней). Вероятность безрецидивной выживаемости через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 78%. Вероятность развития рецидива через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 15%. Не отмечено случаев развития острой РТПХ II-IV степени после начала поддерживающих курсов. Хроническая РТПХ развилась у 10 пациентов (22,2%), у 8 из них (17% от всей когорты) – умеренной/тяжелой степени тяжести, им всем была начата терапия системными глюкокортикостероидами. Вероятность хрРТПХ через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 23%. Гематологическая токсичность II-IV степени зафиксирована у 4 пациентов (8,9%). Развитие инфекционных осложнений зафиксировано у 10 пациентов (22,2%). У 2 пациентов инфекционные осложнения привели к летальному исходу (пневмония, инфекция кровотока, септический шок).

Выводы. Предварительная оценка результатов исследования показала эффективность и безопасность поддерживающей и превентивной терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в сочетании с гипометилирующими препаратами у пациентов с МДС и ОМЛ из группы высокого риска после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, алло-ТГСК, поддерживающая терапия.

P146|

Events Leading to Loss of Heterozygosity of *HLA* Genes at the Onset of Acute Leukemia: Frequency and Molecular Profile

Natalya V. Risinskaya, Sofia E. Starchenko, Abdulpatakh Sh. Abdulpatakhov, Ekaterina S. Kotova, Dmitry K. Bessmertny, Anastasia I. Kashlakova, Anastasia N. Vasileva, Zalina T. Fidarova, Olga A. Aleshina, Larisa A. Kuzmina, Andrey B. Sudarikov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Natalya V. Risinskaya, risinska@gmail.com

INTRODUCTION

The loss of the *HLA* haplotype in tumor cells allows the tumor to escape immune surveillance and leads to the failure of the "graft-versus-leukemia" effect. The objective of this study is to evaluate the frequency of copy number aberrations and loss of heterozygosity of HLA genes in blast cells within a cohort of patients with acute leukemias.

Materials and methods. The study cohort consisted of 110 patients from the FSBI National Medical Research Center for Hematology who have been followed since 2017: 37 patients with *de novo* Ph-negative B-ALL, 38 with *de novo* T-ALL, and 35 with *de novo* intermediate-risk AML. Chromosomal microarray analysis (CMA) was performed using the CytoScan™ HT-CMA platform. The obtained data were processed and analyzed using the Chromosome Analysis Suite (ChAS v.4.3.0.71) software (Thermo Fisher Scientific, USA). Copy number aberrations and copy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH) were evaluated for the *HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1,* and *HLA-DQB1* genes (which are routinely used for hematopoietic stem cell donor selection), as well as additionally for the *HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DPA1,* and *HLA-DRB 3/4/5* genes.

Results. None of the 110 patients showed large aberrations affecting all genes of the HLA complex. In the T-ALL patient group, copy number microaberrations and cnLOH were identified in five patients (13%) – one patient had a duplication encompassing *HLA-DQB1* and *HLA-DRB3*, and four patients had cnLOH involving *HLA-B, HLA-C,* and *HLA-DRB3* (in two patients),

HLA-DRB1, HLA-DQB1, and *HLA-DRB 3/4/5* (in one patient), and *HLA-DRB3* (in one patient). In the AML patient group, aberrations were detected in four individuals (11.4%): one patient had a deletion involving *HLA-DQB1* and *HLA-DRB3*, and three patients had cnLOH involving *HLA-B, HLA-C,* and *HLA-DRB3* (one patient), and *HLA-DRB3* (two patients). The highest number of *HLA* region aberrations was found in the B-ALL group – in 9 individuals (24.3%). However, in six of them, these were duplications, and only three (8%) presented events leading to haplotype loss. These included a deletion encompassing *HLA-DQB1* and *HLA-DRB3* in two patients, and cnLOH involving *HLA-DRB3* in one patient.

Conclusions. Thus, events leading to loss of heterozygosity of partial *HLA* genes occur in 9.1% of acute leukemia cases at onset (Table 1). At the same time, the identified aberrations were characterized by small size and variable localization within the *HLA* complex, which complicates their detection by conventional cytogenetics (karyotyping) or FISH analysis. Given this, our findings require further verification using more precise molecular methods, such as NGS.

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (RSF) No. 23-25-00490 https://www.rscf.ru/en/project/23-25-00490/. CMA for the AML patient cohort was performed with the support of the National Hematology Society (NHS), Moscow, Russia.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute leukemias, *HLA*, cnLOH.

Table 1: Frequency and types of *HLA* gene aberrations in patients at onset of acute leukemia

Тип аберрации / Type of aberration	Вовлеченные гены HLA / Involved HLA genes	Т-ОЛЛ / T-ALL (n=38)	В-ОЛЛ/ B-ALL (n=37)	ОМЛ / AML (n=35)	Всего / Total (n=110)
Делеция / Deletion	*HLA-DQB1, HLA-DRB3*	0	2 (5.4%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Дупликация / Duplication	*HLA-DQB1, HLA-DRB3*	1 (2.6%)	6 (16.2%)	0	7 (6.4%)
кнПГ (cnLOH) *(копийно-нейтральная потеря гетерозиготности)*	*HLA-B, HLA-C, HLA-DRB3*	2 (5.3%)	0	1 (2.9%)	3 (2.7%)
кнПГ (cnLOH)	*HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DRB3/4/5*	1 (2.6%)	0	0	1 (0.9%)
кнПГ (cnLOH)	*HLA-DRB3* (изолированно / isolated)	1 (2.6%)	1 (2.7%)	2 (5.7%)	4 (3.6%)
Всего с аберрациями / Total with aberrations	—	5 (13.2%)	9 (24.3%)	4 (11.4%)	18 (16.4%)
*Из них: события, ведущие к потере гаплотипа / Of which: events leading to haplotype loss***	—	4 (10.5%)	3 (8.1%)	3 (8.6%)	10 (9.1%)

События, ведущие к потере гетерозиготности генов *HLA* в дебюте острых лейкозов: частота и молекулярный профиль

Наталья В. Рисинская, София Э. Старченко, Абдулпатах Ш. Абдулпатахов, Екатерина С. Котова, Дмитрий К. Бессмертный, Анастасия И. Кашлакова, Анастасия Н. Васильева, Залина Т. Фидарова, Ольга А. Алешина, Лариса А. Кузьмина, Андрей Б. Судариков, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Рисинская Наталья Владимировна, risinska@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Потеря *HLA*-гаплотипа в опухолевых клетках обусловливает уход опухоли от иммунного контроля и неэффективность реакции «трансплантат против лейкоза». Задачей данного исследования является оценка частоты аберраций копийности и потери гетерозиготности генов *HLA* в бластных клетках когорты пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. Исследуемая когорта состояла из 110 пациентов ФГБУ НМИЦ гематологии, наблюдающихся с 2017 года: 37 пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ, 38 – с Т-ОЛЛ и 35 – с *de novo* ОМЛ промежуточного риска. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводился с использованием платформы CytoScan™ HT-CMA. Полученные данные были обработаны и проанализированы с использованием программного обеспечения Chromosome Analysis Suite (ChAS v.4.3.0.71) (Thermo Fisher Scientific, USA). Оценивали аберрации копийности и копийно-нейтральную потерю гетерозиготности для генов *HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1* (по которым рутинно подбирается донор гемопоэтических стволовых клеток), и дополнительно для генов *HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DPA1* и *HLA-DRB 3/4/5.*

Результаты. Ни у кого из 110 пациентов не было выявлено крупных аберраций, затрагивающих все гены HLA-комплекса. В группе пациентов с Т-ОЛЛ микроаберрации копийности и cnLOH были выявлены у пятерых пациентов (13%) – у одного пациента дупликация, захватывающая *HLA-DQB1* и *HLA-DRB3*, и у четверых – cnLOH с вовлечением *HLA-B, HLA-C, HLA-DRB3* у двоих пациентов, и *HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DRB 3/4/5* у одного и *HLA-DRB3* у одного. У пациентов группы ОМЛ аберрации были обнаружены у четверых (11,4%): у одного делеция с вовлечением *HLA-DQB1* и *HLA-DRB3*, и у троих cnLOH с вовлечением *HLA-B, HLA-C, HLA-DRB3* (один пациент), и *HLA-DRB3* (два пациента). Наибольшее количество аберраций в области *HLA* выявлено в группе В-ОЛЛ – у 9 человек (24,3%). Однако у шестерых из них это были дупликации, и только у троих (8,1%) – события, приводящие к потере гаплотипа. Это делеция, захватывающая *HLA-DQB1* и *HLA-DRB3*, у двоих пациентов, и cnLOH с вовлечением *HLA-DRB3* у одного пациента.

Выводы. Таким образом, события, ведущие к потере гетерозиготности части генов *HLA*, встречаются в дебюте 9,1% случаев острых лейкозов (Таблица 1). Вместе с тем, выявленные аберрации характеризовались небольшим размером и вариабельной локализацией в пределах *HLA*-комплекса, что затрудняет их детекцию с помощью стандартной цитогенетики (кариотипирования) или FISH-анализа. Учитывая это, полученные данные требуют дополнительной верификации с использованием более точных молекулярных методов, таких как высокопроизводительное секвенирование (NGS).

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 23-25-00490 https://www.rscf.ru/en/project/23-25-00490/. ХМА для когорты пациентов с ОМЛ выполнен при поддержке Национального гематологического общества (НГО), Москва, Россия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: *HLA*, острые лейкозы, cnLOH.

Таблица 1: Частота и типы аберраций в генах *HLA* у пациентов в дебюте острых лейкозов

Тип аберрации / Type of aberration	Вовлеченные гены HLA / Involved HLA genes	Т-ОЛЛ / T-ALL (n=38)	В-ОЛЛ/ B-ALL (n=37)	ОМЛ / AML (n=35)	Всего / Total (n=110)
Делеция / Deletion	*HLA-DQB1, HLA-DRB3*	0	2 (5.4%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
Дупликация / Duplication	*HLA-DQB1, HLA-DRB3*	1 (2.6%)	6 (16.2%)	0	7 (6.4%)
кнПГ (cnLOH) *(копийно-нейтральная потеря гетерозиготности)*	*HLA-B, HLA-C, HLA-DRB3*	2 (5.3%)	0	1 (2.9%)	3 (2.7%)
кнПГ (cnLOH)	*HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DRB3/4/5*	1 (2.6%)	0	0	1 (0.9%)
кнПГ (cnLOH)	*HLA-DRB3* (изолированно / isolated)	1 (2.6%)	1 (2.7%)	2 (5.7%)	4 (3.6%)
Всего с аберрациями / Total with aberrations	—	5 (13.2%)	9 (24.3%)	4 (11.4%)	18 (16.4%)
*Из них: события, ведущие к потере гаплотипа / Of which: events leading to haplotype loss***	—	4 (10.5%)	3 (8.1%)	3 (8.6%)	10 (9.1%)

P147|

Prognostic Factors and Outcomes of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients in the Republic of Kazakhstan

Farid Ya. Gazetdinov, Lyudmila G. Turgunova

Non-profit Joint-Stock Company "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan

Contact: Farid Ya. Gazetdinov, gazetdinovfarid@icloud.com

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an aggressive hematologic malignancy that requires a risk-adapted treatment approach. Despite significant advances in therapy, including the use of tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), treatment outcomes in adult patients remain heterogeneous. Identifying factors associated with survival and remission in real-world clinical practice is essential for optimizing therapeutic strategies.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on 61 adult patients with ALL (30 men and 31 women) treated between 2015 and 2026. The diagnosis was established according to the World Health Organization criteria. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) disease was identified in 28% of patients. All Ph-positive patients received tyrosine kinase inhibitors. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 27. The Mann-Whitney U test, chi-square test, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox proportional hazards regression were applied

Results. B-cell ALL accounted for 76.9% of cases. The median patient age was 39.5 years (range, 18-84 years). ECOG performance status of 0-2 was observed in 74.1% of patients, while 25.9% had an ECOG status of 3-4. A Charlson Comorbidity Index (CCI) greater than 2 was identified in 24.2% of patients. High-risk disease was present in 67.7% of cases. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in 19.4% of patients. The overall 3-year survival rate was 60%. Patients with an ECOG performance status ≥2 had a survival rate of 48.5%. Allogeneic transplantation was associated with improved survival (83.3% vs. 53.8% in patients who did not undergo transplantation). In the high-risk group, two patients received the D-ALBA protocol (dasatinib plus blinatumomab). Minimal residual disease (MRD) was assessed in 30 patients who achieved complete remission. MRD negativity at 3 months was achieved in 31.7% of patients. Overall survival was 80% among MRD-negative patients compared with 50% among MRD-positive patients and those without MRD assessment. Mortality was significantly associated with age (p=0.0086) and ECOG performance status (p=0.0012). No significant differences were observed between Ph-positive and Ph-negative patients (p=0.62). Early mortality was 8.3%, and the rate of early complete remission was 83.3%. Multivariate analysis identified a Charlson Comorbidity Index >2 (HR=2.32) and age >60 years (HR=2.28) as independent predictors of mortality.

Conclusions. Advanced age, poor ECOG performance status, and significant comorbidity were the main factors associated with reduced survival in adult patients with ALL. Achievement of MRD negativity and the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were associated with improved long-term outcomes. These findings support the effectiveness of contemporary treatment strategies currently implemented in Kazakhstan.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: leukemia, overall survival, allo-HSCT.

Факторы прогноза и исходов острого лимфобластного лейкоза у взрослых пациентов Республики Казахстан

Фарид Я. Газетдинов, Людмила Г. Тургунова

НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

Контактная информация: Газетдинов Фарид Яудатович, gazetdinovfarid@icloud.com

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является агрессивным злокачественным заболеванием системы кроветворения, требующим риск-адаптированного подхода к лечению. Несмотря на значительный прогресс в терапии, включая применение ингибиторов тирозинкиназы, иммунотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, результаты лечения взрослых пациентов остаются неоднородными. Изучение факторов, влияющих на выживаемость и достижение ремиссии в условиях реальной клинической практики, имеет важное значение для оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 61 пациента с ОЛЛ (30 мужчин и 31 женщина), проходивших лечение в период с 2015 по 2026 год. Диагноз устанавливался согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Доля пациентов с наличием филадельфийской хромосомы (Ph+) составила 28%. Ингибиторы тирозинкиназы применялись у всех Ph-положительных пациентов. Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 27. Для анализа использовали критерий Манна-Уитни, χ^2-тест, метод Каплана-Мейера и регрессию Кокса.

Результаты. В структуре заболевания В-клеточный вариант ОЛЛ составил 76,9%. Медиана возраста пациентов составила 39,5 года (18-84 года). Статус ECOG 0-2 отмечен у 74,1% пациентов, ECOG 3-4 – у 25,9%. Индекс коморбидности Чарльсона более 2 выявлен у 24,2% пациентов. Высокий риск заболевания определен у 67,7% больных. Аллогенная трансплантация костного мозга выполнена 19,4% пациентов.

Общая трехлетняя выживаемость составила 60%. У пациентов с ECOG ≥2 выживаемость составила 48,5%. Выполнение аллогенной трансплантации сопровождалось улучшением показателей выживаемости (83,3% против 53,8% без трансплантации). В группе высокого риска двум пациентам проводилась терапия по протоколу D-ALBA (дазатиниб и блинатумомаб).

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) оценивалась у 30 пациентов, достигших полной ремиссии. МОБ-негативный статус на третьем месяце лечения достигнут у 31,7% больных. Общая выживаемость среди МОБ-негативных пациентов составила 80%, тогда как среди МОБ-позитивных и пациентов без оценки МОБ – 50%.

Летальность была статистически значимо связана с возрастом (p=0,0086) и статусом ECOG (p=0,0012). Различий между группами Ph+ и Ph– не выявлено (p=0,62). Ранняя летальность составила 8,3%, частота достижения ранней ремиссии – 83,3%. По данным многофакторного анализа независимыми факторами риска смерти являлись индекс коморбидности Чарльсона более 2 (HR=2,32) и возраст старше 60 лет (HR=2,28).

Выводы. Основными факторами, ограничивающими выживаемость взрослых пациентов с ОЛЛ, являются пожилой возраст, высокий ECOG-статус и выраженная коморбидность. Достижение МОБ-негативности и выполнение аллогенной трансплантации ассоциированы с улучшением долгосрочных результатов лечения. Полученные данные подтверждают эффективность современных терапевтических подходов, применяемых в Казахстане.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкоз, общая выживаемость, ТКМ.

P148|

The Effectiveness of the CytoPro Cytocentrifuge in Cytomorphological Analysis of Cerebrospinal Fluid in Acute Leukemia Patients: An Experience of the R.M. Gorbacheva Institute

Anastasiya S. Filimonenkova, Marina A. Gorodnova, Tatiana S. Shchegoleva, Anna V. Galoshina, Mariya D. Vladovskaya, Aleksey Yu. Polushin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasiya S. Filimonenkova, filana16@inbox.ru

INTRODUCTION

CSF cytomorphology is a cornerstone of CNS leukemia surveillance. Before 2024, we used a manual Sayka device (40 min/sample), which compromised cell integrity and limited testing to samples with >5 cells/μL – despite the fact that any blast presence is clinically significant for neuroleukemia. Since March 2024, we adopted the automated CytoPro cytocentrifuge (ELI Tech Group), which prepares up to 8 smears in 5 minutes with 98% cell recovery and minimal cell dispersal. This approach now ensures reliable, high-quality cytopreparations even in paucicellular CSF specimens.

Materials and methods. The study was performed at the R.M. Gorbacheva Institute (Pavlov University) over two periods. From January 2021 to July 2023, routine CSF analysis was performed on 3,430 samples from 848 patients; stained smears were prepared from 208 samples (cell count >5 cells/μL) from 112 patients (59.8% male), representing 25.5% of the patient cohort and 6.1% of all CSF samples. From March 2024 to May 2026, we examined 1666 samples from 513 patients (54.9% male) regardless of cell count, covering 100% of submitted CSF specimens. Cell counts were assessed *via* Fuchs-Rosenthal chamber or Mindray CAL 8000 analyzer. Smears were prepared using the Sayka device (Period 1) or the CytoPro cytocentrifuge (Period 2) and stained with Romanowsky-Giemsa for microscopic evaluation.

Results. CNS leukemia was detected in 23/208 (11.1%) cytopreparations during Period 1 (0.7% of all CSF samples), comprising Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) – 78.3%, Acute Myeloid Leukemia (AML) – 13.0%, and Chronic Myeloid Leukemia (CML) – 8.7%. In Period 2, NL was identified in 122/1666 (7.7%) examinations, with ALL – 61.3%, AML – 25.4%, CML/CMML – 17.2%, and Mixed Phenotype Acute Leukemia – 2.5%. Importantly, 49/122 (44.3%) NL-positive samples in Period 2 had low cellularity (<5 cells/μL), including 7 cases (6.6%) with 0 cells/μL, where blasts were only detectable due to the improved cell recovery of the CytoPro system.

Conclusions. The Cytopro cytocentrifuge substantially reduces CSF processing time, increasing laboratory capacity nearly 15-fold. Automated preparation and restricted cell dispersal minimize cell loss and operator-dependent variability, yielding higher-quality smears. Importantly, a considerable share of neuroleukemia diagnoses were made in low-cellularity specimens previously excluded from analysis (93.9% of samples or 75.5% of patients in Period 1). Thus, the CytoPro system effectively eliminates the "diagnostic gray zone" and significantly improves neuroleukemia detection.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neuroleukemia, cerebrospinal fluid, cytocentrifuge.

Эффективность применения цитоцентрифуги CytoPro для цитоморфологического анализа спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами. Опыт НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой

Анастасия С. Филимоненкова, Марина А. Городнова, Татьяна С. Щеголева, Анна В. Галошина, Мария Д. Владовская, Алексей Ю. Полушин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Филимоненкова Анастасия Сергеевна, filana16@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

При гемобластозах цитоморфологическое исследование ликвора является одним из первых этапов выявления экстрамедуллярного поражения с вовлечением ЦНС. Оно включает в себя определение цитоза, приготовление окрашенных мазков и подсчет ликворограммы. До 2024 г. в нашей лаборатории приготовление цитопрепаратов из спинномозговой жидкости выполнялось на аппарате Сайка (ЗАО НПП «ТЕХНОМЕДИКА»). Методика проводится вручную и требует от 40 мин на 1 исследование, что приводит к деградации клеток и делает клеточный выход нестабильным, особенно при низком цитозе. В связи с этим исследование проводилось только при клеточности образца, превышающей рекомендованные нормы (более 15/3 или 5 кл/мкл). Однако при диагностике нейролейкоза (НЛ) значимым является наличие бластных клеток при любом цитозе. С марта 2024 г. приготовление цитопрепаратов ликвора проводится на цитоцентрифуге CytoPro (ELI Tech Group Inc., США), обеспечивающей возможность в автоматическом режиме за 5 мин приготовить до 8 мазков с ограниченным полем рассеивания материала и имеющей клеточный выход до 98%. Это позволяет получать качественные мазки даже при небольшом цитозе.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НИИ ДОГиТ (ПСПбГМУ им. И. П. Павлова) за 2 временных периода. В первый период с января 2021 по июль 2023 гг., общий анализ ликвора произведен из 3430 образцов от 848 пациентов.

Окрашенные препараты приготовлены из 208 образцов (с цитозом более 15/3 или 5 кл/мкл) от 112 пациентов (муж.= 67 (59,8%), жен.=45 (40,2%)). Это составило 25,5% от общего количества пациентов или 6,1% от числа всех анализов ликвора. Второй период – с марта 2024 по май 2026 гг., исследовано 1666 образцов (с любыми значениями цитоза) от 513 пациентов (100% исследований, муж.=282 (54,9%), жен.=231 (45,1%)). Цитоз оценивался методом подсчета в камере Фукса-Розенталя или на анализаторе «MindrayCAL 8000». Образцы на предметных стеклах были приготовлены в первом периоде на аппарате Сайка, во втором периоде – на цитоцентрифуге «CytoPro». Окрашивание мазков производилось по методу Романовского-Гимзе с последующей микроскопией.

Результаты. В первом периоде НЛ был диагностирован в 23 исследованиях (11,1,% от всех ликворограмм и 0,7% от общего количества анализов ликвора). Пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 18 случаев (78,3%), с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 3 (13,0%), с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – 2 (8,7%). Во втором периоде НЛ диагностирован в 122 исследованиях (7,7%). Пациенты с ОЛЛ – 67 случаев (61,3%), с ОМЛ – 31 (25,4%), с ХМЛ или ХММЛ – 21 (17,2%), ОЛ со смешанным фенотипом – 3 (2,5%). При этом доля случаев с низким значением цитоза (менее 15/3 или 5 кл/мкл) составила 49 (44,3%), из которых 7 (6,6%) – с клеточностью 0/3 или 0 кл/мкл.

Выводы. Использование цитоцентрифуги CytoPro сокращает время цитоморфологического исследования ликвора, что увеличивает пропускную способность лаборатории (количество препаратов, исследованных во втором периоде, увеличилось почти в 15 раз по сравнению с первым периодом). Быстрота методики и использование цитопрокладок снижает число разрушенных клеток, повышая качество препаратов. Автоматизация процесса и ограничение поля рассеяния материала снижает участие «человеческого фактора». При этом значительная доля диагностированных случаев НЛ приходится на образцы с низким цитозом, которые ранее не подлежали исследованию и оставались в «серой зоне» (в первом периоде доля таких образцов составила 93,9% или 75,5% пациентов). Таким образом, применение цитоцентрифуги CytoPro позволяет существенно усилить диагностику НЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, цитоцентрифуга, нейролейкоз.

P149|

Efficacy of the azacitidine + venetoclax regimen in acute myeloid leukaemia

Iroda T. Kodirova, Farxod R. Toshtemirov, Nilufar R. Abdurakhmanova, Dosxan O. Orazxanov, Gulchekhra Z. Makhamadalieva

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Sardor B. Mukhammadiev, mkhmmdv@mail.ru

INTRODUCTION

Acute myeloid leukaemia (AML) is a clonal myeloid neoplasm characterised by marked biological heterogeneity and an adverse prognosis under standard induction chemotherapy. For patients ineligible for intensive induction – defined by age ≥75 years, significant comorbidity, or an unfavourable cytogenetic profile – the combination of the hypomethylating agent azacitidine with the BCL-2 inhibitor venetoclax (Aza+Ven) has been established as a first-line standard of care per ELN 2022, NCCN, and ESMO guidelines. Real-world data on the efficacy of this regimen in the Republic of Uzbekistan remain limited. To evaluate the objective response rate, molecular-genetic predictors of resistance, and one-year overall (OS) and relapse-free survival (RFS) in patients with AML treated with the Aza+Ven protocol at a specialised haematology centre.

Materials and methods. Design: retrospective single-centre cohort study. Inclusion criteria: histologically confirmed AML (WHO 2022 classification), first-line therapy, ineligibility for intensive chemotherapy. Patients: n=19; median age 57 years (range 38-74); male 11 (57.9%). Morphological subtypes: acute myeloblastic leukaemia – 13 (68.4%), acute myelomonocytic leukaemia – 6 (31.6%). Protocol: azacitidine 100 mg/m² subcutaneously on days 1-7 plus venetoclax 400 mg/day orally (ramp-up: 100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg from day 3 onwards), 28-day cycles. Molecular-genetic testing: standard karyotype and PCR/NGS for FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, IDH1/2, and TP53 performed in all patients. Response was assessed according to ELN 2022 criteria (CR, CRi, CHI). OS and RFS were estimated by the Kaplan-Meier method. Median follow-up was 13.5 months.

Results. Objective response (CR + CRi + CHI) was achieved in 12 of 19 patients (63.2%). The response breakdown and survival outcomes are summarised in the table below. Molecular-genetic analysis: the response rate in patients with a complex karyotype (≥3 abnormalities, n=4) was 25%, and in those with dual FLT3-ITD mutations (n=3) was 33%, compared with 78% in patients without these aberrations (p=0.04). Both cases of primary refractory disease harboured co-occurring complex karyotype and TP53 mutations.

Response category	n	%	1-yr OS / 1-yr RFS
Complete remission (CR)	5	26.3%	1-yr OS 68% [44-84%]
CR with incomplete haematologic recovery (CRi)	4	21.1%	
Clinical-haematologic improvement (CHI)	3	15.8%	1-yr RFS 58% [31-77%]
No response	5	26.3%	–
Primary refractory disease	2	10.5%	–
Total enrolled	19	100%	

Conclusions. The Aza+Ven protocol achieves an objective response in 63.2% of AML patients ineligible for intensive chemotherapy, consistent with the pivotal VIALE-A trial (66.4%). Complex karyotype and dual FLT3-ITD mutations are independent adverse predictors of response (ORR 25-33%), underscoring the need for early molecular-genetic risk stratification and consideration of alternative therapeutic options in this subgroup. One-year OS (68%) and RFS (58%) among responders indicate a limited duration of response and establish allogeneic HSCT consolidation as a therapeutic priority in eligible patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, Aza+Ven, CR.

Эффективность протокола «азацитидин + венетоклакс» при остром миелоидном лейкозе

Ирода Т. Кодирова, Фарход Р. Тоштемиров, Нилюфар Р. Абдурахманова, Досхан О. Оразханов, Гулчехра З. Махамадалиева

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

Контактная информация: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, mkhmmdv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – клональное миелоидное новообразование с выраженной биологической гетерогенностью и неблагоприятным прогнозом при стандартных режимах химиотерапии. Для пациентов, не являющихся кандидатами на интенсивную индукцию (возраст ≥75 лет, выраженная коморбидность, неблагоприятный цитогенетический профиль), комбинация гипометилирующего агента азацитидина с ингибитором BCL-2 венетоклаксом (режим «Аза+Вен») закреплена в качестве стандарта первой линии согласно рекомендациям ELN 2022, NCCN и ESMO. Вместе с тем данные об эффективности данного режима в условиях реальной клинической практики Республики Узбекистан к настоящему времени не систематизированы. Оценить частоту объективного ответа, молекулярно-генетические предикторы резистентности, а также однолетнюю общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) у пациентов с ОМЛ, получавших лечение по протоколу «Аза+Вен» в условиях специализированного гематологического центра.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое когортное исследование включены 19 пациентов с верифицированным ОМЛ (критерии ВОЗ 2022), получавших терапию по протоколу «Аза+Вен» в РСНПМЦГ МЗ РУз. Медианный возраст составил 57 лет (диапазон: 38-74). Морфологические варианты: острый миелобластный лейкоз – 13 (68,4%), острый миеломонобластный лейкоз – 6 (31,6%). Протокол включал азацитидин 100 мг/м² п/к в 1-7-й дни и венетоклакс 400 мг/сут внутрь (с рамповым наращиванием дозы: 100 мг – день 1, 200 мг – день 2, 400 мг – с 3-го дня) каждые 28 дней. Молекулярно-генетическое тестирование выполнено у всех пациентов: стандартный кариотип, ПЦР/NGS на мутации FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, IDH1/2, TP53. Оценка ответа – по критериям ELN 2022 (полная ремиссия, ПР; полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением, ПРн; частичная ремиссия, ЧР). ОВ и БРВ рассчитаны методом Каплана-Майера, медиана наблюдения – 13,5 мес.

Категория ответа	n	%	ОВ 1 год / БРВ 1 год
Полная ремиссия (ПР)	5	26,3%	ОВ 68% [44-84%]
ПР с неполным гематол. восст. (ПРн)	4	21,1%	
Клинико-гематол. улучшение (КГУ)	3	15,8%	БРВ 58% [31-77%]
Отсутствие ответа	5	26,3%	–
Первичная рефрактерность	2	10,5%	–
Итого включено	19	100%	

Результаты. Объективный ответ достигнут у 12 из 19 пациентов (63,2%). Из них: ПР – 5 (26,3%), ПРн – 4 (21,1%), клинико-гематологическое улучшение (КГУ) – 3 (15,8%). Первично-рефрактерное течение зафиксировано у 2 пациентов (10,5%); оба переведены на альтернативные режимы (CPX-351, монотерапия азацитидином). У 5 пациентов (26,3%) ответ не достигнут без признаков явной резистентности (прогрессирование в течение 2 циклов). Молекулярный анализ выявил неблагоприятный прогностический профиль у пациентов с комплексным кариотипом (≥3 аномалии, n=4) и двойными мутациями FLT3-ITD (n=3): частота ответа в этих подгруппах составила 25% и 33% соответственно против 78% у пациентов без данных аберраций. Однолетняя ОВ в общей когорте составила 68% [95% ДИ: 44-84%], БРВ среди достигших ремиссии – 58% [95% ДИ: 31-77%].

Выводы. Протокол «Азацитидин + Венетоклакс» обеспечивает объективный ответ у 63% пациентов с ОМЛ, не подлежащих интенсивной химиотерапии, что согласуется с данными регистрационного исследования VIALE-A (66,4%). Комплексный кариотип и двойные мутации FLT3-ITD ассоциированы со значительно более низкой частотой ответа, что обосновывает необходимость ранней молекулярно-генетической стратификации для своевременной модификации терапии. Показатели однолетней ОВ (68%) и БРВ (58%) у достигших ремиссии свидетельствуют об ограниченной длительности ответа и указывают на актуальность поиска оптимальных консолидирующих подходов – в первую очередь консолидирующей аллоТГСК у кандидатов без противопоказаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, азацитидин.

P150|

Acute Leukemias with *KMT2A (MLL)* Gene Rearrangement and Their Cytogenetic and Immunophenotypic Characteristics

Madina A. Abduvalieva[1], Bakhtigul R. Allanazarova[1], Komila B. Allayeva[2], Shukhrat S. Rustamov[1], Yulduz T. Xazratkulova[2], Charos U. Jumanova[1], Saida H. Mansurova[2], Davron B. Erkaboyev[1]

[1] Scientific and practical medical center of pediatric oncology, hematology and clinical immunology in Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [2] Ipsum Pathology Laboratory, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Madina A. Abduvalieva, abduvalievamadina5715@gmail.com

INTRODUCTION

The *KMT2A (MLL)* gene, located on chromosome 11q23, is involved in chromosomal translocations in a subset of acute leukemia that accounts for approximately 10% of acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases and roughly 3% of acute myeloid leukemia (AML) cases. The incidence of this type of genetic alteration is much higher in infancy and is known to be associated with hyperleukocytosis and a poor prognosis. The most common rearrangements involve partner genes such as *AFF1 (AF4), MLLT3 (AF9), ELL*, and *MLLT1 (ENL)*, resulting in reciprocal translocations such as t(4;11), t(9;11), and t(11;19). The resulting *KMT2A* fusion proteins function as potent leukemic initiators, frequently driving the aberrant activation of *HOX* genes, which are responsible for regulating early hematopoiesis.

Materials and methods. In this study, 27 cases of children with acute leukemia with BM biopsy specimens (age range of 1 month to 17 years; mean age of 4.5 years) were studied. Genetic analysis was performed using classical cytogenetics (karyotyping) and molecular cytogenetics *via* fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Rearrangements of the *KMT2A* gene and its partner genes were evaluated. Immunophenotypic cluster of differentiation (CD) markers were determined using flow cytometry.

Results.

Karyotyping: Among the 27 patients, a classical t(4;11)(q21;q23) translocation was identified in 4 cases. Distinct chromosomal aberrations were detected in another 4 patients:

1. 47,XX,t(8;8)(p23;q22),t(9;11)(p22;p15),+8;

2. 46,XY,inv(11)(q13;q23),t(10;11)(q21;p11);

3. 46,XX,t(X;11)(p21;q23);

4. 46,XX,der(X), add(X)(q22→qter)

Due to various technical limitations, conventional karyotyping could not be performed for the remaining 19 patients.

FISH Analysis Findings: Break Apart signal pattern in the *MLL (KMT2A)* gene was found by FISH analysis in all 27 cases with a break apart pattern signal of 1F1R1G, which is one fusion, one red and one green signal. The average percent of tumor cells with the rearrangement is 60%.

Immunophenotyping Results: B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) was identified in 12 patients, exhibiting consistent expression of the markers CD19, CD58, CD34, and CD38. The remaining 15 patients were diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), presenting with a characteristic expression profile of myeloid and non-lineage-specific antigens, including CD64, CD117, CD33, and HLA-DR.

Conclusions. *KMT2A (MLL)* rearrangements are tightly linked to highly aggressive forms of leukemia, particularly in infants under one year of age.They show prominent lineage heterogeneity; however, the prevalence of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is described in the literature. The number of *KMT2A* gene aberrations in distinct types of leukemia depends on the age of the patients' children. These rearrangements (frequently in combination with partner genes like *AFF1 (AF4), MLLT3 (AF9),* or *MLLT1 (ENL)*) are associated with extensive changes in the epigenetics of the cells, and usually have poor prognosis and high probability of relapse. Additionally, the significant cytogenetic instability and the complexity of the karyotypes found in these patients may be an indication of a complicated clonal evolution process. Consequently, integrating karyotyping, FISH, and immunophenotyping ensures a comprehensive characterization of *KMT2A*-positive acute leukemias, which is essential for accurate diagnosis and risk stratification.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute leukemia, KMT2A gene, immunophenotyping.

Острые лейкозы с перестройкой гена *KMT2A (MLL)* и их цитогенетические и иммунофенотипические характеристики

Мадина А. Абдувалиева[1], Бахтигуль Р. Алланазарова[1], Комила Б. Аллаева[2], Шухрат Ш. Рустамов[1], Юлдуз Т. Хазраткулова[2], Чарос У. Жуманова[1], Саида Х. Мансурова[2], Даврон Б. Эркабоев[1]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан; [2] Ipsum Pathology Лаборатория, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактная информация: Абдувалиева Мадина Абдугаффоровна, abduvalievamadina5715@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ген *MLL\KMT2A*, расположенный на хромосоме 11q23, участвует в хромосомных транслокациях при подтипе острой лейкемии, который составляет приблизительно 10% случаев острой лимфобластной лейкемии и примерно 3% случаев острой миелоидной лейкемии. Частота этой реструктуризации значительно выше у младенцев и характеризуется гиперлейкоцитозом и неблагоприятным прогнозом. Наиболее распространенные перестройки затрагивают такие партнеры, как *AFF1 (AF4), MLLT3 (AF9), ELL* и *MLLT1 (ENL)*, что приводит к слияниям типа (t(4;11), (t(9;11) и (t(11;19). Белки слияния генов *MLL* являются мощными инициаторами лейкемии, часто вызывая аномальную активацию генов *HOX*, которые отвечают за регуляцию раннего гемопоэза.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы костного мозга от 27 пациентов с острым лейкозом от 1 месяца до 17 лет (средний возраст: 4 года 6 месяцев). Генетический анализ проводился с использованием классической и молекулярной (FISH) цитогенетики. Оценивались перестройки гена *KMT2A* и его генов-партнеров. CD-маркеры определялись с помощью проточной цитометрии.

Результаты.

Кариотипирование: из 27 пациентов у 4 выявлена классическая транслокация t(4;11)(q21;q23), еще у 4 больных выявлены разные хромосомные аберрации:

1) 47,XX,t(8;8)(p23;q22),t(9;11)(p22;p15),+8;

2) 46,XY,inv(11)(q13;q23),t(10;11)(q21;p11);

3) 46,XX,t(X;11)(p21;q23);

4) 46,XX,der(X), add(X)(q22→qter).

По разным причинам кариотипирование не удалось провести у 19 пациентов.

Данные FISH-анализа: Методом FISH во всех случаях подтверждена перестройка гена *MLL* с классической сигнальной формулой разрыва гена 1 слияние, 1 красный, 1 зеленый (1F1R1G). Средний уровень опухолевых клеток с реаранжировкой в исследуемых образцах составил 60%.

Методом иммунофенотипирования был выявлен острый лимфолейкоз (В-ОЛЛ) у 12 пациентов со стабильной экспрессией маркеров CD19, CD58, CD34 и CD38. У 15 пациентов диагностирован острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с характерным профилем экспрессии миелоидных и линейно-неспецифических антигенов: CD64, CD117, CD33 и HLA-DR.

Выводы. Перестройки *MLL* тесно связаны с агрессивными формами лейкемии, особенно у младенцев в возрасте до одного года. Характеризуются выраженной линейной гетерогенностью (по данным литературы с преобладанием В-ОЛЛ). Частота и распространенность аберраций гена *MLL* при различных типах лейкемии варьируются в зависимости от возраста детей. Эти слияния – часто с AF4, AF9 или ENL – приводят к эпигенетической дисрегуляции, обычно вызывая плохой прогноз и высокий риск заболевания. Высокой цитогенетической нестабильностью, проявляющейся в формировании комплексных кариотипов может отражать сложную клональную эволюцию заболевания. Комплексная оценка результатов FISH, кариотипирования и иммунофенотипирования позволяет более полно характеризовать особенности *KMT2A*-позитивных острых лейкозов и имеет важное значение для диагностики и стратификации риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острые лейкозы, *KMT2A* ген, иммунофенотипирование, цитогенетика.

J151|

Correlation of tumor cell karyotype with response to therapy and sensitivity of tumor cells to cytostatic drugs in patients with AML

Mariya A. Kolesnikova[1], Aleksandra V. Sen'kova[2], Marina A. Zenkova[2]

[1] City Clinical Hospital No 2, Novosibirsk, Russia; [2] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Contact: Mariya A. Kolesnikova, marija.com.ka@mail.ru

INTRODUCTION

The ability to predict treatment response is essential for individualizing treatment protocols for patients. A key factor is the interaction between treatment response, tumor cell sensitivity to drugs, and the cytogenetic characteristics of the tumor clone.

Materials and methods. All patients underwent standard examinations, including flow cytometry of bone marrow and peripheral blood cells, and cytogenetic and molecular cytogenetic studies of tumor cells. Tumor cells were isolated from patients' bone marrow and peripheral blood using standard methods and assessed for sensitivity to cytostatic drugs using the WST-1 assay.

Results. The study included 43 patients with AML. The relationship between the patients' tumor cell karyotype and their response to therapy and sensitivity to cytostatic drugs was assessed. The study revealed a moderate correlation between response to therapy and the 5q deletion (r = 0.50) and a strong correlation between sensitivity to cytarabine and the P53 (17p13.1) mutation (r = 0.94). Correlations with other cytogenetic abnormalities, such as MLL (11q23.3), RELN (q22), and TES (q31), were not identified.

Conclusions. Thus, 5q deletion and P53 mutation have important prognostic significance in planning therapy for patients with AML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: leukemia, drugs, 5q, P53.

Взаимосвязь кариотипа опухолевых клеток пациентов с ответом на терапию и чувствительностью опухолевых клеток к цитостатическим препаратам у пациентов с ОМЛ

Мария А. Колесникова[1], Александра В. Сенькова[2], Марина А. Зенкова[2]

[1] ГБУЗ НСО Государственная клиническая больница № 2, Новосибирск, Россия; [2] ФГБУ «ИХБФМ СО РАН», Новосибирск, Россия

Контактная информация: Колесникова Мария Александровна, marija.com.ka@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Возможность прогнозирования ответа на терапию имеет важное значение для индивидуального подбора протоколов терапии пациентам. Важным моментом является взаимодействие ответа на терапию с чувствительностью опухолевых клеток к лекарственным препаратам и цитогенетические особенности опухолевого клона.

Материалы и методы. Всем пациентам был выполнен стандарт обследования, в том числе проточная цитофлуорометрия клеток костного мозга и периферической крови, цитогенетическое и молекулярно-цитогенетические исследования опухолевых клеток. 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. В исследование было включено 43 пациента с ОМЛ. Была проведена оценка взаимосвязи кариотипа опухолевых клеток пациентов с ответом на терапию и чувствительностью опухолевых клеток к цитостатическим препаратам. По результатам исследования были выявлены умеренная корреляция между ответом на терапию и делецией 5q (r = 0,50) и сильную корреляцию между чувствительностью к цитарабину и мутацией P53 (17p13.1) (r = 0,94). Корреляции с другими цитогенетическими аномалиями, такими как MLL (11q23.3), RELN (q22) и TES (q31) выявлены не были.

Выводы. Таким образом, делеция 5q и мутация P53 имеют важное прогностическое значение в планировании терапии пациентов с ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкоз, мутация, резистентность.

J152|

Bilateral optic neuritis with total vision loss after allogeneic HSCT: difficulties in verifying extramedullary recurrence in a patient with acute leukemia with a mixed phenotype

Angelina V. Talko[1], Anna G. Smirnova[2], Sergey K. Dubov[1]

[1] Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; [2] Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Angelina V. Talko, Talkang92@mail.ru

INTRODUCTION

Mixed-phenotype acute leukemia (ALSF) is a rare and heterogeneous group of acute leukemias and is associated with an unfavorable prognosis. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is considered as the main method of remission consolidation, however, the risk of recurrence after transplantation remains significant, especially with a MRD positive status before allo-HSCT. Isolated extramedullary lesions, including involvement of the central nervous system (CNS), are of particular diagnostic difficulty. In addition, the causes of neurological symptoms may be opportunistic infections, vascular complications, and rare immune-mediated conditions, in particular, a graft-versus-host (GVH) reaction involving the CNS.

Materials and methods. Clinical case description of a 36-year-old patient with ALSF (T-III(CD1a+), myelo(MPO+)), with lesions of all groups of peripheral lymph nodes, anterior mediastinum, abdominal and retroperitoneal lymph nodes, hepatosplenomegaly, and the development of bilateral optic neuritis of unknown etiology after allo-HSCT.

Results. The patient received therapy according to the "ALL-2016" protocol. Day 70 -MRD (-). After consolidation III, before allo-HSCT, MRD+AML (0.66%), MRD (-) T-ALL. Allogeneic related HSCT in December 2025. In the post-transplant period, the DNA of the HHV-6 virus in urine was treated with valganciclovir. On day 72-MRD-, complete donor chimerism. Positive parvovirus B19 in the bone marrow. Replacement of valganciclovir with acyclovir. +77 days a sharp decrease in vision in the left eye to complete loss of vision. Taking into account the clinical picture, MRI data, and examinations by specialists, there was an impression of the development of extramedullary relapse involving the left optic nerve. In dynamics, after 1 month, the herpes simplex virus type 1 was detected by PCR in the conjunctival scraping. Acyclovir therapy was performed continuously. According to the neurologist's prescription, pulse therapy with metipred 1000 mg was performed for 5 days. On day 100, he was examined at the Research Institute of R.M. Gorbacheva: There are no clinical manifestations of GVH. The chimerism is a complete donor. MRD -. Virological studies are negative. PET-CT scan of the head with methionine/tyrosine showed no metabolic activity of brain changes of a tumor nature. After a long flight home, he noticed a sharp deterioration in vision in the right eye. Upon examination by an ophthalmologist, the residual vision on the right is 0.16, the clinic of optic neuritis on the right. According to the appearance of the optic nerve disc, the picture is typical for leukemic infiltration. X-ray imaging is not informative. To accurately determine the cellular one, ocular fluid was taken from the anterior chamber of the eye. Cytology without morphological features. IFT cannot be performed due to the small volume. No methods have been able to prove extramedullary recurrence to date (7 months after allo-HSCT). Cerebrospinal fluid rehabilitation and bone marrow monitoring are performed monthly.

Conclusions. The clinical case demonstrates the difficulty of verifying the nature of bilateral optic neuritis with progressive vision loss in a patient with ALSF after allotment, when standard diagnostic methods do not allow to reliably confirm or exclude any of the possible causes.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute leukemia, neutrorecidivity.

Двусторонний неврит зрительного нерва с тотальной потерей зрения после аллогенной ТГСК: трудности верификации экстрамедуллярного рецидива у пациента с острым лейкозом со смешанным фенотипом

Ангелина В. Талько[1], Анна Г. Смирнова[2], Сергей К. Дубов[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Приморского края, Владивосток, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Талько Ангелина Владимировна, Talkang92@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ) представляет собой редкую и гетерогенную группу острых лейкозов и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) рассматривается как основной метод консолидации ремиссии, однако риск рецидива после трансплантации остается значительным, особенно при МОБ позитивном статусе перед алло-ТКМ. Особую диагностическую сложность представляют изолированные экстрамедуллярные поражения, в том числе вовлечение центральной нервной системы (ЦНС). Кроме этого, причинами неврологической симптоматики могут являться оппортунистические инфекции, лекарственная токсичность, сосудистые осложнения и редкие иммуноопосредованные состояния, в частности, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с вовлечением ЦНС. Неврит зрительного нерва может быть ассоциирован с герпес-вирусами, а также быть проявлением иммуноопосредованной демиелинизирующей патологии, ассоциированной с алло-ТКМ, при этом наличие системных проявлений РТПХ не является обязательным для постановки диагноза.

Материалы и методы. Описание клинического случая пациента 36 лет, с диагнозом: ОЛСФ (T-III(CD1a+), myelo(MPO+)), с поражением всех групп периферических лимфоузлов, переднего средостения, лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства, гепатоспленомегалией и развитие двустороннего неврита зрительного нерва неясной этиологии после алло-ТГСК.

Результаты. Пациент получал терапию по протоколу «ОЛЛ-2016». Первая клинико-гематологическая ремиссия на Д-36, МОБ (-) на Д-70. После консолидации III перед алло-ТГСК МОБ + ОМЛ (0,66%), МОБ (-) Т-ОЛЛ. Аллогенная родственная ТГСК в декабре 2025.

В посттрансплантационном периоде в моче ДНК вируса HHV-6, терапия валганцикловиром. На +72 сутки МОБ -, полный донорский химеризм.

Положительный парвовирус B19 в костном мозге. Цитомегаловирус, герпес 6 не обнаружены. Смена терапии валганцикловиром на ацикловир. +77 сутки резкое снижение зрения на левый глаз в течение суток до полной потери зрения на левый глаз. С учетом клинической картины, МРТ данных, осмотров специалистов (невролог, офтальмолог) складывалось впечатление о развитии экстрамедуллярного рецидива с вовлечением левого зрительного нерва.

В динамике через 1 мес в соскобе конъюнктивы выявлен вирус простого герпеса 1 тип методом ПЦР. Терапия ацикловиром проводилась непрерывно. По назначению невролога проведена пульс терапия метипред 1000 мг 5 дней. Такролимус постепенно отменен.

На +100 день обследован в НИИ ДОГИТ им. Р. М. Горбачевой: Клинических проявлений РТПХ нет. Химеризм полный донорский. МОБ ИФТ отр. Вирусологические исследования отрицательные. ПЭТ-КТ головы с метионином/тирозином метаболической активности изменений головного мозга опухолевой природы не выявлено.

По возвращении домой после длительного перелета отметил резкое ухудшение зрения на правый глаз. При осмотре офтальмологом остаточное зрение справа 0.16, клиника неврита зрительного нерва справа (нейрорецидив?). По внешнему виду диска зрительного нерва – картина типична для лейкемической инфильтрации. Рентгенологическая визуализация не информативна. Для точного определения клеточной популяции (Т-ОЛЛ или ОМЛ направленности), выполнен забор глазной жидкости из передней камеры глаза. Цитологически: материал представлен межуточным веществом и небольшими группами клеток плоского эпителия, без морфологических особенностей. ИФТ выполнить невозможно по причине малого объема. Ни в одном анализе ликвора бластов не выявлено.

Доказать экстрамедуллярный рецидив никакими методами не удалось до настоящего времени (7 месяцев после алло-ТГСК). Ежемесячно проводится исследование ликвора с введение триплетов интратекально, контроль костного мозга.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует сложность верификации природы двустороннего неврита зрительного нерва с прогрессирующей потерей зрения у пациента с ОЛСФ после алло-ТКМ, когда стандартные диагностические методы не позволяют с достоверностью подтвердить или исключить ни одну из возможных причин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый лейкоз, нейтрорецидив.

J153|

Preemptive donor lymphocyte infusion in adult acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anna G. Smirnova, Sergey N. Bondarenko, Nikita K. Pastukhov, Elena V. Babenko, Ildar M. Barkhatov, Maria A. Estrina, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna G. Smirnova, dr.annasmirnova@gmail.com

INTRODUCTION

Donor lymphocyte infusion (DLI) is a possible option for preventing relapses of acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) by reducing donor chimerism (DC) and detecting minimal residual disease (MRD). The advantages of DLI include the ability to vary the lymphocyte dose and combination with chemotherapy and targeted therapy. The main limiting factor of DLI is the risk of severe GVHD.

Materials and methods. Between 2013 and 2025, 36 patients with AML underwent DLI, 12 (33%) due to DC and 24 (67%) upon detection of MRD. After alloHSCT, all patients were in AML remission. The median age was 39 years (18-60). The initial DLI dose for alloHSCT from a matched related (n11) or unrelated (n14) donor was 0.8×10^6/kg and 0.5×10^6/kg from a partially matched unrelated (n6) or haploidentical (n5). The median DLI onset was 5 months (1.5-19.5) after alloHSCT and 2 months (0-15) after discontinuation of IST. Most patients received 1 (44%) or 2 (28%) ILD. Eight patients with MRD received 5-azacytidine (Aza) in combination with an IDL, and one patient received gilteritinib in combination with an DLI. The median follow-up was 14 months.

Results. In DC, the response was achieved in 6/12 (50%) patients, all of them are in remission with a median follow-up of 27 months. In MRD, the negative status was achieved in 16/24 (67%), but a subsequently relapsed 5 (31%). OS in DC was 56%, in MRD in the IDL group 24% and 63% in the IDL in combination with Aza group ($p = 0.4$). After achieving a response in DC, RFS was 100% and in MRD – 60%. RFS. After DLI in MRD, GVHD (indGVHD) developed in 9 (25%) patients, 3 of whom had a history of stage 1 aGVHD of the skin. In 7 patients, GVHD required resumption of systemic IST, in 2 patients IST was subsequently discontinued. One patient with lung involvement died. IndGVHD was not registered in DC. The presence of indGVHD, donor type, and the number of DLI did not affect OS.

Conclusions. Standard-dose DLI is a safe treatment option with an acceptable rate of indGVHD and mortality. The combination of DLI and Aza demonstrates the best results in MRD detection. In most patients, reducing of DC predicted AML relapse, suggesting the need for additional interventions in this disease.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: donor lymphocyte infusion, AML.

Инфузия донорских лимфоцитов в превентивных целях при острых миелоидных лейкозах у взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Анна Г. Смирнова, Сергей Н. Бондаренко, Никита К. Пастухов, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Мария А. Эстрина, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Смирнова Анна Геннадьевна, dr.annasmirnova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Инфузия лимфоцитов донора (ИДЛ) – одна из возможных опций предотвращения рецидивов острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при снижении химеризма (СХ) донора и детекции минимальной остаточной болезни (МОБ). К преимуществам ИДЛ относятся возможность варьирования дозы лимфоцитов и комбинации с химио- и таргетной терапией. Основным лимитирующим фактором ИДЛ является вероятность развития тяжелой РТПХ.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2025 гг ИДЛ выполнена 36 пациентам ОМЛ, 12 (33%) в связи со СХ, 24 (67%) при выявлении МОБ. После аллоТГСК все пациенты находились в ремиссии ОМЛ. Медиана возраста составила 39 лет (18-60 г). Начальная доза ИДЛ при алло-ТГСК от совместимого родственного (n11) или неродственного (n14) донора составила $0{,}8\times10^6$/кг и $0{,}5\times10^6$/кг – от частично совместимого неродственного (n6) или гаплоидентичного (n5). Медиана начала ИЛД составила 5 мес (1,5-19,5) от алло-ТГСК и 2 мес (0-15) от отмены ИСТ. Большинство пациентов получили 1 (44%) или 2 (28%) ИДЛ. У 8 пациентов при МОБ проводилась терапии 5-азацитидином (Аза) в сочетании ИДЛ, 1 пациент получал гилтеритиниб в сочетании с ИДЛ. Медиана наблюдения составила 14 мес.

Результаты. При СХ ответ получен у 6/12 (50%) пациентов, все они находятся в ремиссии при медиане наблюдения 27 мес. При МОБ негативный статус достигнут у 16/24 (67%), однако у 5(31%) затем диагностирован рецидив. ОВ при СХ составила 56%, при МОБ в группе ИДЛ 24% и 63% в группе ИДЛ в сочетании с Аза (p=0,4). После достижения ответа при СХ БРВ составила 100% и при МОБ - 60%. БРВ. После ИДЛ при МОБ РТПХ (индРТПХ) развилась у 9 (25%) пациентов, из них у 3 имелась оРТПХ кожи 1 ст в анамнезе. У 7 пациентов распространенная форма РТПХ потребовавала возобновления системной ИСТ, у 2 пациентов ИСТ впоследствии отменена. Один пациент с поражением легких погиб. При СХ индРТПХ не зарегистрирована.

Наличие индРТПХ, тип донора и количество ИДЛ на ОВ не влияли.

Выводы. ИДЛ в стандартных дозах является безопасным методом лечения с приемлемой частотой индРТПХ и летальностью. Сочетание ИДЛ и Аза показывает наилучшие результаты при детекции МОБ. СХ у большинства пациентов являлся предиктором рецидива ОМЛ, что свидетельствует о необходимости дополнительных интервенции при данной нозологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфузия лимфоцитов донора, ОМЛ.

J154|

Clinical case of treating congenital AML complicated by disseminated mucormycosis

Maryia G. Navumovich, Alena A. Niafiodava, Volha A. Mishkova, Yuliya Ya. Mareika, Natalia P. Kirsanava, Aliaksei V. Lipnitski, Ilya S. Kolchanov, Katsiaryna P. Vashkevich, Irina V. Pachomova, Maryna A. Gorbach, Nina V. Minakovskaya

State Institution "Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Maryia G. Navumovich, mariyanaumovich@gmail.com

INTRODUCTION

Congenital acute myeloid leukemia (AML) is a sporadic aggressive disease requiring intensive therapy, including hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Survival rates remain low, primarily due to treatment-related mortality.

Materials and methods. A 20-day-old boy conceived by *in vitro* fertilization (IVF) was treated at the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology for refractory congenital AML complicated by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and disseminated mucormycosis.

Results. The patient was hospitalized with hyperleukocytosis and leukemic skin infiltrates. Bone marrow (BM) examination revealed hypercellularity with 68% blasts, consistent with the FAB M5 subtype. An unbalanced KMT2A rearrangement was detected. Immunophenotyping confirmed AML. Treatment began with prophase (DNR, VP) and ADE with a 1/3 dose reduction.

Chemotherapy was discontinued on day +6 because of severe infectious-toxic complications. An initial response included disappearance of skin infiltrates and a reduction in leukocyte count. On day +30, BM examination revealed 24% blasts, and leukemic skin infiltrates reappeared. An AI block was administered; disease progression was documented 16 days later. FLAG+Mit was performed against the background of infectious complications, but further progression was noted.

As salvage therapy, Clo+VP+Cy+Venetoclax was administered in combination with three infusions of allogeneic haploidentical natural killer (NK) cells from the patient's father. One week after the final NK-cell infusion, the leukocyte count was 1.4×10^9/L and BM was hypocellular without detectable blasts. Over the next few days, the condition worsened - seizures, fever, cytopenia. Secondary HLH was diagnosed. Treatment with dexamethasone, etoposide, cyclosporine, intrathecal chemotherapy, and ruxolitinib resulted in no clinical response.

The patient developed bilateral lower-lobe pneumonia. Serum galactomannan testing was positive. The patient received amphotericin B lipid complex and voriconazole together with donor granulocyte transfusions. Despite this treatment, progression of the infectious process was diagnosed one month later. Therapeutic bronchoscopy with microbiological analysis was performed three times. The mold *Mucor corymbifera* was identified. Voriconazole was switched to posaconazole (off-label use based on susceptibility testing; voriconazole MIC >32 μg/mL, posaconazole MIC 1 μg/mL).

One and a half months after the diagnosis of HLH, the patient underwent a conditioning regimen (FLU 150 mg/m², Cy 100 mg/kg, ATG [Fresenius] 15 mg/kg, rituximab 120 mg/m²) followed by allogeneic haploidentical peripheral blood HSCT with prior CD3(TCR)αβ/CD19 depletion (donor: father) as a salvage therapy.

By day +9, leukocyte counts recovered to $>1\times10^9$/L and granulocyte $>0.5\times10^9$/L. On day +14, the BM was normocellular, blasts 0.75%, and 100% donor chimerism was observed (peripheral blood).

However, despite hematopoietic recovery and combination antifungal therapy, the patient died on day +19 post-HSCT due to progressive disseminated mucormycosis involving the lungs, heart, skin, and liver.

Conclusions. Intensive polychemotherapy with immunotherapy may induce remission in congenital AML, but infections remain a major cause of mortality. This highlights the need for further research on infection control and the potential for earlier allogeneic HSCT during profound aplasia during the treatment of congenital AML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute myeloid leukemia, mucormycosis.

Клинический случай лечения врожденного ОМЛ, осложнившегося генерализованным мукормикозом

Мария Г. Наумович, Елена А. Нефёдова, Ольга А. Мишкова, Юлия Е. Марейко, Наталья П. Кирсанова, Алексей В. Липницкий, Илья С. Колчанов, Екатерина П. Вашкевич, Ирина В. Пахомова, Марина А. Горбач, Нина В. Минаковская

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Наумович Мария Георгиевна, mariyanaumovich@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – крайне редкое агрессивное заболевание, требующее интенсивной терапии, в том числе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Показатели выживаемости невелики, в основном из-за смертности, связанной с терапией.

Материалы и методы. Пациент, мальчик, рожденный после экстракорпорального оплодотворения, получал лечение в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в связи с рефрактерным врожденным ОМЛ, осложнившимся развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и генерализованного мукормикоза.

Результаты. Пациент поступил в Центр на 20-е сутки жизни с лейкоцитами – 152×10^9/л, бластами – 57%, тромбоцитами – 235×10^9/л, гемоглобином – 105 г/л. На коже – лейкемиды. По результатам диагностики в миелограмме – гиперклеточный костный мозг (КМ), бласты 68%, M5 по FAB; иммунофенотипирование – острый моноцитарный лейкоз; выявлена несбалансированная реаранжировка гена KMT2A; люмбальная пункция не выполнялась. Установлен диагноз – врожденный ОМЛ.

Старт лечения: профаза (DNR, VP), ADE с редукцией доз на 1/3. Химиотерапия остановлена на +6 сутки из-за инфекционно-токсических осложнений. Первичный ответ в виде исчезновения лейкемидов, снижения лейкоцитоза. На +30 сутки в миелограмме бласты 24%, появление лейкемидов на коже. Выполнен блок AI с эндолюмбальным введением цитостатиков; на 16 сутки после блока – прогрессирование. Выполнен FLAG+Mit на фоне инфекционных осложнений. Констатировано дальнейшее прогрессирование. В качестве терапии отчаяния выполнен блок Clo+VP+Cy+Venetoclax с 3 инфузиями аллогенных гаплоидентичных донорских естественных киллерных (ЕК) клеток (донор – отец). Через неделю после последней инфузии ЕК – лейкоциты 1.4×10^9/л, гипоклеточный костный мозг, бласты 0%. В течение нескольких дней ухудшение состояния: судороги, лихорадка, цитопения. Диагностирован вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Проведенное лечение (дексон, этопозид, циклоспорин, эндолюмбальные введения цитостатиков, руксолитиниб) без ответа.

У пациента развилась двусторонняя нижнедолевая пневмония. Серологический анализ крови на галактоманнан положительный (индекс оптической плотности 1,3-2,6). Получал комбинированную противогрибковую терапию липидным комплексом амфотерицина В и вориконазолом, трансфузии донорских гранулоцитов. Несмотря на проведенное лечение через месяц диагностировано прогрессирование инфекционного процесса: ателектаз верхней доли и язычковых сегментов левого легкого, левосторонний гидроторакс, участки сливной консолидации справа, двусторонние инфильтративные изменения. Трижды выполнялась санационная бронхоскопия с микробиологическим исследованием. Идентифицирован плесневый гриб *Mucor corymbifera*. Проведена смена вориконазола на позаконазол off-lable по чувствительности (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) Вориконазола – более 32 мкг/мл, МИК Позаконазола – 1 мкг/мл).

Было принято решение о проведении аллогенной гаплоидентичной ТГСК как единственного возможного метода спасения. Через 1,5 месяца от установления диагноза лимфогистиоцитоза пациенту проведен режим кондиционирования по протоколу флударабин 150 мг/м^2, эндоксан 100 мг/кг, АТГ (Фрезениус) 15 мг/кг, ритуксимаб 120 мг/м^2 и выполнена аллогенная родственная гаплоидентичная ТГСК периферической крови после предварительной CD3(TCR)αβ/CD19 деплеции (донор – отец). Стимуляция G-CSF с дня +1. К +9 суткам – восстановление лейкоцитов более 1×10^9/л, гранулоцитов более 0.5×10^9/л. На +14 сутки – нормоклеточный КМ, бласты 0.75%, 100% донорский химеризм (периферическая кровь). Однако несмотря на восстановление гранулоцитопоэза и комбинированную противогрибковую терапию, на +19 сутки после ТГСК констатирована смерть пациента от дальнейшего прогрессирования мукормикоза с поражением легких, сердца, кожи, печени.

Выводы. Интенсивная полихимиотерапия с иммунотерапией может стать эффективной опцией достижения ремиссии при врожденном ОМЛ, однако инфекционные осложнения остаются одним из основных факторов летальности. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований в направлении эффективного контроля инфекционного процесса при лечении врожденного ОМЛ, а также, возможно, более раннего проведения аллогенной ТГСК при развитии глубокой аплазии кроветворения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мукормикоз.

J155|

A case report of myeloid sarcoma of the breast treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Viktoriya V. Falchari, Anton V. Luchkin, Daria Yu. Simbireva, Zalina T. Fidarova, Irina A. Lukyanova, Alexey E. Zubarev, Mikhail Yu. Drokov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Viktoriya V. Falchari, valterovna00@mail.ru

INTRODUCTION

Isolated breast involvement in myeloid sarcoma (MS) is rare.The principal diagnostic challenges are timely confirmation of the diagnosis and assessment of tumor extent (bone marrow, CNS, and other organ involvement). The routine inclusion of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in treatment protocols is debated, and the decision in each individual case should be based on the molecular features of the tumor, the extent of disease, and the results of follow-up investigations, including PET/CT.

Materials and methods. A 45-year-old female patient self-detected a mass in the left breast. Ultrasound and mammography revealed a 31×31 mm lesion in the upper quadrant of the left breast. The lesion was biopsied three times: the first biopsy yielded non-informative material; the second showed a histological picture of triple-negative breast cancer; only the third biopsy verified the diagnosis of MS. PET/CT demonstrated a lesion up to 35×28 mm in the outer quadrant of the breast with SUVmax 10.9, without pathological radiotracer uptake in other tissues. The patient was admitted to the National Research Center for Hematology, where repeat biopsy confirmed the diagnosis. MS with involvement of the left breast was established, along with CNS leukemia, inv(16), and mutations in the *KRAS* and *DNMT3A* genes. On bone marrow morphology, histology, and immunophenotyping, no tumor infiltration was detected; however, the *CBFB::MYH11* fusion transcript was detected at a level of 0.2%.

Results. After the first induction chemotherapy course delivered as the "7+3" regimen (cytarabine 200 mg/m² on days 1-7; daunorubicin 60 mg/m² on days 1-3) and four therapeutic intrathecal chemotherapy administrations, the breast MS lesion decreased to 22×25 mm, with clearance of the cerebrospinal fluid and of the bone marrow (no blasts in the CSF; *CBFB::MYH11* no longer detectable in the bone marrow). Given the presence of inv(16) and residual MS after the first course, the second induction course was "7+3" combined with gemtuzumab ozogamicin (3 mg/m² on days 1, 4, and 7). After the second course, complete remission of MS was documented (complete regression of the breast lesion and absence of the *CBFB::MYH11* fusion transcript in the bone marrow); however, deep cytopenia and bone marrow hypoplasia persisted for 8 weeks, which prompted the decision to proceed to allo-HSCT from a fully HLA-matched related donor. Pre-transplant conditioning was performed with fludarabine (30 mg/m²) and treosulfan (12 g/m²). GVHD prophylaxis included cyclophosphamide 50 mg/kg, mycophenolate mofetil 30 mg/kg, and cyclosporine A 5 mg/kg. The graft contained 6.0×10^6 CD34+cells/kg. Neutrophil engraftment was documented on day +21. By+1 month, graft engraftment was confirmed with 98% donor chimerism. Whole-body 18F-FDG PET/CT with contrast enhancement performed at +2 months after allo-HSCT showed no evidence of tumor tissue with hypermetabolic activity. At the present time (+6 months after allo-HSCT), the patient continues to demonstrate stable donor hematopoiesis and remains in complete remission of MS.

Conclusions. Allo-HSCT is frequently incorporated into treatment protocols for MS, but the final decision in each case is guided by the molecular profile, disease extent, and the efficacy and toxicity of induction chemotherapy. In our case, the failure of hematopoietic recovery after the second chemotherapy course was the key factor in the decision to include allo-HSCT in the treatment program, which allowed complete remission of the disease to be achieved.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: myeloid sarcoma.

Клинический случай терапии миелоидной саркомы молочной железы с выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Виктория В. Фалчари, Антон В. Лучкин, Дарья Ю. Симбирева, Залина Т. Фидарова, Ирина А. Лукьянова, Алексей Е. Зубарев, Михаил Ю. Дроков, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Фалчари Виктория Вальтеровна, valterovna00@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Изолированное поражение молочной железы при миелоидной саркоме (МС) выявляется редко. Основными сложностями в диагностике являются своевременное подтверждение диагноза и оценка распространенности опухоли (вовлечение костного мозга, ЦНС и других органов). Необходимость рутинного включения в протоколы лечения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) обсуждается, а решение в каждом случае должно приниматься с учетом молекулярных особенностей опухоли, распространенности процесса и результатов контрольных исследований, в т.ч. ПЭТ-КТ.

Материалы и методы. Пациентка 45 лет самостоятельно отметила появление уплотнения в левой МЖ. По инструментальным данным (УЗИ, маммография) в верхнем квадранте левой МЖ было выявлено образование размером 31×31мм. Трижды выполнялась биопсия образования. При первой получен малоинформативный материал, при второй – гистологическая картина тройного негативного рака МЖ. Только при третьей биопсии верифицирован диагноз МС. По ПЭТ-КТ в наружном квадранте МЖ выявлено образование размерами до 35*28 мм, SUVmax 10.9, без патологического накопления радиофармпрепарата в других тканях. Пациентка госпитализирована в НМИЦ гематологии, где после повторной биопсии подтвержден диагноз МС с поражением левой молочной железы, нейролейкемией, инверсией 16, мутациями в генах *KRAS*, *DNMT3A*. В костном мозге морфологически, гистологически и при ИФТ не было обнаружено опухолевой инфильтрации, но был выявлен химерный транскрипт *CBFB-MYH11* 0,2%.

Результаты. После первого индукционного курса химиотерапии (ХТ) по программе «7+3» (цитарабин 200 мг/м^2 1-7 дни, даунорубицин 60 мг/м^2 1-3 дни), выполнения 4 санирующих спинномозговых пункций достигнуто уменьшение субстрата МС в МЖ до 22×25 мм, санация ликвора и костного мозга (бласты в ликворе и *CBFB-MYH11* в костном мозге не выявлены).

Учитывая инверсию 16, наличие остаточного субстрата МС после 1 курса ХТ, второй курс проводился по программе «7+3» с Гемтузумабом озагамицином (3 мг мг/м^2 – 1, 4, 7 дни курса). После 2 курса констатировано достижение полной ремиссии МС (полный регресс образования в молочной железе, отсутствие химерного транскрипта *CBFB-MYH11* в костном мозге), однако сохранялась глубокая цитопения, гипоплазия костного мозга в течение 8 недель, ввиду чего было решено перейти к выполнению алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора.

Предтрансплантационное кондиционирование проводилось по схеме «флударабин (30 мг/м^2) – 50 мг мг/м^2 + треосульфан (12 г/м^2) – 20 г. Профилактика РТПХ включала использование циклофосфамида 50 мг/кг, микофенолата мофетила 30 мг/кг, циклоспорина 5 мг/кг. Клеточность трансплантата составила 6,0×10^6/кг CD34+ клеток. В посттрансплантационном периоде наблюдали развитие сепсиса, вызванного *S. aureus*, фарингита. Восстановление гранулоцитов на +21 день. На +1 месяц констатировано приживление трансплантата - 98% донорский химеризм.

По результатам ПЭТ/КТ (18F-ФДГ) с к/у всего тела на +2 месяца после алло-ТГСК данных о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью не получено.

На текущий момент (+6 месяц после алло-ТГСК) у больной сохраняется стабильное донорское кроветворение и полная ремиссия МС.

Выводы. Алло-ТГСК часто включается в протоколы лечения МС, но окончательно решение в каждом случае принимается с учетом молекулярного профиля, распространенности опухоли, эффективности и токсичности индукционной ХТ. В нашем наблюдении отсутствие восстановления кроветворения после второго курса ХТ стало ключевым фактором для принятия решения о включении алло-ТГСК в программу лечения, что позволило достичь полной ремиссии заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: миелоидная саркома, алло-ТГСК.

J156|

Laminins as promising biomarkers in acute leukemia in children

Nikzan N. Khodjaeva[1], Naimjon M. Sodikov[2], Makhfuzullakh Azimi[1]

[1] State Educational Institution "Avicenna Tajik State Medical University", Dushanbe, Republic of Tajikistan; [2] Farabi Medical Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Contact: Naimjon M. Sodikov, n.sodikov@gmail.com

INTRODUCTION

In pediatric oncohematology, the search for noninvasive biomarkers for early diagnosis, prediction of treatment response, and monitoring of complications remains relevant. Laminin family proteins, key components of basement membranes, are involved not only in maintaining tissue structure but also in regulating tumor cell adhesion, migration, and resistance in malignant tumors.

Materials and methods. We performed a prospective observational cohort study on 20 patients aged 1 to 15 years with a newly verified acute lymphoblastic leukemia (ALL) or acute myeloid leukemia (AML). All patients underwent blood sampling in order to determine laminin levels (using the ICL method) before treatment and during induction therapy, and the expression of integrins (laminin receptors) was evaluated on blast cells. The control group consisted of 10 healthy children.

Results. Eighty-five percent of patients with AML initially showed elevated lamin B1 levels, associated with an aggressive blast phenotype. After induction therapy, decreased expression of lamins A/C and B2 was observed in 70% of patients with complete remission. Patients with ALL who had high expression of integrin α6 (the laminin receptor) exhibited a poorer response to therapy ($p<0.05$). 40% of children showed elevated serum laminin levels, correlating with the development of chemotherapy-induced liver fibrosis ($r=0.72$). Conclusions

Laminins are promising diagnostic and prognostic markers in pediatric acute leukemia. Dynamic laminin levels can serve as a marker of response to therapy and hepatotoxicity. Further multicenter studies are needed to validate cutoff values and to implement the test systems into routine practice.

Conflict of interest. The authors did not receive financial support from drug or medical device manufacturers.

Keywords: laminin.

Ламинины как перспективные биомаркеры при острых лейкозах у детей

Никзан Н. Ходжаева[1], Наимжон М. Содиков[2], Азими Махфузуллах[1]

[1] ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», Душанбе, Республика Таджикистан; [2] Медицинский центр Фараби, Душанбе, Республика Таджикистан

Контактная информация: Содиков Наимжон Махмадаминович, n.sodikov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В детской онкогематологии остаётся актуальным поиск неинвазивных биомаркеров для ранней диагностики, прогнозирования ответа на терапию и мониторинга осложнений. Белки семейства ламининов, ключевые компоненты базальных мембран, участвуют не только в поддержании структуры тканей, но и в регуляции адгезии, миграции и резистентности опухолевых клеток при злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование 20 пациентов в возрасте от 1 до 15 лет с впервые верифицированным диагнозом острого лимфобластного (ОЛЛ) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Всем пациентам до начала лечения и на этапах индукционной терапии выполнялся забор крови для определения уровня ламинина (методом ИХЛА), а также оценивалась экспрессия интегринов-рецепторов к ламинину на бластных клетках. Контрольную группу составили 10 здоровых детей.

Результаты. У 85% пациентов с ОМЛ исходно выявлено повышение уровня ламина B1, ассоциированное с агрессивным фенотипом бластов. После индукционной терапии снижение экспрессии ламинов A/C и B2 наблюдалось у 70% пациентов с полной ремиссией. Пациенты с ОЛЛ, имевшие высокую экспрессию интегрина α6 (рецептора к ламинину),

демонстрировали худший ответ на терапию (p<0,05). У 40% детей зафиксировано повышение уровня ламинина в сыворотке, коррелирующее с развитием химиоиндуцированного фиброза печени (r=0,72).

Выводы. Ламинины являются перспективными диагностическими и прогностическими маркерами при острых лейкозах у детей. Уровень ламинина в динамике может служить маркером ответа на терапию и гепатотоксичности. Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для валидации пороговых значений и внедрения тест-систем в рутинную практику.

Конфликт интересов. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Ключевые слова: ламинин.

J157|

Leukocytapheresis for hyperleukocytosis in patients with acute myeloid leukemia

Maxim A. Telyashov, Islam M. Nakastoev, Vera V. Troitskaya, Tatyana V. Gaponova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Maxim A. Telyashov, ticktacckk@gmail.com

INTRODUCTION

Hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia (AML) is a life-threatening condition associated with a high risk of leukostasis, respiratory and neurological failure, and early mortality. Leukocytapheresis (LA) is a method of rapid cytoreduction that allows for the prompt reduction of the circulating blast cell burden and patient stabilization prior to the initiation of specific therapy. The aim of this study was to evaluate the efficacy of leukocytapheresis in AML patients with hyperleukocytosis.

Materials and methods. An analysis was conducted of 10 patients with AML and hyperleukocytosis who underwent a total of 20 leukapheresis procedures. An FLT3-ITD mutation was identified in 3 patients. One patient presented with a pronounced clinical picture of leukostasis associated with acute monoblastic leukemia. Changes in leukocyte counts were evaluated before and after successive leukapheresis procedures.

Results. Leukocytapheresis resulted in a marked and rapid reduction of leukocytosis after just the first procedure. The mean reduction in leukocyte count was 42.6% after the first procedure, 41.4% after the second, 22.3% after the third, and 25% after the fourth. The most pronounced effect was observed during the early stages of treatment, confirming the method's high efficacy for urgent cytoreduction. The severity of leukostasis symptoms – such as respiratory and neurological impairment – decreased significantly following the first leukocytapheresis procedure.

Conclusions. Leukocytapheresis is an effective method of emergency cytoreduction for patients with AML and hyperleukocytosis. It enables a rapid and substantial reduction in leukocyte counts, which is particularly important in the presence of clinical signs of leukostasis and adverse molecular factors such as FLT3-ITD. The procedure can be considered a crucial step in pre-treatment prior to the initiation of specific antileukemic therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hyperleukocytosis, AML, leukocytapheresis.

Лейкоцитаферез при гиперлейкоцитозе у больных острым миелобластным лейкозом

Максим А. Теляшов, Ислам М. Накастоев[1], Вера В. Троицкая[1], Татьяна В. Гапонова[1]

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Теляшов Максим Александрович, ticktacckk@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Гиперлейкоцитоз при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) является жизнеугрожающим состоянием, ассоциированным с высоким риском лейкостаза, дыхательной и неврологической недостаточности, а также ранней летальностm.. Одним из методов быстрой циторедукции является лейкоцитаферез(ЛФ), позволяющий оперативно снизить массу циркулирующих бластных клеток и стабилизировать пациента до начала специфической терапии. Целью работы было оценить эффективность лейкоцитафереза у больных ОМЛ с гиперлейкоцитозом.

Материалы и методы. Проведен анализ 10 пациентов с ОМЛ и гиперлейкоцитозом, которым выполнено 20 процедур лейкоцитафереза. У 3 пациентов выявлена мутация FLT3-ITD. У одного пациента наблюдалась выраженная клиническая картина лейкостаза при остром монобластном лейкозе. Оценивали динамику числа лейкоцитов до и после последовательных процедур лейкоцитафереза.

Результаты. Лейкоцитаферез обеспечивал выраженное и быстрое снижение лейкоцитоза уже после первой процедуры. Среднее уменьшение числа лейкоцитов составило 42,6% после 1-й процедуры, 41,4% после 2-й, 22,3% после 3-й и 25% после 4-й процедуры. Наибольший эффект наблюдался на ранних этапах лечения, что подтверждает высокую эффективность метода как средства срочной циторедукции. Степень выраженности симптомов лейкостаза, такие как дыхательная и неврологическая недостаточности, значительно снижались после первой процедуры ЛФ.

Выводы. Лейкоцитаферез является эффективным методом экстренной циторедукции у больных ОМЛ с гиперлейкоцитозом. Он позволяет быстро и существенно снижать уровень лейкоцитов, что особенно важно при наличии клинических признаков лейкостаза и неблагоприятных молекулярных факторов, таких как FLT3-ITD. Метод может рассматриваться как важный этап предлечения перед началом специфической противолейкемической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гиперлейкоцитоз, лейкоцитаферез, ОМЛ.

J158|

Therapeutic leukapheresis for hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia: clinical analysis of 10 cases

Lev Ya. Piliavin[1], Alexander M. Lavshuk[1], Daria I. Nepomnyashchikh[1], Tatiana S. Kaporskaya[1], Igor A. Karetnikov[2]

[1] Irkutsk Order of the Badge of Honour Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; [2] Irkutsk State Medical University, Irkutsk Order of the Badge of Honour Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Contact: Lev Ya. Piliavin, pilyavin.lev@yandex.ru

INTRODUCTION

Hyperleukocytosis (HL; WBC ≥100×10^9/L) in acute myeloid leukemia (AML) is associated with increased early mortality due to hemorrhage, tumor lysis syndrome (TLS), and infections. The algorithm outlined in the current clinical guidelines for "Acute Myeloid Leukemias (Adults)" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2024) recommends therapeutic leukapheresis (LA) for patients with symptomatic leukostasis and a WBC count between 100 and 150 × 10^9/L, as well as for all patients with a WBC count >150 × 10^9/L. Despite inconclusive evidence on its mortality benefit due to the condition's rarity, LA remains crucial for preventing severe TLS and multi-organ failure.

At our institution, between 2013 and 2025, a total of 63 LA procedures were performed in 40 patients, including 33 sessions in 24 patients with AML. The aim of this study was to present our institutional experience with LA in patients with AML and HL, and to analyze the efficacy and tolerability of the procedure.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 10 AML patients with HL who underwent LA between May 2023 and November 2025. Indications included HL, high tumor burden, leukostasis, and TLS risk. We evaluated pre- and post-procedure WBC counts, volume processed, clinical dynamics, and the time from cytoreduction to induction chemotherapy (CT). Data are presented as medians with interquartile ranges (IQR). The Wilcoxon signed-rank test was used for paired comparisons ($p<0.05$ considered significant). Data collection and statistical analyses were performed using Microsoft Excel.

Results. The study included 10 patients with a median age of 60.0 [IQR 54.25-69.5] years, comprising 8 females and 2 males. The baseline WBC count was 145.35 [124.35-217.39] × 10^9/L. A total of 17 procedures were performed. Five patients underwent one leukapheresis session, three underwent two sessions, and two underwent three sessions. The volume processed ranged from 400 mL to 2000 mL (median 800.0 [800.0-1031.0] mL). The post-leukapheresis WBC count was 63.04 [46.04-78.44] × 10^9/L. The median reduction in WBC count was 57.5% [48.7%-65.5%] from baseline. Analysis using the Wilcoxon signed-rank test revealed a highly significant cytoreductive effect ($W = 0.0$; $p = 0.002$). Assessment of the patients' clinical status following leukapheresis and prior to the initiation of chemotherapy showed that clinical and laboratory improvement was achieved in 8 patients (80%), disease stabilization in 1 patient (10%), and 1 patient died before the start of chemotherapy. Upon completion of the leukapheresis course, induction chemotherapy was initiated immediately; thus, the median time from the first leukapheresis session to the initiation of chemotherapy was 1.0 [0.0-2.0] days.

Conclusions. Therapeutic leukapheresis in patients with AML and hyperleukocytosis enabled a rapid and statistically significant reduction in WBC counts, alleviation of leukostasis symptoms, and timely initiation of induction chemotherapy. Thus, therapeutic leukapheresis is an effective method for urgent cytoreduction and serves as a bridge to induction therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hyperleukocytosis, leukapheresis, AML, cytoreduction.

Лейкоцитаферез при гиперлейкоцитозе у пациентов с острым миелоидным лейкозом: анализ 10 клинических случаев

Лев Я. Пилявин[1], Александр М. Лавшук[1], Дарья И. Непомнящих[1], Татьяна С. Капорская[1], Игорь А. Каретников[2]

[1] ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия; [2] ГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Контактная информация: Пилявин Лев Яковлевич, pilyavin.lev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гиперлейкоцитоз (ГЛ) – состояние, при котором уровень лейкоцитов (WBC) выше либо равен 100×10^9/л. У пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) он сопряжен с более тяжелым течением заболевания, увеличением летальности в индукции из-за геморрагических осложнений, синдрома лизиса опухоли (СЛО) и инфекционных осложнений. Алгоритм, отраженный в актуальных клинических рекомендациях «Острые миелоидные лейкозы (взрослые)» (утверждены МЗ РФ в 2024 г.), предписывает проведение лейкоцитафереза (ЛА) пациентам с синдромом лейкостазов при ГЛ от 100 до 150×10^9/л и всем пациентам с WBC более 150×10^9/л. Доступные литературные данные не позволяют однозначно утверждать о влиянии ЛА на летальность в этой группе, ввиду большого количества факторов, влияющих на исход, редкость состояния, невозможность набора достаточных выборок для статистически однозначных результатов. Однако риск тяжелого СЛО с развитием полиорганной недостаточности стимулирует применять ЛА.

В нашей больнице в период с 2013 по 2025 гг. было выполнено 63 процедуры ЛА 40 пациентам, в том числе 33 афереза 24 пациентам с ОМЛ.

Цель работы – отразить собственный опыт применения ЛА у пациентов с ГЛ при ОМЛ, провести анализ эффективности и переносимости метода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 10 пациентов с диагнозом ОМЛ, осложненным ГЛ, которым выполнен ЛА в период с 05.05.2023 по 14.11.2025 (выборка обусловлена наличием всех данных необходимых для анализа).

При определении показаний учитывались: ГЛ, объем опухолевой массы, наличие лейкостазов, риск спонтанного СЛО и СЛО на фоне планируемого курса химиотерапии (ХТ).

Оценивались: уровень WBC до и после процедуры, объем удаленного материала, динамика состояния пациента, количество дней от начала циторедукции до начала ХТ.

Количественные признаки описывались медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). Для сравнения парных выборок применялся критерий знаковых рангов Вилкоксона. Различия считались статистически

значимыми при p<0,05. Сбор и статистическая обработка данных выполнены с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты. В исследование вошли 10 пациентов в возрасте 60,0 [54,25; 69,5] лет. Из них 8 женщин и 2 мужчин. Исходный уровень WBC составил 145,35 [124,35; 217,39] × 10^9/л. Всего выполнено 17 процедур. Пяти пациентам выполнен 1 сеанс ЛА, трем – 2, двоим – 3. Объем удаленного материала варьировал от 400 мл до 2000 мл (800,0 [800,0; 1031,0] мл). Количество WBC после курса ЛА составило 63,04 [46,04; 78,44] × 10^9/л. Медиана снижения уровня WBC составила 57,5% [48,7%; 65,5%] от исходных значений. Проверка с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона выявила высокозначимый циторедуктивный эффект (W=0,0; p=0,002). Анализ состояния пациентов после ЛА перед началом ХТ показал, что клинико-лабораторное улучшение наступило у 8 пациентов (80%), динамика отсутствовала в 1 случае (10%), 1 пациент умер до начала ХТ. По завершении курса ЛА пациентам незамедлительно начинали ХТ, т.о. от начала ЛА до ХТ прошло в среднем 1,0 [0,0; 2,0] дней.

Выводы. Проведение лейкоцитафереза пациентам с гиперлейкоцитозом при ОМЛ позволило достоверно и быстро снизить уровень WBC, купировать проявления лейкостаза и обеспечить своевременное начало ХТ. Таким образом, лейкоцитаферез является эффективным методом экстренной циторедукции и «мостом» к индукционной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гиперлейкоцитоз, лейкоцитаферез, ОМЛ, циторедукция.

J159|

Experience with Revumenib in the Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia in a Child in the First Year of Life

Yulia G. Fedyukova, Anna K. Gaivoronskaya, Maria V. Balashova, Petr L. Sushchinsky

NN Petrov National Medical Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

Contact: Yulia G. Fedyukova, vig1982@inbox.ru

INTRODUCTION

Refractory acute myeloid leukemia (AML) has an extremely poor prognosis and requires aggressive chemotherapy followed by allogeneic bone marrow transplantation (HSCT). The introduction of new targeted agents into therapeutic regimens can improve treatment outcomes and prognosis.

Objectives: To demonstrate experience with a menin inhibitor (INN: revumenib) in a child with refractory AML.

Materials and methods. This study presents anonymized data from a child with AML refractory to standard polychemotherapy.

Results. Patient M., 11 months old, was diagnosed with AML with initial CNS involvement and multiple extramedullary lesions, with t(10;11) KMT2A::MLLT10 mutation (high-risk group), as based on clinical data, peripheral blood analysis, and morphological, cytochemical, cytogenetic, and immunological studies of bone marrow cells. Patient M. underwent remission induction therapy (ADE) (AML-MRD 2018 protocol). Complete remission was achieved 41 days after starting the therapy, with a minimal residual disease (MRD) rate of 0.18%. However, due to the subsequent development of a catheter-associated bloodstream infection, the next chemotherapy cycle was not started until 14 days later. The child's AML had progressed by the time when chemotherapy has began: WBC counts increased to 36.5×10^9/L with blastic leukocytosis and splenomegaly. Subsequently, chemotherapy was initiated using the HAD regimen combined with gemtuzumab ozogamicin. However, 10 days after the start of polychemotherapy, further progression of AML was noted: according to a myelogram, bone marrow aspirates were hypocellular, completely replaced by anaplastic blast cells. Also, according to computed tomography (CT) data, multiple foci of extramedullary damage were detected, i.e., affecting soft tissues of the head in the right occipital region, right maxillary sinus, with destruction of its walls and spread to the retrobulbar tissue on the right, nasal cavity on the right; extraorgan masses between the left kidney and spleen, in omentum minor along posterior wall of the stomach, left iliac region posterior to the descending colon, lesions of the soft tissues of the abdominal wall on the left. Due to steady AML progression, the therapy was started, as follows: decitabine 20 mg/m^2 × 1 time/s intravenously on days 1-5; venetoclax 360 mg/m^2 × 1 time/s orally on days 1-10; menin inhibitor, revumenib 160 mg/m^2 × 2 times/d orally on days 1-10. The treatment response was registered immediately after completion of chemotherapy: bone marrow aspirates became hypocellular and free of blasts; CT scan revealed a decrease in the size of extramedullary foci. The next stage of treatment included allogeneic bone marrow transplantation (allo-HCT) from a fully compatible sibling. The conditioning regimen included treosulfan 42 g/m^2, fludarabine 150 mg/m^2, and thiotepa 100 mg/m^2. Native peripheral blood stem cells were used as a graft. Cyclophosphamide and tacrolimus were used as prophylaxis against GVHD. Leukopoiesis restoration was achieved [1] on day 22. On day 30 and, subsequently, on day 60, complete remission of AML was confrmed by

clinical and hematological examination, flow cytometry, molecular genetic studies, and complete donor chimerism. A PET-CT scan was also performed on day 60, revealing no metabolically active lesions. Thus, deep remission of the underlying disease was confirmed on day 60. Revumenib therapy was initiated on day 45 to prevent relapse in the post-transplant period, and epigenetic therapy (azacytidine, venetoclax) was administered on day 64. However, an early combined relapse (bone marrow and extramedullary) was diagnosed on day 86. Further anti-relapse therapy was ineffective, and the girl died from AML progression on day 141 of HSCT.

Conclusions. The presented clinical case demonstrates that a delay in diagnosis may lead to the development of severe infectious, inflammatory, and toxic complications, while timely genetic verification allows for the determination of indications for allogeneic HSCT and its implementation at the most favorable time point in the disease.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: refractory acute myeloid leukemia.

Опыт применения ревумениба в терапии рефрактерного острого миелоидного лейкоза у ребенка первого года жизни

Юлия Г. Федюкова, Анна К. Гайворонская, Мария В. Балашова, Петр Л. Сущинский

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Федюкова Юлия Геннадьевна, vig1982@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рефрактерный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) имеет крайне неблагоприятный прогноз и требует проведения агрессивной химиотерапии с последующим выполнением аллогенной трансплантацией костного мозга (ТГСК). Внедрение в схемы терапии новых таргетных препаратов позволяет улучшить результаты лечения и прогноз.

Цели и задачи – продемонстрировать опыт применения ингибитора менина (МНН:ревумениб) у ребенка с рефрактерным течением ОМЛ.

Материалы и методы. В работе представлены деперсонифицированные данные ребенка, страдающего ОМЛ, рефрактерного к лечению стандартной полихимиотерапией.

Результаты. Пациентке М., в возрасте 11 месяцев на основании клинических данных, анализа периферической крови, результатов морфологического, цитохимического, цитогенетического и иммунологического исследований клеток костного мозга установлен диагноз ОМЛ с инициальным вовлечением ЦНС и множественными экстрамедуллярными очагами, с t(10;11) KMT2A::MLLT10, группа высокого риска. Проведена терапия индукция ремиссии ADE (протокол ОМЛ-МРД 2018). Полная ремиссия была достигнута на 41 день от начала терапии с уровнем минимальной остаточной болезни (МОБ) равной 0,18%. Однако, в связи с развитием в дальнейшем катетер – ассоциированной инфекции кровотока, последующий блок химиотерапии был начат только через 14 дней. К моменту старта химиотерапии у ребенка отмечено прогрессирование ОМЛ: прирост лейкоцитов до $36{,}5\times10^9$/л за счет бластного лейкоцитоза, спленомегалия. В дальнейшем была начата химиотерапия по схеме HAD в комбинации с гемтузумаб озогамицином. Однако, через 10 дней от начала полихимиотерапии констатирована дальнейшая прогрессия ОМЛ: по данным миелограммы пунктаты костного мозга были гипоклеточными с тотальным замещением анаплазированными бластными клетками. Также по данным компьютерной томографии (КТ) были выявлены множественные очаги экстрамедуллярного поражения (мягкие ткани головы правой затылочной области, правой верхнечелюстной пазухи, с разрушением ее стенок и распространением в ретробульбарную клетчатку справа, полость носа справа, внеорганные образования между левой почкой и селезенкой, в малом сальнике вдоль задней стенки тела желудка, в левой подвздошной области кзади от нисходящей ободочной кишки, образование в мягких тканях брюшной стенки слева). В связи с неуклонным прогрессированием ОМЛ ребенку была начата терапия: децитабин 20мг/м^2 × 1р/с внутривенно дни 1-5, венетоктакс 360мг/м^2 × 1 р/с внутрь дни 1-10, ингибитор менина, ревумениб 160мг/м^2 × 2 р/д внутрь дни 1-10. Оценка ответа на лечение была проведена сразу по окончании химиотераии: пунктаты костного мозга были гипоклеточными, без бластов, по результатам КТ было выявлено уменьшение размеров экстрамедуллярных очагов. Дальнейший этап лечения включал проведение аллогенной трансплантации костного мозга (ТГСК) от полностью совместимого сиблинга. Режим кондиционирования включал треосульфан 42 гр/м^2, флударабин 150 мг/м^2, тиотепу 100мг/м^2. В качестве трансплантата были использованы нативные стволовые клетки периферической крови. В качестве профилактики терапии РТПХ использовались циклофосфамид и такролимус. Восстановление лейкопоэза было достигнуто на 22 день. На 30 и в последующем на 60 день констатирована полная клинико-гематологическая, цитометрическая и молекулярно-генетическая ремиссия ОМЛ, полный донорский химеризм. Также на 60 день проведена ПЭТ-КТ, по данным которой метаболически активных очагов не определялось. Таким образом, на 60 день подтверждено сохранение глубокой ремиссии основного заболевания. С 45 дня с целью профилактики рецидива в посттрансплантационном периоде инициирована терапия ревуменибом,

с 64 дня проведена эпигенетическая терапия (азацитидин, венетоклакс). Однако на 86 день диагностирован очень ранний комбинированный рецидив (косномозговой, экстрамедуллярный). Дальнейшая противорецидивная терапия не имела эффекта и девочка погибла от прогрессии ОМЛ на 141 день ТГСК.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует возможность интегрирования таргетного препарата ингибитора менина в схемы противоопухолевой химиотерапии и его потенциал при крайне рефрактерном течении ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рефрактерный острый миелоидный лейкоз.

J160|

Immunophenotypic Features of Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP-ALL): A Retrospective Analysis from the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, 2022–2024

Farkhod J. Kholikov, Nazokat Sh. Abdullaeva, Zilola A. Rajabova, Afzal A. Omonov, Mubinabonu B. Mukhtorjonova, Kodirzhon T. Boboev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Farkhod J. Kholikov, farhodspb95@mail.ru

INTRODUCTION

Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) is a distinct and aggressive subtype of T-cell acute lymphoblastic leukemia arising from the earliest thymic precursors that retain the potential for myeloid differentiation. ETP-ALL is characterized by the expression of stem cell and myeloid antigens (CD34, CD117, CD33, CD13, etc.) with absent or weak expression of typical mature T-cell markers (CD5, CD1a, CD8). This subtype accounts for 15-20% of all T-ALL cases and is associated with an unfavorable prognosis, a high rate of primary resistance to standard chemotherapy, and the need for more intensive treatment protocols or targeted therapies. Timely immunophenotypic identification of ETP-ALL is of significant clinical importance for risk stratification and selection of optimal therapeutic strategies.

Materials and methods. The data were analyzed retrospectively based on the database of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan. Cases of T-ALL diagnosed between 2022 and 2024 were reviewed.

The study included predominantly male patients (up to 80%), with a median age of 28 years (range 18-79 years). The diagnosis of ETP-ALL / ETP-like ALL was established according to standard immunophenotypic criteria: presence of T-lymphoid markers (CD7, CD2, cytoplasmic CD3); absence or weak expression (up to 75%) of CD5; absence of CD1a and CD8, nd positive expression of at least one myeloid or stem cell marker.

Immunophenotyping was performed by multicolor flow cytometry on a BD FACSLyric flow cytometer using an 6-color panel of monoclonal antibodies against the following markers: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11b, CD11c, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD64, CD79a, CD117, HLA-DR, TdT, and MPO.

Results. During the study period, 60 cases of T-ALL were registered. Of these, 9-12 patients met the criteria for ETP-ALL / ETP-like ALL, accounting for 15-20% of all T-ALL cases and approximately 3.5-4.5% of the total number of acute lymphoblastic leukemias.

Characteristic Immunophenotype of ETP-ALL:

- CD34 – positive in 100% of cases (high intensity);
- CD7 – positive in 100%;
- cytCD3 – positive in the majority of cases;
- CD117 – positive in 75–80%;

• CD33 – positive in 80-90%;
• CD13 – positive in 60-70%;
• CD5 – negative or weakly positive;
• CD1a – negative;
• CD8 – negative.

Conclusions. ETP-ALL is characterized by a unique immunophenotype combining features of stem cells and myeloid differentiation with preservation of early T-cell markers. The high frequency of CD34, CD117, CD33, and CD13 expression, with absent or weak CD5 expression and the absence of CD8 and CD1a, serves as a reliable criterion for identifying this subtype.

The obtained results demonstrate that ETP-ALL constitutes a significant proportion (15-20%) of T-cell acute lymphoblastic leukemias in the studied population. Timely immunophenotypic diagnosis of ETP-ALL is crucial for accurate risk stratification, selection of intensive therapy, and improvement of patient outcomes. The integrated use of flow cytometry with an extended marker panel enhances diagnostic accuracy and optimizes therapeutic strategies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ETP-ALL, immunophenotyping, diagnostics.

Особенности иммунофенотипа острого лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников (ETP-ALL): ретроспективный анализ РСНПМЦГ Республики Узбекистан 2022–2024 гг.

Фарход Ж. Холиков, Назокат Ш. Абдуллаева, Зилола А. Ражабова, Афзал А. Омонов, Мубинабону Б. Мухторжонова, Кодиржон Т. Бобоев

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

Контактная информация: Фарход Ж. Холиков, farhodspb95@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз из ранних Т-клеточных предшественнических (ETP-ALL) представляет собой особый, агрессивный подвариант Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, происходящий из самых ранних тимоцитов, сохранивших потенциал дифференцировки в миелоидном направлении. Для ETP-ALL характерна экспрессия стволовых и миелоидных антигенов (CD34, CD117, CD33, CD13, и т.д) при отсутствии или слабой экспрессии типичных Т-клеточных маркёров зрелости (CD5, CD1a, CD8). Данный подтип составляет 15-20% всех Т-ОЛЛ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, высокой частотой первичной резистентности к стандартной химиотерапии и необходимостью применения более интенсивных протоколов лечения или таргетных препаратов. Своевременная иммунофенотипическая идентификация ETP-ALL имеет важное клиническое значение для стратификации риска и выбора оптимальной терапевтической тактики.

Материалы и методы. Данные были изучены ретроспективно на основе базы данных Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Республики Узбекистан. Проанализированы случаи Т-ОЛЛ, диагностированные в 2022-2024 годах. В исследование включены пациенты преимущественно мужского пола (до 80%), медиана возраста составила 28 лет (диапазон 18-79 лет). Диагноз ETP-ALL / ETP-like ALL устанавливался на основании общепринятых иммунофенотипических критериев: наличие Т-лимфоидных маркеров CD7, CD2, CD3 (внутрицитоплазматический); отсутствие CD1a, CD8, негативный/позитивный (до 75%) CD5, в сочетании с экспрессией, как минимум, одного миелоидного маркера или маркера стволовых клеток.

Иммунофенотипирование выполнялось методом многоцветной проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре BD FACSLyric с использованием 6-цветной панели моноклональных антител, включающих следующие CD-маркеры: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11b, CD11c, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD64, CD79a, CD117, HLA-DR, TdT, MPO.

Результаты. За анализируемый период зарегистрировано 60 случаев Т-ОЛЛ. Из них 9-12 пациентов соответствовали критериям ETP-ALL / ETP-like ALL, что составило 15-20% от всех Т-ОЛЛ и примерно 3,5-4,5% от общего числа острых лимфобластных лейкозов.

Характерный иммунофенотип ETP-ALL:

- CD34 – позитивен в 100% случаев (высокая интенсивность);
- CD7 – позитивен в 100%;
- cytCD3 – позитивен в большинстве случаев;
- CD117 – позитивен в 75–80%;
- CD33 – позитивен в 80–90%;
- CD13 – позитивен в 60–70%;
- CD5 – негативен или слабопозитивен;
- CD1a – негативен;
- CD8 – негативен.

Выводы. ETP-ALL характеризуется уникальным иммунофенотипом, сочетающим признаки стволовых клеток и миелоидной дифференцировки при сохранении ранних Т-клеточных маркёров. Высокая частота экспрессии CD34, CD117, CD33 и CD13 в сочетании с отсутствием или слабой экспрессией CD5, и отсутствием CD8 и CD1a является надёжным критерием для идентификации данного подтипа.

Полученные результаты показывают, что ETP-ALL составляет значительную долю (15-20%) среди Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов в наблюдаемой популяции. Своевременная иммунофенотипическая диагностика ETP-ALL крайне важна для правильной стратификации риска, выбора интенсивной терапии и улучшения прогноза пациентов. Комплексное применение проточной цитометрии с расширенной панелью маркёров позволяет повысить точность диагностики и оптимизировать лечебную тактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкоз из ранних Т-предшественников.

J161|

Osteodestructive syndrome as the first manifestation of BCR::ABL1-positive acute B-lymphoblastic leukemia: diagnostic pitfalls and outcomes of allo-HSCT

Angelina O. Lyssenko, Maxim I. Selivanov, Aidos S. Akhmetali, Azaliya E. Turgunova, Svetlana F. Vetrova, Gulmira A. Alina

"Hematology Center" LLP, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Contact: Angelina O. Lyssenko, angelinalyssenko@gmail.com

INTRODUCTION

Osteodestructive syndrome as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an extremely rare phenomenon that mimics multiple myeloma or metastatic bone disease. Only isolated observations of such cases have been reported in the literature, predominantly in children and adolescents. Single cases combining total osteodestruction with a BCR::ABL1-positive variant of ALL in an adult patient have been described, which determines the scientific and clinical significance of the present observation.

Materials and methods. A 37-year-old man presented at disease onset with increasing pain in the bones, profuse sweating, weakness, and evening fever. On examination: ECOG performance status 3, tenderness of all bones, hepatosplenomegaly. Work-up revealed total osteodestructive syndrome: multiple lytic lesions up to 3 cm in diameter in the vertebrae, ribs, and pelvic bones with pathological fractures. Calcium levels remained normal, which created an additional diagnostic pitfall. The diagnosis was verified by biopsy of a soft-tissue mass obtained during Th12 vertebroplasty: acute B-lymphoblastic leukemia, extent of involvement 100%. Further work-up confirmed a B-II ALL immunophenotype (EGIL) with CD33 co-expression; BCR::ABL1 p190 transcript, bone marrow fibrosis MF-2-3. Final diagnosis: Ph+ ALL, high-risk group. Therapy: induction with ponatinib plus dexamethasone – remission; 2 consolidation courses of blinatumomab plus ponatinib – cytokine release syndrome grade 1; the third course was interrupted due to cardiotoxicity – switch to dasatinib; 2 courses of D-ALBA with dasatinib, during which MRD positivity persisted. Allo-HSCT was performed from an HLA-identical sibling. The early post-transplant period was complicated by fungal pneumonia and CMV and EBV reactivations with bone marrow involvement (rituximab ×4 with effect). Chronic GVHD: skin involvement, score 1, resolved completely on topical therapy.

Results. Full donor chimerism of 100% was achieved from D+31 and was maintained at all control time points up to D+365. MRD negativity was achieved from D+130, confirmed in a series of assays and persisting to date. Follow-up CT demonstrated complete regression of the osteodestructive lesions without the use of bisphosphonates. At present, at D+400, remission is maintained, the patient is active, hematologic parameters are stable, and no manifestations of GVHD are observed.

Conclusions. Osteodestructive syndrome in ALL is extremely rare. Only isolated observations have been reported in the literature. In our observation, the unique feature is the combination of a BCR::ABL1-positive variant of ALL with multiple lytic lesions of the spine and pelvis mimicking multiple myeloma or a metastatic process, with concurrent preservation of normocalcemia. It is presumed that the pathogenesis of the bone changes may be related both to local infiltration by leukemic cells and to osteoclast activation via cytokine imbalance (IL-6, TNF-α), analogous to the processes seen in myeloma; at the same time, in this case the complete regression of the bone lesions without bisphosphonates confirms the leading role of leukemic infiltration in the pathogenesis of osteodestruction. This case demonstrates the need to include ALL in the differential diagnosis of total osteodestructive syndrome, and also underscores the importance of morphological and molecular verification of the diagnosis in an atypical clinical presentation. Allo-HSCT remains the standard of care for high-risk Ph+ ALL.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: osteodestructive syndrome, ALL, HSCT.

Остеодеструктивный синдром как первая манифестация BCR::ABL1-положительного острого В-лимфобластного лейкоза: диагностические ловушки и исходы алло-ТГСК

Ангелина О. Лысенко, Максим И. Селиванов, Айдос С. Ахметали, Азалия Е. Тургунова, Светлана Ф. Ветрова, Гульмира А. Алина

ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Республика Казахстан

Контактная информация: Лысенко Ангелина Олеговна, angelinalyssenko@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Остеодеструктивный синдром как дебют острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является крайне редким явлением, имитирующим множественную миелому или метастатическое поражение костей. В литературе описаны лишь единичные наблюдения подобных случаев, преимущественно у детей и подростков. Описаны единичные случаи, сочетания тотальной остеодеструкции с BCR::ABL1-позитивным вариантом ОЛЛ у взрослого пациента, что определяет научную и клиническую значимость данного наблюдения.

Материалы и методы. Пациент 37 лет, в дебюте заболевания нарастающий болевой синдром в грудопоясничном отделе позвоночника и костях таза, профузная потливость, слабость и лихорадка в вечернее время. Объективно ECOG 3 балла, болезненность всех костей, гепатоспленомегалия. При обследовании выявлен тотальный остеодеструктивный синдром: множественные литические очаги в позвонках, ребрах, костях таза до 3 см в диаметре с патологическими переломами. Уровень кальция оставался в норме, что создавало дополнительную диагностическую ловушку. Диагноз верифицирован при биопсии мягкотканного образования в ходе вертебропластики Th12: острый В-лимфобластный лейкоз, объем поражения 100%. При дообследовании подтвержден иммунофенотип B-II ОЛЛ (EGIL) с коэкспрессией CD33; транскрипт BCR::ABL1 p190, t(9;22)(q34;q11); в костном мозге фиброз MF-2-3. Выставлен диагноз: Ph+ ОЛЛ, группа высокого риска (NCCN 2022). Терапия: индукция «Понатиниб + Дексаметазон» – костномозговая ремиссия; 2 курса консолидации «Блинатумомаб + Понатиниб» – синдром выброса цитокинов grade 1; 3-й курс прерван в связи с вазоспастической стенокардией (кардиотоксичность) – переход на дазатиниб; 2 курса D-ALBA с дазатинибом на фоне чего сохранялась MRD-позитивность (BCR::ABL 1,889%). Выполнена алло-ТГСК от HLA-идентичного сиблинга (10/10), режим кондиционирования FluMel, источник – периферическая кровь, CD34 10,1 млн/кг. Нейтрофильное приживление на +16Д. Ранний посттрансплантационный период осложнился грибковой пневмонией, реактивациями ЦМВ и ЭБВ с поражением костного мозга (ритуксимаб №4 с эффектом). Хроническая РТПХ: поражение кожи, 1 балл, легкая степень (NIH 2014), на местной терапии с полным разрешением.

Результаты. Полный донорский химеризм 100% достигнут с +31Д, сохранялся на всех контрольных точках до +365Д. МОБ-негативность достигнута с +130Д (BCR::ABL 0,000%), подтверждена в серии исследований, сохраняется по настоящее время. По данным контрольных КТ отмечен полный регресс остеодеструктивных очагов без применения бисфосфонатов. На сегодняшний день на сроке +400 дней ремиссия сохраняется, пациент активен, гематологические показатели стабильны, проявлений РТПХ не отмечено.

Выводы. Остеодеструктивный синдром при ОЛЛ встречается крайне редко. В литературе описаны единичные наблюдения подобных случаев. Так, Soni et al. (2019) сообщили о пациенте с Т-ОЛЛ, дебютировавшем с множественных костных деструкций, имитировавших миелому. Mohanpuria et al. (2020) описали случай В-ОЛЛ у подростка, у которого остеолитические очаги стали первым проявлением заболевания. В нашем наблюдении уникальным является сочетание BCR::ABL1-положительного варианта ОЛЛ с множественными литическими поражениями костей позвоночника и таза, имитирующие множественную миелому или метастатический процесс, с одновременным сохранением нормокальциемии. Предполагается, что патогенез костных изменений может быть связан как с локальной инфильтрацией лейкемических клеток, так и с активацией остеокластов посредством цитокинового дисбаланса (IL-6, TNF-α), аналогично процессам при миеломе, при этом в данном случае полная регрессия костных очагов без бисфосфонатов подтверждает ведущую роль лейкемической инфильтрации в патогенезе остеодеструкции. Данный случай демонстрирует необходимость включения ОЛЛ в дифференциальный ряд при тотальном остеодеструктивном синдроме даже при нормокальциемии и отсутствии бластоза в периферической крови, а также подчёркивает важность морфологической и молекулярной верификации диагноза при атипичной клинической картине. АллоТГСК остаётся стандартом лечения Ph+ ОЛЛ высокого риска, обеспечивая достижение устойчивой МОБ-негативной ремиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: остеодеструктивный синдром, ОЛЛ, ТГСК.

J162|

Posttransplantation gilteritinib maintenance for patients with FLT3-ITD-mutated AML

Anna G. Smirnova, Sergey N. Bondarenko, Nikita K. Pastukhov, Elena V. Babenko, Ildar M. Barkhatov, Tatiana L. Gindina, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna G. Smirnova, dr.annasmirnova@gmail.com

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) with the *FLT3-ITD* mutation is characterized by a high risk of disease relapse. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a key treatment option; however, the significant relapse rate necessitates the search for effective maintenance therapy methods. Aim of the study was to evaluate the clinical efficacy and safety of the FLT3 inhibitor gilteritinib as maintenance therapy after allo-HSCT in patients with *FLT3-ITD*+ AML compared to the control group.

Materials and methods. The study included 70 patients with FLT3-ITD+ AML. The study group consisted of 44 patients (median age 42 years) receiving maintenance therapy with gilteritinib (median onset: in remission – D+62, out of remission – D+47). The historical control group consisted of 26 patients (median age 36.2 years) who did not receive TKI maintenance. The groups were comparable by gender, karyotype, presence of the concomitant *NPM1mut* mutation, donor type, conditioning regimens, and status at the time of allo-HSCT (p>0.05). The median follow-up was 20 months.

Results. Maintenance therapy with gilteritinib resulted in a statistically significant increase in 3-year overall survival (OS) to 67% (95% CI: 48-81%) *versus* 34% (95% CI: 15-54%) in the control group (p<0.001). 3-year relapse-free survival (RFS) was also significantly higher in the gilteritinib group – 51% (95% CI: 33-66%) *versus* 33% (95% CI: 15-52%) in the control group (p=0.019). The cumulative probability of relapse was 45%, and transplant-specific mortality (NRM) was 5%. The greatest benefit in RFS with gilteritinib was achieved in patients with concomitant *NPM1mut* mutation: 54% versus 14% in the control group (p=0.029). Multivariate analysis showed that gilteritinib efficacy was independent of unfavorable karyotype, MRD status, donor choice, or conditioning regimen (p>0.05). Treatment discontinuation or interruption due to toxicity (infections, hematologic toxicity, GVHD) was required in 20% of patients (median 5 months).

Conclusions.

1. The FLT3 inhibitor gilteritinib significantly reduces relapse rates and doubles 3-year overall survival in high-risk patients with *FLT3-ITD* AML after allo-HSCT.

2. The efficacy of gilteritinib maintenance therapy is higher in patients with a combination of *FLT3-ITD* and *NPM1mut* mutations, demonstrating a significant clinical benefit and making this approach a priority for this patient cohort with a manageable toxicity profile.

Conflicts of interest. AGS, SNB has received honoraria from Astellas Pharma.

Keywords: AML, *FLT3-ITD*, allo-HSCT.

Поддерживающая терапия гилтеритинибом после алло-ТГСК при FLT3-ITD-позитивном остром миелоидном лейкозе

Анна Г. Смирнова, Сергей Н. Бондаренко, Никита К. Пастухов, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Л. Гиндина, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Смирнова Анна Геннадьевна, dr.annasmirnova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с мутацией *FLT3-ITD* характеризуется агрессивным течением и высоким риском возврата болезни. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является ключевым этапом лечения, однако значимая частота рецидивов требует поиска эффективных методов поддерживающей терапии. Целью исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность применения ингибитора FLT3 гилтеритиниба в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК у пациентов с *FLT3-ITD*+ ОМЛ в сравнении с группой контроля.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с *FLT3-ITD*+ ОМЛ. Основную группу составили 44 пациента (медиана возраста 42 года), получавших поддерживающую терапию гилтеритинибом (медиана времени начала: в ремиссии – Д+62, вне ремиссии – Д+47). Группу исторического контроля составили 26 больных (медиана возраста 36.2 года) без ИТК-поддержки. Группы были сопоставимы по полу, кариотипу, наличию сопутствующей мутации *NPM1mut*, типу донора, режимам кондиционирования и статусу на момент ТКМ ($p>0.05$). Медиана наблюдения составила 20 месяцев.

Результаты. Поддерживающая терапия гилтеритинибом привела к статистически значимому увеличению 3-летней общей выживаемости (ОВ) до 67% (95% ДИ: 48-81%) против 34% (95% ДИ: 15-54%) в группе контроля (($p<0.001$)). 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) также была достоверно выше в группе гилтеритиниба – 51% (95% ДИ: 33-66%) против 33% (95% ДИ: 15-52%) в контроле ($p=0.019$). Кумулятивная вероятность рецидива составила 45%, трансплантационная летальность (NRM) – 5%. Наибольшее преимущество по БРВ на фоне приема гилтеритиниба достигнуто у пациентов с сопутствующей мутацией *NPM1mut*: 54% против 14% в группе контроля ($p=0.029$). Многофакторный анализ показал, что эффективность гилтеритиниба не зависит от неблагоприятного кариотипа, статуса МОБ, выбора донора или режима кондиционирования ($p>0.05$). Отмена или перерыв в терапии из-за токсичности (инфекции, гематологическая токсичность, РТПХ) потребовались у 20% больных (медиана – 5 месяцев).

Выводы.

1. Ингибитор FLT3 гилтеритиниб позволяет достоверно снизить частоту рецидивов и удвоить показатели 3-летней общей выживаемости в группе пациентов высокого риска ОМЛ *FLT3-ITD* после выполнения алло-ТГСК.

2. Эффективность поддерживающей терапии гилтеритинибом выше при сочетании мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1mut*, что демонстрирует выраженное клиническое преимущество и делает данный подход приоритетным для этой когорты больных при контролируемом профиле токсичности.

Конфликт интересов. САГ, СНБ – вознаграждение за подготовку докладов и чтение лекций.

Ключевые слова: ОМЛ, *FLT3-ITD*, алло-ТГСК.

J163|

Acquisition of Differentiation Capacity by a Tumor Clone with MLL Rearrangement during Treatment

Aleksey E. Zubarev, Irina A. Lukyanova, Anton V. Luchkin, Zalina T. Fidarova, Mikhail Yu. Drokov, Tatyana A. Nenasheva, Elena B. Rybkina, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

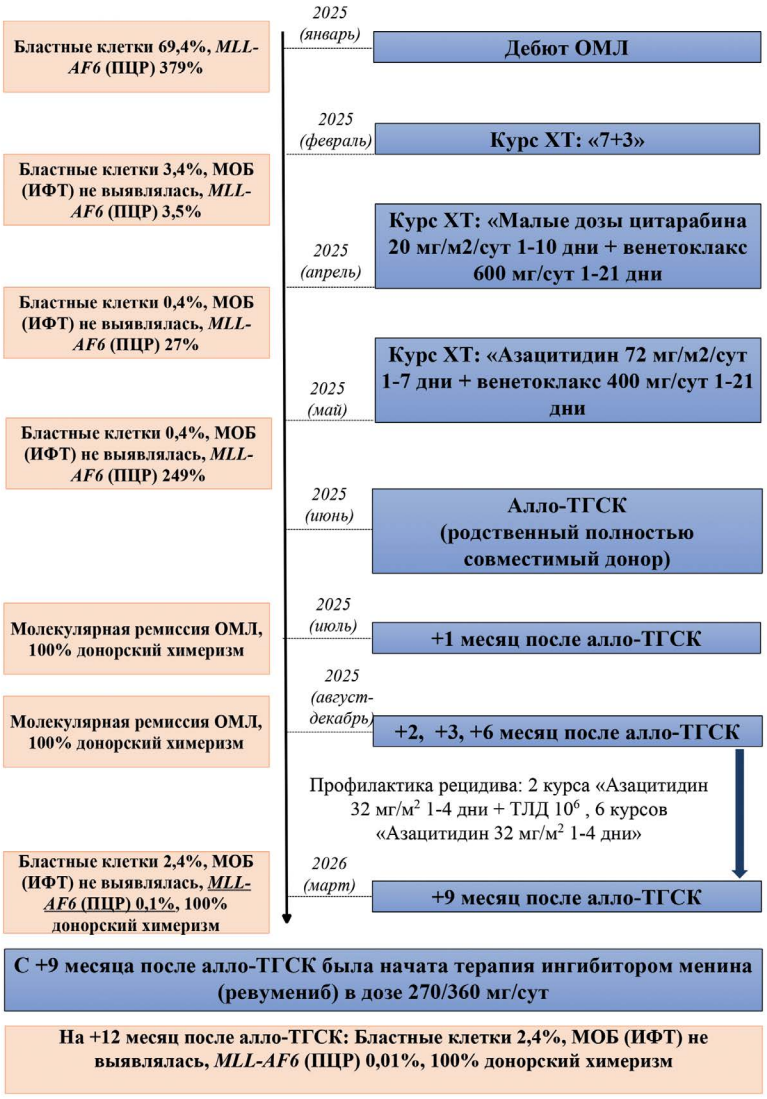
National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Aleksey E. Zubarev, azubarev1365@mail.ru

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) with *KMT2A* rearrangement is characterized by an extremely unfavorable prognosis and a high risk of relapse even after achieving molecular remission and undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Rearrangement of the *KMT2A* gene, previously known as *MLL*, generates a chimeric protein that constitutively activates transcription of *HOX* and *MEIS1* genes, leading to blockade of the differentiation potential of normal bone marrow (BM) cells and to the development of acute leukemia (AL). However, it has been suggested that *KMT2A* rearrangement alone is insufficient and that additional genetic lesions are required for the development of overt AL [M. Takeuchi et al., Leukemia. 2008].

Table 1: Schematic representation of changes in cytological, immunophenotypic, and molecular genetic parameters of bone marrow cells during therapy in a patient with AML



Abbreviations: AML – acute myeloid leukemia; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MRD – minimal residual disease; CT – chemotherapy; IPT – immunophenotyping; PCR – polymerase chain reaction; DLI – donor lymphocyte infusion.

Materials and methods. A 28-year-old male patient (K.) was diagnosed with AML carrying t(6;11)(q27;q23.3). Remission induction chemotherapy was administered according to the "7+3" regimen: cytarabine 200 mg/m²/day on days 1-7 and daunorubicin 60 mg/m²/day on days 1-3. Given the achievement of MRD-negative remission by immunophenotyping (IPT) with persistent *MLL-AF6* transcript (3.5%, vs. 379% at diagnosis) and severe neurological deficit, low-intensity protocols were subsequently given: "low-dose cytarabine 20 mg/m²/day on days 1-10 + venetoclax 600 mg/day on days 1-21" (cycle 1) and "azacitidine 75 mg/m²/day on days 1-7 + venetoclax 400 mg/day on days 1-21" (cycle 1). The patient maintained morphological and IPT remission; however, a progressive increase in the *MLL-AF6* chimeric transcript level (from 3.5% to 249%) was noted over time (Table 1). No evidence of lineage switching of the tumor clone was obtained by IPT of BM cells using an extended lymphoid panel of monoclonal antibodies. To determine the cellular origin of the persisting clone expressing the *MLL-AF6* transcript, BM cell sorting was performed.

Results. Flow cytometry sorted three BM cell populations: blasts, promonocytes ($CD45^+$ $CD64^+$ $CD14^-$ $CD15^+$ HLA-DR^-) – 8.3%, and monocytes ($CD45^+$ $CD64^+$ $CD14^+$ $CD15^+$ HLA-DR^+) – 19.6%. These sorted populations were analyzed by FISH using a probe for t(6;11)(q27;q23.3) and by quantitative PCR for the MLL-AF6 transcript (Table 2). Only the most mature cells, i.e., monocytes, were found to be clonal. Subsequently, the patient underwent allo-HSCT from a fully matched related donor. Despite achieving molecular remission and receiving post-transplant relapse prophylaxis with "azacitidine 32 mg/m²/day on days 1-4 + donor lymphocyte infusion 10^6" (cycle 2) and "azacitidine 32 mg/m²/day on days 1-4" (cycle 6), at month +9 a resurgence of *MLL-AF6* transcript persistence (0.1%) was observed, with no detectable tumor population in the BM and complete donor chimerism.

Conclusions. Detection of the *MLL-AF6* transcript exclusively in mature cells, in the absence of morphological or IPT evidence of a tumor substrate, demonstrates that a "surviving" subclone of the primary tumor can undergo differentiation after specific therapy. Only isolated cases of similar phenomena have been reported [S. Kobayashi et al., Int J Hematol. 2009], which complicates interpretation of these findings. The absence of a differentiation block despite the presence of leukemia-associated chromosomal rearrangements challenges the diagnosis of AL but does not rule it out. This underscores that leukemogenesis is a highly complex and heterogeneous process warranting further investigation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: *KMT2A*, AML, sorting.

Приобретение способности опухолевого клона с мутацией MLL к дифференцировке в процессе лечения

Алексей Е. Зубарев, Ирина А. Лукьянова, Антон В. Лучкин, Залина Т. Фидарова, Михаил Ю. Дроков, Татьяна А. Ненашева, Елена Б. Рыбкина, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Зубарев Алексей Евгеньевич. E-mail: azubarev1365@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с реаранжировкой Ш отличается крайне неблагоприятным прогнозом с высоким риском рецидива даже после достижения молекулярной ремиссии и выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При перестройке гена *KMT2A*, ранее известного как *MLL*, образуется химерный белок, который неконтролируемо активирует транскрипцию генов *HOX* и *MEIS1*, что, в свою очередь, приводит к блоку дифференцировочного потенциала нормальных клеток костного мозга (КМ) и к развитию острого лейкоза (ОЛ). Однако в литературе существует предположение, что перестройки гена *KMT2A* недостаточно и требуются дополнительные поломки для развития манифестного ОЛ [M. Takeuchi et al., Leukemia. 2008].

Материалы и методы. Больной К., 28 лет, был установлен диагноз ОМЛ с t(6;11)(q27;q23.3). С целью индукции ремиссии был проведен курс химиотерапии (ХТ) по протоколу 7+3 «Цитарабин 200 мг/м²/сут 1-7 дни + даунорубицин 60 мг/м²/сут 1-3 дни». Учитывая достижение МОБ-негативной ремиссии по данным иммунофенотипирования (ИФТ) с персистенцией транскрипта *MLL-AF6* (3,5%, в дебюте 379%) и тяжелый неврологический дефицит, далее проводились низкоинтенсивные протоколы терапии («Малые дозы цитарабина 20 мг/м²/сут 1-10 день + венетоклакс 600 мг/сут 1-21 дни» №1, «Азацитидин 75 мг/м²/сут 1-7 дни + венетоклакс 400 мг 1–21 дни» №1). В результате у больной сохранялась ремиссия ОМЛ по данным морфологического и ИФТ-исследования, однако в динамике обращало на себя внимание нарастание уровня химерного транскрипта *MLL-AF6* (с 3,5% до 249%) (Табл. 1). Данных за смену линейной принадлежности опухолевого клона, по данным ИФТ клеток КМ с расширенной лимфоидной панелью моноклональных антител, получено не было. С целью уточнения клеточного происхождения персистирующего клона, экспрессирующего химерный транскрипт *MLL-AF6*, была проведена сортировка клеток КМ.

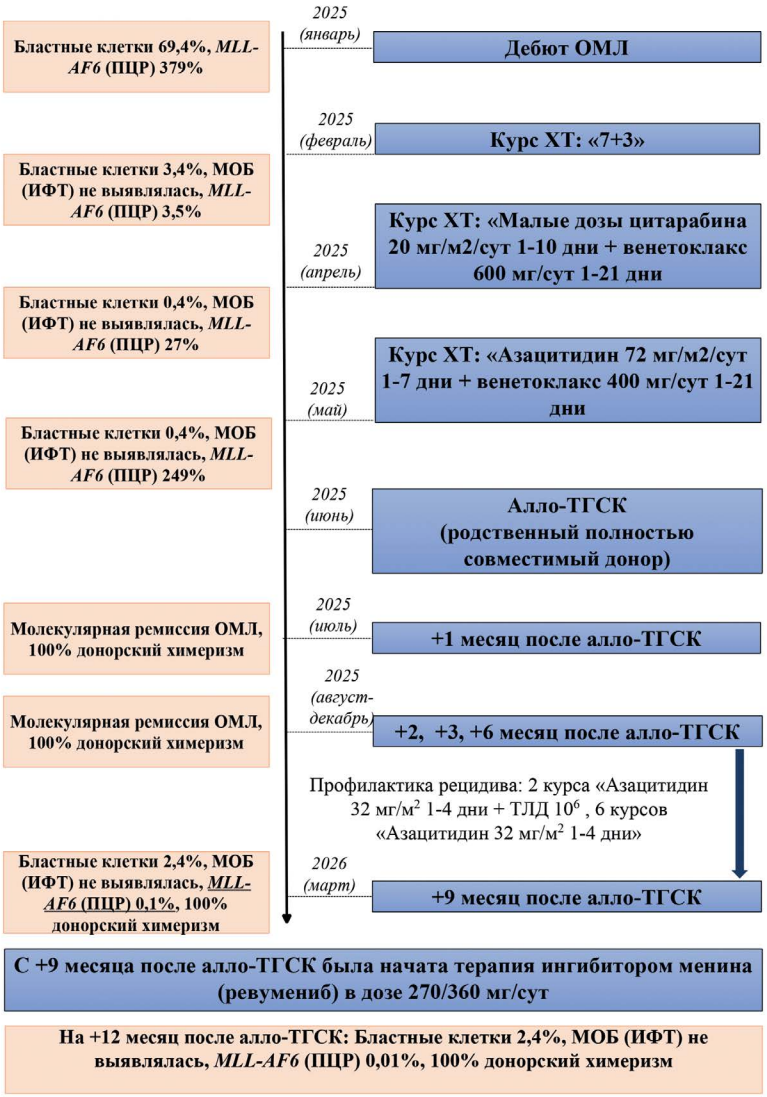
Результаты. Методом проточной цитометрии было отсортировано 3 популяции клеток КМ: бластные клетки, промоноциты ($CD45^+$ $CD64^+$ $CD14^-$ $CD15^+$ $HLA\text{-}DR^-$) – 8,3% и моноциты ($CD45^+$ $CD64^+$ $CD14^+$ $CD15^+$ $HLA\text{-}DR^+$) – 19,6%. На данных клеточных популяциях было выполнено FISH-исследование с зондом на t(6;11)(q27;q23.3) и количественная ПЦР для детекции транскрипта *MLL-AF6*. В результате клональными оказались только наиболее зрелые клетки – моноциты. Далее больной была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Однако, несмотря на достижение молекулярной ремиссии и проведение профилактики рецидива после алло-ТГСК: «Азацитидин 32 мг/м^2/сут 1-4 дни + трансфузия лимфоцитов донора 10^6» №2, «Азацитидин 32 мг/м^2/сут 1-4 дни» №6, на +9 месяц наблюдался возврат персистенции транскрипта *MLL-AF6* (0,1%) на фоне отсутствия опухолевой популяции в КМ и полного донорского химеризма. Была инициирована терапия ингибитором менина – ревуменибом, которая продолжается уже в течение 3 месяцев, при этом транскрипт *MLL-AF6* в динамике снизился на 1 log (0,01%).

Выводы. Выявление транскрипта *MLL-AF6* только в зрелых клетках при отсутствии морфологических и ИФТ-признаков опухолевого субстрата доказывает возможность дифференцировки «выжившего» субклона первичной опухоли после проведения специфической терапии. В литературе описаны лишь единичные случаи похожей ситуации [S. Kobayashi et al., Int J Hematol. 2009], что затрудняет интерпретацию данных изменений. Отсутствие блока дифференцировки при наличии лейкоз-ассоциированных хромосомных перестроек ставит под сомнение диагноз ОЛ, но и не исключает его. Это говорит о том, что лейкемогенез является крайне сложным и гетерогенным процессом, который нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, *KMT2A*, сортинг.

Таблица 1: Схематичное изображение изменений цитологических, ИФТ и молекулярно-генетических показателей клеток костного мозга в процессе терапии у больной с ОМЛ



Примечание: ОМЛ – острый миелобластный лейкоз, алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, МОБ – минимальная остаточная болезнь, ХТ – химиотерапия, ИФТ – иммунофенотипирование, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ТЛД – трансфузия лимфоцитов донора.

J164|

The Role of Flow Cytometry in the Differential Diagnosis of Hypergranular Acute Promyelocytic Leukemia: Morphological Mimicry and Immunophenotypic Profile

Farkhod J. Kholikov, Zilola A. Rajabova, Nazokat Sh. Abdullayeva, MuhammadAli Sh. Kuziev, Mubinabonu B. Mukhtorjonova, Makhmudkhuja M. Akhmadkhujaev, Kodirzhon T. Boboev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Farkhod J. Kholikov, farhodspb95@mail.ru

INTRODUCTION

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a unique subtype of acute myeloid leukemia characterized by the presence of the t(15;17) translocation and the formation of the PML-RARα fusion gene. Due to this genetic abnormality, the disease is highly sensitive to targeted therapy – a combination of all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide, which allows achieving long-term remission in more than 90% of patients when treatment is started promptly. However, the hypergranular variant of APL presents significant diagnostic challenges. In flow cytometry, these cells often fall into the granulocytic region based on light scatter parameters (FSC/SSC), which complicates the identification of the blast population and may delay the initiation of specific therapy. Timely differential diagnosis of APL from other subtypes of acute myeloid leukemia is critically important for prescribing targeted treatment and preventing life-threatening complications.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on data from 42 patients with a confirmed diagnosis of hypergranular APL examined between 2022 and 2026. The cohort included 26 females (61.9%) and 16 males (38.1%), with a median age of 36 years (range 22-71 years).

The diagnosis was confirmed in all cases by a combination of bone marrow morphological examination, cytogenetic analysis (FISH for t(15;17)), and molecular genetic testing (PCR for PML-RARα). Immunophenotyping was carried out by multicolor flow cytometry (MFC) on a BD FACSLyric flow cytometer, evaluating the expression of CD34, CD117, HLA-DR, CD64, CD33, CD13, CD15, CD16, CD11b, CD11c, and other myeloid markers.

Results. Morphologically, patients showed a predominance of heavily granulated promyelocytes with Auer rods. In flow cytometry, these cells frequently fell into the granulocytic gate based on light scatter parameters. Marker expression levels were assessed as follows: <20% – negative, 20-35% – weak expression, >35% – positive.

Immunophenotypic profile:

- HLA-DR – negative in 39 (92.86%) patients; weak expression (20%) in 3 (7.14%) patients;
- CD34 – negative in 19 patients (45.2%), weak expression in 6 patients (14.3%), positive in 17 patients (40.5%);
- CD117 – positive in the majority of cases (>85%);
- CD64 – positive in 88% of cases;
- CD33 – positive in >95% of cases;
- CD13 – positive in 90% of cases.

Absence of expression of granulocytic maturation markers (CD15, CD16, CD11b, CD11c) was observed in the vast majority of cases.

Conclusions. The hypergranular variant of APL demonstrates marked morphological mimicry of mature granulocytes, which can lead to diagnostic errors when relying solely on morphological assessment or standard gating strategies in flow cytometry. However, the characteristic immunophenotype – the absence of late granulocytic differentiation markers (CD15, CD16, CD11b, CD11c) combined with preserved expression of CD33, CD64, and CD117, along with predominantly negative HLA-DR – allows reliable identification of the blast population and differentiation of the promyelocytic variant of acute myeloid leukemia.

The obtained results confirm the high diagnostic value of MFC in the diagnostic algorithms for APL. The integrated use of morphology, flow cytometry, and molecular genetic methods ensures timely and accurate verification of the diagnosis, which directly influences the early initiation of therapy, including targeted treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: promyelocytic leukaemi, immunophenotyping, diagnostics.

Роль проточной цитометрии в дифференциальной диагностике гипергранулярного ОПЛ: морфологическая мимикрия и иммунофенотипический профиль

Фарход Ж. Холиков, Зилола А. Ражабова, Назокат Ш. Абдуллаева, МухаммадАли Ш. Кузиев, Мубинабону Б. Мухторжонова, Махмудхужа М. Ахмадхужаев, Кодиржон Т. Бобоев

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

Контактная информация: Фарход Ж. Холиков, farhodspb95@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является уникальной формой острого миелоидного лейкоза, характеризующейся наличием транслокации t(15;17) и формированием химерного гена PML-RARα, благодаря чему заболевание высоко чувствительно к таргетной терапии – комбинации ретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка, которая позволяет достигать длительной ремиссии более чем у 90% пациентов при своевременном начале лечения. Однако гипергранулярный вариант ОПЛ представляет особые диагностические трудности, поскольку при проточной цитометрии такие клетки по параметрам светорассеивания (FSC/SSC) могут попадать в гранулоцитарную область, что усложняет выделение бластной популяции. Своевременная дифференциальная диагностика ОПЛ с другими вариантами острого миелоидного лейкоза критически важна для назначения специфической терапии и профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 42 пациентов с верифицированным диагнозом гипергранулярного варианта ОПЛ, обследованных в период 2022-2026 годов. Среди пациентов было 26 женщин (61,9%) и 16 мужчин (38,1%), медиана возраста составила 36 лет (диапазон 22-71 год).

Диагноз во всех случаях подтверждён комбинацией морфологического исследования костного мозга, цитогенетического анализа (FISH t(15;17)) и молекулярно-генетического исследования (ПЦР на наличие PML-RARα). Иммунофенотипирование выполнялось методом многоцветной проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре BD FACSLyric с оценкой экспрессии CD34, CD117, HLA-DR, CD64, CD33, CD13, CD15, CD16, CD11b, CD11c и других миелоидных маркёров.

Результаты. Морфологически у большинства пациентов преобладали обильно гранулированные промиелоциты с наличием палочек Ауэра. При проточной цитометрии эти клетки часто располагались в гранулоцитарной области по параметрам светорассеивания. Уровень экспрессии CD-маркеров определялся по следующему принципу: <20% – негативный, 20-35% – слабая экспрессия, >35% – позитивный.

Иммунофенотипический профиль:

- HLA-DR – негативный у 39 (92,86%) пациентов, у 3х (7,14%) паицентов экспрессия составляла 20%;
- CD34 – негативный у 19 пациентов (45,2%), слабая экспрессия у 6 пациентов (14,3%), позитивный у 17 пациентов (40,5%);
- CD117 – позитивный в большинстве случаев (>85%);
- CD64 – позитивный в 88% случаев;
- CD33 – позитивный в >95% случаев;
- CD13 – позитивный в 90% случаев.

Отсутствие экспрессии маркёров зрелости гранулоцитов (CD15, CD16, CD11b, CD11c) наблюдалось в подавляющем большинстве наблюдений.

Выводы. Гипергранулярный вариант ОПЛ демонстрирует яркую морфологическую мимикрию зрелых гранулоцитов, что может приводить к диагностическим ошибкам при использовании только морфологического метода или стандартных гейтов в проточной цитометрии. Однако характерный иммунофенотип – отсутствие маркёров поздней гранулоцитарной дифференцировки (CD15, CD16, CD11b, CD11c) при сохранении экспрессии CD33, CD64 и CD117 в сочетании с негативным HLA-DR – позволяет надежно идентифицировать бластную популяцию и дифференцировать промиелоцитарный вариант острого миелоидного лейкоза.

Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую ценность многоцветной проточной цитометрии в алгоритмах дифференциальной диагностики ОПЛ. Комплексное применение морфологии, проточной цитометрии и молекулярно-генетических методов обеспечивает своевременную и точную верификацию диагноза, что напрямую влияет на раннее начало терапии, в том числе таргетную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: промиелоцитарный лейкоз, иммунофенотипирование, диагностика.

J165|

Comparative Analysis of Treatment Outcomes in Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study

Indira O. Erimbetova, Sapura Z. Ibragimova, Nargiza N. Babakxanova, Feruza A. Rizaeva, Nazokat B. Aripova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Indira O. Erimbetova, erimbetova_med@mail.ru

INTRODUCTION

B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) differ in their origin from distinct immature lymphocyte lineages, immunophenotype (CD marker expression), clinical presentation (T-ALL is more frequently associated with mediastinal masses), and prognosis. B-ALL is more common, particularly in children, whereas T-ALL occurs more frequently in adolescents and is generally characterized by a more aggressive clinical course. As in B-ALL, the key prognostic factor in T-ALL is the response to treatment, particularly the level of minimal residual disease (MRD).

Materials and methods. Objective: To comparatively evaluate the prognosis and clinical characteristics of different subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children.

A retrospective analysis was performed on the clinical data of 31 newly diagnosed cases of T-ALL (T-LR and T-IR) and 70 cases of intermediate-risk B-ALL (IR) in children younger than 10 years, who served as the comparison group, during 2025. All patients were treated according to the ALL-MB-2015 protocol. Dexamethasone (Dexa) at a dose of 6 mg/m² was used as the induction glucocorticosteroid. During remission induction, patients received a single dose of pegylated L-asparaginase (PEG-asp) at 1,000 IU/m² on day 3 of therapy. During consolidation, all patients with MRD negativity on day 36 of induction therapy (assessed by flow cytometry immunophenotyping) received low-dose methotrexate (LD-MTX) at 30 mg/m² intramuscularly, asparaginase (Spectrila) at 10,000 IU/m² intramuscularly, and triple intrathecal chemotherapy.

Results. The response to dexamethasone prephase therapy, complete remission (CR) rate, minimal residual disease status on day 36 of induction chemotherapy, and relapse rate were compared between children with T-ALL and B-ALL. The analysis demonstrated no statistically significant differences between the T-ALL and B-ALL groups with respect to age, liver and spleen size, or the presence of chromosomal abnormalities ($p > 0.05$). However, significant differences were observed in sex distribution, the proportion of patients with an initial white blood cell count $\geq 50 \times 10^9$/L ($p < 0.05$), and the spectrum of detected chromosomal aberrations. Sensitivity to dexamethasone prephase therapy was 51.9% in patients with T-ALL and 89.3% in patients with B-ALL ($p < 0.05$). The relapse rates were 19.4% (6/31) in the T-ALL group and 4.9% (7/70) in the B-ALL group ($p < 0.05$).

Conclusions. Compared with B-ALL, T-ALL was associated with a higher proportion of male patients, a higher initial white blood cell count, a significantly poorer early response to dexamethasone prephase therapy, and a significantly higher relapse rate, resulting in a less favorable prognosis.

At present, it is evident that patients with T-ALL represent a highly heterogeneous group. Therefore, further improvements in the treatment of T-ALL are expected to be achieved through the identification of novel prognostic factors and more precise risk stratification to enable risk-adapted therapy. In the future, the identification of additional genetic aberrations and the assessment of minimal residual disease using more sensitive techniques will be essential for identifying patients with an unfavorable prognosis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: T-ALL, B-ALL, children, MRD.

Сравнительный анализ результатов лечения различных вариантов острого лимфобластного лейкоза (исследование одного центра)

Индира О. Еримбетова, Сапура З. Ибрагимова, Наргиза Н. Бабаханова, Феруза А. Ризаева, Назокат Б. Арипова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактная информация: Еримбетова Индира Оралбаевна, erimbetova_med@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный (В-ОЛЛ) и Т-клеточный (Т-ОЛЛ) острые лимфобластные лейкозы различаются происхождением из разных типов незрелых лимфоцитов, иммунофенотипом (CD-маркерами), клиническим течением (Т-ОЛЛ чаще с опухолями средостения) и прогнозом. В-ОЛЛ встречается чаще, особенно у детей, в то время как Т-ОЛЛ более характерен для подростков и часто протекает агрессивнее. Как и при В-ОЛЛ, ключевым прогностическим фактором при Т-ОЛЛ является ответ на лечение, уровень минимальной остаточной болезни (МОБ).

Материалы и методы. Целью исследования сравнительное изучение прогноза и клинических особенностей различных вариантов ОЛЛ у детей. Ретроспективно проанализированы клинические данные 31 случаев впервые диагностированного Т-ОЛЛ (T-LR и T-IR), а также 70 случаев В-ОЛЛ (IR) промежуточной группы риска младше 10 лет в качестве сравнительной группы за 2025 год. Всем больным проводилось лечение в соответствии с протоколом ALL-MB-2015. В качестве базового индукционного глюкокортикостероида (ГКС) был выбран Dexa в дозе 6 мг/м^2; в течение индукции ремиссии проводили однократное введение пегилированной формы L-аспарагиназы (PEG-asp) в дозе 1000 МЕ/м2 на 3-й день терапии. Во время консолидации все пациенты с отрицательным МОБ (определялся методом ИФТ (иммунофенотипирование)) на 36-й день индукционной терапии получали МТХ (LD-MTX) в дозе 30 мг/м^2 в/м, аспарагиназу (Спектрила) 10000 МЕ/м^2 в/м, интратекальные введения тремя цитостатическими препаратами.

Результаты. Сопоставлены показатели ответа терапии дексаметазоном, частота полной ремиссии (ПР), показатели минимальной остаточной болезни на 36-й день индукционной химиотерапии, частота рецидивов у детей с Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ. Результаты показали, что не было выявлено значимых статистических различий по возрасту, размерам печени, селезенки хромосомных аномалий между группами Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ ($p > 0,05$), но были обнаружены значимые различия по полу, количеству случаев с количеством лейкоцитов $\geq 50\times10^9$/л между ними ($p < 0,05$), по выявленным хромосомным аберрациям. Чувствительность пациентов с Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ к предварительной терапии дексаметазоном составила 51,9% и 89,3% соответственно ($p<0,05$). Частота рецидивов Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ составила 19,4% (6/31) и 4,9% (7/70) соответственно ($p<0,05$).

Выводы. По сравнению со случаями В-ОЛЛ, соотношение мальчиков и исходное количество лейкоцитов выше, кроме того, ранний ответ на предварительное лечение дексаметазоном намного хуже, выше частота рецидивов достоверно выше в случаях Т-ОЛЛ, в связи с чем прогноз менее благоприятный.

Таким образом, в настоящий момент ясно, что пациенты с Т-ОЛЛ являются достаточно гетерогенной группой. Поэтому дальнейший прогресс в лечении пациентов с Т-ОЛЛ может быть достигнут за счет выявления новых прогностических факторов и разделения пациентов на группы в зависимости от риска развития рецидива с целью выработки риск-адаптированной терапии. В то же время в будущем, необходимо выявление новых генетических аберраций и определение минимальной резидуальной (остаточной) болезни более чувствительными методами для идентификации пациентов с неблагоприятным прогнозом пациентов с Т-ОЛЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Т-ОЛЛ, В-ОЛЛ, дети, МОБ.

J166|

Efficacy of different-intensity regimens in the treatment of patients with refractory/relapsed AML

Bella I. Ayubova, Sergey N. Bondarenko, Anna G. Smirnova, Nikita K. Pastukhov, Dmitrii K. Zhogolev, Tatiana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Bella I. Ayubova, bella_ayubova@mail.ru

INTRODUCTION

Despite the expansion of therapeutic options, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only potentially curative approach in patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia (R/R AML).

Materials and methods. According to a retrospective analysis of 208 patients with R/R AML observed between 2000 and 2026, 66 patients had the inclusion criteria (age > 18 years, primary refractory or early relapse, ECOG ≤ 2, and no prior allo-HSCT). Patients from the intensive therapy (IT) group (n = 22; 33%) received FLAG-based regimens (± anthracyclines, gemtuzumab ozogamicin), while those from non-intensive therapy (NIT) group (n = 44; 67%) received venetoclax-based regimens (± hypomethylating agents, low-dose cytarabine). Patients with *FLT3* mutations received additional treatment with gilteritinib (n = 20; 31%). The two treatment groups were comparable with respect to baseline characteristics (Table 1).

Results. Overall response (OR) was achieved in 41 of the 63 patients eligible for evaluation (65,1%; 95% CI: 52.0-76.7), including complete remission (CR) in 20 (31.7%), CR with incomplete hematologic recovery (CRi) in 16 (25.4%), and morphologic leukemia-free state (MLFS) in 5 (7.9%) cases. There were no statistically significant differences in the OR rate by treatment group (IT: 63.6% vs. NIT: 65.9%; p = 1.0), age (p = 0.39), sex (p = 0.34), or genetic risk (p = 0.17). Median time to OR was comparable between the two groups (27 days in the IT group vs. 31 days in the NIT group; p = 0.42). Treatment-related mortality (within 60 days) occurred in 3 patients (4.5%), all in the NIT group. Allo-HSCT was performed in 42 patients (66.7%): 5 from matched related donors, 23 from matched unrelated donors, and 14 from haploidentical donors. Among 12 patients who underwent allo-HSCT with active disease, 4 remain alive in CR (median follow-up 45.2 months, 95% CI: 19.1-58.1). Median time from OR to allo-HSCT was 60 days in the IT group vs 58 days in the NIT group (p = 0.46). The median follow-up for the entire cohort was 25.3 months (95% CI: 16.5-36.0). The median 2-year overall survival (OS) was 12.3 months (95% CI: 7.7-21.0). The median 2-year relapse-free survival (RFS) for responders was 10.5 months (95% CI: 5.8-∞). Event-free survival (EFS) was significantly improved by achievement of OR (median 12.6 vs. 0.9 months; HR 0.01; 95% CI: 0.002–0.06; p < 0.001) and allo-HSCT (median 8.2 vs. 1.0 months; HR 0.31; 95% CI: 0.2–0.6; p < 0.001). In contrast, AML status (p = 0.73), genetic risk group (p = 0.13), and treatment regimen (p = 0.79) did not show a significant impact on EFS.

Conclusions. In patients with R/R AML, both intensive and non-intensive regimens were associated with similar efficacy and safety. Allo-HSCT performed outside active disease remains the crucial factor associated with improved long-term prognosis in R/R AML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: refractory AML, relapsed AML.

Эффективность протоколов различной интенсивности в терапии пациентов с рефрактерным/рецидивным ОМЛ

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

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Аюбова Белла Ибадуллаевна, bella_ayubova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на расширение терапевтических возможностей, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным потенциально излечивающим методом при резистентном/рецидивном остром миелоидном лейкозе (РР ОМЛ).

Материалы и методы. По данным ретроспективного анализа из 208 пациентов с РР ОМЛ, наблюдавшихся в период с 2000 по 2026 гг., критериям включения (возраст старше 18 лет, резистентность к индукции или ранний рецидив без лечения, ECOG ≤ 2, без алло-ТГСК в анамнезе) соответствовало 66 пациентов. В группе интенсивной терапии (ИТ) (22/33%) были проведены режимы на основе протокола «FLAG» (± антрациклины, гемтузумаб озогамицин), в группе неинтенсивной терапии (НИТ) (44/67%) – режимы на основе венетоклакса (± гипометилирующие агенты, низкие дозы цитарабина). Пациентам с мутацией в гене *FLT3* был добавлен гилтеритиниб (20/31%). Обе группы лечения были сопоставимы по основным характеристикам (таб. 1).

Результаты. Общий ответ (ОО) был достигнут у 41 из 63, доступных для оценки (65,1%; 95%ДИ: 52,0-76,7): полная ремиссия (ПР) – 20 (31,7%), ПР без восстановления – 16 (25,4%), морфологический ответ – 5 (7,9%). Частота ОО не зависела от варианта терапии (ИТ 63,6% против НИТ 65,9%; p=1,0), возраста (p=0,39), пола (p=0,34), генетического риска (p=0,17). Медиана времени до достижения ОО была сопоставима между терапевтическими группами (27 в группе ИТ против 31 дня в НИТ; p=0,42). Летальность, ассоциированная с терапией (до 60 дней – 3 (4,5%) случая (группа НИТ)). Алло-ТГСК была реализована у 42 (66,7%): родственная – 5, неродственная – 23, гаплоидентичная – 14. У 12 пациентов алло-ТГСК выполнена в активном заболевании, из них 4 продолжают наблюдение в статусе ПР (медиана наблюдения 45,2 мес. (95%ДИ: 19,1-58,1)). Медиана времени от ОО ответа до алло-ТГСК в группе ИТ составила 60 дней против 58 дней в группе НИТ (p=0,46). Медиана периода наблюдения всей когорты составила 25,3 мес (95%ДИ: 16.5-36.0). Медиана двухлетней общей (ОВ) выживаемости составила 12,3 мес. (95%ДИ: 7,7-21). Медиана двухлетней безрецидивной выживаемости (БРВ) для пациентов с ответом была 10,5 мес. (95%ДИ: 5,8-∞). Статистически значимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО – медиана БСВ 12,6 мес. против 0,9 мес. (ОР 0,01; 95%ДИ: 0,002-0,06; p<0,001) и реализация алло-ТГСК – медиана БСВ 8,2 мес. против 1,0 мес. (ОР 0,31; 95%ДИ: 0,2-0,6; p<0,001). При этом статус ОМЛ (p=0,73), генетическая группа (p=0,13), вариант терапии (p=0,79) не продемонстрировали своего значимого влияния на БСВ.

Выводы. Оба терапевтических подхода (ИТ и НИТ) продемонстрировали сопоставимую эффективность и сходный профиль безопасности в когорте пациентов с Р/Р ОМЛ. Ключевым фактором, улучшающим отдаленный прогноз, остается алло-ТГСК, выполненная вне активного ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, рефрактерность, рецидив.

J167|

Efficacy of vemurafenib combined with cytarabine and 2-chloro-2'-deoxyadenosine as first-line therapy in children with multisystem Langerhans cell histiocytosis

Evgeniy A. Burtsev[1], Dmitriy A. Evseev[2], Dariya S. Osipova[2], Georgiy Z. Seregin[1], Dina D. Baydildina[2], Irina I. Kalinina[2], Ella V. Kumirova[1], Alexey A. Maschan[2], Michael A. Maschan[2]

[1] Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia; [2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Evgeniy A. Burtsev, Burcev.evgeniy@yandex.ru

INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is the most common histiocytic disorder of childhood, driven by pathological activation of the *MAPK* signaling pathway. The multisystem form with risk-organ involvement (RO+) carries the worst prognosis. *BRAF* inhibitors show high initial efficacy, but monotherapy is associated with a high reactivation rate after discontinuation, underscoring the need to optimize first-line therapy

Materials and methods. A retrospective two-center observational study. Children with *BRAF*+ multisystem LCH (RO+ and RO–) treated with the protocol as first-line therapy in 2022–2025 were included. The protocol comprised 4 courses of vemurafenib (20 mg/kg/day) alternating with blocks of ARA-C (200 mg/m^2/day) and 2-CdA (6 mg/m^2/day) at reduced doses; total duration 196 days. Disease activity was assessed with the Disease Activity Score (DAS); complete response (non-active disease, NAD) was defined as 0 points. Event-free survival (EFS) was estimated by the Kaplan-Meier method; the Wilcoxon signed-rank test was used to compare DAS before and after treatment.

Results. Twenty patients were enrolled (RO+, n=16; RO–, n=4). In the RO+ group, median age was 9 (1-22) months and median DAS 13 (5-16). NAD was achieved in all 20 (100%) patients, most by the first assessment point. Five-year EFS in the RO+ group was 75%. Reactivation occurred in 3/16 RO+ and 1/4 RO– patients; re-initiation of targeted therapy was effective in all cases. No grade III–IV toxicity (CTCAE v5.0) or disease progression was observed. A decline in *BRAF V600E* allelic burden was seen in all 8 evaluated patients.

Conclusions. First-line vemurafenib combined with reduced-dose ARA-C/2-CdA achieves NAD in all patients with low organ toxicity and may be considered an alternative to existing first-line regimens in children with multisystem LCH, both RO+ and RO–.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: histiocytosis, BRAF-inhibitors, targeted therapy.

Эффективность таргетной терапии вемурафенибом в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином в первой линии у детей с мультисистемной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Евгений А. Бурцев[1], Дмитрий А. Евсеев[2], Дарья С. Осипова[2], Георгий З. Серегин[1], Дина Д. Байдильдина[2], Ирина И. Калинина[2], Элла В. Кумирова[1], Алексей А. Масчан[2], Михаил А. Масчан[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Бурцев Евгений Андреевич, Burcev.evgeniy@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – самое частое гистиоцитарное заболевание детского возраста, в основе которого лежит патологическая активация сигнального пути *MAPK*. Мультисистемная форма с вовлечением органов риска (мульт-ГКЛ, RO+) отличается наихудшим прогнозом. *BRAF*-ингибиторы демонстрируют высокую начальную эффективность, однако монотерапия ассоциирована с высокой частотой реактивации после отмены, что требует оптимизации первой линии терапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное двухцентровое наблюдательное исследование. В анализ включены дети с BRAF+ мульт-ГКЛ (RO+ и RO–), получавшие протокольную терапию в первой линии в 2022–2025 гг. Протокол включал 4 курса вемурафениба (20 мг/кг/сут) в чередовании с блоками ARA-C (200 мг/м²/сут) и 2-CdA (6 мг/м²/сут) в сниженных дозах; суммарная длительность – 196 дней. Активность заболевания оценивали по шкале Disease Activity Score (DAS); полным ответом (Non-active disease, NAD) считали 0 баллов. Бессобытийную выживаемость (event-free survival, EFS) рассчитывали методом Каплана–Мейера; для сравнения DAS до и после лечения применяли T-критерий Уилкоксона.

Результаты. В исследование включено 20 пациентов (RO+ – 16, RO– – 4). Медиана возраста в группе RO+ составила 9 (1-22) мес, медиана DAS – 13 (5-16) баллов. Статуса NAD достигли все 20 (100%) пациентов, большинство – к первой контрольной точке. Пятилетняя EFS в группе RO+ составила 75%. Реактивация зарегистрирована у 3/16 пациентов группы RO+ и у 1/4 – группы RO–; во всех случаях возобновление таргетной терапии было эффективным. Токсичности III–IV степени по CTCAE v5.0 не зарегистрировано; случаев прогрессии не было. Снижение аллельной нагрузки *BRAF V600E* отмечено у всех 8 оцененных пациентов.

Выводы. Комбинация вемурафениба со сниженными дозами ARA-C/2-CdA в первой линии обеспечивает достижение NAD у всех пациентов при низкой органной токсичности и может рассматриваться как альтернатива существующим режимам первой линии у детей с мульт-ГКЛ как RO+, так и RO-.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гистиоцитоз, BRAF-ингибиторы, таргетная терапия.

O168|

Effect of ideomotor exercises on the change in the relative power of the alpha rhythm in patients with hemoblastosis

Alisa G. Volkova[1], Olga A. Chernenko[1], Denis V. Lutin[1], Svetlana V. Shatskaya[2], Svetlana V. Usova[2]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;
[2] Moscow Institute of Psychoanalysis, Moscow, Russia

Contact: Alisa G. Volkova, alisa-md@inbox.ru

INTRODUCTION

Although the effectiveness of ideomotor training in sports physiology and neurology has been proven, its neurophysiological impact on patients with blood cancers remains unstudied. Side effects of chemotherapy include systemic inflammation and nerve damage, which manifest in cognitive and motor impairments. Furthermore, traditional physical rehabilitation is often limited. The aim of the study was to identify patterns of changes in the relative alpha rhythm power in the frontal and occipital regions after performing ideomotor exercises in patients with blood cancers.

Materials and methods. The study, conducted from September 2025 to March 2026, involved 28 participants aged 18 to 65 years: 14 patients with hematologic malignancies undergoing treatment and observation at the Gorbacheva Research Institute (median age 42 years) and 14 healthy participants (median age 48 years). The majority of patients had acute leukemia – 75% (n = 10). The gender distribution was representative (57% women and 43% men). Electroencephalogram recording was performed using the Neurocurs system (4 leads: F3, F4, O1, O2; sampling frequency 125 Hz). The protocol included measuring the relative alpha rhythm power before (F1) and after (F2) a series of ideomotor exercises. Statistical analysis was performed using parametric methods (Student's t-test, Pearson correlation, Levene's test) with correction for multiple comparisons.

Results. In the initial state no intergroup differences in the relative power of the alpha rhythm were revealed, which suggests that the basic functional state of the thalamocortical systems in both groups was preserved. At rest, the majority of participants in both groups (93%) did not show significant interhemispheric differences (Shapiro-Wilk criterion, $p > 0.05$). When comparing the relative power of the alpha rhythm at rest in both groups, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$), however, in the patient group, a statistically significant increase in the relative power of the alpha rhythm in the left hemisphere was recorded after ideomotor training (+2.81% *versus* +0.44% in healthy subjects, $p = 0.027$). Correlation analysis did not reveal a relationship between the change in the alpha rhythm and the subjective assessment of the vividness of the motor image. Correlation analysis by gender revealed no significant statistical differences ($p > 0.05$).

Conclusions. Ideomotor training produces measurable positive changes in the functional state of the central nervous system in patients with blood cancers without requiring physical exertion. Increased alpha activity in the left hemisphere may reflect the normalization of thalamocortical interactions. The obtained data substantiate the potential of ideomotor exercises as a safe neurorehabilitation tool in oncohematology.

This study systematically analyzed the effects of ideomotor exercises on the relative power of the alpha rhythm in patients with hematological malignancies. Specific reactivity of the clinical group was demonstrated, manifested by a significant intragroup shift in the absence of intergroup differences. A phenomenon of "leveling" of the neurophysiological profile was described, reflecting a reduction in individual variability under the influence of the disease.

An ideomotor exercise protocol adapted for patients with oncohematological diseases was developed and tested.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: rehabilitation, hemoblastoses, ideomotor training.

Влияние идеомоторных упражнений на изменение относительной мощности альфа-ритма у пациентов с гемобластозами

Алиса Г. Волкова[1], Ольга А. Черненко[1], Денис В. Лютин[1], Светлана В. Шатская[2], Светлана В. Усова[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Россия;
[2] НОЧУ ВО «Московский институт психоанализа», Москва, Россия

Контактная информация: Волкова Алиса Георгиевна, alisa-md@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что эффективность идеомоторных тренировок в спортивной физиологии и неврологии доказана, их нейрофизиологическое влияние на пациентов с онкологическими заболеваниями крови остаётся неизученным. Побочными эффектами химиотерапии становятся системное воспаление и повреждение нервной ткани, что проявляется у пациентов когнитивными и двигательными нарушениями. При этом традиционная физическая реабилитация часто ограничена. Целью исследования было выявить закономерности изменения относительной мощности альфа-ритма в лобных и затылочных областях после выполнения идеомоторных упражнений у пациентов с онкологическими заболеваниями крови.

Материалы и методы. В исследовании в период с сентября 2025 года по март 2026 года приняли участие 28 человек в возрасте от 18 до 65 лет: 14 пациентов с гемобластозами, проходивших лечение и наблюдение в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой (медиана возраста – 42 года) и 14 здоровых участников (медиана возраста – 48 лет). Большинство пациентов были острыми лейкозами – 75% (n-10) на разных сроках до и после ТГСК. Распределение по полу было репрезентативным в обеих группах (57% женщин и 43% мужчин). Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью портативной системы «Нейрокурс» (4 отведения: F3, F4, O1, O2; частота дискретизации 125 Гц). Протокол включал измерение относительной мощности альфа-ритма до (Ф1) и после (Ф2) выполнения серии идеомоторных упражнений. Статистический анализ выполнен с использованием параметрических методов (t-критерий Стьюдента, корреляция Пирсона, тест Левене) с поправкой на множественные сравнения.

Результаты. В исходном состоянии, до выполнения серии идеомоторных упражнений, межгрупповых различий в относительной мощности альфа-ритма не выявлено, это говорит о том, что базовое функциональное состояние таламокортикальных систем в обеих группах сохранено. В покое у большинства участников обеих групп (93%) не выявлено выраженных межполушарных различий (критерий Шапиро-Уилка, $p > 0.05$). При сравнении относительной мощности альфа-ритма в покое в обеих группах статистически значимых различий не выявлено ($p > 0.05$), однако в группе пациентов зафиксировано статистически значимое увеличение относительной мощности альфа-ритма в левом полушарии после идеомоторной тренировки (+2.81% против +0.44% у здоровых, $p = 0.027$). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между изменением альфа-ритма и субъективной оценкой яркости моторного образа. При сравнении дисперсий выявлена тенденция к снижению межсубъектной вариабельности в группе пациентов, особенно в левом полушарии. Анализ корреляции по полу не показал значимых статистических различий ($p > 0.05$).

Выводы. Идеомоторная тренировка вызывает измеримые позитивные сдвиги в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с онкологическими заболеваниями крови, не создавая у них физической нагрузки. Повышение альфа-активности после идиомоторной тренировки в левом полушарии в группе пациентов может отражать процесс нормализации таламокортикальных взаимодействий, что означает сохранность механизмов нейромодуляции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Полученные данные обосновывают потенциал идеомоторных упражнений как безопасного инструмента нейрореабилитации в онкогематологии.

Впервые проведен системный анализ влияния идеомоторных упражнений на относительную мощность альфа-ритма у пациентов с гемобластозами; продемонстрирована специфическая реактивность клинической группы, проявляющаяся в значимом внутригрупповом сдвиге при отсутствии межгрупповых различий; описан феномен «выравнивания» нейрофизиологического профиля, отражающий редукцию индивидуальной вариабельности под влиянием заболевания.

Разработан и апробирован протокол идеомоторных упражнений, адаптированный для пациентов с онкогематологическими заболеваниями; обоснована возможность включения данного метода в комплекс реабилитационных мероприятий; предложено использование относительной мощности альфа-ритма в качестве объективного маркера эффективности нейромодулирующих воздействий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: реабилитация, гемобластозы, идеомоторные тренировки.

O169|

Opportunities and challenges of continuous rehabilitation of children with oncopathology in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra

Nadezhda Yu. Pishchaeva

BU Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra "Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital", Nizhnevartovsk, Russia

Contact: Nadezhda Yu. Pishchaeva, pny-nv@mail.ru

INTRODUCTION

The problem of continuous rehabilitation of children with oncopathology in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (KhMAO-Yugra) is caused by a large territorial coverage (the area of KhMAO-Yugra is 535,000 km^2, and the child population is 437,518), the heterogeneity of access to specialized care, and insufficient continuity in the stages of treatment and rehabilitation. The Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital is an anchor medical facility for the treatment and rehabilitation of children with oncological and hematological diseases, including a children's oncology department (39 beds), a consultative and diagnostic center, and a children's somatic rehabilitation department.

Materials and methods. Analysis of the existing regional infrastructure and the history of the formation of the oncohematology service (2004–2022), audit of available resources (bed capacity, telemedicine, imaging). Proposed tools: unified routing regulations; electronic medical record with a rehabilitation module and screening templates; case coordinator; multidisciplinary teams; advanced training programs for district specialists; telemedicine consultations and mobile diagnostic visits; pilot of a summer rehabilitation camp (10-14 days).

Results. The implementation of a routing protocol and digital tools will reduce the time interval from diagnosis to the start of rehabilitation and increase the proportion of patients with an individualized rehabilitation plan. Telemedicine will reduce geographical barriers and increase the reach of patients from remote areas. Training programs will enhance the skills of community-based staff and ensure continuity and standardization of care. The summer camp pilot is expected to improve functional outcomes, quality of life, and return to educational institutions, and the camp data will serve as a basis for inclusion in clinical research. The economic impact will be a reduction in long-term costs due to a decrease in complications.

Conclusions. Continuous rehabilitation of children with oncopathology in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug is achievable by integrating centralized coordination in Nizhnevartovsk, telemedicine, standardized screenings, and training of district teams. Step-by-step implementation (regulations and digital templates → teleconsultations and training → pilot camp → scaling) will minimize the risks of staff shortages and limited funding, while simultaneously creating an evidence base for sustainable funding and the dissemination of practices at the place of residence.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: routing, summer rehabilitation camp.

Возможности и проблемы непрерывной реабилитации детей с онкопатологией в ХМАО-Югре

Надежда Ю. Пищаева

Нижневартовская окружная клиническая детская больница, Нижневартовск, Россия

Контактная информация: Пищаева Надежда Юрьевна, pny-nv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема непрерывной реабилитации детей с онкопатологией в Ханты Мансийском автономном округе (ХМАО Югра) обусловлена большим территориальным охватом (площадь ХМАО=Югы 535тыс. км^2, детское население – 437 518), неоднородностью доступности специализированной помощи и недостаточной преемственностью на этапах лечения и восстановления. БУ «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» выступает якорным медицинским учреждением по лечению и реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, в структуре:

детское онкологическое отделение (39 коек), консультативно диагностический центр, детское соматическое реабилитационное отделение.

Материалы и методы. Анализ существующей региональной инфраструктуры и истории формирования онкогематологической службы (2004-2022 гг.), аудит доступных ресурсов (коечный фонд, телемедицина, визуализация). Предложенные инструменты: единые регламенты маршрутизации; электронная медицинская карта с модулем реабилитации и шаблонами скрининга; координатор кейса; мультидисциплинарные команды; программы повышения квалификации для районных специалистов; телемедицинские консультации и мобильные диагностические выезды; пилот летнего реабилитационного лагеря (10-14 дней).

Результаты. Внедрение регламента маршрутизации и цифровых инструментов обеспечит сокращение временного интервала от постановки диагноза до начала реабилитации и повышение доли пациентов с индивидуальным реабилитационным планом. Телемедицина уменьшит географические барьеры, увеличит охват пациентов из отдаленных районов. Программы обучения повысят компетенции персонала по месту жительства, обеспечат преемственность и стандартизацию ухода. Пилот летнего лагеря ожидаемо улучшит функциональные показатели, качество жизни и возвращение в образовательные учреждения; данные лагеря послужат основой для включения в клинические исследования. Экономический эффект – снижение долгосрочных затрат за счет уменьшения осложнений.

Выводы. Непрерывная реабилитация детей с онкопатологией в ХМАО достижима при интеграции централизованной координации в г. Нижневартовске, телемедицины, стандартизированных скринингов и обучения районных команд. Поэтапная реализация (регламент и цифровые шаблоны → телеконсультации и обучение → пилот лагеря → масштабирование) позволит минимизировать риски кадрового дефицита и ограниченного финансирования, одновременно создавая доказательную базу для устойчивого финансирования и распространения практики по месту жительства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: маршрутизация, летний реабилитационный лагерь.

O170|

Baseline quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by end-stage renal disease

Nicole Y. Miterev, Sergey V. Semochkin

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Sergey V. Semochkin, s.semochkin@gmail.com

INTRODUCTION

The EORTC QLQ-MY20 is a multiple myeloma-specific quality-of-life questionnaire comprising 20 items across four domains: disease symptoms, treatment side effects, future perspective, and body image. The questionnaire has been translated into more than 70 languages and is the most extensively validated instrument for use in clinical studies of multiple myeloma (MM). The QLQ-MY20 module is used in conjunction with the core EORTC QLQ-C30 quality-of-life questionnaire.

Materials and methods. This prospective study, conducted between 2019 and 2025, included 15 patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) complicated by end-stage renal disease requiring renal replacement therapy (Group 1; estimated glomerular filtration rate [eGFR] <15 mL/min/1.73 m^2). For comparative purposes, a control group of 21 patients with NDMM and preserved renal function was enrolled (Group 2; eGFR >60 mL/min/1.73 m^2). The two groups were comparable in terms of age and sex distribution. The median age was 68 years, range 47-80. Group 1 had a higher frequency of anemia with hemoglobin <100 g/L (86.7% vs 4.7%), hypercalcemia (26.7% vs 4.7%), elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) levels (60% vs 14.3%), and ISS stage III disease (73.3% vs 4.7%). Quality-of-life questionnaires were completed by patients prior to the initiation of induction therapy.

Results. According to the data obtained using the core QLQ-C30 questionnaire, the analyzed patient groups did not differ in terms of functional health scale scores. However, Group 1 had higher scores for fatigue (FA: 64.4 vs 47.2; p=0.024), appetite loss (AP: 55.6 vs 30.2; p=0.029), and constipation (CO: 42.2 vs 12.7; p=0.005). Analysis of the data obtained using the MM-specific QLQ-MY20 module revealed a significant difference in body image perception, with worse body image scores observed in Group 1 (BI: 20.2 vs 41.8; p=0.042). In addition, deviations from EORTC reference values for the general population without major comorbidities were observed across all scales and symptom domains.

Conclusions. The observed differences in quality of life among patients with NDMM objectively reflect the clinical manifestations of end-stage renal disease, including fatigue, nausea, vomiting, loss of appetite, anemia, and electrolyte disturbances. The QLQ-C30 and QLQ-MY20 questionnaires are universal instruments with broad conceptual coverage of the key parameters characterizing functional health scales and disease-related symptoms in patients with MM.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multiple myeloma, EORTC QLQ-C30.

Инициальное качество жизни пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной терминальной почечной недостаточностью

Николь Ю. Митерев, Сергей В. Семочкин

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Семочкин Сергей Вячеславович, s.semochkin@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Опросник EORTC QLQ-MY20 представляет собой специфический применительно к множественной миеломе (ММ) инструмент анализа качества жизни (КЖ) из 20 вопросов из 4-х областей, включая оценку симптомов заболевания, побочных эффектов лечения, перспективы на будущее и восприятие образа своего тела. Опросник переведен на более чем 70 языков и является наиболее валидированным инструментом для использования в клинических исследованиях ММ. Модуль QLQ-MY20 используется совместно с основным опросником качества жизни EORTC QLQ-C30.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2019-2025) включено 15 пациентов с вдММ (группа 1), осложненной терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2). Для целей сравнения набрана группа из 21 пациента с вдММ (группа 2) с нормальной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м^2). Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрастным и гендерным показателям. Медиана возраста 68 (47-80) лет. В группе 1 было больше случаев с анемией с Hb <100 г/л (86,7% vs 4,7%), гиперкальциемией (26,7% vs 4,7%), повышение ЛДГ сыворотки (60% vs 14,3%) и стадией ISS III (73,3% vs 4,7%). Опросники КЖ заполнялись пациентами до начала индукционной терапии.

Результаты. Согласно данным, полученным с помощью базового опросника QLQ-C30, анализированные группы пациентов не отличались по показателям функциональных шкал здоровья. В группе 1 был выше показатель слабости (FA 64,4 vs 47,2; p=0,024), утраты аппетита (AP 55,6 vs 30,2; p=0,029) и запоров (CO 42,2 vs 12,7; p=0,005). Анализ данных, полученных с помощью специализированного модуля QLQ-MY20, показал различия в плане худшего восприятия собственного тела (BI 20,2 vs 41,8; p=0,042). При этом отличия от референсных значений EORTC в общей популяции людей без значимых заболеваний получены по всем шкалам и симптомам.

Выводы. Полученные отличия в КЖ пациентов с вдММ объективно отражают особенности проявления терминальной почечной недостаточности, проявляющиеся усталостью, тошнотой, рвотой и потерей аппетита, анемией и электролитными нарушениями. Опросники QLQ-C30 и QLQ-MY20 являются универсальными инструментами с хорошим концептуальным охватом основных параметров, характеризующих функциональные шкалы и симптомы заболевания у пациентов ММ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: множественная миелома, EORTC QLQ-C30.

O171|

Assessment Tools for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children: Challenges in Integrating the International Classification of Functioning, Disability and Health

Oksana V. Koryakina[1], Alexei A. Safronov[2], Olga P. Kovtun[1], Larisa G. Fechina[2]

[1] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; [2] Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Contact: Oksana V. Koryakina, koryakina09@mail.ru

INTRODUCTION

Peripheral neuropathy is a common complication of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. The International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) is a standardized method for creating an individualized patient profile that encompasses physical, mental, and social well-being. In rehabilitation, the ICF plays a crucial role in developing effective treatment programs, monitoring progress, and achieving outcomes. However, there are problems with applying this classification in practice. The purpose of this study is to systematize modern materials on assessment tools for children with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and to analyze the problems of their application within the framework of the ICF.

Materials and methods. Using the electronic databases CyberLeninka, RSCI, PubMed, Scopus, Web of Science, we conducted a search, selection, and study of 70 publications from 2005 to 2025 on the assessment of neurological disorders and the diagnosis of CIPN in children. Based on the results obtained, we analyzed the challenges of integrating assessment tools into the ICF system.

Results. Tools for diagnosing CIPN can be divided into three main groups: subjective, objective, and combined. Subjective methods are not all informative, and many of them are not designed to diagnose CIPN and do not take into account all the clinical features of the disease. An objective method is electroneuromyography, which is used to determine the nature and severity of nerve damage. However, this method has some drawbacks, such as its painful and lengthy nature, and its lack of information when certain peripheral nerve fibers are affected. Combined tools, which are questionnaires with functional, neurological, and electrophysiological assessments, have proven to be reliable and sensitive methods, but most of the questionnaire items cannot be completed by children of early and preschool age. There are still many unresolved issues regarding the use of the ICF. One of the challenges is the difficulty in selecting tools for assessing neurological disorders. The basic set of categories for polyneuropathy in children has not yet been approved. There is a lack of compatibility between most assessment tools and the ICF category system. There is also a lack of an algorithm for converting the measurement units of scales and questionnaires into a classification code. The diversity of content, subjectivity, and qualitative assessment of many pediatric methods make it difficult to compare them with the ICF.

Conclusions. A complex of clinical and instrumental methods is used to confirm chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children, but their capabilities are limited. The existing problem of insufficient adaptation of diagnostic methods to the specific features of childhood, the clinical course of CIPN, and the incompatibility of the tools with the requirements of the ICF make it difficult to integrate them into the classification system. Solving these issues requires additional research on the development and validation of assessment tools for children with CIPN of different age groups that comply with the ICF system.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CIPN, children, ICF.

Инструменты оценки химиоиндуцированной периферической невропатии у детей: проблемы интеграции в Международную классификацию функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

Оксана В. Корякина[1], Алексей А. Сафронов[2], Ольга П. Ковтун[1], Лариса Г. Фечина[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия; [2] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

Контактная информация: Корякина Оксана Валерьевна, koryakina09@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Периферическая невропатия относится к частым осложнениям, возникающим при проведении химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом, которое сопровождается двигательными, чувствительными и вегетативными симптомами. Диагностика химиоиндуцированной периферической невропатии (ХИПН) требует подбора инструментов для комплексной оценки нарушенных функций. В настоящее время в детской практике используется Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), представляющая собой унифицированный метод для создания индивидуального портрета пациента в контексте его физического, психического и социального благополучия. В реабилитации МКФ играет ключевую роль, поскольку помогает в разработке эффективных программ восстановительного лечения, мониторинге динамики прогресса и достижения результата. Однако существуют проблемы, затрудняющие применение этой классификации в клинической практике. Цель настоящего исследования – систематизация современных материалов по оценочным инструментам ХИПН у детей и анализ проблем их применения в рамках МКФ.

Материалы и методы. С помощью электронных баз данных CyberLeninka, РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science проведён поиск, отбор и изучение 70 публикаций за период с 2005 по 2025 годы, посвященных оценке неврологических нарушений и диагностике ХИПН у детей. На основании полученных результатов проанализированы проблемы интеграции существующих оценочных инструментов в систему МКФ.

Результаты. Инструменты для диагностики ХИПН и определения степени тяжести неврологических нарушений условно можно разделить на три основные группы: субъективные, объективные и комбинированные. При анализе субъективных методов, включающих опросники и шкалы, отмечено, что не все они информативны, поскольку многие из них разработаны не для обоснования ХИПН и не позволяют учитывать клинические особенности заболевания в полной мере. Также применение этой группы инструментов затруднено из-за невозможности детьми младшей возрастной группы интерпретировать и детализировать жалобы. Среди объективных методов основным является электронейромиография, с помощью которого уточняется характер и степень поражения нервов. Однако к его недостаткам относят: болезненность и длительность выполнения процедуры, отсутствие информативности при поражении определенных нервных волокон периферических нервов. Комбинированные инструменты, представляющие собой анкеты с функциональными, неврологическими и электрофизиологическими оценками зарекомендовали себя как надёжные и чувствительные методы, но большинство пунктов анкет не могут быть выполнены у детей раннего и дошкольного возраста. В отношении МКФ следует отметить, что остается много нерешенных вопросов по ее использованию в практике. Одна из проблем заключается в сложности подбора инструментов оценки неврологических нарушений по ряду причин. До сих пор не утверждён базовый набор категорий для полиневропатии у детей. Существует несовместимость большинства оценочных средств с системой МКФ. Отсутствует алгоритм перевода единиц измерений шкал и опросников в код классификации. Разнородность содержания, субъективность и качественная оценка многих методик в педиатрии затрудняют их сопоставить с МКФ.

Выводы. Для подтверждения химиоиндуцированной периферической невропатии у детей используется комплекс клинико-инструментальных методов, включающих опросники, шкалы и нейрофизиологические исследования, однако их возможности ограничены. Существующая проблема, связанная с недостаточной адаптацией диагностических методик к особенностям детского возраста, специфике клинического течения ХИПН и несоответствие инструментов требованиям МКФ затрудняют процесс их интеграции в систему классификации. Решение этих вопросов требует дополнительных исследований по разработкам и валидации оценочных инструментов для детей с ХИПН разных возрастных групп, соответствующих системе МКФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: химиоиндуцированная невропатия, дети, МКФ.

O172|

Study of the Needs and Quality of Life of Young Adults with Oncological and Oncohematological Diseases

Yulia V. Sinitsyna

Leukemia Foundation, Moscow, Russia

Contact: Yulia V. Sinitsyna, y.sinitsyna@leikozu.net

INTRODUCTION

Young adults aged 18–35 represent a specific patient group whose social and psychological needs are often overlooked within standard treatment protocols. This category is characterized by high social activity, having young children, and a desire to preserve reproductive potential, which imposes special demands on the treatment process. The core problem lies in the acute shortage of specialized rehabilitation programs and systemic information gaps that hinder patients' successful return to normal life. Understanding the unique barriers and needs of this audience is a prerequisite for improving the quality of medical care and the effectiveness of long-term social adaptation.

Materials and methods. The study was based on a comprehensive analysis of data from an online survey of 833 patients and 103 of their relatives, as well as the results of 71 in-depth interviews with patients, family members, and leading medical specialists. The sample included representatives of nearly all oncohematological diagnoses, including acute leukemias and lymphomas. The methodology included the study of behavioral strategies, assessment of barriers to seeking help, and analysis of the effectiveness of existing support formats. Special attention was paid to analyzing the target audience's readiness to use digital support tools and peer counseling programs.

Results. The analysis showed that the most critical deficits for young patients remain financial, psychological, and navigational support. Despite high "hyper-awareness," more than 30% of respondents experience a lack of reliable information about rehabilitation and their rights. The study confirmed that the family effectively functions as an "informal treatment coordinator," often facing burnout due to the lack of systematic training. At the same time, a high demand was identified for digital services for mental health monitoring and interactive communication tools with physicians.

Conclusions. The study results indicate the need to transition from a "disease treatment" model to a model of comprehensive interdisciplinary support for the entire patient's family. Priority tasks should include the creation of a unified information ecosystem and the development of regional programs for psychosocial and professional rehabilitation. The implementation of clear "roadmaps" and training medical staff in effective communication skills will significantly reduce patient anxiety levels. Scaling digital solutions and supporting patient communities will become key drivers for the successful reintegration of young adults into active societal life.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: oncohematology, young adults, quality of life, rehabilitation.

Исследование потребностей и качества жизни молодых взрослых с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями

Юлия В. Синицына

Фонд борьбы с лейкемией, Москва, Россия

Контактная информация: Синицына Юлия Вячеславовна, y.sinitsyna@leikozu.net

ВВЕДЕНИЕ

Молодые взрослые в возрасте 18–35 лет представляют собой специфическую группу пациентов, чьи социальные и психологические потребности часто игнорируются в рамках стандартных протоколов лечения. Данная категория характеризуется высокой социальной активностью, наличием маленьких детей и стремлением сохранить репродуктивный потенциал, что накладывает особые требования к процессу терапии. Основная проблема заключается в остром дефиците специализированных программ реабилитации и системных информационных разрывах, препятствующих

успешному возвращению пациентов к привычной жизни. Понимание уникальных барьеров и запросов этой аудитории является необходимым условием для повышения качества медицинской помощи и эффективности долгосрочной социальной адаптации.

Материалы и методы. Исследование базировалось на комплексном анализе данных онлайн-опроса 833 пациентов и 103 их родственников, а также результатах 71 глубинного интервью с пациентами, близкими и ведущими медицинскими специалистами. В выборку были включены представители практически всех нозологий онкогематологического профиля, включая острые лейкозы и лимфомы. Методология включала изучение поведенческих стратегий, оценку барьеров при обращении за помощью и анализ эффективности существующих форматов поддержки. Особое внимание уделялось анализу готовности целевой аудитории к использованию цифровых инструментов сопровождения и программ равного консультирования.

Результаты. Анализ показал, что наиболее критическими дефицитами для молодых пациентов остаются финансовая, психологическая и навигационная поддержка. Несмотря на высокую «гиперосведомленность», более 30% респондентов испытывают нехватку достоверной информации о реабилитации и своих правах. Исследование подтвердило, что семья фактически выполняет функции «неформального координатора лечения», часто сталкиваясь с выгоранием из-за отсутствия системной подготовки. При этом выявлен высокий спрос на цифровые сервисы для мониторинга ментального здоровья и интерактивные инструменты коммуникации с врачами.

Выводы. Результаты исследования указывают на необходимость перехода от модели «лечения болезни» к модели комплексного междисциплинарного сопровождения всей семьи пациента. Приоритетными задачами должны стать создание единой информационной экосистемы и развитие региональных программ психосоциальной и профессиональной реабилитации. Внедрение четких «дорожных карт» и обучение медицинского персонала навыкам эффективной коммуникации позволят существенно снизить уровень тревожности пациентов. Масштабирование цифровых решений и поддержка пациентских сообществ станут ключевыми драйверами успешной интеграции молодых взрослых в активную жизнь общества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкогематология, молодые взрослые, качество жизни, реабилитация.

O173|

Cognitive impairment in patients with hemoblastosis in the long-term period after bone marrow transplantation

Anastasia G. Putintseva, Valery M. Golyanich, Alisa G. Volkova, Elena R. Isaeva

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasia G. Putintseva, blum25-25@ya.rut

INTRODUCTION

Treatment of acute leukemia is highly toxic, which leads to cognitive impairment both in the early stages of therapy and in the long term. After hematopoietic stem cell (HCT) transplantation, the dynamics of cognitive function changes serves as a significant indicator for the patient's rehabilitation. Due to the need for an accurate assessment of the state of cognitive functions in the post-transplant period, increased demands are placed on psychodiagnostic methods. Objective: to evaluate the dynamics of cognitive functions in patients with hemoblastosis in the long-term period after HCT.

Materials and methods. Leukemia 20%, age 38±11.8) were examined. 1-2 weeks before HCT, cognitive functions were assessed by the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA). Two to three years after HCT (26±10.1 months) Cognitive functions were assessed by MoCA and using the Shuhfried psychophysiological testing system: two-handed coordination (2HAND/S3), motor assessment series (MLS/S2), cognitron (COG/S4), verbal NBack (NBV/S1), line tracing test (LVT/S3), Stroop interference test (STROOP/S7).

Results. Before HCT the level of cognitive functions according to MoCA averaged 28 points, and the safety of cognitive functions. Four years after HCT, the results of the MoCA decrease to 26 points (42.5%), the lower limit of the cognitive level norm. According to Shuhfried, there is a decrease in the processes of attention and accuracy of analysis, an increase in exhaustion and errors in the cognitron (72.5%), short-term visual memory according to NBack is reduced when memorizing and reproducing stimuli (77.5%), in a situation of noisy stimulus material, the speed of information processing, the pace of activity decreases

(82.5%) with the correct perception of incoming information (95%). Perceptual functions are normal (100%), the level of interference is average (73.3%), with increasing stress, the speed and quality of information analysis are not impaired, hand-eye coordination is normal (60%), but the process of dynamic practice is slowed down (70%), static and dynamic sensorimotor functions are normal (67.5%) fine motor skills are slowed down (75%).

Conclusions. Four years after HCT, patients with hemoblastosis show impaired attention, memory, and activity rate, as well as decreased motor and dynamic functions. It seems promising to use Shuhfried to assess the neuropsychological condition at different stages of accompanying patients with hemoblastosis.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cognitive impairment, neuropsychological diagnostics.

Когнитивные нарушения у пациентов с гемобластозами в отдаленный период после трансплантации костного мозга

Анастасия Г. Путинцева, Валерий М. Голянич, Алиса Г. Волкова, Елена Р. Исаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Путинцева Анастасия Георгиевна, blum25-25@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острого лейкоза отличается высокой токсичностью, что приводит к нарушениям когнитивных функций как на ранних этапах терапии, так и в отдаленной перспективе. После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) динамика изменений когнитивных функций служит значимым индикатором для реабилитации пациента. В связи с необходимостью точной оценки состояния когнитивных функций в посттрансплантационном периоде к психодиагностическим методикам предъявляются повышенные требования. Цель: оценка динамики когнитивных функций у пациентов с гемобластозами в отдаленный период после ТГСК.

Материалы и методы. Обследовались 40 пациентов с гемобластозами (ОМЛ 80%, ОЛЛ 20%, возраст 38±11,8). За 1-2 недели до ТГСК когнитивные функции оценивались монреальской шкалой оценки когнитивных функций (MoCA). Через два-три года после ТГСК (26±10,1 месяцев) когнитивные функции оценивались MoCA и с помощью системы психофизиологического тестирования Шуфрид: двуручная координация (2HAND/S3), серия для оценки моторики (MLS/S2), когнитрон (COG/S4), вербальный NBack (NBV/S1), тест прослеживания линий (LVT/S3), интерференционный тест по Струпу (STROOP/S7).

Результаты. До ТГСК уровень когнитивных функций по MoCA составил в среднем 28 баллов, сохранность когнитивных функций. Через четыре года после ТГСК результаты MoCA снижаются до 26 баллов (42,5%), нижняя границы нормы когнитивного уровня. По Шуфрид отмечается снижение процессов внимания и точности анализа, нарастание истощения и ошибок в когнитроне (72,5%), кратковременная зрительная память по NBack при запоминании и воспроизведении стимулов снижена (77,5%), в ситуации зашумления стимульного материала скорость обработки информации, темп деятельности падает (82,5%) при верном восприятии поступающей информации (95%). Функции восприятия в норме (100%), уровень интерференции средний (73,3%), при нарастании стресса скорость и качество анализа информации не нарушается, зрительно-моторная координация в норме (60%), однако процесс динамического праксиса замедлен (70%), статические и динамические сенсомоторные функции в норме (67,5%), мелкая моторика замедлена (75%).

Выводы. Через четыре года после ТГСК у пациентов с гемобластозами отмечаются нарушения внимания, памяти, темпа деятельности, а также снижение моторных и динамических функций Представляется перспективным использовать Шуфрид для оценки нейропсихологического состояния на разных этапах сопровождения больных гемобластозами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, нейропсихологическая диагностика.

O174|

Brain tumors and mental activity: neuropsychiatric aspects in neurosurgical patients at different stages of follow-up

Yuliya G. Sidneva, Pavel L. Kalinin, Oleg S. Zaitsev, Lyudmila I. Astafieva, Alexey N. Shkarubo, Maxim A. Kutin, Irina A. Voronina, Dmitry V. Fomichev, Oleg I. Sharipov, Dmitriy N. Andreev, Iliya V. Chernov, Irina S. Klochkova

N. N. Burdenko National Medical Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

Contact: Yuliya G. Sidneva, ysidneva@nsi.ru

INTRODUCTION

Brain tumors vary by histological type, lesion topography, symptoms and other features. As part of the dysfunctional consequences of the underlying organic disease, neuropsychiatric disorders play a significant role in the clinical, manifesting as various pathologies. It is believed that the structure of neuropsychiatric syndrome, the prevalence of key disorders, the nature of the course, and the severity of disorders are determined by specific factors. Neuropsychiatric symptoms are most diverse with lesions of the diencephalic region and the third ventricle (6%-100%).

Purpose: to identify syndroms of mental disorders in the perioperative period using models of benign tumors; evaluate cause-and-effect relationships.

Materials and methods. 150 patients, 18–78 y.o., admitted for treatment with of pituitary adenoma (90 p.) and craniopharyngioma (60 p.); clinical, radiological, and laboratory studies.

Results. Mental impairments are detected preoperatively in 58-85.3%. The main neuropsychiatric syndromes identified include memory (33-78%), emotional-volitional (25-67%), behavioral and personality disorders (15-59%), sleep disorders, including sleep-wake cycle inversion (12-45%), paroxysmal disorders/epileptic seizures (46%), and disorders of consciousness (20%).

The structure and severity of the disorders are determined by the following factors: topographic localization (leading), size and direction of growth, hormonal activity (more for pituitary adenomas), electrolyte disturbances (more for craniopharyngiomas).

The most severe disturbances (Korsakoff's syndrome, aspontaneity, akinetic mutism) are observed with involvement of the third ventricle (20%); paroxysmal symptoms are more common with tumor growth in the basal parts of the frontal lobe and medial parts of the temporal lobes. Somatotropic hormonal activity most often manifests itself as emotional and personal pathology (60%), and in hormonally inactive patients in 25%. The changes in disturbances vary depending on the activity of a particular neurohormone: somatotropic, adrenocorticotropic, thyrotropic, or prolactin. Hypernatremia (48%; >145 mmol/L) is accompanied by productive symptoms, impaired consciousness and other in 80% . Hyponatremia (22%; <135 mmol/l) is accompanied by deficiency disorders (23-40%): decreased activity level, impaired consciousness, epileptic seizures.

The dynamics of neuropsychiatric disorders after surgery can range from improvement to persistence to worsening. Different tumor types, surgical intervention volumes, and postoperative recovery times all exhibit different dynamics. The number of patients with severe disorders increases after surgery for large and giant tumors, especially those extending into the third ventricle.

46-78% of patients are discharged with mental disorders, with craniopharyngiomas this is to a greater extent: at the preoperative level (23%), with a decrease (12%), with deterioration (43%), of which 33% have severe disorders. In the long-term observation period, the greatest positive dynamics are observed in the period from 6 m. to 1 y.; after 1.5 years, the deficit components of memory impairment and the personality defect remain unchanged.

Conclusions. Mental impairment associated with tumors of the diencephalic region is determined by the tumor's location and the involvement of the corresponding brain structures. Patient care involves a multidisciplinary team of specialists at all stages of treatment; an interdisciplinary approach to differential diagnosis, including neuropsychiatric manifestations, with clarification of their cause-and-effect relationships; and identification of ongoing goals to improve the effectiveness of comprehensive restorative and rehabilitation processes.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: brain, tumors, mental, disorders.

Объемные образования головного мозга и психическая деятельность: нейропсихиатрические аспекты у нейрохирургических пациентов на разных этапах сопровождения

Юлия Г. Сиднева, Павел Л. Калинин, Олег С. Зайцев, Людмила И. Астафьева, Алексей Н. Шкарубо, Максим А. Кутин, Ирина А. Воронина, Дмитрий В. Фомичев, Олег И. Шарипов, Дмитрий Н. Андреев, Илья В. Чернов, Ирина С. Клочкова

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Сиднева Юлия Геннадьевна, ysidneva@nsi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Объемные образования головного мозга различаются гистологическим типом (глиомы, менингиомы, аденомы гипофиза, краниофарингиомы, хордомы, лимфомы, невриномы и другие), топографией поражения, клинической симптоматикой и другими признаками. В рамках дисфункциональных последствий основного органического заболевания значимое место в общей клинической картине имеют нейропсихиатрические нарушения. Предполагается, что структура нейропсихиатрических синдромокомплексов, преобладание ведущих нарушений, характер течения и степень выраженности расстройств обусловлены определенными факторами. Наиболее разнообразно нейропсихиатрическая симптоматика представлена при поражении диэнцефальной области и III желудочка; частота нарушений варьирует 6-100%.

Цель: выделить синдромокомплексы нарушений психической деятельности в периоперационном периоде на моделях доброкачественных опухолей; оценить причинно-следственные связи.

Материалы и методы. 150 пациентов, 18 – 78 лет (41+2,14; 73 женщины/77 мужчин), впервые поступившие для лечения в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, г.Москва, с диагнозом «аденома гипофиза» (90 б-х), «краниофарингиома» (60 б-х). Пациенты обследованы по принятой схеме с междисциплинарным диагностическим подходом, включающим клинические, рентгенологические, лабораторные исследования.

Результаты. Нарушения психической деятельности до операции выявляются до 58-85,3%, проявляясь дефицитарными и продуктивными симптомами. Выделены основные нейропсихиатрические синдромы: мнестический (33-78%), эмоционально-волевой (25-67%), поведения и личностных реакций (15-59%), расстройств сна и сновидений, в том числе инверсией цикла сон-бодрствование (12-45%), пароксизмальных расстройств/эпилептических приступов (46%), расстройствами сознания (20%).

Структура и степень выраженности нарушений определяется факторами: топографо-анатомической локализацией опухоли (ведущий), размером и направлением роста, гормональной активностью (больше для аденом гипофиза), водно-электролитными нарушениями (больше для краниофарингиом).

Наиболее грубые нарушения в виде корсаковского синдрома, аспонтанности, акинетического мутизма встречаются при вовлечении III желудочка (до 20%), пароксизмальная симптоматика чаще встречается при росте опухоли в базальные отделы лобной доли и медиальные отделы височных областей. Соматотропная гормональная активность чаще проявляется эмоционально-личностной патологией (60%), соответственно у гормонально-неактивных в 25% случаев. Качественное и количественное изменение нарушений меняется в зависимости от активности того или иного нейрогормона: соматотропного, адренокортикотропного, тиреотропного или пролактина; также определяется четкая взаимосвязь острой психопатологической симптоматики, причем как продуктивной, так и дефицитарной от уровня натрия крови. Гипернатриемиия (48%; >145 ммоль/л) сопровождается продуктивной симптоматикой, расстройством сознания и другими нарушениями у 80% пациентов. Гипонатриемия (22%; <135 ммоль/л) сопровождается дефицитарными расстройствами (23-40%): снижением уровня активности, нарушением сознания, эпиприступами.

Динамика нейропсихиатрических нарушений после хирургического лечения: улучшается, остается без изменения, ухудшается. При разных нозологиях опухолей, объемах оперативного вмешательства, течении восстановления после операции отмечается и различная динамика. Так, количество пациентов с тяжелыми нарушениями увеличивается после оперативного лечения больших и гигантских опухолей, особенно при распространении их в область III желудочка.

46-78% пациентов выписываются с расстройствами психической деятельности, при краниофарингиомах это в большей степени: на дооперационном уровне (23%), с уменьшением (12%), с ухудшением (43%), из них грубые нарушения у 33%. В отдаленном периоде наблюдения наибольшая положительная динамика наблюдается в период от 6 мес до 1 года, после 1,5 лет дефицитарные компоненты нарушений памяти, личностный дефект сохраняются без изменений.

Выводы. Нарушения психической деятельности при опухолевом поражении диэнцефальной области и III желудочка обусловлены локализацией образования с вовлечением в патологический процесс соответствующих структур головного мозга. Сопровождение таких пациентов основано на участии специалистов разного профиля на всех этапах

лечения; междисциплинарном подходе к дифференциальной диагностике нарушений, в том числе и нейропсихиатрических проявлений с уточнением их причинно-следственных связей; определении текущих задач для повышения эффективности комплексных восстановительных и реабилитационных процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: опухоли, нейропсихиатрия, аденома, краниофарингиома.

O175|

Cognitive Function Characteristics in Children of Different Clinical Groups After HSCT

Elena V. Glebova[1,2], Olga V. Asanova[1], Valeria A. Asanova[3], Yulia A. Konyakhina[1], Anna V. Petrichenko[1], Aleksandr F. Karelin[1]

[1] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; [2] Research Institute of Brain Development and Higher Achievements, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; [3] Tula State University, Tula, Russia

Contact: Elena V. Glebova, Apple89@mail.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children is known to be used to treat severe malignant, hematological, hereditary, and immune diseases when standard therapy is ineffective. Some researchers have noted neurocognitive deficits as late consequences of HSCT for malignant diseases.

The most toxic stages for the central nervous system are the pre-transplantation phase and the prevention and treatment of graft-versus-host disease (GVHD). The pre-transplantation phase can include total body irradiation, which affects the cerebral vessels and hippocampal cells, as well as high-dose chemotherapy, the drugs of which are associated with the development of leukoencephalopathy – damage to the white matter of the brain. The immunosuppression phase also has a toxic effect on the central nervous system, leading to cerebral vasoconstriction and impaired microcirculation.

The consequences of HSCT include a decrease in general intelligence quotient, academic performance, and cognitive function, which were observed for 5 years after treatment.

Materials and methods. For our study, we included two groups of patients: one with ALL who underwent HSCT, and another with primary immunodeficiency (PID), who also underwent HSCT. The ALL group included 60 patients (23 girls) aged 7 to 17 years, with a mean age of 12 years 3 months (SD = 2.3). The PID group included 26 patients (12 girls) aged 8 to 16 years, with a mean age of 10 years 8 months (SD = 2.4). All study participants underwent rehabilitation at the Russian Field Regional Cancer Research Center in 2026. Patients underwent neurocognitive screening upon admission, which included assessments across the main cognitive domains (Table 1).

Table 1: Cognitive Test Battery

	Function	Method Used
1	Information Processing Speed	WISC-IV Coding
2	Auditory Verbal Memory	WISC-IV Digit Span Forward
3	Visual Memory	Visual Remaining (TOMAL-2)
4	Attention	Children Colored trail test (CCTT-1)
5	Visual-Spatial Perception	Rey-Osterritz Figure Copying
6	Working Memory:	Digit Span backward
7	Cognitive Flexibility:	Children Colored trail test (CCTT-2
8	Motor Dexterity:	Grooved Pegboard
9	Phonemic Verbal Fluency	COWAT
10	Visual-Logical Solving	Matrix Reasoning: (WISC-IV)

Test results were compared with those of healthy children of the same age using the Mann-Whitney test.

Results. Significant differences in the HSCT (ALL) group were found for the following functions: visual information processing ($p<0.01$), auditory memory ($p<0.01$), working memory ($p<0.05$), phonemic verbal fluency ($p<0.01$), and visual-logical reasoning ($p<0.01$). No significant differences were found for other functions. These same tests yielded significantly lower values than normal in the group treated for PID.

Conclusions. Thus, we found that cognitive deficits are observed in children after HSCT therapy in both the ALL and PID groups. Deficits most often affected verbal processes, as well as information processing and decision-making. These characteristics may be associated with damage to hippocampal cells [2], as well as with demyelination of nerve cells and angiopathy.

Domains associated with visual perception and fine motor skills were more preserved. The recoding test is designed to assess the speed of visual information processing, but the results on this test in children after HSCT therapy were significantly below age norms. We believe this discrepancy is due to the specific nature of the test itself, which requires retaining symbols in working memory for recoding.

Conclusion. Overall, we found that HSCT affects cognitive functions in children regardless of the primary diagnosis. Verbal functions and memory are more severely affected. Results for visual and visuospatial functions do not differ significantly from healthy children.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neurocognitive functions, HSCT, diagnostics.

Особенности когнитивных функций у детей различных клинических групп после процедуры ТГСК

Елена В. Глебова[1], Ольга В. Асанова[2], Валерия А. Асанова[3], Юлия А. Коняхина[2], Анна В. Петриченко[2], Александр Ф. Карелин[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] НИИ Развития мозга и высших достижений РУДН, Москва, Россия; [3] Тульский государственный университет, Тула, Россия

Контактная информация: Глебова Елена Вячеславовна, Apple89@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей применяется для лечения тяжелых злокачественных, гематологических, наследственных и иммунных заболеваний, когда стандартная терапия неэффективна. Рядом исследователей отмечаются нейрокогнитивные дефициты в качестве отсроченных последствий ТГСК при злокачественных заболеваниях

Наиболее токсичными для центральной нервной системы являются этапы подготовки к трансплантации, и этап профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Подготовительный этап может включать в себя как тотальное облучение всего тела, которое воздействует на сосуды головного мозга и клетки гиппокампа, так и высокодозную химиотерапию, препараты которой связаны с развитием лейкоэнцефалопатии – поражения белого вещества мозга. Этап иммуносупрессии также оказывает токсичное действие на ЦНС и приводит к сужению сосудов головного мозга и нарушению микроциркуляции.

В качестве последствий ТГСК называют снижение общего коэффициента интеллекта, академической успеваемости, когнитивных функций, которые наблюдались в течение 5 лет после лечения.

Таблица 1: Батарея когнитивных тестов

	Функция	Используемая методика
1	скорость обработки информации	Тест перешифровки, WISC-IV
2	слухоречевая память	Прямой числовой ряд WISC-IV
3	Зрительная память	Visual remainding (TOMAL-2)
4	Концентрация внимания	Цветной тест последовательностей (CCTT-1)
5	Зрительно-пространственное восприятие	Копирование фигуры Рея-Остеррица
6	Рабочая память	Обратный числовой ряд
7	Когнитивная гибкость	Цветной тест последовательностей (CCTT-2)
8	Моторная ловкость	Grooved Pegboard
9	Фонематическая вербальная беглость	ПОС
10	Наглядно-логическое мышление	Решение матриц (WISC-IV)

Результаты тестов сравнивались с результатами здоровых детей этого возраста с использованием критерия Манна-Уитни.

Материалы и методы. Для нашего исследования мы взяли 2 группы пациентов, после лечения ОЛЛ, которым применялось ТГСК, и группу с первичным иммунодефицитом (ПИД), которым так же проводилась терапия ТГСК. В группу ОЛЛ вошли 60 человек (23 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет, средний возраст 12 лет 3 мес.(SD= 2,3). В группу ПИД 26 человек (12 девочек) от 8 до 16 лет, средний возраст 10 лет 8 месяцев (SD= 2,4). Все участники исследования проходили реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле» в 2026 году.

Пациентам при поступлении проводился нейрокогнитивный скрининг, который включает в себя диагностику по основным когнитивным доменам (Таблица 1).

Результаты. Было получено, что значимые различия в группе ТГСК (ОЛЛ) были получены по следующим функциям: зрительная обработка информации ($p<0,01$), слуховая память($p<0,01$), рабочая память ($p<0,05$), фонематическая вербальная беглость ($p<0,01$) и наглядно-логическое мышление ($p<0,01$). По другим функциям значимых различий не было получено. В этих же самых тестах были получены значимо низкие по сравнению с нормой в группе, которых лечили от ПИД.

Выводы. Таким образом, мы получили, что когнитивные дефициты наблюдаются у детей после терапии с помощью ТГСК как в группе, получавших лечение вследствие ОЛЛ, так и ПИД. Дефициты касались чаще всего вербальных процессов, а также процессов обработки информации и принятия решения. Данные особенности могут быть связаны как с поражением клеток гиппокампа [2], так с демиелинизацией нервных клеток и явлений ангиопатии.

Более сохранными оказались домены, связанные со зрительным восприятием и мелкой моторикой. Тест перешифровки направлен на оценку скорости обработки зрительной информации, однако результаты по этому тесту оказались у детей после терапии ТГСК значительно ниже возрастной нормы. Мы считаем, что такое противоречие связано со спецификой самого теста, который предполагает удержание в рабочей памяти символов для перешифровки.

Заключение. В целом, мы получили, что процедура ТГСК влияет на когнитивные функции у детей вне зависимости от первичного диагноза. Больше страдают вербальные функции и память. Результаты по зрительным и зрительно-пространственным функциям не имеют значимых различий со здоровыми детьми.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейрокогнитивные функции, ТГСК, диагностика.

O176|

Assessment of the Feasibility of Monitoring Rehabilitation Outcomes in Children with Chemotherapy-Induced Polyneuropathy Using Stabilometry (A Pilot Study)

Aleksey A. Safronov[1], Oksana V. Koryakina[2], Alexey V. Rezaykin[2]

[1] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; [2] Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Contact: Aleksey A. Safronov, familsaf@yandex.ru

INTRODUCTION

Chemotherapy-induced polyneuropathy (CIPN) is a significant complication of anticancer therapy in children, accompanied by proprioceptive deficits and postural instability, necessitating objective rehabilitation monitoring. Stabilometry allows for quantitative assessment of balance function; however, data on its use in pediatric practice remain very limited. The aim of this study was to evaluate the dynamics of stabilometric parameters in children with CIPN after a course of treatment compared to conditionally healthy peers.

Materials and methods. The main group (MG) comprised 13 children with CIPN (median age 9 years, Q1-Q3: 8-12 years), and the control group (CG) comprised 7 healthy children (median age 16 years, Q1-Q3: 16-17 years). Stabilometry was performed before and after treatment using the Romberg test with eyes open (EO) and eyes closed (EC). The following parameters were assessed: length and velocity of the center of pressure (COP) trajectory, C90 area, REC, and RMS. The Romberg index (EC/EO) was calculated. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon and Mann-Whitney tests.

Results. Comparison of the MG before and after treatment revealed no significant changes in stabilometric parameters ($p > 0.05$). However, a clear trend toward a reduction in trajectory velocity in the eyes-closed test was observed ($p = 0.0559$), which may be interpreted as a decrease in energy expenditure required to maintain balance. Intergroup analysis (U-test) before treatment showed significant differences between the MG and CG in EO trajectory length ($p = 0.008$), EO C90 area ($p = 0.029$), and EO velocity ($p = 0.013$), confirming the presence of postural dysfunction in the main group patients. After therapy, differences

persisted only for EO trajectory length (p = 0.029) and EO velocity (p = 0.027), suggesting partial regression of symptoms. However, the marked age difference between the groups (p = 0.00039) limits the validity of the comparative analysis.

Analysis of the Romberg index in the MG revealed heterogeneous dynamics: a decrease in the index (for length, area, REC, RMS, and velocity) was observed in 7 out of 13 patients, while an increase was noted in the remaining 6 children. Thus, after treatment, the main group exhibited divergent Romberg index dynamics: some patients showed reduced visual dependence and enhanced proprioceptive input, while others demonstrated the opposite pattern. The absence of a statistically significant group-level effect indicates the need for a personalized approach to evaluating rehabilitation efficacy and for further investigation of factors influencing sensory reweighting.

Conclusions. Stabilometry demonstrates clinical utility as a screening tool for sensory impairments; however, to objectify treatment outcomes, larger sample sizes and identification of response phenotypes are required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: chemotherapy-induced neuropathy, children, stabilometry.

Оценка возможности контроля результатов реабилитации детей с химиоиндуцированной полиневропатией с применением стабилометрии (пилотное исследование)

Алексей А. Сафронов[1], Оксана В. Корякина[2], Алексей В. Резайкин[2]

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Контактная информация: Сафронов Алексей Александрович, familsaf@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Химиоиндуцированная полиневропатия (ХИП) — значимое осложнение противоопухолевой терапии у детей, сопровождающееся проприоцептивными нарушениями и постуральной нестабильностью, что требует объективного мониторинга реабилитации. Стабилометрия позволяет количественно оценить функцию равновесия, однако данные о ее применении в педиатрической практике весьма ограничены. Цель работы – оценить динамику стабилометрических параметров у детей с ХИП на фоне лечения.

Материалы и методы. В основную группу (ОГ) вошли 13 детей с ХИП (медиана возраста 9 лет, Q1-Q3: 8-12 лет), контрольную (КГ) – 7 здоровых детей (медиана 16 лет, Q1-Q3: 16-17 лет). Стабилометрию проводили до и после лечения в пробах Ромберга с открытыми (РО) и закрытыми (РЗ) глазами. Оценивали длину и скорость траектории ЦД, площадь С90, REC и RMS. Рассчитывали индекс Ромберга (РЗ/РО). Статистический анализ выполняли с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты. При сравнении ОГ до и после лечения не выявлено достоверных изменений стабилометрических показателей (p>0,05), Но выявлена отчётливая тенденция тенденции к снижению скорости на траектории в пробе с закрытыми глазами (p=0,0559), что можно интерпретировать как снижение энергозатрат на поддержание равновесия. Межгрупповой анализ (U-критерий) до лечения показал значимые различия между ОГ и КГ по длине траектории РО (p=0,008), площади С90 РО (p=0,029) и скорости РО (p=0,013), подтверждая наличие постуральных дисфункций у пациентов основнойгруппы. После терапии различия сохранились лишь для длины траектории РО (p=0,029) и скорости РО (p=0,027), что говорит о частичной регрессии симптомов. Однако выраженная разница в возрасте между группами (p=0,00039) ограничивает корректность сравнительного анализа.

Анализ индекса Ромберга в ОГ выявил гетерогенную динамику: у 7 из 13 пациентов зафиксировано снижение индекса (по длине, площади REC, RMS и скорости) У 6 детей отмечался рост индекса. Таким образом, в основной группе после лечения наблюдается разнонаправленная динамика индекса Ромберга: у одних пациентов отмечается уменьшение зрительного контроля и усиление проприоцепции, у других – обратная картина. Отсутствие статистически значимого группового эффекта указывает на необходимость персонализированного подхода к оценке эффективности реабилитации и дальнейшего изучения факторов, влияющих на сенсорную перестройку.

Выводы. Стабилометрия демонстрирует клиническую значимость как инструмент скрининга сенсорных нарушений, однако для объективизации результатов лечения требуется увеличение выборки и выделение фенотипов ответа на терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: химиоиндуцированная невропатия, дети, стабилометрия.

O177|

Late Complications in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: True Stories and Solutions

Elizaveta V. Rumyantseva, Anna V. Petrichenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Elizaveta V. Rumyantseva, lizaveta.r@mail.ru

INTRODUCTION

More than 50,000 HSCTs are performed annually worldwide, of which, according to EBMT data, about 5,000 are in children, accounting for approximately 10% of the total transplant volume. Five-year survival in children reaches 90%, but more than 65% of survivors have at least one late complication that significantly impairs quality of life and requires long-term multidisciplinary rehabilitation.

Materials and methods. We demonstrate 3 clinical cases of patients in the late post-HSCT period with a range of complications, who underwent rehabilitation interventions at the Treatment and Rehabilitation Research Center "Russian Field" (Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology):

1. Patient N., 11 years old, ALL T-III, haploidentical HSCT (2020);

2. Patient V., 15 years old, ALL B-II, two HSCTs (2021-2022);

3. Patient S., 9 years old, SCID (JAK3 mutation), haploidentical HSCT (2018)

Results. *Case 1.* Chronic pain syndrome developed 3.5 years after HSCT in the setting of secondary immunodeficiency, persistent HHV-6 infection, and immune bronchiolitis. Pharmacological therapy, physiotherapy, and cognitive-behavioral therapy improved emotional regulation and fatigue, but pain persisted.

Case 2. After 10 months of corticosteroids, severe osteoporosis (Z-score L1–L4 –3.3 SD), multiple avascular necrosis, and bone marrow fat infiltration (75-95% fat vs. normal 31-52%) developed. Complex therapy (bisphosphonates, calcium and vitamin D supplementation) increased bone mineral density by 34% over 2 years.

Case 3. Post-thrombotic syndrome of the upper and lower extremities due to CVC-associated thromboses of subclavian and iliac veins. Compression therapy, pneumocompression, and lymphatic drainage are the mandatory minimum of rehabilitation.

Conclusions.

1. Late complications after HSCT in children require early and continuous screening starting from the time of transplantation.

2. Chronic pain syndrome may be neuropathic and associated with persistent viral infection (HHV-6), even in the absence of structural changes on instrumental examinations.

3. Long-term corticosteroid therapy predictably leads to osteoporosis and avascular necrosis; timely bisphosphonate and vitamin-calcium therapy significantly increases bone mineral density.

4. PTS in children is an underestimated consequence of catheter-associated thromboses; compression therapy, pneumocompression, and lymphatic drainage are the mandatory basis of rehabilitation.

5. A multidisciplinary approach and regular ICF-based assessment are an effective management model for post-HSCT patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, children, rehabilitation, complications.

Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток: невыдуманные истории и пути решения

Елизавета В. Румянцева, Анна В. Петриченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, России

Контактная информация: Румянцева Елизавета Викторовна, lizaveta.r@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире выполняется более 50 000 ТГСК, из которых, по данным EBMT, около 5000 приходится на детей, что составляет примерно 10% от общего объема трансплантаций. Пятилетняя выживаемость у детей достигает 90%, однако более 65% выживших имеют как минимум одно позднее осложнение, которое существенно снижает качество жизни и требует длительной мультидисциплинарной реабилитации.

Материалы и методы. ТГСК, имеющих ряд осложнений, с проведением реабилитационных мероприятий на базе ЛРНЦ «Русское поле» (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва):

1. Пациент Н., 11 лет, ОЛЛ Т-III, гаплоидентичная ТГСК (2020);

2. Пациентка В., 15 лет, ОЛЛ В-II, две ТГСК (2021-2022);

3. Пациентка С., 9 лет, ТКСН (мутация JAK3), гаплоидентичная ТГСК (2018).

Результаты.

Случай 1. Через 3,5 года после ТГСК течение хронического болевого синдрома на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, персистирующей HHV-6 инфекции и иммунного бронхиолита. На фоне медикаментозной терапии, физиотерапии и когнитивно-поведенческой терапии достигнута положительная динамика регуляции эмоций и утомляемости, однако болевой синдром сохранялся.

Случай 2. На фоне 10 месяцев приема глюкокортикостероидов развились выраженный остеопороз (Z-критерий L1–L4 –3,3 SD), множественные асептические некрозы и жировая дистрофия костного мозга (содержание жира 75-95% при норме 31–52%). Проведение комплексной терапии (введение бисфосфонатов, прием препаратов кальция и витамина D) привело к приросту минеральной плотности кости на 34% за 2 года.

Случай 3. Посттромбофлебитический синдром верхних и нижних конечностей вследствие ЦВК-ассоциированных тромбозов подключичных и подвздошных вен. Компрессионная терапия, пневмокомпрессия и лимфодренаж – обязательный минимум реабилитации

Выводы.

1. Поздние осложнения после ТГСК у детей требуют раннего и постоянного скрининга, начиная с момента трансплантации.

2. Хронический болевой синдром может иметь нейропатическую природу и быть связан с персистирующей вирусной инфекцией (HHV-6), даже при отсутствии структурных изменений по данным инструментальных обследований.

3. Длительная терапия глюкокортикостероидами закономерно приводит к остеопорозу и асептическим некрозам; своевременное назначение бисфосфонатов и витаминно-кальциевых комплексов позволяет значительно увеличить минеральную плотность кости.

4. ПТФС у детей – недооцененное следствие катетер-ассоциированных тромбозов; компрессионная терапия, пневмокомпрессия и лимфодренаж являются обязательной основой реабилитации.

5. Мультидисциплинарный подход и регулярная оценка по МКФ – эффективная модель ведения пациентов после ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК, дети, реабилитация, осложнения.

O178|

Prehabilitation in a Young Child Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Clinical Case

Ulyana A. Sheleh, Volha A. Mishkova, Anzhalika V. Solntsava

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Ulyana A. Sheleh, ulyana.sheleh@gmail.com

INTRODUCTION

Prehabilitation is increasingly recognized as a promising strategy for optimizing outcomes of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Its key components include optimization of nutritional status, improvement of the patient's functional capacity, and prevention of treatment-related complications. Despite growing interest, experience with prehabilitation in young children remains limited. We report a clinical case illustrating multidisciplinary prehabilitation before allogeneic HSCT.

Materials and methods. A girl born in 2024 was followed from birth at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology for neonatal immune/isoimmune thrombocytopenia, abnormal myelopoiesis, and X-chromosome trisomy. At one year of age, she was diagnosed with myelodysplastic syndrome of childhood with transformation to acute myeloid leukemia. After remission, she underwent matched unrelated HSCT at 14 months.

Results. Initial nutritional assessment was performed at 2.5 months of age. Her body weight was 5200 g, and her length was 61 cm. WHO Anthro data revealed moderate acute protein-energy malnutrition (weight-for-height Z-score: -2.18). She was receiving an intact-protein formula, but intake was only 400–500 mL per day. Blood-streaked stools and poor weight gain were noted. Individualized nutritional support included an extensively hydrolyzed formula and calculated energy requirements (115 kcal/kg/day). Within one week, symptoms of allergic colitis resolved and enteral intake increased; nutritional status normalized after one month.

At 5 months, delayed motor and speech development prompted individualized prehabilitation. The program included motor exercises, regular blood count monitoring, and family counseling on nutrition and complementary feeding. By 1 year, the diet was age-appropriate while the hydrolyzed formula was maintained.

At 14 months, she underwent matched unrelated bone marrow HSCT from a 10/10 HLA-matched German male donor. The early post-transplant course was not complicated by acute GVHD or graft failure. Complications, including engraftment syndrome, febrile neutropenia, mucositis, toxic hepatitis, and viral/bacterial infections, were successfully managed. On day +29, the patient was discharged from the transplantation unit for continued inpatient monitoring at the Center; on day +66, care was transferred to the day-stay unit.

The patient remains clinically stable at home. At day +180, donor chimerism was 100%. Neurodevelopment is age-appropriate. At 35 months of age, the patient's body weight is 13 kg, and her height is 85 cm within the normal range.

Conclusions. This case highlights the value of comprehensive prehabilitation before pediatric allogeneic HSCT. Integrating nutritional support, medical rehabilitation, and family education at the pre-transplant stage helps correct functional impairments and facilitates optimal preparation for transplantation. These findings support further prospective evaluation of structured prehabilitation programs in pediatric HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: prehabilitation, HSCT, nutritional support.

Предреабилитация как этап подготовки ребенка раннего возраста к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клинический случай

Ульяна А. Шелег, Ольга А. Мишкова, Анжелика В. Солнцева

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Шелег Ульяна Александровна, ulyana.sheleh@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Предреабилитация рассматривается как один из перспективных подходов к оптимизации результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Ее основными компонентами являются коррекция нутритивного статуса, повышение функционального потенциала пациента и профилактика осложнений, связанных с предстоящим лечением. Несмотря на возрастающий интерес к данному направлению, опыт применения программ предреабилитации у детей раннего возраста остается ограниченным. В настоящей работе представлен клинический случай комплексной предреабилитации ребенка раннего возраста, демонстрирующий возможности междисциплинарного подхода при подготовке к аллогенной ТГСК.

Материалы и методы. Девочка 2024 г.р. с первых дней жизни наблюдалась в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии по поводу иммунной/изоиммунной тромбоцитопении новорожденных, патологического миелопоэза и трисомии Х-хромосомы. В возрасте одного года был установлен диагноз «Миелодиспластический синдром детского типа с трансформацией в острый миелоидный лейкоз». После достижения ремиссии пациентке в возрасте 14 месяцев была выполнена аллогенная неродственная ТГСК от совместимого донора.

Результаты. Первичная оценка нутритивного статуса пациентки была выполнена в возрасте 2,5 месяцев. Масса тела составляла 5200 г, длина тела – 61 см. По данным WHO Anthro выявлены признаки острой белково-энергетической недостаточности умеренной степени (масса тела/рост Z-score – 2,18). Ребенок находился на искусственном вскармливании смесью на основе цельного белка, но потребление составляло лишь 400–500 мл смеси в сутки. Отмечались прожилки крови в стуле и недостаточные темпы прибавки массы тела.

Проведена индивидуализированная нутритивная коррекция с переводом на смесь на основе глубокого гидролиза белка и расчетом суточной потребности в энергии и нутриентах (115 ккал/кг/сут). Уже через неделю отмечено исчезновение симптомов аллергического колита и увеличение объема энтерального питания, а спустя месяц достигнута нормализация показателей нутритивного статуса.

В связи с задержкой моторного и речевого развития с пятимесячного возраста реализована индивидуализированная программа предреабилитации, включавшая физические упражнения, направленные на стимуляцию моторного развития, динамический контроль клинических показателей и сопровождение семьи по вопросам питания и введения прикорма. К одному году ребенка рацион был расширен в соответствии с возрастом, при сохранении смеси на основе глубокого гидролиза белка.

В возрасте 14 месяцев на базе Центра пациентке была выполнена аллогенная неродственная ТГСК костного мозга от совместимого (10/10) донора (мужчина, волонтёр из Германии). Ранний посттрансплантационный период протекал без признаков острой реакции «трансплантат против хозяина» и отторжения трансплантата. Развившиеся осложнения (синдром приживления, фебрильная нейтропения, мукозит, токсический гепатит, вирусная и бактериальная инфекции) были успешно купированы консервативной терапией. На +29 сутки пациентка была выписала из отделения трансплантации для продолжения наблюдения в стационаре Центра, на +66-е сутки ребенок переведен под наблюдение отделения дневного пребывания.

В настоящее время пациентка находится дома в компенсированном состоянии. По результатам обследования на +180 день после ТГСК отмечается 100% донорский химеризм. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. В возрасте 35 месяцев масса тела пациентки составляет 13 кг, длина тела – 85 см, что соответствует нормальному развитию.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует потенциальную значимость комплексной предреабилитации как одного из факторов успешной подготовки детей раннего возраста к аллогенной ТГСК. Интеграция нутритивной поддержки, медицинской реабилитации и обучения семьи уже на доклиническом этапе способствует коррекции функциональных нарушений и формированию оптимальных условий для проведения трансплантации. Представленные результаты обосновывают необходимость дальнейшего изучения эффективности программ предреабилитации в детской трансплантологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: предреабилитация, ТГСК, нутритивная поддержка.

O179|

Training Program for Nurses Involving Peer Consultants: Experience in Development and Future Prospects

Yulia V. Devyatovskaya

Leukemia Foundation, Moscow, Russia

Contact: Yulia V. Devyatovskaya, devyatovskaya@leikozu.net

INTRODUCTION

Providing medical care in oncohematology involves an enormous workload: one ward nurse is responsible for up to 672 patients per year. This leads to high levels of burnout, causing up to 46% of staff to consider leaving the profession. At the same time, the majority of regional specialists are unaware of the existence of peer counseling programs as a tool for professional support and psychological relief for medical staff. The project by the Leukemia Foundation aims to fill this gap by systematically introducing specialists to the peer counseling model for their psychological well-being.

Materials and methods. The study is based on the experience of implementing a hybrid program (144 academic hours) for nurses from 28 regions of Russia, delivered via the iSpring Learn platform and leading national medical research centers. This year, the curriculum included a module featuring introductory meetings between groups of nurses and peer counselors – trained volunteers with personal experience of oncohematological disease. The evaluation methodology included three-stage monitoring, in-depth interviews, and an analysis of nurses' readiness to delegate emotionally demanding functions.

Results. During the reporting period, 171 nurses were trained. Preliminary results from the introduction of the «peer acquaintance track» showed a high level of interest among nurses; for many participants, the very existence of such a service was a professional revelation. Interviews confirmed that understanding the mechanisms of peer support increases professional confidence in 87% of graduates and creates demand for scaling up such practices. To date, 98% of graduates remain in the profession; however, the potential of peer counseling in their daily practice is still being utilized only at an initial level.

Conclusions. We are at the beginning of the journey to integrate peer counselors into nursing processes, and this experience requires large-scale expansion. Synchronizing clinical training with psychological support through exposure to peers makes the work of nursing staff easier and more effective, fostering a "medicine of trust." A promising direction is the creation of a comprehensive interaction program in which peer counselors become full-fledged partners of nurses, taking on part of the psychological burden and helping to retain human resources in oncohematology.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: oncohematology, nurses, peer counseling, training.

Программа обучения медицинских сестер с участием равных консультантов: опыт создания и перспективы работы

Юлия В. Девятовская

Фонд борьбы с лейкемией, Москва, Россия

Контактная информация: Девятовская Юлия Витальевна, devyatovskaya@leikozu.net

ВВЕДЕНИЕ

Оказание медицинской помощи в онкогематологии сопряжено с колоссальной нагрузкой: на одну медицинскую сестру в отделении приходится до 672 пациентов в год. Это приводит к высокому уровню выгорания, из-за которого до 46% персонала задумываются об уходе из профессии. При этом большинство региональных специалистов не осведомлены о существовании программ равного консультирования как инструмента профессиональной поддержки и психологической разгрузки медперсонала. Проект Фонда борьбы с лейкемией планирует восполнить системное знакомство специалистов с институтом равного консультирования для их психологической разгрузки.

Материалы и методы. В основу исследования лег опыт реализации гибридной программы (144 ак. часа) для сестер из 28 регионов РФ на базе iSpring Learn и ведущих НМИЦ. В текущем году в учебный план был включен блок,

ознакомительные встречи групп медицинских сестер с равными консультантами – подготовленными волонтерами с личным опытом онкогематологического заболевания. Методология оценки включала трехступенчатый мониторинг, глубинные интервью и анализ готовности сестер к делегированию эмоционально затратных функций.

Результаты. За отчетный период обучено 171 сестер. Первичные результаты внедрения «трека знакомства» с равными консультантами показали высокую заинтересованность сестер, для многих участниц само существование такой службы стало профессиональным открытием. Интервью подтвердили, что понимание механизмов равной помощи повышает профессиональную уверенность 87% выпускников и создает запрос на масштабирование подобных практик. На данный момент 98% выпускников остаются в профессии, однако потенциал равного консультирования в их ежедневной практике используется лишь на начальном уровне.

Выводы. Мы находимся в начале пути по интеграции равных консультантов в сестринские процессы, и этот опыт требует масштабного расширения. Синхронизация клинической подготовки и психологической поддержки через знакомство с равными делает работу среднего медперсонала проще и качественнее, формируя «медицину доверия». Перспективным направлением является создание сквозной программы взаимодействия, где равные консультанты становятся полноценными партнерами медицинской сестры, забирая на себя часть психологического напряжения и способствуя сохранению кадрового потенциала в онкогематологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкогематология, медицинские сестры, равное консультирование, обучение.

O180|

Development of approaches to the medical prevention of anxiety and adjustment disorders in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Volha A. Mishkova[1], Daria M. Volhina[2], Lubou V. Zherko[1], Volha S. Vshyukova[1], Inessa V. Grigoriyeva[2], Anzhalika V. Solntsava[1]

[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus;
[2] Republican Research Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Volha A. Mishkova, volhamishkova@gmail.com

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective treatments for a range of oncological, hematological, and immunological diseases; however, it imposes a significant physical and psycho-emotional burden on patients and their families. The high toxicity of therapy, prolonged isolation, risk of severe complications, and prognostic uncertainty contribute to the development of anxiety and adjustment disorders, underscoring the need for their timely identification and prevention.

Materials and methods. The study was conducted at the transplantation department of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in collaboration with specialists from the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health. Patient enrollment has been completed. Clinical-psychopathological, clinical-biographical, experimental-psychological, and statistical methods were used. Assessments were performed before HSCT and at +30, +60, and +100 days post-transplantation. The following tools were applied: the NCCN Distress Thermometer, the Children's HSCT Symptom Questionnaire, the Children's Depression Questionnaire, a visual analog scale, and the PedsQL 4.0 questionnaire.

Results. The study included 46 patients (28 boys and 18 girls) aged 3–29 years with myelodysplastic syndrome (n=2), Diamond-Blackfan anemia (n=1), anaplastic large-cell lymphoma (n=1), neuroblastoma (n=1), primary immunodeficiency (n=1), acute biphenotypic leukemia (n=1), acute lymphoblastic leukemia (n=20), acute myeloid leukemia (n=11), and acquired aplastic anemia (n=8).

Psychological assessment confirmed a high prevalence of distress and adjustment disorders among patients undergoing HSCT and their family members. Severe distress was associated with reduced treatment adherence and an increased risk of anxiety and adjustment disorders. The main psychological stressors were prognostic uncertainty, the risk of transplant-related complications, prolonged social isolation, and intensive treatment. Most parents demonstrated intolerance of uncertainty, accompanied by anxiety, helplessness, and limited coping strategies.

Staged assessment of psycho-emotional status before HSCT and on days +30, +60, and +100 post-transplantation enabled monitoring of adaptation dynamics throughout treatment and recovery. Comprehensive analysis of psychometric, clinical, and immunological parameters identified key risk factors for psychological maladaptation and enabled the development of an algorithm for

assessing patients' adaptive potential, stratifying them into high-, moderate-, and low-risk groups. Follow-up assessment at day +100 demonstrated the feasibility of integrating psychometric monitoring into routine transplant care. These findings formed the basis for proposed amendments to the clinical protocol introducing standardized psychological screening, assessment of adaptive potential, and referral pathways for at-risk patients.

Conclusions. A high prevalence of distress, anxiety reactions, and adjustment disorders was identified among patients undergoing HSCT and their family members, affecting treatment adherence and quality of life. Key psychosocial risk factors for maladaptation during transplantation and early post-transplant follow-up were determined. An algorithm for staged assessment of adaptive potential was developed for use before HSCT and at days +30, +60, and +100 post-transplantation. The practical outcome of the study was the development of proposed amendments to the clinical protocol aimed at implementing psychological monitoring and preventing anxiety and adjustment disorders in patients undergoing HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, anxiety disorders, adaptation.

Разработка подходов к медицинской профилактике тревожных и адаптационных расстройств у пациентов, проходящих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Ольга А. Мишкова[1], Дарья М. Вольхина[2], Любовь В. Жерко[1], Ольга С. Вшивкова[1], Инесса В. Григорьева[2], Анжелика В. Солнцева[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь; [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Мишкова Ольга Андреевна, volhamishkova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения ряда онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний, однако сопровождается значительной физической и психоэмоциональной нагрузкой на пациентов и их семьи. Высокая токсичность терапии, длительная изоляция, риск тяжелых осложнений и неопределенность прогноза способствуют развитию тревожных и адаптационных расстройств, что обосновывает необходимость их своевременного выявления и профилактики.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения трансплантации Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии совместно со специалистами Республиканского научно-практического центра психического здоровья. К настоящему моменту набор пациентов завершен. Использовались клинико-психопатологический, клинико-биографический, экспериментально-психологический и статистический методы исследования. Оценка проводилась до ТГСК, а также в контрольных точках +30, +60 и +100 суток после трансплантации. Для оценки выраженности дистресса применялся NCCN Distress Thermometer, выраженности симптомов – Children's HSCT Symptom Questionnaire, депрессивных проявлений – Children's Depression Questionnaire, интенсивности боли – визуально-аналоговая шкала, качества жизни – опросник PedsQL 4.0.

Результаты. В исследование включено 46 пациентов (28 мальчиков и 18 девочек) в возрасте от 3 до 29 лет с миелодиспластическим синдромом (n=2), анемией Блекфана–Даймонда (n=1), анапластической крупноклеточной лимфомой (n=1), нейробластомой (n=1), первичным иммунодефицитом (n=1), острым бифенотипическим лейкозом (n=1), острым лимфобластным лейкозом (n=20), острым миелоидным лейкозом (n=11) и приобретенной апластической анемией (n=8).

Анализ результатов психологического обследования подтвердил высокую распространенность дистресса и адаптационных нарушений среди пациентов, проходящих ТГСК, а также членов их семей. Выраженный дистресс ассоциировался со снижением приверженности лечению и повышенным риском формирования тревожных и адаптационных расстройств. Наиболее значимыми психотравмирующими факторами являлись неопределенность прогноза заболевания, риск осложнений трансплантации, длительная социальная изоляция и необходимость интенсивного лечения. У большинства родителей выявлены признаки непереносимости неопределенности, сопровождавшиеся тревогой, чувством беспомощности и недостаточной сформированностью эффективных копинг-стратегий.

Проведение этапной оценки психоэмоционального состояния в контрольных точках до ТГСК, а также на +30, +60 и +100 сутки после трансплантации позволило проследить динамику адаптационных процессов на различных этапах

лечения и восстановления. Комплексный анализ психометрических, клинических и иммунологических показателей позволил определить основные факторы риска психологической дезадаптации и разработать алгоритм оценки адаптационного потенциала пациентов с выделением групп высокого, умеренного и низкого риска.

Катамнестическая оценка через 100 суток после ТГСК показала возможность интеграции психометрического мониторинга в существующую систему трансплантационного сопровождения. Полученные результаты стали основанием для разработки проекта изменений и дополнений в клинический протокол, предусматривающего проведение стандартизированного психологического скрининга, оценку адаптационного потенциала и маршрутизацию пациентов группы риска на всех ключевых этапах трансплантационного процесса.

Выводы. У пациентов, проходящих ТГСК, и членов их семей выявлена высокая распространенность дистресса, тревожных реакций и нарушений адаптации, оказывающих влияние на приверженность лечению и качество жизни. Определены основные психосоциальные факторы риска психологической дезадаптации в период трансплантации и раннего посттрансплантационного наблюдения. Разработан алгоритм этапной оценки адаптационного потенциала пациентов в контрольные сроки до ТГСК и на +30, +60 и +100 сутки после трансплантации. Практическим результатом исследования стала подготовка проекта изменений и дополнений в клинический протокол, направленного на внедрение системы психологического мониторинга и профилактики тревожных и адаптационных расстройств у пациентов, проходящих ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК, тревожные расстройства, адаптация.

O181|

Social Support for Patients: The ‘Time to Live. Career’ Program

Anush K. Ovsepyan

Leukemia Foundation, Moscow, Russia

Contact: Anush K. Ovsepyan, ovsepyan@leikozu.net

INTRODUCTION

Long-term treatment of oncohematological diseases often leads to profound social isolation of patients and the loss of their professional connections. After completing active therapy, many face serious psychological barriers, loss of self-confidence, and uncertainty when trying to return to work. Successful medical rehabilitation must be complemented by social integration tools to ensure a full quality of life and the patient’s return to society. Systematic support during the remission phase is a critically important factor in preventing social maladaptation of former patients.

Materials and methods. The “Time to Live. Career” program is a series of events aimed at increasing patients’ readiness to enter the labor market after illness.

Key components of the program include: a career course, individual career consultations, and job search and placement support. Additionally, webinars are held on professions suitable for people after cancer treatment, and work is conducted with business representatives.

The “Time to Live. Career” course is divided into three modules: “Decide,” “Plan,” “Act,” each of which is aimed at addressing specific career challenges and contains educational materials and assignments for independent work. Course delivery options include: self-study on the iSpring platform, or participation in one of two annual cohorts, which also include seven workshops with career experts and allow participants to practice their newly acquired knowledge in an interactive format.

Further individual work with a career consultant is optional and is recommended for patients to address specific professional needs.

Patients who have an officially established disability and confirm their intention to enter the labor market within the next 3–6 months may enroll in the supported employment project: career consultants help them navigate all stages of the job search in the open labor market as effectively as possible and secure employment.

Results. The primary outcome of the “Time to Live. Career” project is an increased readiness of cancer patients to enter the labor market: they reframe their experience, make informed decisions about their future professional path, gain the opportunity to conduct their job search as effectively as possible, and find employment that matches their needs and health capabilities. The project helps transform the perception of the diagnosis from an obstacle into a factor of personal and professional growth.

Conclusions. Mental impairment associated with tumors of the diencephalic region is determined by the tumor’s location and the involvement of the corresponding brain structures. Patient care involves a multidisciplinary team of specialists at all stages of treatment; an interdisciplinary approach to differential diagnosis, including neuropsychiatric manifestations,

with clarification of their cause-and-effect relationships; and identification of ongoing goals to improve the effectiveness of comprehensive restorative and rehabilitation processes.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: social adaptation, employment, oncohematology, rehabilitation.

Социальная поддержка пациентов: программа «Карьера»

Ануш К. Овсепян

Фонд борьбы с лейкемией, Москва, Россия

Контактная информация: Овсепян Ануш Константиновна, ovsepyan@leikozu.net

ВВЕДЕНИЕ

Длительное лечение онкогематологических заболеваний часто приводит к глубокой социальной изоляции пациентов и утрате ими профессиональных связей. После завершения активной терапии многие сталкиваются с серьезными психологическими барьерами, потерей уверенности в себе и неопределенностью при попытке вернуться к трудовой деятельности. Успешная медицинская реабилитация должна быть дополнена инструментами социальной интеграции для обеспечения полноценного качества жизни и возвращения человека в общество. Системная поддержка на этапе выхода в ремиссию является критически важным фактором для профилактики социальной дезадаптации бывших пациентов.

Материалы и методы. Программа «Самое время жить. Карьера» представляет собой цикл мероприятий, направленных на повышение готовности пациентов к выходу на рынок труда после болезни.

Ключевые составляющие программы: карьерный курс, индивидуальные карьерные консультации, сопровождение в поиске работы и трудоустройстве. Дополнительно проходят вебинары о профессиях, доступных для освоения людям после онкологического заболевания, ведется работа с представителями бизнеса.

Курс «Самое время жить. Карьера» разделен на три модуля: «Решаемся», «Планируем», «Действуем», каждый из которых направлен на решение определенных карьерных задач и содержит обучающие материалы и задания для самостоятельной проработки. Опции прохождения курса: самостоятельно на платформе Ispring или с одним из двух ежегодных потоков, в который также включены семь практикумов с карьерными экспертами и которые позволяют в интерактивном формате отработать полученные знания.

Дальнейшая индивидуальная работа с карьерным консультантом опциональна, рекомендуется пациентам для проработки конкретных профессиональных запросов.

Те пациенты, у которых имеется официально установленная инвалидность и которые подтверждают намерение выйти на рынок труда в ближайшие 3-6 месяцев, могут зайти в проект сопровождаемого трудоустройства: карьерные консультанты помогают максимально эффективно пройти все этапы поиска работы на открытом рынке труда и выйти на работу.

Результаты. Основным результатом проекта «Самое время жить. Карьера» является повышение готовности пациентов с онкологическими заболеваниями к выходу на рынок труда: они переосмысливают свой опыт, принимают осознанное решение о дальнейшем профессиональном пути, получают возможность построить поиск работы максимально эффективно и найти работу, отвечающую их потребностям и возможностям здоровья. Проект позволят трансформировать восприятие диагноза из препятствия в фактор личностного и профессионального роста.

Выводы. Программа «Карьера» доказала свою эффективность как действенный механизм завершающего этапа реабилитации онкогематологических пациентов и пациентов с другими видами онкологических заболеваний. Для достижения системного социального эффекта необходимо масштабирование проекта и его интеграция в стандарты поддержки выздоравливающих. Дальнейшее развитие требует активного вовлечения бизнес-сообщества и создания широкой сети партнерств для формирования безбарьерной профессиональной среды. Объединение медицинских и социальных технологий позволит обеспечить пациентам не только выздоровление, но и полноценное возвращение к активной трудовой/профессиональной жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: социальная адаптация, трудоустройство, онкогематология, реабилитация.

O182|

Structural and functional characteristics of the family system and parental stress in families of children with cancer during treatment and remission

Ekaterina S. Leonova[1], Elena V. Fisun[1], Alisa G. Volkova[2], Natalia V. Nold[2]

[1] National Research University Higher School of Economics, Faculty of Social Sciences, Department of Psychology, Moscow, Russia;
[2] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg, Russia

Contact: Ekaterina S. Leonova, les1081@yandex.ru

INTRODUCTION

Pediatric cancer represents not only a medical condition but also a systemic family crisis affecting roles, boundaries, communication, and everyday family organization. After the completion of active treatment, the psychological burden on the family does not always decrease: parents may continue to experience fear of relapse, stress related to medical follow-up, and difficulties restoring everyday family routines. Therefore, psychosocial rehabilitation should take into account not only the individual state of the parent but also the relationship between parental stress and family functioning.

Objective. The study aimed to examine the relationship between structural and functional characteristics of the family system and perceived parental stress in families of children with cancer during active treatment and remission.

Materials and methods. The study used a quantitative comparative-correlational design. The analytical sample included 68 families raising children with cancer aged 3 to 15 years: 32 families were in the active treatment group and 36 families were in the remission group. The family was used as the unit of analysis. When two adults from the same family participated, individual responses were aggregated to the family level. Structural and functional characteristics of the family system were assessed using FACES IV, which measures balanced and unbalanced dimensions of family functioning, as well as family communication and family satisfaction. Perceived parental stress was assessed using the PSS-10 scale. Statistical analysis included descriptive statistics, the Mann-Whitney U test, Spearman rank correlations, and comparison of independent correlations using Fisher r-to-z transformation.

Results. No statistically significant differences were found between the active treatment and remission groups in perceived parental stress or in the main parameters of family functioning. In the total sample, higher PSS-10 scores were significantly associated with lower balanced cohesion, balanced flexibility, family communication, and family satisfaction, as well as with higher disengagement, enmeshment, and chaos. The strongest associations were found for chaos, disengagement, and balanced cohesion. Rigidity was not significantly associated with perceived stress. Separately in the treatment and remission groups, parental stress was also significantly associated with family system parameters; however, differences in the strength of correlations between the disease stages were not statistically confirmed.

Conclusions. The completion of active treatment does not automatically reduce the family burden: in the study sample, families at the treatment and remission stages did not differ significantly in perceived parental stress or in the main parameters of family functioning.

Perceived parental stress was significantly associated with family functioning at both stages of the disease. Higher stress was associated with lower cohesion, flexibility, communication, and family satisfaction, as well as with higher disengagement, enmeshment, and chaos. The strongest associations were found for chaos, disengagement, and balanced cohesion.

These findings support the need for family-oriented psychosocial care for families of children with cancer not only during treatment but also in remission. Key targets of support may include parental overload, communication, role distribution, predictability of family rules, and restoration of everyday routines.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cancer, family, stress, remission.

Структурно-функциональные характеристики семейной системы и стресс родителей в семьях с детской онкологией на этапах лечения и ремиссии

Екатерина С. Леонова[1], Елена В. Фисун[1], Алиса Г. Волкова[2], Наталья В. Нольд[2]

[1] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», факультет социальных наук, департамент психологии, Москва, Россия; [2] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Леонова Екатерина Сергеевна, les1081@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Детская онкология является не только медицинским, но и семейным кризисом, затрагивающим роли, границы, коммуникацию и повседневную организацию жизни семьи. После завершения активного лечения психологическая нагрузка семьи не всегда снижается: у родителей могут сохраняться страх рецидива, напряжение, связанное с медицинским наблюдением, и трудности восстановления обычных семейных рутин. Поэтому для психосоциальной реабилитации важно учитывать не только индивидуальное состояние родителя, но и связь стресса с параметрами семейного функционирования.

Материалы и методы. Исследование имело количественный сравнительно-корреляционный дизайн. Аналитическая выборка включила 68 семей, воспитывающих детей с онкологическим заболеванием в возрасте от 3 до 15 лет: 32 семьи находились на этапе активного лечения, 36 – на этапе ремиссии. Единицей анализа выступала семья. При участии двух взрослых из одной семьи индивидуальные ответы агрегировались до семейного уровня. Структурно-функциональные характеристики семейной системы оценивались с помощью опросника FACES IV, включающего сбалансированные и несбалансированные параметры семейного функционирования, а также шкалы семейной коммуникации и удовлетворенности. Воспринимаемый стресс родителей оценивался с помощью шкалы PSS-10. Статистическая обработка включала описательную статистику, U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена и сопоставление независимых корреляций с использованием преобразования Fisher r-to-z.

Результаты. Статистически значимых различий между группами активного лечения и ремиссии по уровню воспринимаемого стресса родителей и основным параметрам семейного функционирования выявлено не было. В общей выборке более высокий уровень PSS-10 был значимо связан с меньшей сбалансированной сплоченностью, сбалансированной гибкостью, семейной коммуникацией и удовлетворенностью семейной жизнью, а также с большей выраженностью разобщенности, слитости и хаотичности. Наиболее выраженные связи были получены для хаотичности, разобщенности и сбалансированной сплоченности. Связь воспринимаемого стресса с ригидностью статистически значимой не была. Отдельно в группах лечения и ремиссии стресс родителей также был значимо связан с параметрами семейной системы; однако различия силы корреляций между этапами заболевания статистически не подтвердились.

Выводы. Завершение активного лечения ребенка не приводит автоматически к снижению семейной нагрузки: в исследованной выборке семьи на этапах лечения и ремиссии статистически значимо не различались по уровню воспринимаемого стресса родителей и основным параметрам семейного функционирования.

Воспринимаемый стресс родителей был значимо связан с семейным функционированием на обоих этапах заболевания. Более высокий стресс соотносился с меньшей сплоченностью, гибкостью, коммуникацией и удовлетворенностью семейной жизнью, а также с большей разобщенностью, слитостью и хаотичностью. Наиболее выраженные связи были выявлены для хаотичности, разобщенности и сбалансированной сплоченности.

Полученные данные обосновывают необходимость семейно-ориентированного психосоциального сопровождения семей с детской онкологией не только в период лечения, но и на этапе ремиссии. Основными мишенями поддержки могут быть родительская перегрузка, коммуникация, распределение ролей, предсказуемость семейных правил и восстановление повседневных рутин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкология, семья, стресс, ремиссия.

P183|

Organization of neuropsychological care for children and their families in the hematopoietic stem cell transplantation unit

Dina R. Gaynullina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dina R. Gaynullina, drgaynullina@gmail.com

INTRODUCTION

Comprehensive treatment of hematological, oncological, and immunological diseases in childhood, including hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is associated with a high risk of developing impairments affecting higher mental functions (HMF) (Gabriel et al., 2021). Underdevelopment and specific impairments of HMF can have a significant impact on a child's daily, social, and academic functioning and, consequently, adversely affect the quality of life of both the patient and their family. Despite this, in current clinical practice, neuropsychological interventions are often limited to diagnostic and rehabilitation measures for children with severe neurological complications, whereas integrating neuropsychological care throughout the entire therapeutic pathway of patients treated in the HSCT unit appears to be the most promising approach.

Materials and methods. The present report presents and summarizes the experience of neuropsychological care for patients treated in the HSCT unit of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Based on this experience, the main areas of activity of neuropsychologists at different stages of the therapeutic process were identified.

Results. Neuropsychological care for patients and their families is a continuous process that includes psychoeducational, diagnostic, preventive, and corrective-developmental interventions, the content of which is determined by the stage of treatment, the child's current somatic status, and age-related characteristics.

During the pre-transplant phase, a comprehensive neuropsychological evaluation is conducted to assess the state of HMF, identify baseline deficits, conduct a qualitative analysis of their structure and severity, and determine preserved aspects of cognitive functioning. Particular attention is paid to the child's premorbid development, previous anticancer treatment, and concomitant neurological disorders. Based on the assessment findings, individualized recommendations are formulated, and psychoeducation is provided to parents or caregivers.

During the early post-transplant period, the primary responsibilities of the neuropsychologist include dynamic assessment of HMF, monitoring treatment-related changes, promoting the patient's cognitive engagement while taking their somatic condition into account, and preventing the adverse consequences of prolonged isolation.

During the post-transplant follow-up period, neuropsychological care is aimed at longitudinal monitoring of the child's cognitive functioning, assessment of treatment-related consequences, and implementation of corrective-developmental and rehabilitation interventions when indicated. An additional objective is to facilitate the reintegration of school-age children into the educational environment and to develop recommendations for educational accommodations based on the patient's current neuropsychological status.

Conclusions. Continuous neuropsychological care for patients and their families enables comprehensive assessment of HMF, longitudinal monitoring of treatment-related changes, early identification and correction of acquired deficits, prevention of long-term treatment-related consequences, and timely psychoeducation for parents and caregivers. The integration of a neuropsychologist as a permanent member of the multidisciplinary team provides the foundation for more favorable neuropsychological outcomes, improved social adaptation, and enhanced quality of life for children undergoing treatment in the HSCT unit.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neuropsychological care, neuropsychological rehabilitation.

Организация нейропсихологического сопровождения детей и их семей в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Дина Р. Гайнуллина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Гайнуллина Дина Рустемовна, drgaynullina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Комплексное лечение гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний в детском возрасте, включающее трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), сопряжено с высоким риском формирования различных дефицитов психической деятельности (Gabriel и др., 2021). Недоразвитие и специфические нарушения высших психических функций (ВПФ) могут оказывать существенное влияние на бытовое, социальное и академическое функционирование ребенка и, как следствие, значительно снижать качество жизни пациента и его семьи. Несмотря на это, в современной клинической практике нейропсихологические интервенции зачастую ограничиваются диагностическими и реабилитационными мероприятиями в отношении детей с выраженными неврологическими осложнениями, тогда как наиболее перспективной представляется интеграция нейропсихологического сопровождения на протяжении всего терапевтического пути пациентов в отделении ТГСК.

Материалы и методы. В работе представлен и обобщен опыт нейропсихологического сопровождения пациентов, проходивших лечение в отделении ТГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ, выделены основные направления деятельности медицинского психолога-нейропсихолога на разных этапах терапевтического процесса.

Результаты. Нейропсихологическое сопровождение пациентов и их семей представляет собой непрерывный процесс, включающий комплекс психообразовательных, диагностических, профилактических и коррекционно-развивающих интервенций, содержание которых определяется этапом лечения, актуальным соматическим статусом ребенка и его возрастными особенностями.

На предтрансплантационном этапе проводится комплексная нейропсихологическая диагностика, направленная на оценку состояния ВПФ, выявление исходных дефицитов, качественный анализ их структуры и определение сохранных звеньев психических функций. Особое внимание уделяется анализу преморбидного развития ребенка, а также предшествующего противоопухолевого лечения и сопутствующих неврологических патологий. По результатам обследования формируются индивидуальные рекомендации и проводится психообразование сопровождающего взрослого.

В раннем посттрансплантационном периоде центральными задачами медицинского психолога-нейропсихолога являются динамическая оценка состояния ВПФ, анализ изменений, поддержание познавательной активности пациента и профилактика неблагоприятных последствий длительной изоляции.

На этапе последующего посттрансплантационного наблюдения нейропсихологическое сопровождение направлено на мониторинг состояния психической деятельности ребенка, оценку последствий проведенного лечения и реализацию реабилитационных интервенций по показаниям. Отдельной задачей становится реинтеграция детей школьного возраста в академическую среду и разработка рекомендаций по организации образовательного процесса с учетом актуального нейропсихологического статуса пациента.

Выводы. Непрерывное нейропсихологическое сопровождение пациентов и их семей обеспечивает возможность комплексной оценки состояния ВПФ, этапного мониторинга его изменений, раннего выявления и коррекции приобретенных дефицитов, профилактики отдаленных последствий лечения, а также своевременного психообразования сопровождающих взрослых. Включение нейропсихолога как постоянного члена мультидисциплинарной команды сопровождения терапевтического процесса создает предпосылки для более благоприятного прогноза психического функционирования, социальной адаптации и качества жизни детей, проходящих лечение в отделении ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейропсихологическое сопровождение, нейропсихологическая реабилитация.

P184|

Pediatric Rehabilitation in the Early Stages after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Vakhtang Kh. Kharbediya

Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Contact: Vakhtang Kh. Kharbediya, kharbediya1992@mail.ru

INTRODUCTION

Currently, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children is an effective treatment method for certain types of malignancies (MN) and the only curative option for refractory or recurrent disease. The rehabilitation programs at all stages of anticancer therapy play a special role in prevention and treatment of complications. However, early rehabilitation treatment for children up to 100 days after HSCT is the most significant stage. In addition to extensive supportive therapy tailored to each patient during the critical early post-transplant period, rehabilitation should also be personalized.

Materials and methods. Patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation between 2023 and 2026 and underwent rehabilitation at the Korablik Federal Children's Rehabilitation Center up to 100 days after therapy were included into the observation program.

Results. Implementation of individualized rehabilitation programs along with maintenance therapy significantly improved patients' functional outcomes and quality of life.

Conclusions. Integration of rehabilitation of patients up to 100 days after hematopoietic stem cell transplantation into the maintenance therapy program contributes to improved functional outcomes and quality of life.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: rehabilitation, HSCT, restorative treatment.

Особенности реабилитации детей на ранних сроках после трансплантации гемопоэтический столовых клеток

Вахтанг Х. Харбедия

Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения, Москва, Россия

Контактная информация: Харбедия Вахтанг Хвичевич, kharbediya1992@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей является эффективным методом лечения при некоторых видах злокачественных новообразований (ЗНО) и единственной куративной опцией при рефрактерном или рецидивирующем течении. Особую роль в профилактике развития и лечении осложнений играет внедрение реабилитации на всех этапах противоопухолевой терапии. Однако, наиболее значимым является именно ранний этап восстановительного лечения детей до 100 дня после ТГСК. Помимо массивной сопроводительной терапии индивидуально подобранной под каждого пациента в критический ранний пост-трансплантационный период, реабилитация должна так же носить персонифицированный характер.

Материалы и методы. Пациенты за период с 2023 по 2026 год пернесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и проходившие реабилитацию в Федеральном детском реабилитационном центре «Кораблик» до 100 дня от терапии.

Результаты. Проведение индивидуальной программы реабилитации параллельно поддерживающей терапии существенно улучшили функциональные результаты и качество жизни пациентов.

Выводы. Интеграция реабилитации в программу поддерживающей терапии пациентов до 100 дня после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток способствует улучшению функциональных результатов и качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: реабилитация, ТГСК, восстановительное лечение.

P185|

Features of spa treatment of children who have undergone polychemotherapy, radiation therapy and surgical treatment for neoplasms of various localizations

Natalya Yu. Solomkina[1,2], Victoria Yu. Plisetskaya[2], Lyudmila A. Vorobyova[2]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Saint Petersburg State Budgetary Institution "Solnechnoye Children's Sanatorium", St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya Yu. Solomkina, natalya-solomkina@yandex.ru

INTRODUCTION

Spa treatment (SRT) for children with oncologic pathology after radiation therapy (RT), polychemotherapy (PCT), and surgery (SRS) is aimed at relieving hypoxia, depression, chronic pain and anxiety, complications of previous procedures, optimizing immune and autonomic status, restoring cognitive functions, growth and development rates. The presented symptoms are often associated with chronic and progressive damage to the integumentary and border tissues (mucositis and dermatitis), which impede motor activity, restoration of self-care and communication skills, physical inactivity, and personality deformation. The advantages of physical treatment methods include: non-contact techniques, painlessness, non-drug effects, absence of discomfort, short duration, good tolerability, long-lasting effect, improved nutrition, expanded motor capabilities, improved sleep and self-care, reduction of dysmorphophobia, improvement of autonomic status, emotional-volitional sphere, immunity, cognitive functions. To optimize the dynamic application of physical rehabilitation methods to alleviate damage to the integumentary and border tissues associated with other complications of the underlying disease and its treatment.

Materials and methods. From 2023 to 2025, 356 children aged 2 to 17 years with benign (BN) and malignant (MN) tumors were treated at the Solnechnoye Children's Multidisciplinary Sanatorium. They received polychemotherapy (PCT), radiation therapy (RT), and surgery, according to management protocols. Complications of PCT and RT include lesions of the integumentary tissues, including those resulting from previous treatment. Skin and mucosal lesions were absent during PCT, with dermatitis and, less commonly, mucositis occurring 1 to 3 months after completion. No relationship was found between the severity of the disease and the area of integumentary tissue lesions and gender, age, or duration of PCT. However, children with MN, compared to those with BN, experienced deeper, destructive skin lesions with painful and itchy symptoms, primarily affecting the palms and natural folds. Dermatitis was diagnosed in 203 children, mucositis in 2. In forming the management of children, we were guided by the holistic principle, individualization of the choice of physical factor, preference for remote reflex methods and short (up to 6 procedures) courses of physiotherapy treatment (PTT). Of the physical factors (PF), all children received a spa factor, terrain cure; photochromotherapy (PCT), laser and barolaser-, magnetic-laser therapy (LT, BLT and MILT), electrotherapy: transcranial electrical stimulation (TES), drug electrophoresis of vasoactive drugs.

Results. The best results were obtained in children with DNO (relief of skin syndrome (KS) in 1 course of PTT), in children with MN, for significant improvement or relief of KS, 2-3 courses of PTT were carried out. The most effective were PCT, BLT, UHF (5.6 and 7.1 mm). Follow-up observation up to 1.5 years showed significant improvement in the cervical cancer progression in all children with DNO and in 89 children with MNO, primarily in mild forms with small lesions and effective follow-up care. This was accompanied by improvements in autonomic, immune status, emotional, volitional functioning and cognitive function.

Conclusions. Thus, managing children with oncological pathology at the stage of SCL according to a holistic approach improves and stabilizes the condition of the integumentary tissues, prevents chronicity, and creates conditions for active patient participation in recovery.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: oncopathology, dermatitis, resort, physiotherapy.

Особенности санаторно-курортного лечения детей, перенесших полихимиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение по поводу новообразований различной локализации

Наталья Ю. Соломкина[1,2], Виктория Ю. Плисецкая[2], Людмила А. Воробьева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Детский санаторий "Солнечное"», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Соломкина Наталья Юрьевна, natalya-solomkina@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Санаторно-курортное лечение (СКЛ) детей с онкопатологией после лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ) и хирургического вмешательства (ХВ) направлено на купирование гипоксии, депрессии, хронической боли и страха, осложнений перенесенных мероприятий, оптимизацию иммунного и вегетативного статуса, ритмологической активности, восстановление когнитивных функций, восстановление темпов роста и развития. Представленное нередко связано с хронизацией и прогрессированием поражения покровных и пограничных тканей (мукозитами и дерматитами), препятствующими двигательной активности, восстановлению навыков самообслуживания и общения, гиподинамии, деформации личности. Преимущества физических методов лечения: неконтактные методики, безболезненность, немедикаментозное воздействие, отсутствие дискомфорта, кратковременность, хорошая переносимость, длительный эффект после действия, улучшение трофики, расширение двигательных возможностей, улучшение сна, самообслуживания, уменьшение дисморфофобии, улучшение вегетативного статуса, эмоционально-волевой сферы, иммунитета, когнитивных функций. **Цель работы:** оптимизация динамического применения физических методов лечения и реабилитации для купирования нарушений покровных и пограничных тканей, сопряженно с другими осложнениями основного заболевания и его лечения.

Материалы и методы. За 2023-2025 годы в детском многопрофильном санатории «Солнечное» лечились 356 детей в возрасте 2-17 лет с доброкачественными (ДНО) и злокачественными (ЗНО) новообразованиями, получившие, согласно протоколам ведения, полихимиотерапию (ПХТ), лучевую терапию (ЛТ), хирургическое лечение. Среди осложнений ПХТ и ЛТ поражения покровных тканей, в т.ч., как следствие перенесенного лечения. Выявлено отсутствие поражений кожи и слизистых в процессе ПХТ и манифестация дерматитов и реже мукозитов через1-3 месяца после ее завершения. Зависимости тяжести течения и площади поражения покровных тканей от пола, возраста, продолжительности ПХТ не выявлено. Но у детей с ЗНО, в сравнении с детьми с ДНО, выявлено более глубокое, деструктивные поражения кожи с болевым и зудящим компонентом преимущественно в области ладоней и естественных складок. Дерматиты диагностированы у 203 детей, мукозиты у 2. В формировании ведения детей руководствовались холистическим принципом, индивидуализацией выбора физического фактора, предпочтением дистанционных рефлекторных методик и коротких (до 6 процедур) курсов физиотерапевтического лечения (ФТЛ). Из физических факторов (ФФ) все дети получали курортный фактор, терренкур; фотохромотерапию (ФХТ), лазеро- и баролазеро-, магнитолазерную терапию (ЛТ, БЛТ и МИЛТ), электролечение: транскраниальную электростимуляцию (ТЭС), лекарственный электрофорез вазоактивных препаратов.

Результаты. Лучшие результаты получены у детей с ДНО (купирование кожного синдрома (КС) за 1 курс ФТЛ), у детей с ЗНО для значительного улучшения или купирования КС проводилось 2-3 курса ФТЛ. Наиболее эффективными были ФХТ, БЛТ, КВЧ (5,6 и 7,1 мм). Катамнестическое наблюдение до 1,5 лет показало значительную положительную динамику КС у всех детей с ДНО и у 89 детей с ЗНО, преимущественно легкие формы с малой площадью поражения и эффективным последующим ведением, что сопровождалось улучшением вегетативного и иммунного статуса, улучшением эмоционально-волевой сферы и когнитивных функций.

Выводы. Таким образом, ведение детей с онкопатологией на этапе СКЛ согласно холистическому подходу, улучшить и стабилизировать состояние покровных тканей, предотвратить хронизацию процесса и создать условия для активного участия пациентов в выздоровлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкологические заболевания, дерматит, курорт, физиотерапия.

P186|

Psychological support for parents of patients undergoing inpatient treatment following the early detection of inborn errors of immunity

Maria A. Evdokimova, Alina E. Khain

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Maria A. Evdokimova, Maria.Evdokimova@dgoi.ru

INTRODUCTION

Since 2023, expanded neonatal screening (NS) for 36 diseases, including inborn errors of immunity, has been conducted in the Russian Federation. Early detection and intervention reduce the risk of severe infections, prevent organ and system damage and improve the quality of life of patients and their families (Marakhanov et al., 2026; Rumyantsev, 2026; Rodina, 2025; Shcherbina, 2024). The discovery of a disease in a newborn requiring urgent hospitalization and long-term treatment, which may include hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is extremely stressful for parents. As part of the interdisciplinary care of patients with inborn errors of immunity and their families, the tasks of a medical psychologist include both psychological support for parents, facilitating better adaptation to long-term treatment and rehabilitation and the prevention of difficulties in interactions between the family and medical specialists.

Materials and methods. As methods of psychological support, clinical conversation, individual and family psychological counseling were used for parents and relatives of patients undergoing treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, as well as consultations with medical staff.

Results. In the process of providing psychological support to parents of infants with inborn errors of immunity, several peculiarities in how they perceive their child's illness are noted. Since NS allows for the detection of the disease before the onset of symptoms, in some cases parents tend to disagree with the diagnosis, significantly increasing the risk of poor compliance, including refusal of treatment. The physical and psycho-emotional well-being of the patient's mother, as well as timely resolution of issues related to breastfeeding, routine and hygiene, require special attention from specialized specialists. The risks of difficulties adapting to the child's illness and treatment can depend on the mother's personality and social situation, as well as the characteristics of the pregnancy, childbirth and the first weeks of the child's life. If treatment includes HSCT, the development of motor, communication, cognitive and social skills during the child's first year of life occurs in a hospital setting, which also requires interdisciplinary support. This paper presents a clinical case of a 2-year-old patient treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology with a primary immunodeficiency. The goal of this family's psychological support was to provide individualized support to the mother, as well as counseling on child development and parent-child interactions.

Conclusions. This clinical case illustrated the wide range of challenges faced by a clinical psychologist in the interdisciplinary management of patients with inborn errors of immunity. Providing psychological support to parents and fostering interactions between participants in the treatment and rehabilitation process at all stages not only improves individual psychological well-being and interpersonal interactions but also impacts the overall quality of treatment and rehabilitation for children. Further research into this issue will help refine family support programs for these patients by defining intervention goals and identifying psychological risk factors that can negatively impact treatment and rehabilitation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Pediatric immunology, interdisciplinary support.

Психологическая поддержка родителей пациентов, проходящих стационарное лечение в связи с ранним выявлением врожденных дефектов иммунитета

Мария А. Евдокимова, Алина Е. Хаин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Евдокимова Мария Алексеевна, Maria.Evdokimova@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

С 2023 г. в РФ проводится расширенный неонатальный скрининг (НС) на 36 заболеваний, в том числе наличие врожденных дефектов иммунитета. Раннее выявление и вмешательство позволяют снизить риск развития тяжелых инфекций, предотвратить поражение органов и систем, улучшить качество жизни пациентов и их семей (Марахонов и др., 2026; Румянцев, 2026; Родина, 2025; Щербина, 2024). Обнаружение у новорожденного заболевания, требующего срочной госпитализации и длительного лечения, которое может включать трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является сильнейшим стрессом для родителей. В рамках междисциплинарного сопровождения пациентов с врожденными дефектами иммунитета и их семей круг задач медицинского психолога включает в себя как психологическую поддержку родителей, способствующую лучшей адаптации в ситуации длительного лечения и реабилитации, так и профилактику трудностей взаимодействия между семьей и медицинскими специалистами.

Материалы и методы. В качестве методов психологического сопровождения были использованы клиническая беседа, индивидуальное и семейное психологическое консультирование родителей и родственников пациентов, находящихся на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, а также интервью с медицинским персоналом.

Результаты. В процессе психологического сопровождения родителей грудных детей с врожденными дефектами иммунной системы отмечается ряд особенностей восприятия болезни ребенка. Так как НС позволяет выявить заболевание до появления симптомов, в ряде случаев родители склонны не соглашаться с диагнозом, что существенно увеличивает риски нарушения комплаентности вплоть до отказа от лечения. Снижению уровня комплаенса родителей также способствуют недостаточная информированность о заболевании, процессе и содержании лечения. Наиболее часто стационарное лечение ребенка с врожденными дефектами иммунитета приходится на поздний послеродовой период у матери. В связи с этим, особого внимания профильных специалистов требуют физическое и психоэмоциональное благополучие матери пациента, своевременное решение вопросов, касающихся грудного вскармливания, режима и гигиены. Риски трудностей адаптации к болезни и лечению ребенка могут зависеть как от личности матери и социальной ситуации, так и от особенностей беременности, родов и первых недель жизни ребенка. Если лечение включает проведение ТГСК, развитие моторных, коммуникативных, когнитивных и социально-бытовых навыков первого года жизни ребенка проходит в условиях стационара, что также требует междисциплинарного сопровождения. В работе представлен клинический случай пациентки 2 лет, находившейся на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с диагнозом: «Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, дефицит аденозиндезаминазы». Ввиду анамнеза жизни матери пациентки, истории беременности и родов, первичного информирования о заболевании ребенка, а также семейной ситуации, семья сопровождалась психологом на протяжении всего времени лечения. Целью психологического сопровождения данной семьи было обеспечение индивидуальной поддержки матери, а также консультирование по вопросам развития ребенка и детско-родительского взаимодействия. Кроме того, осуществлялось консультирование медицинского персонала по вопросам продуктивного контакта с матерью пациентки.

Выводы. Клинический случай проиллюстрировал широкий спектр задач, с решением которых сталкивается медицинский психолог в рамках междисциплинарного сопровождения процесса лечения пациентов с выявленными в результате НС врожденными дефектами иммунитета. Психологическая поддержка родителей, налаживание взаимодействия между участниками лечебного и реабилитационного процесса на всех его этапах направлены не только на улучшение индивидуального психологического благополучия и межличностного взаимодействия, но и оказывают влияние на качество лечения и реабилитации детей в целом. Дальнейшее исследование данной проблематики поможет усовершенствовать программы поддержки семей данных пациентов, обозначив цели вмешательства, а также выявить психологические факторы риска, способные оказывать негативное влияние на лечебный и реабилитационный процесс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: детская иммунология, междисциплинарное сопровождение.

O187|

Risk factors for catheter-associated thrombosis in patients after hematopoietic stem cell transplantation: an analysis from the perspective of Virchow's triad

Ivan A. Mishutin, Vadim M. Kemaikin, Alexander V. Kolesnev

National Scientific Oncology Center LLP, Astana, Kazakhstan

Contact: Ivan A. Mishutin, ytrewq11101989@gmail.com

INTRODUCTION

A central venous catheter is essential for patient management in the early post-transplant period after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Despite ultrasound guidance during central venous catheter (CVC) placement, catheter-associated thrombosis remains clinically relevant, as it may lead to catheter dysfunction, unplanned catheter removal and repeated catheterization. In patients after HSCT, thrombosis is multifactorial and may be interpreted within the framework of Virchow's triad: vascular wall injury, impaired venous blood flow and hypercoagulability associated with the underlying disease, conditioning regimen, inflammation and infectious complications.

Materials and methods. This retrospective study included 91 CVC placements in 78 oncohematological patients treated in the HSCT department. Catheterization was mainly ultrasound-guided via the internal jugular vein. The primary analysis included completed primary catheterizations (n=58), excluding repeated procedures. We assessed thrombosis incidence, transplant type, disease, conditioning regimen, infections/CRBSI, microbiology, puncture attempts, mechanical complications, parenteral nutrition and anticoagulation. Categorical variables were compared using Fisher's exact test; $p<0.05$ was significant.

Results. The study included 91 CVC placement episodes in 78 patients; 68 episodes had completed follow-up, including 58 primary catheterizations. Mean age was 46.7±13.4 years. First-attempt puncture success was achieved in 89.0% of all episodes and 91.4% of completed primary catheterizations.

Catheter-associated thrombosis occurred in 14/91 episodes (15.4%), 13/68 completed episodes (19.1%) and 11/58 completed primary episodes (19.0%). Recurrent thrombosis after CVC replacement was observed in 2 cases. Thrombosis was among the main reasons for unplanned catheter removal.

In completed primary catheterizations, thrombosis was more frequent after allogeneic than autologous HSCT: 5/18 (27.8%) versus 6/38 (15.8%; p=0.305). The highest diagnostic-group rate was observed in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma: 2/3 (66.7%), although subgroup size limited interpretation. Episode-based analysis showed a trend according to conditioning regimen: Flu/Cy/ATG, 2/2 (100%); Flu/Bu, 4/22 (18.2%); melphalan, 5/32 (15.6%); BeEAM, 1/6 (16.7%); Bu/Cy, 0/1 (p=0.061).

Catheter-related bloodstream infection was detected only in patients with thrombosis and was significantly associated with it: 2/2 (100%) *versus* 9/56 (16.1%; p=0.033). Overall positive blood cultures were not associated with thrombosis (p=1.000), emphasizing the role of a local catheter-related infectious-inflammatory process rather than bacteremia *per* se. Early mechanical complications were accompanied by higher thrombosis rates: 2/5 (40.0%) *versus* 9/53 (17.0%; p=0.237). Prophylactic enoxaparin after platelet recovery was associated with lower thrombosis incidence: 0/12 *versus* 11/46 (p=0.097). No association was found with parenteral nutrition or more than one puncture attempt. Gram-negative isolates predominated, mainly *Escherichia coli*, including ESBL-producing strains, and *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusions. Catheter-associated thrombosis remains a clinically significant complication in patients after HSCT, even with standardized ultrasound-guided CVC placement and prophylactic anticoagulation during conditioning. The most convincing statistically significant association was found with catheter-related bloodstream infection, emphasizing the role of a local infectious-inflammatory process. The findings are consistent with Virchow's triad: endothelial injury and local inflammation are combined with impaired venous blood flow due to the presence of a CVC and hypercoagulability of the early post-transplant period. The study will be continued with an expanded cohort to further clarify the role of infectious complications, anticoagulant therapy, type of HSCT and conditioning regimen.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Virchow's triad, thrombosis, ultrasound.

Факторы риска катетер-ассоциированного тромбоза у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: анализ с позиции триады Вирхова

Иван А. Мишутин, Вадим М. Кемайкин, Александр В. Колеснев

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Мишутин Иван Александрович, ytrewq11101989@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Центральный венозный катетер является обязательным элементом ведения пациентов в раннем посттрансплантационном периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на применение УЗИ при установке ЦВК, катетер-ассоциированные тромбозы сохраняют значимость, приводя к дисфункции катетера, незапланированному удалению и повторной катетеризации. У пациентов после ТГСК тромбоз имеет многофакторную природу и может рассматриваться с позиции триады Вирхова: повреждения сосудистой стенки, нарушения венозного кровотока и гиперкоагуляции, связанной с заболеванием, кондиционированием, воспалением и инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование 91 эпизода установки ЦВК у 78 пациентов онкогематологического профиля, проходивших лечение в отделении ТГСК. Преимущественно катетеризация выполнялась во внутреннюю яремную вену под ультразвуковой навигацией. Основной анализ факторов риска проводился среди завершенных первичных эпизодов катетеризации (n=58), что позволило исключить смешение первичных установок и повторных катетеризаций. Оценивались частота катетер-ассоциированного тромбоза, тип трансплантации, основное заболевание, режим кондиционирования, инфекционные осложнения, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, высеиваемая флора, число попыток пункции, ранние механические осложнения, парентеральное питание и особенности антикоагулянтной терапии. Для сравнения категориальных признаков использовали точный критерий Фишера; различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Включен 91 эпизод установки ЦВК у 78 пациентов; завершённое наблюдение имели 68 катетер-эпизодов, из них 58 первичных. Средний возраст составил 46,7±13,4 года. Пункция с первой попытки достигнута в 89,0% всех эпизодов и в 91,4% завершённых первичных катетеризаций.

Катетер-ассоциированный тромбоз зарегистрирован в 14/91 эпизодов (15,4%), среди завершенных катетер-эпизодов – в 13/68 (19,1%), среди завершённых первичных эпизодов – в 11/58 (19,0%). Повторный тромбоз после переустановки ЦВК отмечен дважды. Тромбоз был одной из основных причин незапланированного удаления катетера.

В основном анализе завершённых первичных эпизодов частота тромбозов была выше после алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК: 5/18 (27,8%) против 6/38 (15,8%), без статистической значимости ($p=0,305$). Наибольшая частота КАТ по нозологическим группам отмечалась у пациентов с ОЛЛ/лимфобластной лимфомой – 2/3 (66,7%), однако малый размер подгруппы ограничивает интерпретацию. В дополнительном эпизодном анализе отмечалась тенденция к различию частоты тромбозов в зависимости от режима кондиционирования: Flu/Cy/ATG – 2/2 (100%), Flu/Bu – 4/22 (18,2%), мелфалан – 5/32 (15,6%), BeEAM – 1/6 (16,7%), Bu/Cy – 0/1 ($p=0,061$).

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока выявлялась только у пациентов с тромбозом и была статистически значимо ассоциирована с его развитием: 2/2 (100%) против 9/56 (16,1%; $p=0,033$). Положительные бактериальные посевы крови в целом не были связаны с КАТ ($p=1,000$), что подчёркивает значение локального катетер-ассоциированного инфекционно-воспалительного процесса, а не бактериемии как таковой. Ранние механические осложнения сопровождались большей частотой тромбозов: 2/5 (40,0%) против 9/53 (17,0%; $p=0,237$). Профилактический эноксапарин после восстановления тромбоцитов ассоциировался с меньшей частотой КАТ: 0/12 против 11/46 ($p=0,097$). Значимой связи с парентеральным питанием и числом попыток пункции более одной не выявлено. В структуре флоры преобладали грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно *Escherichia coli,* включая БЛРС-продуцирующие штаммы, и *Klebsiella pneumoniae*.

Выводы. Катетер-ассоциированный тромбоз остается значимым осложнением у пациентов после ТГСК даже при установке ЦВК под ультразвуковой навигацией и профилактической антикоагуляции в период кондиционирования. Статистически значимая ассоциация выявлена с катетер-ассоциированной инфекцией кровотока, что подчёркивает роль локального инфекционно-воспалительного процесса. Полученные данные соответствуют модели триады Вирхова: повреждение эндотелия и локальное воспаление сочетаются с нарушением венозного кровотока вследствие наличия ЦВК и гиперкоагуляцией раннего посттрансплантационного периода. Исследование будет продолжено с расширением выборки и уточнением роли инфекционных осложнений, антикоагулянтной терапии, типа ТГСК и режима кондиционирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ЦВК, триада Вирхова, тромбоз.

O188|

Internal Audit in the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology as a Tool for Medical Care Quality Management

Viktoriya V. Petukhova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Viktoriya V. Petukhova, viktoriya.petuhova@dgoi.ru

INTRODUCTION

In the current healthcare reform environment, a shift in focus from quality control to quality management has become particularly important. Internal audit serves as a key instrument in this transition, providing a systematic, independent and documented assessment of the compliance of healthcare services with established standards and regulations

The aim of our study was to substantiate the role of internal audit in the quality management system of a medical institution, to define its purposes, objects, stages of implementation, and practical tools for ensuring continuous improvement of medical activities.

Materials and methods. An analysis of healthcare regulations governing internal quality control in medical organizations was conducted, and both international and national approaches to organizing internal audit were studied. The methods used included system analysis, a review and synthesis of best practices, and modeling of audit procedures.

Results. Internal audit in a healthcare facility is performed in three main ways: first-party audit (conducted by the healthcare facility itself), external audit (conducted by Roszdravnadzor, Rospotrebnadzor, insurance companies), and internal audit (initiated by healthcare professionals). The main audit objects are medical processes and services, organizational management system, compliance with regulatory requirements, and resource utilization.

It has been established that effective internal audit includes three consecutive stages: planning (development of an audit program and schedule), conducting (on-site data collection and analysis), and reporting (documentation of results, development of corrective actions). Data collection involves the analysis of medical records, standard operating procedures, instructions, surveillance of processes, and interviewing staff and patients.

The key principles of effective audit are independent assessments, non-punitive approach (audit is an opportunity for improvement, not punishment), and mandatory documentation of all observations. Checklists serve as the main practical tool used to standardize the audit procedures and to ensure that the process is reliable and repeatable. The use of mobile applications and electronic document management systems significantly improves the efficiency of audit procedures.

Following the audit, any identified non-conformities and defects are documented, corrective and preventive action plans are developed, and their implementation is strictly monitored. The results of these measures are then communicated to senior executives for decision-making and are also discussed at hospital committee meetings and case review meetings.

Conclusions. Internal audit is a critical element of a quality management system in a healthcare organization. Systematic implementation of internal audit not only enhances readiness for external inspections but also creates a foundation for continuous improvement of medical care. Successful audit requires professional training of auditors, development of clear assessment criteria and checklists, a non-punitive atmosphere, data collection and analysis automation, and mandatory management decisions in response to audit results.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: internal audit, quality management.

Внутренний аудит в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, как инструмент управления качеством медицинской помощи

Виктория В. Петухова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Петухова Виктория Владимировна, viktoriya.petuhova@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях реформирования здравоохранения особое значение приобретает переход от контроля качества к управлению качеством медицинской помощи. Внутренний аудит является ключевым инструментом этого перехода, обеспечивая систематическую, независимую и документированную оценку соответствия медицинской деятельности установленным требованиям.

Целью нашего исследования было обоснование роли внутреннего аудита в системе управления качеством медицинской организации, определить его цели, объекты, этапы проведения и практические средства для обеспечения постоянного улучшения медицинской деятельности.

Материалы и методы. Проведен анализ нормативно-правовой базы, регулирующей внутренний контроль качества в медицинских организациях, изучены международные и отечественные подходы к организации внутреннего аудита. Использованы методы системного анализа, обобщения передового опыта и моделирования аудиторских процедур.

Результаты. Внутренний аудит в медицинской организации реализуется в трех основных видах: аудит первой стороны (проводимый силами самой организации), внешний аудит (Росздравнадзор, Роспортебнадзор, страховые организации) и внутренний аудит (инициируемый медицинскими работниками). Основными объектами проверки выступают медицинские процессы и услуги, система управления организацией, соответствие нормативно-правовым требованиям, а также использование ресурсов.

Установлено, что эффективный внутренний аудит включает три последовательных этапа: планирование (разработка программы и графика проверок), проведение (сбор и анализ данных на местах) и отчетность (оформление результатов, разработка корректирующих мероприятий). Сбор данных осуществляется с помощью анализа документов (медицинские карты, стандартные операционные процедуры, инструкции), наблюдения за процессами и интервьюирования персонала и пациентов.

Ключевыми принципами эффективного аудита являются независимость оценок, доброжелательность (цель – улучшение системы, а не поиск виновных) и обязательное документирование всех наблюдений. Основным практическим инструментом выступают чек-листы, которые позволяют стандартизировать процедуру проверки и обеспечить воспроизводимость результатов. Внедрение мобильных приложений и систем электронного документооборота значительно повышает эффективность аудиторских процедур.

По итогам аудита формируются перечни выявленных несоответствий и дефектов, разрабатываются планы корректирующих и предупреждающих мероприятий, осуществляется контроль их исполнения. Результаты представляются руководству для принятия управленческих решений и разбираются на заседаниях внутрибольничных комиссий и врачебных конференциях.

Выводы. Внутренний аудит является неотъемлемым элементом системы управления качеством в медицинской организации. Его системное внедрение позволяет не только подготовиться к внешним проверкам, но и создаёт основу для непрерывного улучшения медицинской деятельности. Успешная реализация аудита требует профессиональной подготовки аудиторов, разработки чётких критериев оценки и чек-листов, соблюдения доброжелательной атмосферы, автоматизации процессов сбора и анализа данных, а также обязательного принятия управленческих решений по результатам проверок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: внутренний аудит, управление качеством.

O189|

Objective evaluation of patients' subjective symptoms during monoclonal antibody treatment for neuroblastoma

Konstantin V. Shchedrin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Konstantin V. Shchedrin, overseer141112@gmail.com

INTRODUCTION

Neuroblastoma accounts for 7-11% of all malignant tumors in children. Currently, patients are stratified into low, intermediate, and high-risk groups, which directly affectss the therapeutic options and survival rates. The treatment of neuroblastoma requires a multimodal approach including polychemotherapy, surgical intervention, radiation therapy, and high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies used to treat high-risk neuroblastoma in children. The GD2 antigen is located on the surface of neuroblastoma cells, these agents allows eliminate minimal residual disease and serve as a component of maintenance therapy in most modern protocols. At the same time, use of anti-GD2 antibodies associated with toxic reactions, one of them is the pain syndrome. Nociceptive pain occurs due to antibody binding to GD2, leading to the release of inflammatory mediators. Neuropathic associated with interaction of antibodies with GD2 on peripheral nerve fibers, causing direct neuronal damage. The high frequency and intensity of pain syndrome leds to inclusion of preventive measures into anti-GD2 antibody therapy protocols, such as the early administration of gabapentinoids (to relieve neuropathic pain) and opioids (to block nociception). A discriminated approach to pain diagnostics helps to avoid ineffective management (prescribing opioids for severe neuropathic pain does not treat key symptoms but only masks the problem and increases the risk of analgesic side effects). Furthermore, timely appointment of appropriate analgesia helps maintain the planned intensity and duration of the immunotherapy course, which directly impacts the antitumor effect. Thus, the diagnosis of nociceptive and neuropathic pain – forming basis of pain management – is necessary conditions for safe and effective anti-GD2 immunotherapy. It provides personalized analgesia approach, minimizes treatment interruptions, and contributes to improved long-term outcomes in patients with neuroblastoma.

Materials and methods. The study included 36 high-risk patients aged from 1 to 14 years (mean age: 5 years). The total number of observations, taking into account repeated therapy courses, was 92 episodes.

Results. During anti-GD2 antibody infusion, correction of analgetic therapy was required in 62 (67%) observations. This included:

- An increase in gabapentin dosage in 2 cases (2.2%).
- Switching the opioid analgesic from morphine to fentanyl due to intense nociceptive pain in 4 (4%) episodes.
- Reduction of the basic infusion rate or discontinuation of morphine infusion under the cover of patient-controlled analgesia (PCA), due to the absence of a nociceptive pain component, in 56 (61%) cases.
- In 13 patients, initial opioid therapy was initiated at a reduced dose, taking into account cessation of opioid administration during previous immunotherapy courses.

Conclusions. Thus, the nurse's role goes beyond routine pain scoring using scales. At the nursing stage, a primary pathogenetic characterization of the pain syndrome is formed, which becomes the foundation for timely pain management and allows to follow the planned cancer treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: antibody therapy, pain diagnostics.

Объективная оценка субъективных жалоб пациента с нейробластомой в терапии моноклональными антителами

Константин В. Щедрин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Щедрин Константин Витальевич, overseer141112@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости нейробластома составляет 7-11% от общего числа злокачественных опухолей у детей. На сегодняшний день пациентов стратифицируют на группы низкого, промежуточного и высокого риска, что лежит напрямую влияет на выбор терапевтических опций и ожидаемую выживаемость.

В лечении нейробластомы применяют мультимодальный подход, включающий полихимиотерапию, оперативное вмешательство, лучевую терапию и высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Особое значение для пациентов из группы высокого риска имеет иммунотерапия анти-GD2-антителами. Поскольку антиген GD2 находится непосредственно на поверхности клеток нейробластомы, эти препараты позволяют устранить минимальную остаточную болезнь и являются элементом поддерживающей терапии в большинстве современных схем.

Вместе с тем использование анти-GD2-антител сопровождается токсическими реакциями, одной из которых является болевой синдром. Ноцицептивная боль формируется за счёт связывание антител с GD2 приводит к высвобождению воспалительных медиаторов. Нейропатическая боль возникает из-за взаимодействия антител с антигеногмGD2 на периферических нервных волокнах, вызывая прямое повреждение нейронов.

Высокая частота и интенсивность болевого синдрома послужила причиной введения в протоколы терапии анти-GD2-антителами мер профилактики в виде заблаговременного начала введения габапентиноидов, купирующих нейропатическую боль и опиоидов, блокирующих ноцицепцию. Дифференцированный подход к диагностике и лечению боли позволяет избежать неэффективной терапии (назначения опиоидов при выраженной нейропатической боли не устраняет ключевые симптомы, а лишь маскирует проблему и увеличивает риск побочных эффектов от введения анальгетиков), а также своевременный подбор адекватной анальгезии помогает сохранить запланированную интенсивность и продолжительность курса иммунотерапии, что напрямую влияет на противоопухолевый эффект.

Таким образом, диагностика ноцицептивной и нейропатической боли, лежащая в основе противоболевой терапии – необходимое условие безопасного и эффективного проведения анти-GD2-иммунотерапии. Оно обеспечивает персонализированный подбор анальгезии, минимизирует перерывы в лечении и способствует улучшению долгосрочных исходов у пациентов с нейробластомой.

Материалы и методы. В исследование вошло 36 пациентов группы высокого риска в возрасте от 1, до 14 лет (средний возраст 5 лет). Общее количество наблюдений, с учетом проведения повторных курсов терапии составило 92 эпизода.

Результаты. Входе проведения терапии анти-GD2-антителами коррекция анальгетической терапии потребовалась в 62 (67%) наблюдениях. Из них увеличение дозировки габапентина в 2 (2,2%) случаев. Смена опиоидного анальгетика с морфина на фентанил в связи с развитием интенсивной ноцицептивной боли 4 (4%) эпизодов. Снижение скорости базовой инфузии и отмена инфузии морфина под прикрытием опции анальгезии, контролируемой пациентом по причине отсутствия ноцицептивного компонента боли произведена в 56 (61%) случаях. У 13 пациентов стартовая терапия опиоидами производилась в редуцированной дозе с учетом более раннего окончания введения опиоидов при проведении предыдущих курсов иммунотерапии.

Выводы. Таким образом, роль медицинской сестры выходит за рамки рутинного фиксирования интенсивности боли по шкале так как на сестринском этапе формируется первичная патогенетическая характеристика болевого синдрома, которая становится основой для своевременной коррекции анальгезии и сохранения непрерывности противоопухолевого лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: иммонутерапия, антитела, нейробластома, боль.

O190|

Optimizing Nursing Workload in the BMT Unit: Time Study, Management Solutions, and Cost Efficiency to Improve Transplant Quality

Anastasiya D. Baranova

Adult BMT Unit, RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasiya D. Baranova, Kifanasty@yandex.ru

INTRODUCTION

The Adult BMT Unit at the R. M. Gorbacheva Research Institute operates under high clinical complexity: patients are cytopenic, on high-dose chemotherapy, have CVCs, and face elevated complication risks; the workload standard remains 8–10 patients per nurse. Bed capacity increased from 22 to 28 beds with further expansion planned; new departments feature unestablished workflows, staff turnover, and imperfect routing, increasing burden and reducing care continuity. Aim – to demonstrate actual labor intensity via time study, justify a 6-7 patients-per-nurse norm, and propose measures reducing risks, retaining staff, and cutting costs through fewer complications and more rational medication use.

Materials and methods. Observation object – a nurse's shift 08:00-17:00 (540 min) caring for 10 adult patients. Methods – time-motion study of procedures, categorizing time into direct procedures, auxiliary processes, fixed tasks, and "hidden" time (logistics, communications, deadline control, hand hygiene). Parameters included shift handover, CVC dressing changes, CVC stasis assessment, infusion system changes, blood component transfusions, cytostatic preparation, expiration checks, unplanned culture-driven actions (CVC replacement/removal), linen changes, and emergency management.

Results. Fixed and auxiliary tasks – 197.5 min; direct procedures – 128.5 min; high-risk procedures – 165 min; "hidden" and logistical time – 245-265 min (including CVC stasis monitoring – up to 25 min, culture-driven actions – up to 30 min, linen changes – up to 40 min). Total workload – 732.5-752.5 min, exceeding the shift by 192.5-212.5 min. Average time *per* patient – 52-55 min with marked unevenness; "hidden" time accounts for 42-45% of labor input.

Conclusions. Reducing the ratio to 6-7 patients per nurse is key to safety; staff resistance to innovations is addressed via piloting, mentoring, and training; rational annual funding should include payroll to reduce turnover, procurement of safety-critical materials (film dressings, adhesive removers, CVC kits), IT tools (checklists, expiration tracking), and training; increasing committed mid-level professionals requires burnout reduction and clear career paths; long-term impact includes fewer errors and complications, lower medication costs, and improved quality and number of successful transplants.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest. Data derived from time studies and real workflows without external funding; validity supported by the author's long-term unit experience.

Keywords: nursing workload, time study.

Оптимизация сестринской нагрузки в отделении ТКМ: хронометраж, управленческие решения и экономическая эффективность для повышения качества трансплантаций

Анастасия Д. Баранова

Отделение трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Баранова Анастасия Дмитриевна, Kifanasty@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Отделение ТКМ НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачевой – зона высокой ответственности: пациенты в цитопении, на высокодозной химиотерапии, с ЦВК и риском осложнений; норма нагрузки – 8-10 пациентов на медсестру.

Коечный фонд вырос с 22 до 28 коек, планируется расширение; в новых подразделениях – неотлаженные процессы, ротация кадров, слабая маршрутизация, что повышает нагрузку и снижает преемственность ухода. Цель – на хронометраже показать реальную трудоемкость, обосновать норму 6-7 пациентов на сестру, предложить меры, снижающие риски, удерживающие кадры и сокращающие расходы за счет меньшего числа осложнений и рационального использования препаратов.

Материалы и методы. Объект наблюдения – смена медсестры 8:00-17:00 (540 мин) при уходе за 10 взрослыми пациентами. Методы – хронометраж манипуляций, категоризация времени на прямые манипуляции, вспомогательные процессы, фиксированные затраты и «скрытое» время (логистика, коммуникации, контроль сроков, обработка рук). Учтены приём смены, переклейка ЦВК, оценка застоя в катетере, смена инфузионных систем, переливание гемокомпонентов, разведение цитостатиков, контроль сроков годности, внеплановые действия по высевам (замена/удаление ЦВК), смена белья, экстренные состояния.

Результаты. Фиксированные и вспомогательные затраты – 197,5 мин; прямые манипуляции – 128,5 мин; высокорисковые манипуляции – 165 мин; «скрытое» и логистическое время – 245-265 мин (включая контроль застоя ЦВК – до 25 мин, действия по высевам – до 30 мин, смену белья – до 40 мин). Суммарные трудозатраты – 732,5-752,5 мин, превышение над сменой – 192,5-212,5 мин. Среднее время на пациента – 52-55 мин с выраженной неравномерностью; «скрытое» время – 42-45% трудозатрат.

Выводы. Снижение нагрузки до 6-7 пациентов на сестру – ключевое условие безопасности; сопротивление персонала новшествам преодолевается вовлечением в пилотирование, наставничеством, обучением; рациональное финансирование года должно включать ФОТ для снижения текучести, закупку материалов (плёночные повязки, спреи, наборы для ЦВК), ИТ-инструменты (чек-листы, контроль сроков), обучение; рост доли приверженных специалистов достигается снижением выгорания и прозрачными карьерными траекториями; долгосрочный эффект – меньше ошибок, осложнений и трат на препараты, выше качество и число успешных трансплантаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данные – на основе хронометража и реальных процессов отделения, без внешнего финансирования; валидность подтверждает многолетний опыт автора.

Ключевые слова: сестринская нагрузка.

O191| Infection Prevention and Control Internal Audit in Practice

Olga P. Lebedenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Olga P. Lebedenko, olga.lebedenko@dgoi.ru

INTRODUCTION

To assess compliance with regulatory requirements and to identify weaknesses in infection prevention and control practices to prevent healthcare-associated infections (HAIs), improve the quality of medical care, and ensure patient safety.

Materials and methods. We analyzed the results of the internal audit of clinical areas conducted between 2024 and 2026. The methods used included real-time and retrospective epidemiological analysis, microbiological monitoring, and on-site audits of clinical departments using the Deming Cycle (PDCA) concept. The study was carried out at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Results. An illustrative example of the indicators monitored in our infection control audit is central line-associated bloodstream infections (CLABSI), which are one of the key HAI indicators in our Center, since 99.9% of our patients have central venous catheters (CVCs) in place. In 2025, the CLABSI rate in the Center was 0.53 per 1000 catheter-days (compared to 0.2 in 2023 and 0.32 in 2024). Root cause investigations of each CLABSI case revealed breaches in aseptic technique during CVC manipulations, including hand hygiene. Infection prevention and control internal audit showed that in 9 out of 15 departments, staff did not comply with hand hygiene requirements and did not follow hand washing guidelines (not adhering to the required duration of washing). Hand hygiene policy was established in 2011, when the Center was opened.

In response to the identification of systematic non-compliance with hand hygiene practices, continuous training of nurses is carried out in accordance with the schedule established by the relevant Training Order. Physicians receive on-site instructions and training on hygiene procedures, followed by competency assessments. Visual aids on hand-washing algorithms have been updated, including QR codes linking to instructional videos. Both physicians and nurses have completed a 36-hour continuing education course on HAI prevention. A CVC maintenance checklist is being updated.

The Plan-Do-Check-Act approach is successfully applied in our Center for HAI prevention. Routine internal audits using electronic checklists are conducted at least twice a year or more frequently depending on the current epidemiological situation.

Conclusions. Internal audits help identify gaps in infection prevention and control practices and implement corrective measures to prevent HAIs, improve the quality of medical care, and ensure patient safety.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: healthcare-associated infections (HAIs).

Практический опыт внутреннего аудита по эпидемиологической безопасности

Ольга П. Лебеденко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Лебеденко Ольга Петровна, olga.lebedenko@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Определить соответствие требованиям нормативным актам, выявить слабые места в разделе эпидемиологической безопасности с целью профилактики ИСМП, улучшения качества медицинской помощи и обеспечение безопасности пациентов.

Материалы и методы. Материалом являлись результаты проведения внутреннего аудита клинических подразделений за период 2024-2026гг. Применялись методы оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, проведение микробиологического мониторинга и проведением аудитов на местах в клинических подразделениях с применением концепции PDCA (цикла Деминга). Исследование было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения.

Результаты. Пример аудита по эпидемиологической безопасности – один из значимых стратифицированных показателей ИСМП в нашем Центре – это катетер ассоциированные инфекции кровотока (КАИК), т.к. наши пациенты в 99,9% случаев с установленными центральными венозными катетерами (ЦВК). За период 2025 г. показатель КАИК в Центре 0,53 на 1000 катетеро-дней (в динамике по сравнению с 2023 г. – 0,2; 2024 г. – 0,32). По результатам эпидемиологического расследования каждого случая КАИК были выявлены нарушения техники асептики при работе с венозными катетерами, включая проведение гигиенической обработке рук. Анализ внутреннего аудита по эпидемиологической безопасности показал, что из 15 отделений в 9 сотрудники не соблюдают требования к рукам, нарушают алгоритм обработки рук (не выдерживают экспозицию). Алгоритмы по обработке рук были утверждены с момента открытия Центра с 2011 г.

По результатам выявления системного нарушения гигиенической обработки рук проводится непрерывное обучение медицинских сестер согласно утвержденному графику, прописанного в Приказе по обучению. Проводятся инструктажи-обучение с врачами в отделениях с проведением зачетов. Были обновлены наглядные пособия по алгоритму обработки рук с использованием куар кода со ссылкой на видео, сотрудники (врачи и медсестры) прошли повышение квалификации по профилактике ИСМП – 36ч. Корректируется лист-наблюдения за ЦВК.

Таким образом, установлено, что применяя принцип: планируй-делай-проверяй – корректируй выявленные недостатки применяется в нашем Центре для профилактики ИСМП. Далее проводятся плановые аудиты не реже, чем 2 раза в год с заполнением чек-листов в электронном виде, либо чаще по эпидемиологической ситуации.

Выводы. Проведение внутреннего аудита позволяет выявлять слабые места в разделе эпидемиологической безопасности и проводить корректировку с целью профилактики ИСМП, улучшения качества медицинской помощи и обеспечение безопасности пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ИСМП, эпидемиологическая безопасность, цикл Деминга.

O192|

The problem of diagnostic blood loss during hematopoietic stem cell transplantation

Natalya G. Saltykova, Maxim A. Kucher, Marina A. Gorodnova

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya G. Saltykova, nata.saltykova2014@yandex.ru

INTRODUCTION

Iatrogenic (hospital-acquired) anemia a common issue in hospitals of all types, especially in intensive care units (ICU) and cardiac surgery departments, where the average volume of blood used for laboratory tests ranges from 41 to 377 ml/day. However, this problem often remains outside the focus of medical staff due to the presence of more clinically significant events and its seemingly routine nature, although it can aggravate the course of the underlying disease, complicate the diagnostic process, and often requires medical correction, including blood components transfusion.

Materials and methods. In 2026, a pilot study was conducted at the RM Gorbacheva Research Institute to track the volume of blood collected from patients of different ages receiving treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). To minimize blood loss, a number of comprehensive measures are systematically applied: staff training, coordination with the laboratory service, optimization of the frequency of laboratory tests, and use of small-volume blood collection tubes.

Results. The assessment of blood sampling practices revealed the following features: coordinated work between physicians and nurses; the existence of basic test panels and additional tests performed only upon strict indications; in adult units blood loss averages 20 ml/day (156 ml/week); in pediatric units smaller-volume tubes are used for the same set of tests, reducing blood requirements to 12 ml/day (80 ml/week); in ICU the standard blood volume reaches 40 ml/day (280 ml/week). Twice a week, and subject to clinical indications and the permissible blood draw volume (adjusted for patient age and body weight), additional tests are performed – for example, red blood cell antigen matching for transfusion, drug concentrations determination, viral infection tests, and hormonal assays. At the Clinical Express Diagnostics Laboratory of Pavlov University, mechanisms for rational use of biospecimens have been implemented: it is possible to add additional tests to an already collected sample or redirect a tube to another laboratory.

Conclusions. The specific features of the HSCT technique at the current stage, along with the dynamically changing patient's condition, necessitate extensive and repeated laboratory monitoring of a wide range of blood parameters – despite ongoing optimization efforts. In some cases, diagnostic blood loss exceeds average values, primarily in departments requiring intensive laboratory monitoring and multidisciplinary patient management, which increases the risk of iatrogenic anemia. Nursing staff play a crucial role in preventing excessive diagnostic blood loss. To enhance their competence, it is advisable to ensure the development and adherence to standard operating procedures and to implement regular training activities.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, Iatrogenic (hospital-acquired) anemia.

Проблема диагностической кровопотери при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Наталья Г. Салтыкова, Максим А. Кучер, Марина А. Городнова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Салтыкова Наталья Григорьевна, nata.saltykova2014@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ятрогенная (внутрибольничная) анемия — распространённая ситуация в стационарах различного профиля, в особенности в отделениях интенсивной терапии (ОРиИТ) и кардиохирургии, в которых средний объем крови, расходуемый на лабораторные анализы, составляет 41-377 мл/сут. Однако эта проблема нередко остается вне поля зрения медицинского персонала из-за наличия более клинически значимых событий и кажущейся обыденности, хотя может отягощать течение основного заболевания, затруднять диагностический поиск и нередко требует медикаментозной коррекции, включая трансфузию компонентов крови.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2026 г. выполнено пилотное исследование, посвященное учету объема крови, забранного у пациентов разного возраста, получающих лечение методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для минимизации кровопотери системно применяется ряд комплексных мер: повышение квалификации персонала, координация работы с лабораторной службой, оптимизация частоты лабораторных исследований, использование пробирок малого объёма.

Результаты. В ходе оценки практики забора крови выявлены следующие особенности: скоординированная работа врача и медицинской сестры; наличие базовых наборов анализов и дополнительных, которые проводятся по строгим показаниям; в отделениях для взрослых кровопотеря составляет в среднем 20 мл/сут (156 мл/нед.); в детских отделениях для аналогичного перечня анализов используются пробирки меньшего объема, что сокращает потребность в крови до 12 мл/сут (80 мл/нед.); в ОРиИТ стандартный объём крови достигает 40 мл/сут (280 мл/нед.). Дважды в неделю при наличии показаний и с учётом допустимого объёма забора, рассчитанного с поправкой на возраст и массу тела пациента, выполняются дополнительные исследования, например, индивидуальный подбор донорских эритроцитов, определение концентрации лекарственных препаратов, тесты на вирусные инфекции и гормональные исследования. В лаборатории клинической экспресс диагностики ПСПбГМУ им. И.П. Павлова реализованы механизмы рационального использования биоматериала: предусмотрена возможность доназначения тестов к уже взятой пробе, либо перенаправления пробирки в другую лабораторию.

Выводы. Особенности технологии метода ТГСК на современном этапе, динамически изменяемое состояние больного, несмотря на проводимые меры оптимизации, требуют массивного и повторяющегося лабораторного контроля целого спектра параметров крови. В ряде случаев диагностическая кровопотеря превышает средние значения, в первую очередь в отделениях, где проводится интенсивный лабораторный мониторинг и мультидисциплинарная курация больного, что повышает риск развития ятрогенной анемии. Важным звеном в профилактике избыточной диагностической кровопотери является средний медицинский персонал, для повышения компетентности которого, целесообразно обеспечить разработку и соблюдение стандартных операционных процедур, реализовывать регулярное проведение обучающих мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ятрогенная анемия, ТГСК.

O193|

The role of the nurse in maintaining the quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: multicenter data

Alina A. Vitrishchak[1], Galina N. Stolbenko[1], Maria S. Nikitina[2], Yulia V. Devyatovskaya[2], Dzamilya A. Zaynulina[3], Nazokat F. Saidova[4], Marina Avetisyan[5], Natalia A. Stolbova[6], Larisa G. Khromova[7], Svetlana V. Seledtsova[6], Tamara V. Chikicheva[8], Razilya N. Kuznetsova[9], Ekaterina A. Porechnaya[1], Leyla S. Vysharenko[1], Maria D. Vladovskaya[1], Maksim A. Kucher[1], Tatiana I. Ionova[10], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Charitable Foundation "Leukemia Foundation", Moscow, Russia; [3] National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan; [4] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [5] Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia; [6] Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical-Biological Agency (FMBA), Kirov, Russia; [7] Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia; [8] Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; [9] State Autonomous Healthcare Institution of Sverdlovsk Oblast Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg, Russia; [10] Saint Petetrsburg State University, St. Petersburg, Russia

Contact: Alina A. Vitrishchak, coordinatorbmt@mail.ru

INTRODUCTION

HSCT is highly effective for oncohematological diseases but carries high risks of complications and psycho-emotional stress, reducing patients' quality of life (QoL). During prolonged hospitalization, the nurse remains in direct contact with the patient, enabling early symptom identification using standardized scales, provision of nursing care, and serving as the central link of continuous care.

Materials and methods. A scientific study entitled "The Role of the Nurse in Supporting the Quality of Life of Patients with Malignant and Non-Malignant Diseases Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (2VIEW-QOLS Study)" was initiated. The following transplant centers participated in the study: the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology,

Hematology and Transplantation; the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan; the National Scientific Oncology Center LLP, Astana, Kazakhstan; the Professor R.O. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia; the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg; the Regional Oncology Dispensary, Irkutsk; the Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital, Irkutsk; and the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the FMBA of Russia, Kirov.

QoL was assessed using EQ-5D and VAS; symptoms and complications were monitored. Parameters included physiological indicators (fever, emesis, blood pressure, mucositis, skin manifestations, catheter status), psycho-emotional status (fear, pain, weakness, fatigue, sleep), and social well-being (financial security, caregivers, awareness). Nursing interventions were evaluated at four time points: pre-conditioning (T1), peak myelosuppression (T2), hematopoietic recovery (T3), and 30 days post-HSCT (T4).

Results. A QoL decline occurred at T2 (EQ-5D: 0.78→0.42; VAS: 72→38). By T4, indicators recovered and exceeded baseline (VAS=76), suggesting quality nursing support significantly aids patient adaptation. Acute phase was dominated by physical impairments (weakness 92%, stomatitis 65%) and psycho-emotional disorders (anxiety 85%, depression 48%), requiring symptom-oriented care.

Only 57% of nurses have specialized HSCT training. A direct correlation (r=0.72) was found between certified training and better patient psycho-emotional well-being at T2 (18% anxiety reduction).

Conclusions. The nurse plays a key role in maintaining the quality of life of patients undergoing HSCT, acting as a care coordinator, a monitor of patient status, and a provider of psychological support. However, the existing training system and work organization do not fully meet current challenges.

To optimize nursing practice, the following proposals may be considered:

• Implementation of unified protocols for nursing support with mandatory QoL assessment (EQ-5D) and patient problem mapping at all stages of HSCT.

• Ensuring mandatory postgraduate specialization in HSCT for all nurses working in transplant units, with regular simulation-based training.

• Justification for and introduction of a nurse-coordinator position into the staffing table, along with expanding their authority within the multidisciplinary team (initiating consultations, independent QoL monitoring, etc.).

• Implementation of electronic nursing documentation (Electronic Health Records) and mobile applications for remote monitoring of patient status during the rehabilitation period.

The implementation of these measures will not only improve treatment efficacy but also ensure a high quality of life for patients after HSCT, while reducing the economic burden on the healthcare system through decreased complications and shorter hospitalization durations.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multidisciplinary team.

Роль медицинской сестры в поддержании качества жизни пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: данные многоцентрового исследования

Алина А. Витрищак[1], Галина Н. Столбенко[1], Мария С. Никитина[2], Юлия В. Девятовская [2], Джамиля А. Зайнулина[3], Назокат Ф. Саидова[4], Марина Аветисян[5], Наталья А. Столбова[6], Лариса Г. Храмова[7], Светлана В. Селедцова[6], Тамара В. Чикичева[8], Разиля Н. Кузнецова[9], Екатерина А. Поречная[1], Лейла Ш. Вышаренко[1], Мария Д. Владовская[1], Максим А. Кучер[1], Татьяна И. Ионова[10], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Фонд борьбы с лейкемией, Москва, Россия; [3] ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан; [4] Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Гематологии, Ташкент, Узбекистан; [5] Гематологический центр имени Профессора Р. О. Еоляна, Ереван, Армения; [6] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [7] ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; [8] ГБУЗ Иркутской ордена «Знак почета» областной клинической больницы, Иркутск, Россия; [9] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; [10] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Витрищак Алина Александровна, coordinatorbmt@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – высокоэффективный метод лечения онкогематологических заболеваний. Однако процесс сопровождается высоким риском развития различных осложнений, психоэмоциональным стрессом, что приводит к снижению качества жизни (КЖ) пациентов. В условиях длительной госпитализации и изоляции медицинская сестра находится в непосредственном контакте с пациентом и имеет возможность в максимально ранние сроки выявлять и оценивать симптомы, в т.ч. с использованием стандартизированных шкал; оказывать сестринскую медицинскую помощь; выступать центральным звеном непрерывного ухода.

Материалы и методы. Инициировано научное исследование «Роль медицинской сестры в поддержке качества жизни пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (2VIEW-QOLS Study)». В исследовании приняли участие трансплантационные центры НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Ташкент, Узбекистан; ТОО Национальный Научный Онкологических Центр , Астана Казахстан; Гематологический центр имени Профессора Р. О. Еоляна, Ереван, Армения; ГБУЗ Свердловская ОКБ №1, Екатеринбург; ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск; ГБУЗ Иркутской ордена «Знак почета» областной клинической больницы, Иркутск; ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров.

Проведен анализ данных пациентов (n=52), проходивших ТГСК, а также анкетирование 14 медицинских сестер, осуществляющих уход. Анализировались КЖ с использованием опросника EuroQoL (EQ-5D) и визуальной аналоговой шкалы (VAS); динамика некоторых симптомов и осложнений ТГСК, ранний мониторинг которых является задачей сестринского ухода. Оценивались физиологические показатели (лихорадка, эметизм, давление, мукозит, кожные проявления, состояние катетера), психоэмоциональный статус (страх, боль, слабость, усталость, сон), социальное благополучие пациента (финансовая обеспеченность, сопровождающие лица, информированность); структура сестринских вмешательств в 4 контрольных точках: до кондиционирования (Т1), пик миелосупрессии (Т2), восстановление гемопоэза (Т3), через 30 дней после ТГСК (Т4).

Результаты. Выявлено снижение КЖ в точке Т2 (индекс EQ-5D снизился с 0.78 до 0.42; VAS – с 72 до 38 баллов). К Т4 показатели не только восстанавливались до исходных, но и превышали их (VAS = 76), что может косвенно свидетельствовать о значимом вкладе качественного сестринского сопровождения в адаптацию пациента.

В острый период доминировали физические нарушения (слабость – 92%, стоматит – 65%) и психоэмоциональные расстройства (тревога – 85%, депрессия – 48%), требующие симптом-ориентированного ухода.

Лишь 57% сестринского персонала имеют специализированную подготовку в области трансплантационной медицины. Была обнаружена прямая корреляционная связь (r=0.72) между наличием у сестры сертифицированной подготовки в ТКМ и более высокими показателями психоэмоционального благополучия пациентов в точке Т2 (снижение тревожности на 18%).

Выводы. Медицинская сестра выполняет ключевую роль в поддержании КЖ пациентов при ТГСК, выступая координатором ухода, мониторинга состояния и психологической поддержки. Однако существующая система подготовки и организация работы не в полной мере соответствуют реальности.

Для оптимизации сестринской практики могут быть рассмотрены:

– внедрение унифицированных протоколов сестринского сопровождения с обязательной оценкой КЖ и картированием проблем пациента на всех этапах ТГСК; обеспечение обязательной постдипломной специализации в области ТКМ для всех сестер, работающих в отделениях трансплантации, с регулярными симуляционными тренингами;

– обоснование и введение в штат должности медсестры-координатора и расширение ее полномочий в составе мультидисциплинарной команды (инициация консультаций, самостоятельный мониторинг КЖ и т.д.);

– внедрение электронных документов (СЭМД) сестринского ухода и мобильных приложений для дистанционного мониторинга состояния пациентов в реабилитационный период.

Реализация данных мер позволит повысить эффективность лечения, обеспечить высокое КЖ пациентов после ТГСК, снизит экономическую нагрузку на систему здравоохранения за счет уменьшения осложнений и длительности госпитализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: качество жизни, мультидисциплинарная команда.

O194|

The problem of diagnostic blood loss during hematopoietic stem cell transplantation

Akmaral T. Turdalieva

Regional Diagnostic Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

Contact: Akmaral T. Turdalieva, akmusa1974_2@mail.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment for children with blood and immune system disorders, as well as certain hereditary conditions. Following transplantation, the child's immunity is significantly weakened, increasing the risk of infections and other complications. Proper nursing care is especially important during this period. A nurse monitors the child's condition daily, assists with treatment, and creates a safe environment for recovery.

Materials and methods. This study is based on an analysis of scientific articles, clinical guidelines, and educational literature on nursing care for children after HSCT. Key nurse responsibilities were examined, including sanitary and hygienic monitoring, patient monitoring, central venous catheter care, treatment administration, and parental education.

Results. A literature review showed that high-quality nursing care helps reduce the risk of complications and promotes a successful recovery. The nurse regularly monitors the patient's temperature, blood pressure, pulse, respiration, and general condition. Special attention is paid to central venous catheter care, hygiene, and infection prevention. The nurse also monitors compliance with the doctor's orders and helps the child adhere to treatment and nutritional regimens. An important part of the nurse's work is monitoring for potential complications after the transplant and promptly reporting changes in the patient's condition to the doctor. Furthermore, the nurse provides psychological support to the child and their parents, explains post-discharge care procedures, and answers any questions that may arise.

Conclusions. Comprehensive nursing care is an integral part of successful hematopoietic stem cell transplantation in children. Close monitoring of the child's condition, infection prevention, proper care, and parental education help reduce the risk of complications and improve treatment outcomes. The child's successful recovery and subsequent quality of life depend largely on the professional work of the nurse.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, children, nursing care.

Сестринский уход за детьми в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Акмарал Т. Турдалиева

Региональный Диагностический Центр, Алматы, Республика Казахстан

Контактная информация: Турдалиева Акмарал Турдалиевна, akmusa1974_2@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом лечения детей с заболеваниями крови, иммунной системы и некоторыми наследственными заболеваниями. После трансплантации иммунитет ребенка значительно снижается, поэтому возрастает риск развития инфекций и других осложнений. В этот период особенно важен правильный сестринский уход. Медицинская сестра ежедневно наблюдает за состоянием ребенка, помогает выполнять лечение и создает безопасные условия для выздоровления.

Материалы и методы. Работа основана на анализе научных статей, клинических рекомендаций и учебной литературы по вопросам сестринского ухода за детьми после ТГСК. Были рассмотрены основные обязанности медицинской сестры, такие как санитарно-гигиенический контроль, мониторинг состояния больного, уход за центральным венозным катетером, исполнение назначенного лечения и просвещение родителей.

Результаты. Анализ литературы показал, что качественный сестринский уход помогает уменьшить риск осложнений и способствует успешному восстановлению ребенка. Медицинская сестра регулярно контролирует температуру тела, артериальное давление, пульс, дыхание и общее состояние пациента. Большое внимание уделяется уходу за центральным венозным катетером, соблюдению правил гигиены и профилактике инфекций. Также медицинская сестра следит за выполнением назначений врача, помогает ребенку соблюдать режим лечения и питания. Важной частью работы является наблюдение за возможными осложнениями после трансплантации и своевременное сообщение врачу об изменениях в состоянии пациента. Кроме того, медицинская сестра оказывает психологическую поддержку ребенку и его родителям, объясняет правила ухода после выписки и отвечает на возникающие вопросы.

Выводы. Комплексный сестринский уход является неотъемлемой частью успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Внимательное наблюдение за состоянием ребенка, профилактика инфекций, надлежащий уход и обучение родителей помогают снизить риск осложнений и улучшить результаты лечения. От профессиональной работы медицинской сестры во многом зависит успешное восстановление ребенка и качество его дальнейшей жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК, дети, сестринский уход.

O195|

Social Marketing as a Tool for Developing Health-Saving Technologies (Based on Voluntary Blood and Bone Marrow Donation in St. Petersburg)

Inna S. Minasyan

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Contact: Inna S. Minasyan, ms.minasyani@mail.ru

INTRODUCTION

The development of health-saving technologies and voluntary blood and bone marrow donation is a significant social issue. In the Russian Federation, despite an increase in donations (by 2.6% in 2023) and the expansion of the federal bone marrow donor registry to 1.5 million, a shortage of regular donors and low public awareness persist. Starting in 2024, blood donation will be considered a volunteer activity, which opens up new opportunities but requires the implementation of effective social marketing tools to overcome social barriers.

Aim of the study: To study the development of health-saving technologies using voluntary blood and bone marrow donation in St. Petersburg as an example using social marketing and to develop a project aimed at promoting blood donation.

Materials and methods. Methods:

- Document analysis (organizational charters, statistical reports);
- Blood donor survey (n=73, aged 18-44, St. Petersburg);
- Expert interviews (n=3 specialists);
- Case study method (3 cases of donor initiatives from 2022–2024);
- Social mapping (analysis of the spatial distribution of donor activity in St. Petersburg districts).

The questionnaire included questions about donation frequency, motivations, sources of information, level of social support, and willingness to donate bone marrow.

Results.

1. Motivation and awareness: 86% of respondents became donors out of altruism (a desire to help), but 45% learned about donation from friends/family, and only 11% through social advertising or the media. Regularity of donations is low: most donate no more than once every 2-3 months.
2. Social support: 43% of respondents receive no support for donating; 45% rate the level of social support as satisfactory, and 25% as low. Key suggestions for improvement include: increased financial compensation (12%), housing and utility benefits (10%), and insurance and free travel (9%).
3. Readiness to donate bone marrow: 85% of respondents are willing to become bone marrow donors, but only 27% are already registered in the registry. Key barriers include: lack of information, fears about the painfulness of the procedure, and lack of reimbursement.
4. Expert assessments: specialists note the unsatisfactory level of public awareness, citing social media as the key channel for attracting donors, and the most effective support measure being monetary compensation and benefits for honorary donors.
5. Case study and mapping: An analysis of three successful donor initiatives demonstrated the effectiveness of integrated communication strategies (online and offline). Social mapping identified areas of high donor activity (Central, Petrogradsky, and Moskovsky districts) and underserved areas (Kronstadt, Kolpino, and Petrodvortsovy).

Conclusions.

1. Social marketing is a critical tool for developing voluntary donation: it helps raise awareness, overcome fears, and build lasting motivation, especially among young people.
2. The current system of social support for donors requires modernization: 43% of donors do not receive support, and real incentive mechanisms (financial, organizational, and symbolic) are underdeveloped.
3. The social project "Coincidence – Chance for Life" has been developed, including digital tools (the online game "Donor's Journey," the Telegram bot "Ask a Donor," an interactive map, and donor challenges) and a system of measures to attract bone marrow donors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: donation, social marketing, BMT.

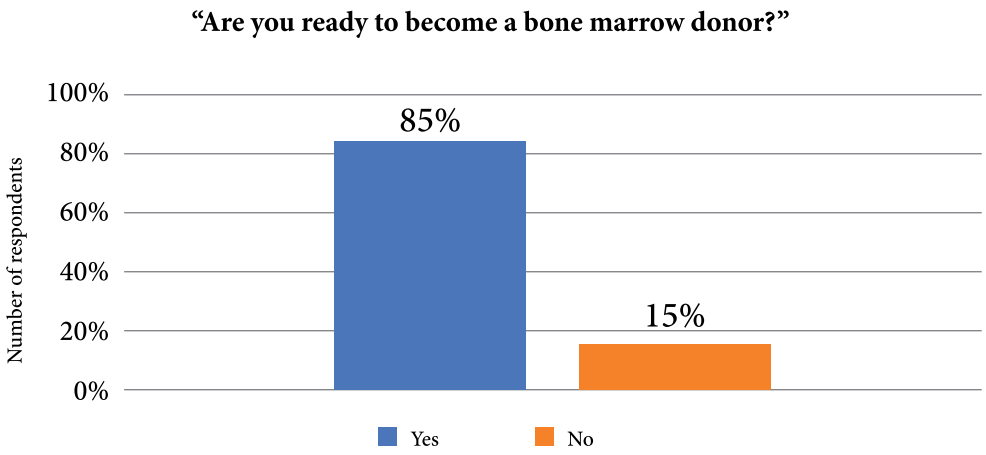


Figure 1: Respondents' willingness to donate bone marrow

Социальный маркетинг как инструмент развития здоровьесберегающих технологий (на примере безвозмездного донорства крови и костного мозга в Санкт-Петербурге)

Инна С. Минасян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Минасян Инна Сетраковна, ms.minasyani@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Развитие здоровьесберегающих технологий и безвозмездного донорства крови и костного мозга является значимой социальной задачей. В Российской Федерации, несмотря на рост числа донаций (на 2,6% в 2023 г.) и увеличение федерального регистра доноров костного мозга до 1,5 млн человек, сохраняется дефицит регулярных доноров и низкая осведомленность населения. С 2024 года донорство приравнено к волонтерской деятельности, что открывает новые перспективы, но требует внедрения эффективных инструментов социального маркетинга для преодоления социальных барьеров.

Цель исследования: изучить особенности развития здоровьесберегающих технологий на примере безвозмездного донорства крови и костного мозга в Санкт-Петербурге с помощью социального маркетинга и разработать проект, направленный на популяризацию донорства.

Материалы и методы. Методы:

- Анализ документов (уставы организаций, статистические отчеты);
- Анкетирование доноров крови (n=73, возраст 18-44 лет, Санкт-Петербург);
- Экспертное интервью (n=3 специалиста);
- Метод кейс-стади (3 кейса донорских инициатив 2022–2024 гг.);
- Социальное картирование (анализ пространственного распределения донорской активности в районах Санкт-Петербурга).

Анкета включала вопросы о частоте донаций, мотивах, источниках информации, уровне социальной поддержки и готовности к донорству костного мозга.

Результаты.

1. Мотивация и информированность: 86% респондентов стали донорами из альтруизма (желание помогать), однако 45% узнали о донорстве от друзей/семьи, и только 11% – через социальную рекламу или СМИ. Регулярность донаций низкая: большинство сдают кровь не чаще 1 раза в 2-3 месяца.
2. Социальная поддержка: 43% опрошенных не получают никакой поддержки за донорство; 45% оценивают уровень социальной поддержки как удовлетворительный, 25% – как низкий. Основные предложения по улучшению: повышение финансового вознаграждения (12%), льготы на ЖКХ (10%), страхование и бесплатный проезд (9%).
3. Готовность к донорству костного мозга: 85% респондентов готовы стать донорами костного мозга, но лишь 27% уже зарегистрированы в регистре. Основные барьеры: недостаток информации, страхи о болезненности процедуры, отсутствие компенсации расходов.
4. Экспертные оценки: специалисты отмечают неудовлетворительный уровень информирования граждан, ключевым каналом привлечения доноров называют социальные сети, а наиболее эффективной мерой поддержки – денежные компенсации и льготы почетным донорам.
5. Кейс-стади и картирование: анализ трёх успешных донорских инициатив показал эффективность комплексных коммуникационных стратегий (онлайн + офлайн). Социальное картирование выявило зоны высокой донорской активности (Центральный, Петроградский, Московский районы) и слабо охваченные территории (Кронштадт, Колпино, Петродворцовый).

Выводы.

1. Социальный маркетинг является критически важным инструментом развития безвозмездного донорства: он позволяет повысить информированность, преодолеть страхи и сформировать устойчивую мотивацию, особенно среди молодежи.

2. Существующая система социальной поддержки доноров требует модернизации: 43% доноров не получают поддержки, а реальные механизмы стимулирования (финансовые, организационные, символические) недостаточно развиты.
3. Разработан социальный проект «Совпадение – шанс на жизнь», включающий цифровые инструменты (онлайн-игра «Путь донора», Telegram-бот «Спроси у донора», интерактивную карту, донор-челленджи) и систему мер по привлечению доноров костного мозга.
4. Ожидаемые результаты проекта: увеличение доли граждан, готовых вступить в регистр доноров костного мозга, рост числа зарегистрированных доноров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: донорство, социальный маркетинг, ТКМ

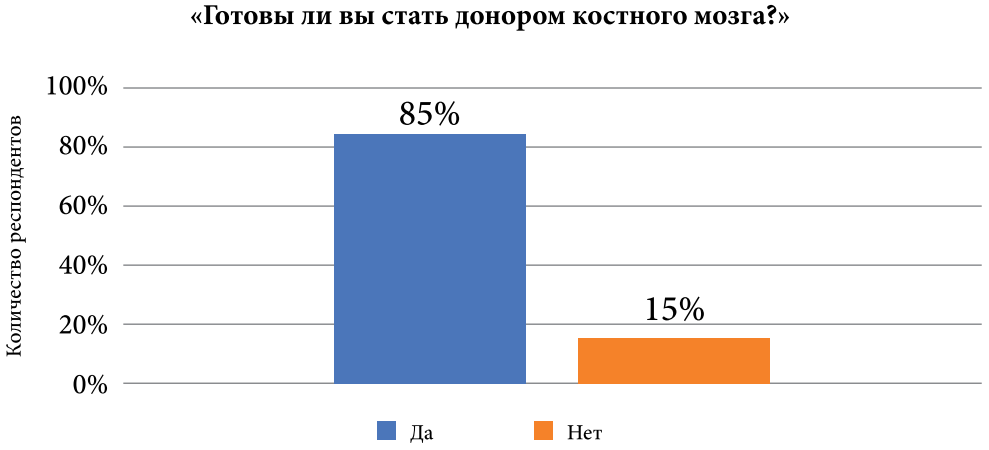


Рисунок 1: Готовность респондентов к донорству костного мозга

O196|

Quality of life assessment and support in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: preliminary results from a Kazakhstani clinic

Jamilya A. Zainulina, Samal A. Salkimbaeva, Aitugan K. Kusainova, Asem T. Shamshidenova, Anargul Y. Abubakirova

National Research Oncology Center LLP, Astana, Kazakhstan

Contact: Jamilya A. Zainulina, djamilya_89@bk.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a key treatment modalities for hematological malignancies, which is associated with high toxicity and a profound impact on the patients' physical and psycho-emotional status. Nurses play a leading role in patient management by ensuring early symptom detection and providing support. This study is the first in the Republic of Kazakhstan to comprehensively evaluate the quality of life (QoL) in post-HSCT patients using both patient self-assessment and nursing staff observations.

Materials and methods. This was a pilot descriptive study (n=7). Data collection was performed at four time points: T1 – baseline, prior to the initiation of conditioning (Day -10 / Day -8); T2 – prior to HSCT (Day -1/0); T3 – at the peak of cytopenia (Day +7 / +10); T4 – on Day +30 post-HSCT or on the day of hospital discharge. QoL was evaluated using the EQ-VAS index. Somatic status, hospital distress, awareness levels, and nursing support were concurrently recorded by medical staff. A non-parametric analysis of shifts is planned as the sample size increases.

Results. The dynamics of the mean EQ-VAS scores demonstrated a V-shaped trend: decreasing from 67.9 points (T1) to a minimum of 59.2 (T3), followed by an increase to a maximum of 72.0 points at discharge (T4).

Somatic toxicity peaked at T1/T3: oral mucositis reached a grade of 0.83, nausea scored 0.66, visual analog scale (VAS) pain was 11.7 mm, blood pressure (BP) was 126/81 mmHg, and body temperature (t°) was 36.7 °C. By discharge (T4), a complete resolution of pain, nausea, mucositis, and catheter-related complications was recorded (0 points), alongside the normalization of vital signs (BP 115/75 mmHg, t° 37.1 °C).

Hospital distress escalated toward the period of maximal immunodeficiency. The index of contact with nursing staff increased from 0.14 (T1) to +1.00 (T3), fear reached 2.2 mm, and nocturnal sleep disruption scored 3.2 points. By T4, the level of fear decreased to 1.6 mm and sleep disruption to 2.4 points; however, a minimum level of energy conservation (fatigue at 54%) was recorded, with dizziness at 0.2 points.

The average level of patient awareness decreased from 67.8% (T1) to a minimum of 61.6% (T3), with a partial recovery to 64% at T4. The duration of informational counseling sessions decreased from 25.7 minutes (T1) to 21 minutes (T4). The level of support provided by family remained consistently maximal (100% "yes" responses) across all stages of hospitalization.

Conclusions. This study demonstrates the feasibility of integrating QoL assessments into the routine clinical practice of the National Research Oncology Center. The identified dynamic profile allows for the determination of critical vulnerability points (the peak of cytopenia) for the targeted enhancement of nursing support. Going forward, these findings will help objectify QoL patterns across different stages of HSCT and develop protocols for preventing somatic and psychological distress within the clinical practice of the Republic of Kazakhstan's oncohematology service.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation.

Table 1: Dynamics of patients' overall QoL (EQ-VAS), physical, social, psychoemotional, and cognitive status (summary data)

Time point of assessment	Patients available (n)	Mean EQ-VAS score (M)	Absolute change (points)
T1 – Before initiation of conditioning (D-10 / D-8)	7	67.9	Baseline
T2 – Before HSCT (D-1 / D0)	7	62.9	−5.0
T3 – Peak of cytopenia (D+7 / +10)	6	59.2	−8.7
T4 – D+30 after HSCT / Discharge day	5	72.0	+4.1

Table 2: Dynamics of physical, social, psychoemotional, and cognitive status in patients (summary data) (n=7)

Time point of assessment	T1 (Baseline)	T2 (Before HSCT)	T3 (Peak of cytopenia)	T4 (Discharge)
Patients available, (n)	7	7	6	5
Pain by VAS, mm (M)	17.1	0.0	11.7	0.0
Nausea, grade (M)	0.0	0.57	0.66	0.0
Mucositis, grade (M)	0.0	0.0	0.83	0.0
Max temperature, °C (M)	36.5	36.4	36.7	37.1
Blood pressure at visit, mmHg (M)	116 / 74	121 / 78	126 / 81	115 / 75
Catheter, points (M)	0.0	0.0	0.17	0.0
Activity / interaction, mean score (M)	0.14	0.86	1.00	0.80
Fear, mm (M)	1.86	1.71	2.2	1.6
Fatigue, energy % (M)	67.1	61.4	63.3	54
Sleep, points (M)	2.9	2.4	3.2	2.4
Dizziness, points (M)	0.29	0.29	0.16	0.2
Disease awareness, % (M)	67.8	63.5	61.6	64
Time of informational consultation, min (M)	25.7	22.8	22.5	21
Presence of support (answer "yes"), %	100	100	100	100

VAS – Visual Analogue Scale; HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Оценка и поддержка качества жизни пациентов на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: предварительные результаты казахстанской клиники

Джаммля А. Зайнулина, Самал А. Салкимбаева, Айтуган К. Кусаинова, Асем Т. Шамшиденова, Анаргуль Е. Абубакирова

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Зайнулина Джаммля Адильбековна, djamilya_89@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – ключевой метод лечения гематологических заболеваний, сопряженный с высокой токсичностью и выраженным влиянием на физическое и психоэмоциональное состояние. Ведущую роль в сопровождении пациента играют медицинские сестры, обеспечивающие раннее выявление симптомов и поддержку. Данное исследование является первым в Республике Казахстан, оценивающим качество жизни (КЖ) пациентов после ТГСК комплексно: через самооценку пациентов и наблюдения медицинских сестер.

Материалы и методы. Пилотное дескриптивное исследование (n=7). Сбор данных проведен в 4 точках: Т1 – исходно, перед началом кондиционирования (Д-10 / Д-8); Т2 – перед ТГСК (Д-1 / Д0); Т3 – на пике цитопении (Д+7 / +10); Т4 – на 30-е сутки после ТГСК / в день выписки из стационара. Оценка КЖ проводилась по индексу EQ-VAS. Соматический статус, госпитальный дистресс, информированность и сестринская поддержка фиксировались параллельно медицинским персоналом. По мере набора выборки планируется непараметрический анализ сдвигов.

Результаты. Динамика средних значений индекса EQ-VAS продемонстрировала V-образный тренд: снижение с 67,9 балла (Т1) до минимума 59,2 (Т3) и рост к моменту выписки (Т4) до максимальных 72,0 баллов.

Соматическая токсичность достигла пика в точке Т3: оральный мукозит – 0,83 степени, тошнота – 0,66, боль по визуально-аналоговой шкале – 11,7 мм, артериальное давление (АД) – 126/81 мм рт. ст., температура (t°) – 36,7 °С. К выписке (Т4) зафиксирована полная редукция боли, тошноты, мукозита и катетерных осложнений (0 баллов) при нормализации витальных функций (АД 115/75 мм рт. ст., t° 37,1 °С).

Госпитальный дистресс нарастал ко времени максимального иммунодефицита. Показатель контакта с медицинскими сестрами вырос с 0,14 (Т1) до +1,00 (Т3), страх достиг 2,2 мм, деструкция ночного сна – 3,2 балла. К Т4 уровень страха снизился до 1,6 мм, сна – до 2,4 баллов, однако зафиксирован минимум сохранности сил (усталость 54%) при головокружении 0,2 балла.

Средний уровень информированности снижался от 67,8% (Т1) до минимума 61,6% (Т3) с частичным восстановлением до 64% (Т4). Время информационной беседы сократилось с 25,7 минут (Т1) до 21 минуты (Т4). Уровень поддержки со стороны семьи оставался стабильно максимальным (100% ответов «да») на всех этапах госпитализации.

Выводы. Исследование доказывает возможность интеграции оценки КЖ в рутинную практику Национального научного онкологического центра. Выявленный профиль динамики позволяет определить критические точки уязвимости (пик цитопении) для таргетного усиления сестринской поддержки. В дальнейшем результаты позволят объективизировать особенности КЖ на различных этапах ТГСК и разработать протоколы профилактики соматического и психологического дистресса в клинической практике онкогематологической службы Республики Казахстан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 1: Динамика общего качества жизни пациентов по шкале EQ-VAS, физического, социального, психоэмоционального и когнитивного статуса пациентов (сводные данные)

Временная точка исследования	Доступно пациентов (n)	Средний балл EQ-VAS (M)	Абсолютное изменение (в баллах)
Т1 – Перед началом кондиционирования (Д-10 / Д-8)	7	67,9	Исходный уровень
Т2 – Перед ТГСК (Д-1 / Д0)	7	62,9	–5,0
Т3 – Пик цитопении (Д+7 / +10)	6	59,2	–8,7
Т4 – Д+30 после ТГСК / День выписки	5	72,0	+4,1

Таблица 2: Динамика физического, социального, психоэмоционального и когнитивного статуса пациентов (сводные данные) (n=7)

Временная точка исследования	T1 (Начало)	T2 (Перед ГТСК)	T3 (Пик цитопении)	T4 (Выписка)
Доступно пациентов, (n)	7	7	6	5
Боль по ВАШ, мм (M)	17,1	0,0	11,7	0,0
Тошнота, степень (M)	0,0	0,57	0,66	0,0
Мукотит, степень (M)	0,0	0,0	0,83	0,0
Температура макс, °C (M)	36,5	36,4	36,7	37,1
Артериальное давление на визите, мм рт.ст. (M)	116 / 74	121 / 78	126 / 81	115 / 75
Катетер, баллы (M)	0,0	0,0	0,17	0,0
Активность / контакт, средний балл (M)	0,14	0,86	1,00	0,80
Страх, мм (M)	1,86	1,71	2,2	1,6
Усталость, силы % (M)	67,1	61,4	63,3	54
Сон, баллы (M)	2,9	2,4	3,2	2,4
Головокружение, баллы (M)	0,29	0,29	0,16	0,2
Информированность о болезни, % (M)	67,8	63,5	61,6	64
Время информационной беседы, мин (M)	25,7	22,8	22,5	21
Наличие поддержки (ответ «да»), %	100	100	100	100

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала; ГТСК – Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

O197|

Empathy and emotional intelligence in the work of a nurse: results of an empirical study in departments of various profiles

Natalya A. Stolbova

Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion" FMBA of Russia, Kirov, Russia

Contact: Natalya A. Stolbova, nat.stolbowa@yandex.ru

INTRODUCTION

Empathy and emotional intelligence are professionally significant qualities of the nursing staff. However, their level varies depending on the department's profile and the age of the employee, which requires empirical study.

Goal. To compare the levels of empathy among nurses in three specialized departments (adult, pediatric, and anesthesiology-intensive care) and two age groups (under 35 and over 50).

Materials and methods. TThe study included 60 nurses from the FMBA of Russia (20 people from each department). The Russian-language version of the Jefferson Empathy Questionnaire (JSPE) was used, which includes the scales: "taking responsibility", "compassionate care", "in the role of a patient", as well as the overall empathy score. Statistical processing was performed in Excel and Statistica 12 (Kraskel-Wallis, Mann-Whitney criteria, Spearman correlation analysis).

Results. Statistically significant differences were revealed ($p<0.001$). The highest overall empathy was recorded in the children's department (128 points out of 140), especially on the scales of "compassionate care" (53) and "in the role of the patient" (13). The adult department is dominated by the scale of "taking responsibility" (58). A protective decrease in empathy was noted in the Department of Anesthesiology and Intensive care (total score 89). Age analysis showed that the total empathy of sisters under 35 years of age is 126 points, and that of those over 50 years of age – 98 points ($p<0.001$). At the same time, the scale of "taking responsibility" does not decrease with age ($p=0.32$). Correlation of general empathy with experience: $r=-0.67$ ($p<0.001$), scales "as a patient" with experience: $r=-0.71$ ($p<0.001$).

Conclusions. The empathy profile of a nurse depends on the profile of the department: children's – affective empathy, adults – cognitive responsibility, anesthesiology-intensive care unit – protective shutdown. Affective empathy decreases with age while maintaining responsibility. It is recommended to introduce specialized standards of empathy and personalized burnout prevention programs.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: empathy, emotional intelligence, nurse.

Эмпатия и эмоциональный интеллект в работе медицинской сестры: результаты эмпирического исследования в отделениях различного профиля

Наталья А. Столбова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров, Россия

Контактная информация: Столбова Наталья Александровна, nat.stolbowa@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эмпатия и эмоциональный интеллект являются профессионально значимыми качествами среднего медицинского персонала. Однако их уровень варьирует в зависимости от профиля отделения и возраста сотрудника, что требует эмпирического изучения.

Цель. Сравнить уровни эмпатии у медицинских сестер трех профильных отделений (взрослое, детское, анестезиологии-реанимации) и двух возрастных групп (до 35 лет и старше 50 лет).

Материалы и методы. В исследование включено 60 медицинских сестер КНИИГиПК ФМБА России (по 20 человек из каждого отделения). Использована русскоязычная версия Джефферсоновского опросника эмпатии (JSPE), включающая шкалы: «взятие ответственности», «сострадательная забота», «в роли пациента», а также общий балл эмпатии. Статистическая обработка проведена в Excel и Statistica 12 (критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Наиболее высокая общая эмпатия зафиксирована в детском отделении (128 баллов из 140), особенно по шкалам «сострадательная забота» (53) и «в роли пациента» (13). Во взрослом отделении доминирует шкала «взятие ответственности» (58). В отделении анестезиологии-реанимации отмечено защитное снижение эмпатии (общий балл 89). Возрастной анализ показал, что у сестёр до 35 лет общая эмпатия составляет 126 баллов, а у старше 50 лет – 98 баллов ($p<0,001$). При этом шкала «взятие ответственности» с возрастом не снижается ($p=0,32$). Корреляция общей эмпатии со стажем: $r=-0,67$ ($p<0,001$), шкалы «в роли пациента» со стажем: $r=-0,71$ ($p<0,001$).

Выводы. Профиль эмпатии медицинской сестры зависит от профиля отделения: детское – аффективная эмпатия, взрослое – когнитивная ответственность, анестезиологии-реанимации – защитное отключение. С возрастом снижается аффективная эмпатия при сохранении ответственности. Рекомендуется внедрение профильных норм эмпатии и персонализированных программ профилактики выгорания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эмпатия, эмоциональный интеллект, медсестра.

J198|

The JACIE (EBMT) standard for the transplant program at the R.M. Gorbacheva Research Institute of the Pavlov University

Maria D. Vladovskaya, Alina A. Vitrishchak, Svetlana V. Razumova, Ivan I. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Maria D. Vladovskaya, rus-bmt-reg@mail.ru

INTRODUCTION

The transplant program's (TP) quality management (QM) is aimed at ensuring the safety of donors and recipients. Monitoring the achievement of quality parameters allows for the dynamic comparison of the clinic's performance. Adhering to the principles of total QM, comprehensive control, transparency, managed change, and continuous improvement, the TP is moving from reactive error correction to proactive risk and QM.

Materials and methods. The transplant program's (TP) quality management (QM) is aimed at ensuring the safety of donors and recipients. Monitoring the achievement of quality parameters allows for the dynamic comparison of the clinic's performance. Adhering to the principles of total QM, comprehensive control, transparency, managed change, and continuous improvement, the TP is moving from reactive error correction to proactive risk and QM.

Results. In 2025, 514 HSCTs were performed at the Gorbacheva Research Institute (195 autologous, 196 unrelated, 83 haploidentical, 40 related), 176 allogeneic HSCTs were considered high risk.

The QM in 2025 demonstrated the fulfillment of the QMP for standard-risk HSCT in all areas with the exception of 2 parameters: a 0.8% excess of 100-day mortality in haploidentical HSCT and a 4.2% excess of the normal mild mortality rate (GVHD) in related HSCT from a fully compatible sibling.

An assessment of mortality was performed: the reasons for the failure of these HSCTs were associated with advanced stages of the disease and significant comorbidity. Some increase in mild forms of GVHD was not critical. For high-risk HSCT, a 2-fold excess of the normal 100-day mortality rate was found for recipients of related HSCT, which was associated with a small number of such HSCT (one patient out of 3 died). Specific approaches to calculating 1-year mortality and survival rates have been identified (HSCT recipients in the second half of the year will always be assessed at a short follow-up period). Improvements to automated monitoring methods for these indicators are planned.

Conclusions. The implementation of QM methods is closely linked to the enhanced computerization of clinical processes. The developed methods are readily available for implementation. Evaluation mechanisms are transparent at all stages and can be assessed dynamically. The results of the TP can be considered satisfactory.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: quality management, HSCT.

Внедрение системы контроля качества по стандарту JACIE (EBMT) трансплантационной программы в клинике НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П.Павлова

Мария Д. Владовская, Алина А. Витрищак, Светлана В. Разумова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Владовская Мария Дмитриевна, rus-bmt-reg@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Система контроля качества трансплантационной программы нацелена на обеспечение безопасности донора и реципиента. Контроль достижения параметров качества позволяет выполнять сопоставление результатов работы клиники в динамике. Следуя принципам всеобщего управления качеством, комплексного контроля, прозрачности, управляемого внесения изменений и непрерывного улучшения трансплантационная программа переходит от реактивного исправления ошибок к проактивному управлению рисками и качеством.

Материалы и методы. С 2014 года в полнофункциональной медицинской информационной системе (МИС) клиники (QMS) осуществляется строительство системы учета данных о реципиентах ТГСК и донорах. Разработка структурированных электронных документов, отчетов и их внедрение возложено на отделение госпитальных регистров. В период с 2023-2026 гг. клиника прошла 3 ступени обследования командой экспертов JACIE, в процессе которых были дополнены недостающие формы контроля качества трансплантационной программы: созданы автоматизированные ежеквартальные отчеты руководителей отделов, внедрена ежегодная отчетность по работе с донорами и заготовке трансплантата, прозрачная автоматизированная оценка основных исходов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Все протоколы снабжены системой оценки, включающей отхождения от стандартной операционной процедуры (СОП) и отметки об инцидентах. Созданы электронные журналы для разработки системы прослеживаемости трансплантата и имплантируемых устройств. На сервере ПСПбГМУ развернута реляционная база данных MySQL, настроена система загрузки регулярно выгружаемых из МИС отчетов и анализ данных по разделам клинической деятельности с помощью программной среды статистической обработки данных R: 100 дневная и годичная летальность, выживаемость, приживление трансплантата и конкурирующие риски, частота развития острой реакции «трансплантат против хозяина» ОРПХ и т.д.

Результаты. В 2025 году в НИИДОГиТ выполнено 514 ТГСК (195 ауто, 196 неродственных, 83 гаплоидентичных, 40 родственных), 176 аллогенных ТГСК относились к высокому риску.

Контроль качества трансплантационной программы в 2025 году показал исполнение параметров Плана контроля качества трансплантационной программы для ТГСК стандартного риска по всем направлениям за исключением 2 параметров: 0,8% превышение 100-дневной летальности при гаплоидентичной ТГСК и превышение нормативного показателя легкой (ОРТПХ) при родственных ТГСК от полностью совместимого сиблинга на 4,2%.

Выполнена оценка летальных исходов: причины неудачи данных ТГСК были связаны с продвинутыми стадиями заболевания и значимой коморбидностью (сердечно-сосудистые и легочные факторы риска).

Некоторое увеличение легких форм ОРТПХ не носили критический характер и требует дальнейшего наблюдения.

Для ТГСК высокого риска было выявлено 2-кратное превышение нормативной 100-дневной летальности для реципиентов родственной ТГСК, что было связано с малым числом таких ТГСК (умер один пациент из 3).

Выявлены особенности подходов к вычислению одногодичных показателей летальности и выживаемости (реципиенты ТГСК второй половины года всегда будут оцениваться на малом сроке наблюдения). Запланировано усовершенствование методов автоматизированного контроля этих показателей.

Выводы. Внедрение методов контроля качества тесно сопряжено с углубленной информатизацией процессов клиники. Разработанные методы доступны для реализации. Механизмы оценки прозрачны на всех этапах и могут быть оценены в динамике. Результаты работы клинической программы могут быть признаны удовлетворительными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: контроль качества, трансплантация ГСК.

J199|

Bone Marrow Donation in Generation Z: From Awareness to Action

Natalia V. Minaeva[1], Anna I. Sinyaeva[2], Igor V. Ivanov[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "All-Russian Research and Testing Institute of Medical Equipment" of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, Moscow, Russia; [2] Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion" of the Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia

Contact: Natalya V. Minaeva, mnvgem@gmail.com

INTRODUCTION

The distinctive values, worldview, and behavioral characteristics of Generation Z require tailored approaches to recruiting volunteers for the bone marrow donor registry. This generation is characterized by high digital literacy, strong social engagement, and a commitment to maintaining both physical and mental well-being. Individuals aged 18-25 account for 12,9% of the Federal Registry of Hematopoietic Stem Cell (HSC) and Bone Marrow (BM) Donors. Therefore, assessing awareness of and attitudes toward HSC and BM donation among this population is essential for developing effective recruitment strategies and strengthening donor registry programs in Russia.

Materials and methods. A cross-sectional online survey was conducted among 554 university students. The study population included 272 (49,1%) men and 282 (50,9%) women. Fifty-eight participants (10,5%) were medical students, 334 (60,3%) were engineering/technical students, and 162 (29,2%) were humanities students. The questionnaire consisted of 25 items assessing socio-demographic characteristics, awareness of HSC and BM donation, motivation to register as donors, perceived barriers, and attitudes toward donation.

Results. Among the participants, 28 (5,1%) had previously donated blood or blood components, and 30 (5,4%) were registered in the HSC and BM donor registry. Seventy-three respondents (13,2%) had never heard of bone marrow transplantation (BMT), whereas 337 (60,8%) expressed confidence in its clinical effectiveness. Overall, 50.2% believed that Russia is either a global leader or comparable to other developed countries in the field of cellular technologies. Regarding donor availability, 251 participants (45,3%) considered the shortage of bone marrow donors in the Russian Federation to be severe or fairly severe, while 243 (43,9%) were uncertain. Medical professionals were identified as the most trusted source of information about donation by 424 respondents (76,5%), followed by individuals with personal HSC/BM donation experience (217; 39,2%). Approximately 14% expressed equal trust in information obtained from relatives and friends or from the mass media. Only 28 participants (5,1%) stated that they would join the donor registry without hesitation, whereas 132 (23,8%) would do so only under certain conditions, such as assurance of donor safety or minimal disruption to work or daily life. More than one-third of respondents (35,4%) reported a tendency to make spontaneous decisions, including decisions influenced by momentary emotions (27,6%) or by other people (16,1%). Professional psychological support during donor preparation and throughout the donation process was considered important by 308 respondents (55,7%). Information regarding the recipient's health status following transplantation was rated as extremely or very important by 442 participants (79,9%).

Conclusions. The findings demonstrate that Generation Z has a relatively high level of awareness of bone marrow transplantation and confidence in its clinical effectiveness. However, substantial concerns remain regarding the safety of the donation procedure, and many potential donors perceive psychological support as an important component of the donation process. Increasing public trust may require greater involvement of transfusion medicine specialists, hematologists, and clinical psychologists in recruitment campaigns. The results of this study may contribute to the development of evidence-based recruitment strategies targeting young adults and facilitate the design of effective communication approaches throughout donor recruitment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Recruitment, register, donation.

Донорство костного мозга в восприятии поколения Z: от информированности к действию

Наталья В. Минаева[1], Анна И. Синяева [2], Игорь В. Иванов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, Киров, Россия

Контактная информация: Минаева Наталья Викторовна, mnvgem@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Уникальные ценностные ориентиры, мировоззрение и модели поведения представителей поколения Z требуют особого подхода при проведении рекрутинга в регистр доноров костного мозга. Это поколение отличается цифровой грамотностью, ориентацией на социальные ценности, стремлением к осознанности и сохранению физического и ментального здоровья. В структуре донорских ресурсов Федерального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и костного мозга (КМ) лица 18–25 летнего возраста составляют 12,9%. Для обеспечения максимальной экономической эффективности затрат на расширение и поддержание донорской базы рекрутинговая политика в Российской Федерации направлена преимущественно на лиц молодого возраста. Представляется актуальным анализ состояния информированности и отношения к теме донорства ГСК и КМ среди молодежи , что может способствовать формированию эффективных программ, направленных на пополнение регистра и реализацию донорской функции в России.

Материалы и методы. Проведено онлайн-анкетирование 554 студентов. Среди них лиц мужского пола 272 (49,1%), женского – 282 (50,9%). Медицинское образование – у 58 (10,5%), техническое – у 334 (60,3%), гуманитарное – у 162 (29,2%). Анкета включала в себя 25 вопросов, включающих социально-демографические характеристики, осведомленность о донорстве ГСК и КМ, мотивацию, опасения и др.

Результаты. Результаты показали, что 28 (5,1 %) студентов являлись донорами крови и ее компонентов, 30 (5,4%) – состояли в регистре доноров ГСК и КМ, 73 (13,2%) не слышали о существовании метода лечения «трансплантация костного мозга» (ТКМ), 337 (60,8 %) не сомневаются в его эффективности, 50,2% уверены, что Россия является лидером/находится на уровне большинства развитых стран по клеточным технологиям, 251 (45,3%) считают, что вопрос

нехватки доноров костного мозга в Российской Федерации стоит крайне/довольно остро, 243 (43,9%) затруднились с ответом, 424 (76,5%) респондента ответили, что по вопросам донорства доверяют только информации, полученной от медицинских работников, 217 (39,2%) – людям, которые когда-либо уже сдавали ГСК/КМ; близким и друзьям, средствам массовой информации в равной степени доверяют около 14% студентов, не задумываясь вступили бы в регистр 28 (5,1%) опрошенных, а 132 (23,8 %) вступили бы при определенных условиях (если это не повредит здоровью, не помешает работе, образу жизни и т.д.), при этом 35,4% опрошенных склонны принимать спонтанные решения под влиянием сиюминутных эмоций (27,6%), под влиянием окружающих – 16,1%. Считают важной поддержку профессионального психолога в период подготовки и в процессе процедуры донации 308 (55,7%) респондентов. Крайне/очень важной является информация о состоянии реципиента после трансплантации для 442 (79,9%) участников опроса.

Выводы. Результаты анкетирования показали высокий уровень информированности поколения Z о методе ТКМ и его эффективности, но указывают на высокий уровень обеспокоенности в безопасности процедуры донации, потребности в психологическом сопровождении. В целях повышения доверия аудитории необходимо активное привлечение к рекрутинговым мероприятиям трансфузиологов, гематологов, профессиональных психологов, широкое освещение в средствах массовой информации историй реальных доноров. Обратная связь от регистра является важным аспектом информационной политики. Для снижения риска принятия необдуманных решений при вступлении в регистр представляется полезным использования практики повторного контакта с донором после сдачи биообразца до проведения тканевого типирования, применяемой Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова. Результаты исследования могут являться вспомогательным инструментом для формирования политики рекрутинга среди молодежи, а также ориентиром для подбора формата коммуникации при сопровождения донации и в постдонационный период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рекрутинг, регистр, донорство.

J200|

Artificial intelligence for structuring archival hematopoietic stem cell transplantation data: results of expert validation

Natalya V. Sidorova[1], Andrey K. Uvarov[2], Denis S. Telichko[1], Olga G. Kovtun[1], Veronika I. Kutuzova[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia;
[2] Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Natalya V. Sidorova, valerevna25@mail.ru

INTRODUCTION

Background. A substantial proportion of information on previously performed hematopoietic stem cell transplantations is stored in unstructured archived medical records. Manual transfer of these data into research registries is labor-intensive and carries a risk of technical and interpretative errors. The aim of this study was to evaluate the accuracy and completeness of clinical data extraction from archived medical records using the DeepSeek-V4 large language model followed by expert verification.

Materials and methods. This retrospective methodological study used pseudonymized archived discharge summaries of patients who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Structured records were generated using a predefined prompt containing formalized pseudocode-based rules and a self-validation step. Fifty-one variables covering patient, disease, donor, graft, conditioning regimen, and graft-versus-host disease prophylaxis characteristics were analyzed. The initial model output was compared with a manually reviewed database used as the reference standard. Cell-level comparisons were performed after standardizing date formats, numerical values, and categorical codes. Overall accuracy, completeness of correct extraction, and the distribution of discrepancies were assessed.

Results. A total of 186 records comprising 9,486 values were compared. Overall exact-match accuracy was 90,91% (95% confidence interval, 89,92–91,83%), and completeness of correct extraction was 90.45%. Corrections were required in 862 of 9,486 cells (9,09%). Of all discrepancies, 554 (64,3%) were omissions, 295 (34,2%) were incorrect values when both cells were populated, and 13 (1.5%) were false-positive entries when the reference cell was empty. Among values populated by the model, 96,31% were correct. Accuracy was highest for graft-versus-host disease prophylaxis (96,77%), diagnosis and disease status (94,41%), conditioning (93,88%), and transplantation episode characteristics (93,28%), and lowest for patient (83,55%) and donor characteristics (77,24%). A mean of 4,63 fields per record required correction.

Conclusions. The large language model demonstrated high accuracy in the initial structuring of archival hematopoietic stem cell transplantation data. Omissions were the main source of discrepancies, whereas false-positive entries were uncommon. This approach may support retrospective registry development when combined with a standardized data dictionary, a formalized extraction and self-validation algorithm, automated format checks, and mandatory expert verification. Limitations include evaluation of a single model on one archival dataset and dependence on the completeness of the source documentation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: artificial intelligence, HSCT, registry.

Использование искусственного интеллекта для структурирования архивных данных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты экспертной валидации

Наталья В. Сидорова[1], Андрей К. Уваров [2], Денис С. Теличко[1], Ольга Г. Ковтун[1], Вероника И. Кутузова[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Российская детская клиническая больница — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения, Москва, Россия

Контактная информация: Сидорова Наталья Валерьевна, valerevna25@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть сведений о ранее выполненных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток хранится в неструктурированной архивной медицинской документации. Ручной перенос этих данных в исследовательские регистры требует значительных трудозатрат и сопряжен с риском технических и интерпретационных ошибок. Целью работы стало оценить точность и полноту извлечения клинических данных из архивной медицинской документации с помощью большой языковой модели DeepSeek-V4 с последующей экспертной верификацией.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное методологическое исследование. Из псевдонимизированных архивных выписок пациентов, перенёсших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, формировали структурированные записи с помощью заранее разработанного промпта, содержащего формализованные правила в виде псевдокода и этап самопроверки. Анализировали 51 переменную, характеризующую пациента, заболевание, донора, трансплантат, режим кондиционирования и профилактику реакции «трансплантат против хозяина». Результаты первичного извлечения сопоставляли с базой после ручной проверки, принятой за эталон. Сравнение проводили на уровне отдельных ячеек после унификации форматов дат, числовых значений и категориальных кодов. Рассчитывали общую точность, полноту корректного извлечения и структуру расхождений.

Результаты. Сопоставлены 186 записей и 9486 значений. Общая точность совпадения с эталоном составила 90,91% при 95% доверительном интервале 89,92–91,83%, полнота корректного извлечения – 90,45%. Коррекция потребовалась в 862 из 9486 ячеек, или в 9,09% случаев. Среди расхождений 554, или 64,3%, были связаны с пропуском информации моделью, 295, или 34,2%, – с извлечением неверного значения при заполненных обеих ячейках и 13, или 1,5%, – с ложным заполнением при отсутствии значения в эталоне. Среди значений, заполненных моделью, 96,31% были корректными. Наибольшая точность отмечена для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» – 96,77%, диагноза и статуса заболевания – 94,41%, кондиционирования – 93,88% и параметров трансплантационного эпизода – 93,28%. Наименьшая точность выявлена для характеристик пациента – 83,55% и донора – 77,24%. В среднем требовалось исправить 4,63 поля на одну запись.

Выводы. Большая языковая модель продемонстрировала высокую точность первичного структурирования архивных данных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Основным источником расхождений были пропуски, тогда как ложное заполнение встречалось редко. Метод может применяться для формирования ретроспективных регистров при использовании стандартизированного словаря переменных, формализованного алгоритма извлечения и самопроверки, автоматического контроля формата и обязательной экспертной верификации. Ограничениями исследования являются оценка одной модели на одном архивном массиве и зависимость результата от полноты исходной документации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: искусственный интеллект, ТГСК, регистр.

J201|

Telemedicine Consultation System (TMCS) at the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

Alina A. Vitrishchak, Ekaterina A. Tsebrovskaya, Evgeniy A. Korobenkov, Ludmila F. Saenko, Maria D. Vladovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Alina A. Vitrishchak, coordinatorbmt@mail.ru

INTRODUCTION

The Telemedicine Consultation System (TMCS) at the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatrc Oncology, Hematology and Transplantation is an integral component of clinical practice, ensuring the availability of consultative support for specialists from all regions of the Russian Federation in patient management, as well as providing access to expert care for patients with hematological and oncological diseases.

Materials and methods. TMCS consultation data referred to the specialists of the R.M. Gorbacheva Research Institute over the 2023-2025 period were analyzed.

Results. From 2023 to 2025, TMCS activity grew substantially: requests increased from 958 in 2023 to 1,247 in 2024 (a 30,2% rise) and reached 1,534 in 2025 (a 23,0% increase), representing an overall 59,9% growth compared to 2023. Quarterly analysis showed a sustained positive trend, with peak volumes in spring and autumn, reaching 372 requests in 2025.

Geographically, requests came from all 83 constituent entities of the Russian Federation, including remote regions such as the Chukotka Autonomous Okrug (n=4) and the Republic of Sakha (Yakutia) (n=11). The highest activity was recorded in the Central (38,2%), Siberian (19,4%), and Northwestern (15,1%) federal districts.

The "oncohematology" profile dominated, increasing from 62,1% (2023) to 68.4% (2025), driven largely by acute leukemias (from 36,5% to 41,2%) and lymphomas (from 19,8% to 22,8%). Among specific diagnoses, acute leukemias (n=632, 41,2%), lymphomas (n=350, 22,8%), and myelodysplastic syndromes (n=219, 14,3%) were most frequently discussed. The proportion of adult patients (18-60 years) rose from 29,8% to 34,2%, while pediatric cases (under 18) accounted for 61,3% (n=940), with the highest growth observed in the 13-17 age group (+3,9%), linked to relapses of leukemias and lymphomas.

The clinical impact of the TMCS is reflected in the high rate of hospitalization recommendations under high-tech medical care (HTMC) – 76,3% (n=1,171), of which 68,4% were urgent cases, marking a 5,1% increase from 2023 (71,2%). Specialized medical care was recommended in 14,1% (n=216), and outpatient follow-up in 9,6% (n=147). Additional laboratory testing was advised in 82,7% of cases (n=1,269), including molecular genetic tests (NGS, PCR – 54,3%), immunophenotyping (48,1%), and cytogenetics (39,6%). Instrumental studies (CT, MRI, ultrasound) were recommended in 63,2% (n=969), indicating insufficient case preparation at the regional level. Repeat TMCS consultations were advised in 34,5% (n=529), up from 28,3% in 2023, particularly for chronic conditions and patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusions. Over the 2023-2025 period, the TMCS has demonstrated high effectiveness and clinical relevance. The growing request volume, expanding geographic reach, and high hospitalization referral rate confirm its role in optimizing patient flow and increasing clinical capacity.

These findings provided the theoretical foundation for developing the Institute's TMCS organizational infrastructure, including the design of Structured Electronic Medical Documentation for TMCS requests and reports, the integration of AI-based decision support, automation of patient routing, and the establishment of a continuous follow-up model. Further TMCS development will not only improve healthcare accessibility but also become a key factor in delivering high-quality medical services through integrated digital technologies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: telemedicine consultations, HSC transplantation.

Показатели качества и эффективности системы телемедицинских консультаций в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Алина А. Витрищак, Екатерина А. Цебровская, Евгений А. Коробенков, Людмила Ф. Саенко, Мария Д. Владовская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Витрищак Алина Александровна, coordinatorbmt@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Система телемедицинских консультаций (ТМК) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой является неотъемлемой частью клинической практики, обеспечивающейдоступность дляспециалистов из всех регионов РФ консультативной поддержки в вопросах курации пациентов, а также доступ к экспертной помощи для самих пациентов с заболеваниями крови и онкологическими патологиями.

Материалы и методы. Проанализированы данные ТМК, направленные специалистам НИИ ДОГиТ в период 2023-2025 г.

Результаты. За период 2023-2025 гг. в системе ТМК наблюдалось увеличение количества запросов: с n=958 в 2023 году, прирост в 2024 г на 30,2% (n=1247) и в 2025 г на 23,0% (n=1534), на 59,9% – к уровню 2023 г. Ежеквартальный анализ выявил устойчивую положительную динамику, особенно в весенние и осенние периоды, с максимальным объtмом в 2025 г. (n=372).

Запросы МК поступали из всех субъектов Российской Федерации (n=83 к 2025 г), включая отдалtнные регионы – Чукотский АО (n=4) и Республику Саха (Якутия) (n=11). Наибольшая активность наблюдалась в Центральном (38,2%), Сибирском (19,4%) и Северо-Западном (15,1%) федеральных округах.

Профиль запросов «онкогематология» использовался наиболее часто, с динамикой с 62,1% в 2023 г. до 68,4% в 2025 г. (n=1050), в основном за счет ростаколичества клинических случаев с острыми лейкозами (с 36,5% до 41,2%) и лимфомами (с 19,8% до 22,8%). Среди нозологий чаще обсуждались острые лейкозы (n=632, 41,2%), лимфомы (350, 22,8%) и миелодиспластические синдромы (n=219, 14,3%). В возрастной структуре отмечался рост доли пациентов 18-60 лет с 29,8% (2023) до 34,2% (2025), тогда как пациенты детского возраста (до 18 лет) составили 61,3% (940 из 1534), с наибольшим приростом в группе 13-17 лет (+3,9%), ассоциированным с рецидивами лейкозов и лимфомами.

Клиническая значимость системы ТМК подтверждена высокой частотой рекомендаций по госпитализации в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) – 76,3% (1171 случай), включая 68,4% экстренных случаев, что на 5,1 % превышает показатель 2023 г. (71,2%). Специализированная медицинская помощь (СМП) рекомендована в 14,1% (n=216), а амбулаторное наблюдение – в 9,6% (n=147). В 82,7% случаев (n=1269) с целью уточнения диагноза и/или клинического состояния пациента рекомендовалось дополнительное лабораторноеобследование, включая молекулярно-генетические (NGS, ПЦР – 54,3%), иммунофенотипирование (48,1%) и цитогенетику (39,6%), инструментальные исследования (КТ, МРТ, УЗИ) рекомендованы в 63,2% (n=969).Это отражает недостаточную подготовку клинического случая для рассмотрения в федеральном центре. Повторные ТМК рекомендованы в 34,5% случаев (n=529), что на 6,2% выше показателя 2023 г. (28,3%), особенно среди пациентов с хроническими формами и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Выводы. Система ТМК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой за 2023-2025 гг. демонстрирует высокую эффективность и клиническую значимость. Рост числа запросов, расширение географии, высокая доля маршрутизации в федеральные учреждения для госпитализации по каналам финансирования СМП и ВМП подтверждают ее вклад в обеспечении потока пациентов и расширения объемов выполнения планов клинической нагрузки.

Полученные данные позволили теоретически обосновать создание и развитие организационной инфраструктуры системы ТМК в НИИ, разработку СЭМД запроса и заключения ТМК, внедрение ИИ-поддержки принятия решений, автоматизацию маршрутизации и создание непрерывной модели наблюдения. Дальнейшее развитие ТМК в НИИ позволит не только повысить доступность помощи, но и стать одним из важных факторов обеспечения высокого качества медицинской помощи в т.ч. интегрированном через цифровые технологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: телемедицинские консультации, трансплантация ГСК.

J202|

Use of domestic nanoporus sequenator for HLA-typing of donors and recipients of hemopoetic stem cells (HSC) during allogeneic transplantation HSC

Natalya E. Ivanova[1], Irina E. Pavlova[2], Svetlana S. Tyapushkina[1], Svetlana V. Merzlyakova[1], Veronika V. Ermolina[1], Vera A. Chvoshch[1], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya E. Ivanova, nivanova_78@bk.ru

INTRODUCTION

HLA gene typing by nanopore sequencing is rapidly being introduced into the practice of HLA laboratories. With the advent of the national sequencer Nanoporus, sequencing of long HLA fragments has become more accessible for immunogenetic examination of donors and recipients of HSC. The aim of this study is a comparative analysis of the results of HLA typing of donors and recipients of HSCs obtained using the national sequencer Nanoporus and the foreign device MinION.

Materials and methods. The study included 984 DNA samples: 514 adult (n=415) and pediatric (n=99) HSC recipients, 448 related and 13 unrelated HSC donors, patients with indications for organ transplantation (n=5) and organ transplant donors (n=4). HLA typing was performed using MinION (349 samples) and Nanoporus (635 samples). Genomic DNA was isolated from nucleated peripheral blood cells. NGS (Illumina) and SBT (ABI 3500xL, Thermo) were used as reference methods. For nanopore sequencing we used the N5 HLA LR11 reagent kit (Protrans GmbH, Germany) which allows typing of 11 genes: *HLA-A, -B, -C, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5* and the SeqPilot software (JSI-medisys GmbH, Germany) with the IMGT/HLA Database version 3.53. The first stage of the study was a comparison of the HLA typing results of the same 16 DNA samples using MinION and Nanoporus. The second stage was a confirmatory HLA typing using MinION (n=13) and Nanoporus (n=27) with primary typing performed by NGS (MiSeq Illumina) or SBT. The third stage was a primary HLA typing using MinION (n=320) and Nanoporus (n=592).

Results. At the first stage of the study the allelic typing results for 11 genes: *HLA-A, -B, -C, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5* obtained using MinION and Nanoporus were completely consistent. At the second stage no discrepancies were detected between the primary and confirmatory HLA typing. At the third stage unambiguous results were obtained in 100% of cases with null alleles excluded by ensuring sufficient horizontal gene read coverage including all necessary HLA gene regions. At the second stage, no discrepancies were found between the primary and confirmatory HLA typing. At the third stage, unambiguous results were obtained in 100% of cases, and null alleles were excluded by sufficient horizontal gene coverage, which included all necessary regions of the HLA genes. Using the Nanoporus sequencer long reads were obtained (median N50*=1,2 kb), which allowed us to avoid phasing errors when analyzing the results especially in the case of a combination of homologous loci. The manual processing time required to obtain FASTQ files was approximately 2,5 hours and analysis of the obtained results per sample took an average of 3-4 minutes. The laboratory process did not require any changes to standard operating procedures.

Conclusions. Using the national sequencer Nanoporus allows to obtain allele-resolution typing results of 11 HLA genes excluding null alleles and avoiding phasing errors in a short time with high productivity. There are no limitations for using the Nanoporus for HLA typing of HSC recipients and donors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Nanoporus, HLA, typing.

Применение отечественного секвенатора нанопорус для HLA-типирования доноров и реципиентов ГСК при проведении аллогенной трансплантации ГСК

Наталья Е. Иванова[1], Ирина Е. Павлова[2], Светлана С. Тяпушкина[1], Светлана В. Мерзлякова[1], Вероника В. Ермолина[1], Вера А. Хвощ[1], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Иванова Наталья Евгеньевна, nivanova_78@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Типирование генов HLA с помощью нанопорового секвенирования быстро внедряется в практику работы HLA-лабораторий. С появлением отечественного секвенатора Нанопорус секвенирование длинных фрагментов HLA стало более доступным для проведения иммуногенетического обследования доноров и реципиентов ГСК. Цель настоящего исследования – сравнительный анализ результатов HLA-типирования доноров и реципиентов ГСК, полученных с использованием отечественного секвенатора Нанопорус и зарубежного прибора MinION.

Материалы и методы. В исследование включено 984 образца ДНК: 514 реципиентов ГСК взрослого (n=415) и детского (n=99) возраста, 448 родственных и 13 неродственных доноров ГСК, пациенты с показаниями к органной трансплантации (n=5) и доноры органного трансплантата (n=4). HLA-типирование выполнено с использованием MinION (349 образцов) и Нанопоруса (635 образцов). Геномную ДНК выделяли из ядросодержащих клеток периферической крови. В качестве референтных методов использовались: метод NGS (Illumina) и SBT (ABI 3500xL, Thermo).Для нанопорового секвенирования использовали набор реагентов N5 HLA LR11 (Protrans GmbH, Германия), позволяющий типировать 11 генов: *HLA-A, -B, -C, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5* и программное обеспечение SeqPilot (JSI-medisys GmbH, Германия) с базой данных IMGT/HLA Database версии 3.53.

Первый этап исследования – сравнение результатов HLA-типирования одних и тех же 16 образцов ДНК с использованием MinION и Нанопоруса. Второй этап – подтверждающее HLA-типирование с использованием MinION (n=13) и Нанопорус (n=27), первичное типирование которых выполнялось методом NGS (MiSeq Illumina) или SBT. Третий этап – первичное HLA-типирование с применением MinION (n=320) и Нанопорус (n=592).

Результаты. На первом этапе исследования результаты типирования 11 генов: *HLA-A, -B, -C, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5* аллельного уровня, полученные с использованием MinION и Нанопоруса совпали полностью. На втором этапе – расхождений между первичным и подтверждающим HLA-типированием не обнаружено. На третьем этапе однозначные результаты получены в 100% случаев, нулевые аллели исключены путем достаточного покрытия прочтения генов по горизонтали, включающего все необходимые для этого регионы генов HLA. При использовании секвенатора Нанопорус были получены длинные прочтения (медиана N50*=1,2kb), что позволило избежать ошибок фазирования при анализе результатов, особенно в случае сочетания гомологичных локусов. Время «ручной» работы до получения файлов FASTQ составило около 2,5 часов, анализ полученных результатов одного образца занимал в среднем 3-4 мин. Лабораторный процесс не потребовал изменений стандартных операционных процедур.

Выводы. Применение отечественного секвенатора Нанопорус позволяет в короткие сроки с большой производительностью получать результаты типирования 11 HLA-генов в аллельном разрешении с исключением нулевых аллелей и избегать ошибок фазирования. Ограничений для применения секвенатора Нанопорус при проведении HLA-типирования реципиентов и доноров ГСК не установлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Нанопорус, HLA-гены, типирование.

J203|

Problems of high-quality completion of accompanying medical documentation for transplant patients: experience of implementing electronic document management at the R. M. Gorbacheva Research Institute

Maria D. Vladovskaya, Alina A. Vitrishchak, Svetlana V. Razumova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Maria D. Vladovskaya, rus-bmt-reg@mail.ru

INTRODUCTION

The quality of medical documentation (MD) determines the reliability of hematopoietic stem cell transplant (HSCT) outcome assessments, the feasibility of retrospective analysis, and compliance with JACIE/EBMT standards. Even with the availability of an electronic medical information system (MIS), the completeness and accuracy of form completion remain critical issues. The objective was to identify common documentation deficiencies in HSCT recipients and propose solutions.

Materials and methods. The clinic has had a MIS with a hospital-based HSCT registry in operation since 2014. The documents are structured (checklists, calculators, and data inheritance). Internal validation of 5,216 consecutive HSCTs from 2014 to 2025 was performed. A quantitative analysis of missing data was not performed; the focus was on common errors.

Results. The following issues were identified.

• Inaccuracies in the classification of diseases , which is associated with discrepancies in classifiers (ICD-10, ICD-O-3, international classifications 2017/2022).

• Defects of pretransplant restaging (PR): use of informal generalizations, substitution of PR with assessment of the immediate effect of previous therapy, lack of standards for non-malignant diseases: 22%.

• Incomplete daily monitoring data : ignoring structured forms for recording HSCT complications, copying records, input delays, vague speech patterns, replacing nosologies with topographic descriptions or general terms, avoiding description of related pathology: up to 40%.

• Incomplete anamnesis data is often associated with defects in previous documentation; omissions in the pre-transplantation medical report most often concern the sections on complications, infectious status, and pre-existing antibodies; formal responses regarding deviations from SOP are recorded: up to 40%.

• Incomplete data on drug therapy: lack of electronic confirmation of compliance with prescriptions by nurses, making automated assessment impossible .

• Delays in entering key status data (donor selection, pre-transplantation summary) complicate the work of other team members.

• Excessive duplication of text without additional clarification makes documents cumbersome: up to 20%.

• Removing the default drop-down list formatting and introducing custom options requires subsequent manual correction for automated data analysis. Manual correction typically takes one hour per case, sometimes several hours.

Conclusions. The main reasons for poor-quality completion are internal resistance among physicians (lack of understanding of goals, high workload, habits) and missed information technology components. Transfusion physicians have the best MD completion rates (less than 3-5 errors *per* year). Attempts to introduce a large number of mandatory fields (more than 15%) have not proven effective and have led to a decrease in system user-friendliness and the accumulation of false data. Regular MD audits overload system managers. The most effective approach is to use drop-down lists with a detailed description of the selected category. This analysis allows us to identify key error points for preparing work on structured electronic medical records in the field of HSCT.

A balanced approach is needed with an emphasis on training, administrative support, and physician involvement in research activities, which increases intrinsic motivation for high-quality completion of the MD.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Quality management, HSCT.

Проблемы качественного заполнения сопроводительной медицинской документации трансплантационного пациента: опыт внедрения электронного документооборота в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Мария Д. Владовская, Алина А. Витрищак, Светлана В. Разумова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Владовская Мария Дмитриевна, rus-bmt-reg@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Качество медицинской документации (МД) определяет достоверность оценки исходов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), возможность ретроспективного анализа и соблюдение стандартов JACIE/EBMT. Даже при наличии электронной медицинской информационной системы (МИС) полнота и точность заполнения форм остаются критическими проблемами. Цель – выявить типовые дефекты заполнения документации у реципиентов ТГСК и предложить пути их устранения.

Материалы и методы. В клинике с 2014 года функционирует МИС с госпитальным регистром ТГСК. Документы структурированы (чек-листы, калькуляторы, наследование данных). Выполнена внутренняя валидация 5216 последовательных ТГСК за 2014-2025 гг. Количественный анализ пропусков данных не проводился, акцент сделан на типовых ошибках.

Результаты. Выявлены следующие проблемы.

• Неточности в классификации заболеваний, что связано с расхождением классификаторов (МКБ-10, МКБ-О-3, международных классификаций 2017/2022).

• Дефекты предтрансплантационного рестадирования (ПР): использование неформальных обобщений, подмена ПР оценкой непосредственного эффекта предшествующей терапии, отсутствие стандартов для незлокачественных заболеваний: 22%.

• Неполные данные ежедневной курации: игнорирование структурированных форм учета осложнениям ТГСК, копирование записей, задержки ввода, расплывчатые речевые шаблоны, замена нозологий топографическими описаниями или обобщающими терминами, избегание описания смежной патологии: до 40%.

• Неполнота данных анамнеза зачастую связана с дефектами предшествующей документации, пропуски сведений в предтрансплантационном эпикризе чаще касаются разделов осложнения, инфекционный статус, предсуществующие антитела; регистрируются формальные ответы об отступлениях от СОП: до 40%.

• Неполные данные о лекарственной терапии: отсутствие электронного подтверждения исполнения назначений медсестрами, что делает невозможным автоматизированную оценку.

• Задержка ввода данных ключевых статусов (выбор донора, предтрансплантационный эпикриз) осложняет работу других членов команды.

• Избыточное дублирование текста без дополнительных уточнений делает документы громоздкими: до 20%.

• Отказ от стандартных формулировок выпадающих списков и ввод собственных вариантов требует последующей ручной коррекции для автоматического анализа данных. Временные затраты на ручную коррекцию составляют в среднем 1 час на случай, иногда несколько часов.

Выводы. Основные причины некачественного заполнения – внутреннее сопротивление врачей (непонимание целей, высокая нагрузка, привычки) и пропущенные объекты информатизации. Наилучшие показатели заполнения МД у врачей-трансфузиологов (менее 3-5 ошибок в год). Попытки внедрения большого количества обязательных для заполнения полей (более 15%) эффективности не показало, а привело к снижению дружественности системы и накоплению ложных данных. Регулярный аудит МД перегружает заведующих. Наиболее эффективно использование выпадающих списков с детальным описанием выбираемой категории. Данный анализ позволяет определить ключевые точки формирования ошибок для подготовки работы над структурированными электронными медицинскими документами (СЭМД) в области ТГСК.

Необходим сбалансированный подход с акцентом на обучение, административную поддержку и вовлечение врачей в исследовательскую деятельность, что повышает внутреннюю мотивацию к качественному заполнению МД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантация, госпитальный регистр.

J204|

Development of a reproducible prompt for artificial intelligence-assisted construction of a hematopoietic stem cell transplantation registry from archived medical records

Natalya V. Sidorova[1], Andrey K. Uvarov[2], Denis S. Telichko[1], Olga G. Kovtun[1], Veronika I. Kutuzova[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia;
[2] Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Natalya V. Sidorova, valerevna25@mail.ru

INTRODUCTION

Large language models may accelerate the transfer of information from archived medical records into clinical registries. However, output reliability depends on prompt structure, completeness of the data dictionary, and embedded quality-control procedures. An unstructured request increases the risk of mixing data from different transplantation episodes, inconsistent coding, and unsupported completion of missing information. The aim of this study was to develop and describe a reproducible algorithm for designing a prompt and table structure for extracting clinical data from archived medical records of patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation, with the algorithm represented as programming language-independent pseudocode.

Materials and methods. In this retrospective project, the prompt was developed iteratively using pseudonymized archived clinical summaries. A single transplantation episode was defined as the unit of observation; repeat transplantations in the same patient were entered as separate rows while retaining a common patient identifier. For each variable, the name, data type, permitted values, measurement units, output format, and coding rules were predefined. The model was explicitly prohibited from inferring unavailable information; missing values were coded as "empty." Drug administration and dose were recorded separately. Each processing batch was limited to 3-5 clinical summaries. The pseudocode was structured as a function that accepted source documents and a data dictionary and returned a structured table and a discrepancy log.

Results. A six-step algorithm was developed: creation of the data dictionary; identification of the transplantation episode; extraction of explicitly documented facts; calculation of derived variables; automated structural validation; and flagging of discrepancies followed by expert review. The prompt was divided into modules covering patient, disease, and donor characteristics; graft, conditioning, and graft-versus-host disease prophylaxis. When conflicting values were identified, the model did not select one independently but flagged the record for manual review. The output used a fixed column order and standardized formats for dates, numeric values, and missing data. Visual counting of delimiters was replaced by automated validation of the number of fields, permitted values, and absence of internal delimiters, including those in cytogenetic notation. Structural validation was repeated after each processing cycle.

Conclusions. Reproducible artificial intelligence-assisted registry development depends on a well-defined data dictionary, modular prompt structure, and separation of extraction from calculation. Limiting batch size, prohibiting unsupported completion of missing information, flagging discrepancies, automated format validation, and expert review reduce the risk of technical and clinical errors. This approach may be adapted to other areas of clinical medicine.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: artificial intelligence, prompt, registry.

Разработка воспроизводимого промпта для формирования регистра трансплантации гемопоэтических стволовых клеток из архивной медицинской документации с применением искусственного интеллекта

Наталья В. Сидорова[1], Андрей К. Уваров[2], Денис С. Теличко[1], Ольга Г. Ковтун[1], Вероника И. Кутузова[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [2] Российская детская клиническая больница — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения

Контактная информация: Сидорова Наталья Валерьевна, valerevna25@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Большие языковые модели могут ускорить перенос сведений из архивной медицинской документации в клинические регистры. Однако надежность результата зависит от структуры промпта, полноты словаря переменных и встроенных процедур контроля. Неформализованный запрос повышает риск смешения данных разных трансплантационных эпизодов, неоднородного кодирования и необоснованного заполнения отсутствующих сведений. Целью работы являлась разработка и описание воспроизводимого алгоритма создания промпта и структуры таблицы для извлечения клинических данных из архивных документов пациентов, перенёсших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, с представлением алгоритма в виде псевдокода, независимого от конкретного языка программирования.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного проекта промпт последовательно разрабатывали и уточняли при обработке псевдонимизированных архивных выписок. Единицей наблюдения считали отдельный трансплантационный эпизод; повторные трансплантации одного пациента оформляли отдельными строками с сохранением единого идентификатора. Для каждой переменной заранее задавали название, тип данных, допустимые значения, единицы измерения, формат и правила кодирования. Модели запрещали дополнять отсутствующие сведения; такие значения обозначали как «пусто». Факт применения лекарственного препарата и его дозу фиксировали раздельно. Объем одной загрузки ограничивали 3-5 выписками. Псевдокод оформляли как функцию, принимающую документы и словарь переменных и возвращающую структурированную таблицу и журнал расхождений.

Результаты. Разработан шестиступенчатый алгоритм: формирование словаря данных; идентификация трансплантационного эпизода; извлечение явно указанных фактов; расчет производных показателей; машинная проверка структуры; маркировка противоречий и экспертная верификация. Промпт разделяли на модули характеристик пациента, заболевания и донора; трансплантата, кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина». При противоречивых данных модель не выбирала значение самостоятельно, а маркировала запись как требующую ручной проверки. Для вывода задавали фиксированный порядок столбцов, единые форматы дат, чисел и пропусков. Визуальный пересчет разделителей заменяли автоматической проверкой количества полей, допустимых значений и отсутствия внутренних разделителей, включая цитогенетические обозначения. После каждого цикла выполняли повторный контроль структуры результата.

Выводы. Воспроизводимость формирования регистра с применением искусственного интеллекта определяется качеством словаря данных, модульной структурой промпта и разделением извлечения и расчета. Ограничение объема одной загрузки, запрет на заполнение отсутствующих сведений, маркировка противоречий, машинная проверка формата и экспертная верификация снижают риск технических и клинических ошибок. Подход может быть адаптирован для других направлений клинической медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: искусственный интеллект, промпт, регистр.

J205|

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in the Ecosystem of Multidisciplinary Care: The Role of the Social Worker

Alina A. Vitrishchak[1], Anna V. Potomova[2], Galina N. Stolbenko[1], Maria D. Vladovskaya[1], Ivan S. Moiseev[1], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Leukemia Foundation, Moscow, Russia

Contact: Alina A. Vitrishchak, coordinatorbmt@mail.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the standard of care for a wide range of malignant and non-malignant hematological disorders. The success of transplantation is determined not only by the technical excellence of the procedure but also by the effectiveness of the patient follow-up system at all stages – from indication assessment and patient selection to long-term outpatient and remote support. The contemporary model of healthcare delivery implies a transition from the linear "physician-patient" scheme to the concept of an integrated care ecosystem based on the principles of interdisciplinary collaboration, continuity, and coordination of medical and social care.

Materials and methods. A specialized educational program for social workers as members of MDTs in HSCT settings has been developed and piloted.

Results. According to consensus documents of Russian and international professional organizations, the multidisciplinary approach is considered one of the key quality criteria for medical care in transplant centers. The MDT structure, in addition to physicians, nurses, and a range of non-medical specialists, necessarily includes social workers, which ensures a comprehensive assessment of not only the somatic but also the psychosocial status of the patient. Currently, in Russia, this model is implemented fragmentarily, mainly in large federal centers. The R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation continues to work on the development of the MDT project, aimed at creating a standardized and reproducible model adapted to Russian conditions. An important step was the development of an educational program for the social worker as an essential member of the MDT in HSCT. In addition to general organizational and informational modules, the program includes the consideration and practical training of specialized social worker tasks: organizational and legal aspects of socio-psychological support for patients; the functional role of the social worker within the MDT structure – motivational counseling skills, development of emotional intelligence in patients and their family members; navigation in the system of state and charitable support – interaction with government agencies, charitable foundations, and patient organizations; practical skills of medico-social support at all stages of care – from establishing initial contact to case closure; team interaction with physicians, nurses, and non-medical specialists, prevention of professional burnout, and maintenance of personal boundaries. It is important to emphasize that the patient takes an active part in organizing and maintaining their own functioning during the HSCT process. Patient involvement in shared decision-making, patient education, and the development of self-management skills are integral components of the contemporary paradigm, which declares a shift from "treating the disease" to "comprehensive care for the person."

Conclusions. The social worker, integrated into the MDT, performs a critical function in forming comprehensive patient care in oncohematology and HSCT. Their participation ensures continuity of social support, enhances treatment adherence, and improves patients' quality of life. Further development and standardization of the MDT model with the inclusion of social workers in Russian transplant centers is a strategic task for improving the efficiency, accessibility, and quality of medical care.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: multidisciplinary team, social worker.

Экосистема курации пациентов в клинике трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК): роль социального работника в мультидисциплинарной команде

Алина А. Витрищак[1], Анна В. Потомова[2], Галина Н. Столбенко[1], Мария Д. Владовская[1], Иван С. Моисеев[1], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Фонд борьбы с лейкемией, Москва, Россия

Контактная информация: Витрищак Алина Александровна, coordinatorbmt@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остаётся стандартом лечения широкого спектра злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови. Успех трансплантации определяется не только техническим совершенством процедуры, но и эффективностью системы наблюдения за пациентом на всех этапах – от определения показаний и отбора пациентов до долгосрочного амбулаторного и дистанционного сопровождения. Современная модель оказания помощи предполагает переход от линейной схемы «врач–пациент» к концепции интегрированной экосистемы курации, основанной на принципах междисциплинарного взаимодействия, преемственности и координации медицинской и социальной помощи.

Цель. Обосновать необходимость активной системной интеграции социального работника, как полноправного участника клинического процесса в состав мультидисциплинарных команд (МДК) в клинике ТГСК в Российской Федерации.

Материалы и методы. Разработана и апробирована специализированная образовательная программа для социальных работников – членов МДК в клинике ТГСК.

Результаты. В соответствии с консенсусными документами российских и международных профессиональных организаций, мультидисциплинарный подход рассматривается как один из ключевых критериев качества медицинской помощи в трансплантационной клинике. В структуру МДК, помимо врачей-специалистов, медицинских сестер, ряда немедицинских специалистов, в обязательном порядке включаются социальные работники, что обеспечивает целостную оценку не только соматического, но и психосоциального статуса пациента.

В настоящее время в России данная модель реализована фрагментарно, преимущественно в крупных федеральных центрах. В НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой продолжается работа по развитию проекта МДК, направленная на создание стандартизированной и воспроизводимой модели, адаптированной к российским условиям.

Важным этапом стала разработка образовательной программы для социального работника как обязательного участника МДК в ТГСК. Программа, помимо общих организационных и информационных модулей, включает рассмотрение и элементы практической отработки специализированных задач социального работника: организационные и правовые аспекты социально-психологической поддержки пациентов; функционал социального работника в структуре МДК – навыки мотивационного консультирования, развитие эмоционального интеллекта пациентов и членов их семей; навигация в системе государственной и благотворительной поддержки – взаимодействие с государственными структурами, благотворительными фондами и пациентскими организациями; практические навыки медико-социального сопровождения на всех этапах наблюдения – от установления первичного контакта до завершения случая; командное взаимодействие с врачами и медицинскими сестрами, немедицинскими специалистами, профилактика профессионального выгорания и поддержание личных границ.

Важно подчеркнуть, что пациент принимает активное участие в организации и поддержании собственного функционирования в процессе ТГСК. Вовлечение пациента в совместное принятие решений, его обучение и формирование навыков самоуправления симптомами являются неотъемлемыми компонентами современной парадигмы, декларирующей переход от «лечения болезни» к «комплексному уходу за человеком».

Выводы. Социальный работник, интегрированный в МДК, выполняет критическую функцию в формировании полноценного ухода за пациентом в онкогематологии и ТГСК. Его участие обеспечивает непрерывность социального сопровождения, повышает приверженность лечению и качество жизни пациентов. Дальнейшее развитие и стандартизация модели МДК с включением социальных работников в российских трансплантационных центрах является стратегической задачей повышения эффективности, доступности и качества медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: экосистема, соцработник, мультидисциплинарная команда.

J206|

Ecosystem for Patients with Oncohematological Diseases Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Alina A. Vitrishchak[1], Maria D. Vladovskaya[1], Ivan S. Moiseev[1], Alexander D. Kulagin[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Alina A. Vitrishchak, coordinatorbmt@mail.ru

INTRODUCTION

HSCT is a high-intensity therapy for oncohematological diseases, associated with significant toxicity and multi-organ risks. The process spans from pre-transplant conditioning through hospitalization to long-term follow-up. Throughout this trajectory, patients and families face physical, psychological, and social challenges. Establishing an effective care curation ecosystem integrating medical, organizational, educational, and technological components is strategic for improving transplant care quality and accessibility.

Objective. To create organizational and methodological conditions for implementing patient care curation ecosystem elements in an HSCT clinic. The ecosystem is defined as a multi-level multidisciplinary model encompassing educational platforms, personalized monitoring, hospital-replacing technologies, and digital solutions.

Materials and methods. A literature review on post-HSCT care organization was performed, covering personalized nursing models, home hospitalization programs, remote monitoring practices, and quality of life factors. Empirical work was conducted at the R. M. Gorbacheva Research Institute, studying the nurse's role in quality of life maintenance and piloting a training program for social workers as multidisciplinary team (MDT) members.

Results. Three key ecosystem components were identified and substantiated, adapted to inpatient settings under resource constraints.

First component – personalized approach. The nurse-coordinator model within an MDT demonstrated high feasibility and acceptability. It involves structured nursing rounds with social worker participation, validated questionnaires for comprehensive patient/family needs assessment, and joint individualized care planning. Protocol adherence was high (78-97%), confirming the approach's structuring value for holistic patient evaluation.

Second component – hospital-replacing technologies. Post-hospital accommodation in ambulatory apartments provides a foundation for home hospitalization programs. Their safety and effectiveness depend on trained caregivers capable of 24/7 care, vital sign monitoring, and prompt team communication. The social worker plays a key role in equipping living spaces and providing care/social support under special circumstances.

Third component – digital solutions. Integrating digital platforms (e.g., Patient Personal Account via the clinic's medical information system) and personal devices enables continuous remote contact. This allows vital sign monitoring, symptom recording, treatment adherence tracking, and early complication detection. Future AI integration could enable predictive risk analysis and personalized patient routing.

Conclusions. The post-HSCT patient care curation ecosystem represents an integrative multidisciplinary model that includes: personalized needs assessment of the patient and caregiver using validated tools; organization of safe hospital-replacing technologies, including home hospitalization with a trained caregiver and appropriate technological and social support; and the use of digital platforms for remote monitoring and continuous interaction.

Further research should focus on developing unified efficacy criteria for various curation models and assessing their impact on long-term clinical outcomes, considering patients' sociodemographic factors. Additionally, it appears promising to disseminate the ideas and principles of the patient care curation ecosystem from the HSCT clinic to other areas of science, industry, and the national economy, as well as to develop and implement collaborative projects.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: care ecosystem, multidisciplinary team.

Экосистема курации пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Алина А. Витрищак[1], Мария Д. Владовская[1], Иван С. Моисеев[1], Александр Д. Кулагин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Витрищак Алина Александровна, coordinatorbmt@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет собой высокоинтенсивный метод терапии онкогематологических заболеваний, ассоциированный с выраженной токсичностью и полиорганными рисками. Процесс ТГСК охватывает продолжительный период: от этапа предтрансплантационной подготовки через стационарную госпитализацию до многолетнего посттрансплантационного наблюдения и реабилитации. На всем протяжении данного пути пациенты и их близкие сталкиваются с комплексом взаимосвязанных проблем – физических, психологических и социальных.

Создание эффективной экосистемы курации, интегрирующей медицинские, организационные, образовательные и технологические компоненты, является стратегическим направлением повышения качества и доступности трансплантационной помощи.

Материалы и методы. Выполнен анализ публикаций, посвящённых организации медицинской помощи пациентам после ТГСК. Рассмотрены модели персонализированного сестринского ухода, программы домашней госпитализации, практики применения электронных ресурсов для дистанционного наблюдения, а также факторы, влияющие на качество жизни пациентов в посттрансплантационном периоде. Эмпирическая часть работы выполнена на базе НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в рамках научно-практического исследования, направленного на изучение роли медицинской сестры в поддержании качества жизни пациентов и апробацию программы повышения квалификации для социальных работников как членов мультидисциплинарных команд.

Результаты. В ходе исследования определены и обоснованы три ключевых компонента экосистемы курации, адаптированные к условиям госпитального этапа при ограниченных ресурсных возможностях.

1. Персонализированный подход. Продемонстрирована практическая целесообразность модели медицинской сестры-координатора в составе мультидисциплинарной команды (МДК). Модель предусматривает проведение структурированных сестринских обходов с участием социального работника, систематическое использование валидированных опросников для комплексной оценки потребностей пациента и его семьи с последующим формированием совместного индивидуального плана ведения. Реализация протокола продемонстрировала высокую степень соблюдения: до 95% запланированных бесед с пациентами и сопровождающими проведены в соответствии с разработанным алгоритмом, что подтверждает структурирующую роль данного подхода в обеспечении целостной оценки состояния.

2. Стационарозамещающие технологии. Проживание пациентов в амбулаторных квартирах на постгоспитальном этапе позволит создать основу для разработки и внедрения программ домашней госпитализации после ТГСК. Важным условием эффективности и безопасности таких программ является подготовка сопровождающего лица, способного обеспечить круглосуточный уход, контроль витальных функций и оперативную коммуникацию с медицинской бригадой. В рамках данного направления ключевая роль отводится социальному работнику как члену МДК, который может сформировать корректное оснащение и организацию бытового пространства амбулаторной квартиры, а также выполнить функцию ухода и социального сопровождения пациента в случаях особых жизненных обстоятельств.

3. Цифровые решения и мультидисциплинарное взаимодействие. Интеграция цифровых платформ, напрмер, в форме Личного кабинета пациента на базе МИС клиники, использование персональных гаджетов, открывает возможности для непрерывного дистанционного контакта с пациентом и сопровождающим лицом. Данный инструмент позволит обеспечить мониторинг витальных показателей, регистрацию симптомов, контроль приверженности лекарственной терапии и раннее выявление осложнений. В перспективе использование технологий ИИ позволит осуществлять прогностический анализ рисков и персонализированную маршрутизацию пациентов.

Выводы. Экосистема курации пациентов после ТГСК представляет собой интегративную мультидисциплинарную модель, включающую: персонализированную оценку потребностей пациента и ухаживающих с использованием валидированных инструментов; организацию стационарозамещающих технологий, в том числе на дому, при наличии подготовленного сопровождающего и соответствующей технологической и социальной поддержки; применение цифровых платформ для удалённого мониторинга и непрерывного взаимодействия.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку унифицированных критериев эффективности различных моделей курации и оценку их влияния на долгосрочные клинические исходы с учетом социально-демографических факторов пациентов. А также представляется перспективным распространение идей и принципов экосистемы курации пациентов в клинике ТГСК на другие области науки, промышленности, народного хозяйства, разработка совместных проектов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: экосистема курации, мультидисциплинарная команда.

O207|

Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Shwachman-Diamond Syndrome in the Russian Federation

Alexandra L. Laberko[1], Anna A. Osipova[1], Alexander A. Bazaev[2], Elena V. Skorobogatova[3], Evgeny A. Burtsev[4], Evgeniy A. Jouravel[4], Kristina E. Borisenko[1], Tatiana A. Bykova[1], Ludmila S. Zubarovskaya[1], Dmitry N. Balashov[2]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;
[2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;
[3] Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[4] Morozov Children's Hospital, Moscow, Russia

Contact: Alexandra L. Laberko, alexandra-lab@yandex.ru

INTRODUCTION

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is an inherited ribosomopathy. It is characterized by skeletal development abnormalities, exocrine pancreatic insufficiency, and bone marrow dysfunction, which leads to risks of infections, cytopenia, and transformation into myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Allogeneic HSCT is indicated for patients who develop severe cytopenic syndromes, recurrent and severe infections, or signs of transformation into MDS/AML.

Materials and methods. According to the data of the Working Group on Inherited Disorders of the RUSBMT, by March 2026, allogeneic HSCT was performed in 15 patients with SDS in 4 transplantation centers in the Russian Federation. The median age at SDS diagnosis was 2.5 years (range: 0.5-15.5). The median age of MDS development was 8.7 years (range: 0.5-16.3), at HSCT – 9 years (range: 1.0-17.0). Indications for HSCT in 11 patients was MDS, in 3 – MDS/AML, in 1 – cytopenia with clonal hematopoiesis rearrangement. Conditioning regimens in 14 patients included treosulfan, combined with thiotepa in 8, melphalan in 2, etoposide in 2, or cyclophosphamide in 1, and one patient received a melphalan-based regimen. Six patients received serotherapy with antithymocyte globulin. In 7 patients matched unrelated donor, in 7 haploidentical donor, and in 1 matched related donor was used. For GVHD prophylaxis, 9 patients received post-transplant cyclophosphamide, 3 patients TCRab/CD19 depletion in combination with various post-HSCT immunosuppressive drugs.

Results. The median follow-up period after HSCT was 1.8 years (range: 0.4-7.8). Graft gailure occurred in 3 (20%) patients (primary non-engraftment in 2, rejection in 1). Malignancy relapse was observed in 2 (13%) patients (1 AML, 1 progression from MDS to AML). Four patients received a second HSCT.

Overall survival was 0.69 (95% CI: 0.43-0.94). Four patients died: 1 from AML progression and 3 after rsecond HSCT (2 from AML relapse/progression, 1 from conditioning toxicity). The main risk factors for death were older patient age and the presence of AML: 4 out of 5 patients older than 12 years, and 3 out of 4 patients who had AML died.

Among the living patients at the time of the last follow-up, 10 demonstrated satisfactory graft function and were in remission of MDS. One patient with AML remains in disease remission more than 1.5 years after HSCT, though has severe persistant thrombocytopenia. Extramedullary manifestations of SDS persist in all patients.

Conclusions. Allogeneic HSCT should be considered in patients with SDS who develop cytopenic syndrome with clonal hematopoiesis rearrangements at a younger age, prior to progression into MDS and especially AML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Shwachman-Diamond syndrome, allogeneic HSCT.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Швахмана-Даймонда в РФ

Александра Л. Лаберко[1], Анна А. Осипова[1], Александр А. Базаев[2], Елена В. Скоробогатова[3], Евгений А. Бурцев[4], Евгений А. Журавель[4], Кристина Э. Борисенко[1], Татьяна А. Быкова[1], Людмила С. Зубаровская[1], Дмитрий Н. Балашов[2]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [3] Российская детская клиническая больница — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения; [4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация: Лаберко Александра Леондовна, alexandra-lab@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) – это наследственная рибосомопатия, характеризующаяся особенностями развития скелета, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, а также нарушением работы клеток костного мозга, что приводит к риску развития инфекций, цитопений и трансформации в миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). При развитии тяжелых цитопенических синдромов, рецидивирующих и тяжелых инфекций, а также признаках трансформации в МДС/ ОМЛ пациентам показано проведение аллогенной ТГСК.

Материалы и методы. По данным Рабочей группы по трансплантации врожденных заболеваний RUSBMT, до марта 2026 года в 4 трансплантационных центрах РФ аллогенная ТГСК проведена 15 пациентам с СШД. Медиана возраста диагноза СШД составила 2,5 года (0,5-15,5). Показанием к ТГСК у 10 пациентов был МДС, у 3 МДС/ОМЛ, у 1 цитопения, появление клональной перестройки кроветворения. Медиана возраста развития МДС составила 8,7 лет (0,5-16,3), медиана возраста ТГСК – 9 лет (1,0-17,0). В качестве подготовки к ТГСК у 14 пациентов применяли режимы кондиционирования на основе треосульфана в сочетании с типотепой у 8, мелфаланом у 2, этопозидом у 2, циклофосфаном у 1 и у 1 пациента использован режим на основе мелфалана. У 6 пациентов применяли серотерапию антитимоцитарным глобулином. В качестве донора у 7 пациентов использован совместимый неродственный, у 7 гаплоидентичный, у 1 совместимый родственный донор. Режим профилактики РТПХ у 9 пациентов был основан на посттранспланационном циклофосфамиде, у 3 – TCRab/CD19 деплеции в сочетании с различными иммуносупрессивными препаратами после ТГСК.

Результаты. Общая выживаемость пациентов составила 0,69 (95% ДИ 0,43-0,94). Медиана наблюдения после ТГСК составила 1,8 лет (0,4-7,8). Несостоятельность трансплантата развилась у 3 (20%) пациентов: первичное неприживление у 2, отторжение у 1. Рецидив злокачественного новообразования отмечался у 2 (13%) пациентов (1 ОМЛ, 1 прогрессия из МДС в ОМЛ). Из них 5 старше 12 лет на момент ТГСК, и 3 из 4 пациентов, имевших ОМЛ. Четырем пациентам проводилась повторная ТГСК. Умерло 4 пациента, 1 от прогрессии ОМЛ и 3 после повторной ТГСК (2 от рецидива/ прогрессии ОМЛ, 1 от токсичности кондиционирования). Основными факторами риска смерти были старший возраст пациентов, трансформация в ОМЛ. Среди живых пациентов на момент последнего наблюдения у 10 отмечалась удовлетворительная функция трансплантата, ремиссия МДС. У одной пациентки с ОМЛ более 1,5 лет после ТГСК сохраняется ремиссия заболевания, однако длительно персистирует тяжелая тромбоцитопения. У всех пациентов сохраняются внекостномозговые проявления СШД.

Выводы. Проведение ТГСК целесообразно у пациентов с СШД при развитии цитопенического синдрома и появлении клональных перестроек кроветворения в более младшем возрасте до прогрессии в МДС и особенно ОМЛ.

Ключевые слова: синдром Швахмана-Даймонда, аллогенная ТГСК.

P208|

Allogeneic HSCT from haploidentical donor with anti-GD2 immunotherapy in patients with primary resistant or relapsed neuroblastoma, two-center experience

Ilya V. Kazantsev[1], Timur Z. Aliev[2], Tatiana V. Grischenko[1], Kirill I. Kirgizov[2], Polina S. Tolkunova[1], Marina V. Rubanskaya[2], Olga I. Bogdanova[1], Elena B. Machneva[2], Andrey V. Kozlov[1], Irina O. Kostareva[2], Olga E. Poroshenko[1], Nara G. Stepanian[2], Alexander N. Galimov[1], Daria S. Smirnova[2], Sofia A. Kochetova[1], Karina A. Sergienko[2], Maria D. Malova[2], Amina M. Suleymanova[2], Svetlana R. Varfalomeeva[2], Lyudmila S. Zubarovskaya[1]

[1] Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Lev Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian

Contact: Timur Z. Aliev, timaliev118@gmail.com

INTRODUCTION

In spite of successful implementation of maintenance immunotherapy the long-term survival of patients with high-risk neuroblastoma is still about 50% with the response to induction therapy being one of the most important prognostic markers. While many (40-70%) patients with resistant disease or relapse develop response to one of the therapy lines, these responses do not usually last. Allogeneic hemopoietic stem cell transplant from haploidentical donor (haplo-HSCT) with post-transplant anti-GD2 immunotherapy may help achieving a longer response in some of these patients.

Materials and methods. From 2016 till 2022 a total of 8 patients received haplo-HSCT with anti-GD2 immunotherapy in RM Gorbacheva Research Institute. Further on (2023-2026) another 13 patients had the same treatment within the two-center study performed together with N.N.Blokhin Federal Research Institute. The median age at haplo-HSCT was 7 (2-12) years. The indications were primary resistant disease (n=2), 1st early systemic relapse (n=4), 1st late systemic relapse (n=9), 2nd or later relapse (n=4), concurrent germinal GATA2 mutation (n=1). At the time of haplo-HSCT after a median of 3(2-5) therapy lines the all patients achieved CR (n=7), PR (n=13), or disease stabilization (n=1). Also, 9/21 patients had a history of anti-GD2 immunotherapy, usually administered as chemo-immunotherapy. in 8/21 (38%) a myeloablative conditioning regimen with transplant modification (CD3CD19 or TCRαβ depletion) was used. Also in 13 (62%) patients received reduced-intensity conditioning with post-transplant cyclophoshamide-based GVHD prophylaxis. In post-transplant period 17/21 patients received 2-5 courses of anti-GD2 immunotherapy, 4 of them are still on therapy.

Results. Engraftment was registered in al the cases. The therapy regimen toxicity was acceptable there was only one transplant-related death. However, there were 3 cases of aGCHD reactivation during post-transplant therapy, in 2 cases the drastic worsening of cGVHD course was noted. In 2 cases the immunotherapy had to be ceased due to uncontrollable GVHD and Gr3-4 neurotoxicity. The complete response was achieved in 12 cases, 11/21 are alive and 10 of them maintain a CR. With a median follow-up of 23 (2–87) months a 2-year EFS and OS are 59% and 69%, accordingly. There is currently no significant difference in survival for cohorts with different conditioning regimen intensity or GVHD prophylaxis regimens.

Conclusions. The majority of patients achieved a lasting response. A longer follow-up within a prospective study is needed to determine the effectiveness of individual therapy regimens.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neuroblastoma, resistance, relapse, allo-HSCT.

Аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора с посттрансплантационной анти-GD2 иммунотерапией у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом нейробластомы. Опыт двух центров

Илья В. Казанцев[1], Теймур З. Алиев[2], Татьяна В. Грищенко[1], Кирилл И. Киргизов[2], Полина С. Толкунова[1], Марина В. Рубанская[2], Ольга И. Богданова[1], Елена Б. Мачнева[2], Андрей В. Козлов[1], Ирина О. Костарева[2], Ольга Е. Порошенко[1], Нара Г. Степанян[2], Александр Н. Галимов[1], Дарья С. Смирнова[2], София А. Кочетова[1], Карина А. Сергеенко[2], Мария Д. Малова[2], Амина М. Сулейманова[2], Светлана Р. Варфоломеева[2], Людмила С. Зубаровская[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; [2] Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия

Контактная информация: Алиев Теймур Зейнал оглы, timaliev118@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успешное внедрение в клиническую практику иммунотерапии до 50% пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска развивают рецидив заболевания, при этом одним из основных факторов риска остается недостаточный ответ на индукционную терапию. Несмотря на то, что значительная часть (40-70%) пациентов с резистентным течением и рецидивом заболевания отвечает на терапию второй и последующих линий, долгосрочный прогноз остается крайне неблагоприятным. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) в сочетании с посттранплантационной анти-GD2 иммунотерапией может помочь добиться более длительного ответа у ряда пациентов.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2022 годы в НИИДОГиТ им. Р. М.Горбачевой было гапло-ТГСК с последующей анти-GD2 иммунотерапией была выполнена 8 пациентам. В дальнейшем (2023–2026 год), в рамках совместного исследования с НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина данный метод лечения получили еще 13 пациентов. Медиана возраста на момент выполнения гапло-ТГСК составила 7 (2–12) лет. Показаниями к гапло-ТГСК стали первично-резистентное течение заболевания (n=2), 1й ранний системный рецидив (n=4), 1й поздний системный рецидив (n=9), 2й и более системный рецидив (n=4), выявление герминальной мутации GATA2. На момент проведения гапло-ТГСК после медианы в 3 (2–5) линий предшествуюшей терапии был достигнут ПО (n=7), ЧО (n=13) либо стабилизация (n=1), 9/21 пациентов ранее получали anti-GD2 иммунотерапию, в т.ч. химио-иммунотерапию. В 8/21 (38%) случаев применялся миелоаблативный РК в сочетании с использованием деплетированного трансплантата (CD3CD19, TCRαβ деплеция), в 13 (62%) случаев был использован немиелоаблативный РК и профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфана. В посттранплантационном периоде 17/21 пациентов получили 2–5 курсов иммунотерапии, 4 пациента продолжают получать иммунотерапию.

Результаты. Во всех случаях зафиксировано приживление трансплантата. Режим терапии характеризуется приемлемой токсичностью, только в 1/21 случаев зафиксирована смерть пациента от осложнений, связанных с трансплантацией. Тем не менее, при проведении иммунотерапии в ранний посттрансплантационный период в 3 случаях зафиксирована реактивация оРТПХ, в 2 случаях ухудшение течения хРТПХ. В 2 случаях иммунотерапия прервана вследствие отсутствия контроля за РТПХ, развития нейротоксичности. Полный ответ достигнут в 12 случаях. Живы 11/21 пациентов, сохраняются полный ответ 10 пациентов. При медиане срока наблюдения в 23 (2-87) месяца 2-летняя БСВ и ОВ составляют 59% и 69%, соответственно. На момент анализа отсутствуют достоверные различия в эффективности и токсичности подходов, основанных на различной интенсивности РК и режимах профилактики РТПХ.

Выводы. Значимая часть пациентов достигает длительного ответа. Необходимо более длительное наблюдение пациентов в рамках проспективного кооперативного исследования для оценки долгосрочной эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейробластома, резистентность, рецидив, алло-ТГСК.

P209|

Allogeneic HSCT from haploidentical donor with anti-GD2 immunotherapy in patients with primary resistant or relapsed neuroblastoma, two-center experience

Ekaterina N. Dolgushina, Anna A. Osipova, Tatiana A. Bykova, Olga A. Slesarchuk, Polina V. Sheveleva, Egor E. Zakharov, Alexander D. Kulagin, Lyudmila S. Zubarovskaya[1]

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ekaterina N. Dolgushina, dr.dolgushinaen@gmail.com

INTRODUCTION

Pyruvate kinase deficiency (PKD) is an autosomal recessive enzymatic defect that causes congenital chronic hemolytic anemia with complications such as iron overload, bilirubin gallstones, extramedullary hematopoiesis, pulmonary hypertension, thrombosis, and others. The heterogeneous clinical manifestations lead to significant morbidity and reduced quality of life. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only potentially curative treatment for patients with PKD, but it has not yet gained widespread use due to the high risk of severe complications.

Materials and methods. We present 4 patients with PKD who underwent allo-HCT at RM Gorbacheva Research Institute over two years. The diagnosis was confirmed by mutations in the *PKLR* gene in all children. Patients had a high degree of dependence on blood transfusions from an early age. Three patients had secondary cardiomyopathy, NYHA class 0, 1 patient underwent cholecystectomy for calculous cholecystitis. The median ferritin level before transplantation was 1032 μg/L (range 245-2440). The median age was 4.8 years (range 1.5-14.6), and the median time from diagnosis to HCT was 52 months (13.6-177.8). All patients received a myeloablative conditioning regimen based on treosulfan, fludarabine, and thiotepa. The sources of hematopoietic cells were bone marrow from matched sibling donor (MSD) – 1, matched unrelated donor (MUD) – 3 with median CD34+ cell dose of 4.2×10^6/kg (range 2.4-6). Prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) included post-transplant cyclophosphamide (PTCy, 50 mg/kg on days 3 and 4) with ruxolitinib at a dose of 0,3 mg/kg; abatacept was added at a dose of 10 mg/kg (4 doses on days – 1, 5, 14, and 28) in 1 patient.

Results. With follow-up time of 17,4 months (range 7,69-29,11) all patients are alive. Primary engraftment was achieved in all patients, with one patient achieving full donor chimerism on day +26; the median time to neutrophil recovery was 20 days (range 14-23). Despite this, one patient experienced secondary graft rejection on day +141, and still requiring blood transfusions and continued chelation therapy. One patient has 100% chimerism, two patients have stable mixed chimerism that does not require any further therapy.

Conclusions. Allo-HSCT represents an alternative therapeutic option for patients with PKD, reducing their dependence on transfusion therapy and its associated complications. Maintaining 100% donor hematopoiesis remains a major challenge; however, a decline in donor chimerism should not be considered treatment failure, given that complete correction of the clinical manifestations of the disease can be achieved despite persistent mixed chimerism.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: pyruvate kinase deficiency, allo-HSCT.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод излечения дефицита пируваткиназы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Екатерина Н. Долгушина, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Ольга А. Слесарчук, Полина В. Шевелёва, Егор Е. Захаров, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Долгушина Екатерина Николаевна, dr.dolgushinaen@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит пируваткиназы (ПКД) – это аутосомно-рецессивный энзимный дефект, вызывающий врожденную хроническую гемолитическую анемию с перегрузкой железом, экстрамедуллярным кроветворением, желчекаменной болезнью, легочной гипертензией, тромбозами и другими осложнениями. Гетерогенные клинические проявления усугубляют тяжесть заболевания и снижают качество жизни. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным потенциально излечивающим методом для пациентов с ПКД, но до сих пор не получившим широкого распространения ввиду высокой вероятности тяжелых осложнений.

Материалы и методы. Мы представляем 4 пациентов с ПКД, которым была выполнена алло-ТГСК в НИИ им. Р. М. Горбачевой за 2,5 года. Диагноз подтвержден мутациями в гене *PKLR* у всех детей. Пациенты с раннего возраста имели высокую степень зависимости от гемотрансфузий. У троих пациентов наблюдалась вторичная кардиомиопатия, NYHA класс 0, одному пациенту была выполнена холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Медиана уровня ферритина перед трансплантацией составила 1032 мкг/л (245-2440). Медиана возраста – 4,8 лет (1,5-14,6), медиана времени от постановки диагноза до ТГСК – 52 месяца (13,6-177,8). Все пациенты получили миелоаблативный режим кондиционирования на основе треосульфана, флударабина и тиотепы. Источниками гемопоэтических клеток были костный мозг от полностью совместимого сиблинга (MSD) – 1, полностью совместимого неродственного донора (MUD) – 3, с медианой дозы CD34+ клеток 4,2 × 10^6/кг (2,4-6,0). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала посттрансплантационный циклофосфамид (РТСу, 50 мг/кг в дни 3 и 4) с руксолитинибом в дозе 0,3 мг/кг; у 1 пациента был добавлен абатацепт в дозе 10 мг/кг (4 введения в дни – 1, 5, 14 и 28).

Результаты. При медиане наблюдения 17,4 месяцев (7,69-29,11) все пациенты живы. Первичное приживление было достигнуто у всех пациентов, у одного с достижением полного донорского химеризма на Д +26, медиана времени до восстановления нейтрофилов составила 20 дней (14-23). В последующем у одного пациента развилось вторичное отторжение трансплантата на Д +141, пациент по-прежнему нуждается в гемотрансфузиях и продолжает хелаторную терапию. У одного пациента сохраняется 100% донорский химеризм, у двоих – стабильный смешанный химеризм, не требующий дополнительной коррекции в терапии.

Выводы. Алло-ТГСК является альтернативой в лечении пациентов с ПКД, позволяет добиться снижения зависимости от гемотрансфузионной терапии и связанных с ней осложнений. Сохранение 100% донорского кроветворения по-прежнему остается ключевой проблемой, однако снижение донорского химеризма не может рассматриваться как неуспех ввиду возможности полной коррекции клинических проявлений заболевания на фоне стойкого смешанного химеризма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дефицит пируваткиназы, алло-ТГСК, химеризм.

P210|

Allogeneic HSCT from haploidentical donor with anti-GD2 immunotherapy in patients with primary resistant or relapsed neuroblastoma, two-center experience

Anna V. Lifshits[1], Evgeniy A. Burtsev[1], Nazar S. Klimov[1], Bulat M. Kurmanov[1], Veronika V. Konstantinova[1], Michael A. Maschan[2], Ella V. Kumirova[1]

[1] Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia; [2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Evgeniy A. Burtsev, Burcev.evgeniy@yandex.ru

INTRODUCTION

Haploidentical HSCT for aplastic anemia is an evolving approach with key advantages: near-universal donor availability and timely transplantation, avoiding the search for a matched unrelated donor. However, it carries elevated risks of graft rejection and GVHD, requiring optimized conditioning and immunosuppression. This study analyzes outcomes of haploidentical HSCT in aplastic anemia patients at Morozov Children's City Clinical Hospital using low-dose treosulfan and post-transplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis.

Materials and methods. At the Morozov Children's City Clinical Hospital, 16 haploidentical HSCT procedures were performed between October 2020 and June 2026 in patients diagnosed with aplastic anemia. The median patient age was 9.5 years (range: 4-16 years) there were 9 male and 7 female patients. Nine patients had received prior ATG therapy, while 7 underwent HSCT as first-line treatment. Anti-HLA antibodies were absent in 15 out of 16 patients prior to HSCT; in the remaining patient, who had anti-HLA antibodies, 3 plasma exchange sessions were carried out until complete antibody elimination, as confirmed by follow-up tests. The conditioning and immunosuppressive regimen was based on the following protocol: treosulfan 21 g/m², fludarabine 150 mg/m², thymoglobulin 5 mg/kg, and cyclophosphamide 50 mg/kg (the chemotherapy component was identical for all patients). Immunosuppressive therapy included: rituximab on day 0; cyclosporine starting from day +1; mycophenolate mofetil from day +1 to day +30; and post-transplantation cyclophosphamide on days +3 and +4 at a dose of 50 mg/kg/day. Five patients were switched to ruxolitinib as an alternative baseline immunosuppressive therapy due to intolerance to calcineurin inhibitors (cyclosporine) and the development of renal toxicity. The graft source was bone marrow in 4 cases and peripheral blood stem cells (PBSC) in 12 cases. The mean number of CD34+ cells in the graft was 7.35×10^6/kg (range: $2.5\text{-}8.6 \times 10^6$/kg).

Results. The median follow-up was 1 062 days (range: 139-2 070 days). Post-conditioning chemotherapy toxicity was observed in 1 patient (gastrointestinal, grade 2 according to the CTCAE scale). Engraftment was achieved in 100 % of cases. Complete donor chimerism was maintained in 87.5 % of patients (14 out of 16) during the follow-up period, while 12.5 % (2 patients) exhibited mixed chimerism. The median time to neutrophil engraftment was 21 days (range: 19-24 days). Acute GVHD (grades 1-4) developed in 5 patients (31.25 %), with grades 2-4 observed in 1 patient (6.25 %). Cutaneous acute GVHD (grades 1-2) occurred in 4 patients (25 %), and gastrointestinal acute GVHD (grade 3) in 1 patient (6.25 %). Chronic GVHD was documented in 2 patients (12.5 %); both cases were limited to the skin (score 1). Overall survival and event-free survival were 100 %.

Conclusions. Haploidentical HSCT represents a promising and widely accessible treatment option for patients with aplastic anemia. The combination of treosulfan at a dose of 21 g/m² and post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) demonstrated high efficacy and low toxicity, yielding favorable long-term treatment outcomes. This approach may be recommended for prospective evaluation. Further investigation is required to fully characterize the gonadotoxic potential of this regimen.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: aplastic anemia, treosulfan, HSCT.

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с применением треосульфана у детей с апластической анемией: опыт одного центра

Анна В. Лифшиц[1], Евгений А. Бурцев[1], Назар С. Климов[1], Булат М. Курманов[1], Вероника В. Константинова[1], Михаил А. Масчан[2], Элла В. Кумирова[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Бурцев Евгений Андреевич, Burcev.evgeniy@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у больных апластической анемией активно разрабатывается в мире. Основными преимуществами данного подхода являются практически 100% наличие донора для каждого пациента и возможность проведения ТГСК в оптимальные сроки сразу после постановки диагноза, минуя длительный поиск совместимого неродственного донора. Однако исторически гаплоидентичная ТГСК была ассоциирована с высоким риском отторжения трансплантата и реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ), что требует оптимизации режимов кондиционирования и иммуносупрессивной терапии. Целью данной работы стал анализ результатов лечения пациентов с апластической анемией, получивших гаплоидентичную ТГСК в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с использованием низкой дозы треосульфана в кондиционировании и профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида.

Материалы и методы. В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с октября 2020 года по июнь 2026 года выполнено 16 гаплоидентичных ТГСК у пациентов с диагнозом апластическая анемия. Медиана возраста пациентов составила 9,5 лет (4-16 лет). Мальчиков – 9, девочек – 7. Для 9 пациентов предшествовала терапия АТГ (антитимоцитарным глобулином), для 7 пациентов ТГСК проведена в первую линию терапии. У 15 из 16 пациентов отсутствовали анти-HLA-антитела перед ТГСК, 1 пациенту в связи с наличием анти-HLA антител проведено 3 сеанса плазмафереза до полной элиминации по данным контрольных анализов. При выборе схемы кондиционирования и иммуносупрессивной терапии за основу был взят режим: Треосульфан 21 г/м^2 + Флударабин 150 мг/м^2 + Тимоглобулин 5 мг/кг + Циклофосфамид 50 мг/кг (химиотерапевтическое лечение было одинаковым для всех пациентов). Иммуносупрессивная терапия: Ритуксимаб – 1 сутки, Циклоспорин с +1 суток, Микофенолата мофетил с +1 по +30 сутки, Циклофосфамид посттрансплантационный +3,+4 сутки в дозе 50 мг/кг/сутки. Пять пациентов в связи с непереносимостью ингибиторов кальциневрина (Циклоспорина) и развитием почечной токсичности были переведены на альтернативную базовую иммуносупрессивную терапию руксолитинибом. Источник трансплантата: в 4 случаях – костный мозг, в 12 – ПСКК (периферические стволовые клетки крови). Количество CD34+ клеток в трансплантате в среднем составляло 7,35×10^6/кг (от 2,5 до 8,6×10^6/кг).

Результаты. Медиана наблюдения составила 1062 дня (139-2070 дней). Токсичность после проведенной химиотерапии кондиционирования отмечалась у 1 пациента (ЖКТ, 2-я степень по шкале CTCAE). Приживление трансплантата – в 100% случаев, полный донорский химеризм сохраняется у 87,5% пациентов (14 из 16) за время наблюдения, 12,5% (2 человека) – со смешанным химеризмом. Медиана приживления по гранулоцитарному ростку – 21 день (19-24 дня). Острая РТПХ 1-4 стадии развилась у 5 пациентов (31,25%), 2-4 стадии у 1 человека (6,25%). Кожная оРТПХ 1-2-й степени – у 4 человек (25%), кишечная 3-й степени – у 1 человека (6,25%). Хроническая РТПХ зафиксирована у 2 пациентов (12,5%), оба случая – лимитированная – кожная, score 1. Общая и бессобытийная выживаемость составили 100%.

Выводы. Гаплоидентичная ТГСК представляет собой перспективный и широкодоступный метод лечения пациентов с апластической анемией. Комбинация треосульфана в дозе 21 г/м^2 и ПтЦф обеспечили высокую эффективность и незначительную токсичность с хорошими долгосрочными исходами терапии. Данная платформа может быть рекомендована для проспективной оценки. Нерешенным остается вопрос о степени гонадотоксичности данного режима.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: апластическая анемия, треосульфан,ТГСК.

P211|

Optimization of GVHD Prophylaxis Based on Post-Transplant Cyclophosphamide in Children with Acute Leukemia

Margarita E. Perminova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Margarita E. Perminova, margaritaperm92@gmail.com

INTRODUCTION

Three prospective studies were conducted at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, all based on the use of PTCy, vedolizumab, and abatacept; cyclosporine, baricitinib, and ruxolitinib were sequentially used as the backbone immunosuppressive agents. This study presents a comparative analysis of the outcomes of these protocols.

Materials and methods. The analysis included 112 patients with acute leukemia who underwent allogeneic HSCT between March 2022 and November 2025 according to PTCy-based GVHD prophylaxis protocols with different combinations of immunosuppressive agents. The combination of PTCy, abatacept, vedolizumab, and cyclosporine was administered to 49 patients: 32 with ALL and 17 with AML. All patients in this cohort underwent haploidentical HSCT, predominantly using bone marrow as the graft source (n=48); PBSC were used in 1 patient. The combination of PTCy, abatacept, vedolizumab, and baricitinib was administered to 22 patients: 18 with ALL and 4 with AML. All patients underwent haploidentical bone marrow transplantation. The combination of PTCy, abatacept, vedolizumab, and ruxolitinib was administered to 41 patients: 30 with ALL and 11 with AML. A haploidentical donor was used in 37 patients and an unrelated donor in 4; bone marrow was used in 34 cases and PBSC in 7. For all patients, this was the first transplantation. Myeloablative conditioning based on total body irradiation or treosulfan was used in all cohorts. GVHD prophylaxis in the first cohort included PTCy 100 mg/kg, cyclosporine A 2 mg/kg/day from day –1 to day +180, abatacept on days +5, +14, +28, +60, +90, and +120, and vedolizumab on days -1, +14, and +28. In the second cohort, prophylaxis included PTCy 80 mg/kg, baricitinib from day -3 to day +90 at a dose of 2 mg/day in patients younger than 9 years and 4 mg/day in patients older than 9 years, abatacept on days +5, +14, +28, +60, and +90, and vedolizumab on days -1, +14, +28, and +60. In the third cohort, prophylaxis included ruxolitinib 10 mg/m^2 from day -3 to day +90, abatacept on days +5, +14, +60, and +90, and vedolizumab on days 0, +14, +28, and +60.

Results. Morphological remission and complete donor chimerism were confirmed in all patients by day +30. Transplant-related mortality was 6.1% in the cyclosporine protocol, 4,5% in the baricitinib protocol, and 5,5% in the ruxolitinib protocol (p=0,965). The incidence of grade II-IV acute GVHD was 42.9% in the cyclosporine cohort, 68% in the baricitinib cohort, and 22% in the ruxolitinib cohort (p=0,002); grade III-IV acute GVHD occurred in 10.2%, 31,8%, and 17.1% of patients, respectively (p=0,099). The incidence of chronic GVHD was 8,2%, 18,2%, and 17,2%, respectively (p=0,318). The overall relapse incidence was 14,6%, with no statistically significant differences between protocols. Two-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in the entire cohort were 79,6% and 86,5%, respectively, with no significant differences between groups.

Conclusions. A comparative analysis of three prospective studies of PTCy-based GVHD prophylaxis using different backbone immunosuppressive agents demonstrated a favorable safety profile, low transplant-related mortality, effective disease control, and high survival rates.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, GVHD.

Оптимизация профилактики РТПХ на платформе посттрансплантационного циклофосфана у детей с острыми лейкозами

Маргарита Е. Перминова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Перминова Маргарита Евгеньевна, margaritaperm92@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В НМИЦ ДГОИ выполнено три проспективных исследования, в основу которых было положено использование ПтЦф, ведолизумаба и абатацепта; в качестве базисного иммуносупрессивного препарата последовательно использовались циклоспорин, барицитиниб и руксолитиниб. В данной работе представлен сравнительный анализ результатов вышеуказанных протоколов.

Материалы и методы. В анализ были включены 112 пациентов с острыми лейкозами, которым была выполнена аллогенная ТГСК в период с марта 2022 года по ноябрь 2025 по проколам с профилактикой РТПХ на основе ПтЦф и различными комбинациями иммуноспрессивных препаратов. Комбинацию ПтЦф, абатацепт, ведолизумаб и циклоспорин получили 49 пациентов (32 с ОЛЛ, 17 с ОМЛ; м26, ж23). Всем пациентам этой группы была выполнена гаплоидентичная ТГСК, с использованием костного мозга в качестве источника трансплантата (n=48), ПСКК у 1 пациента. На момент трансплантации 23 пациента находились в ПР1, 26 – в ПР≥2. ПтЦф, абатацепт, ведолизумаб и барицитиниб получили 22 пациента (4 с ОМЛ, 18 с ОЛЛ; ж6, м16). Всем пациентам была выполнена гаплоидентичная ТГСК. На момент трансплантации 9 пациентов находились в ПР1, 13 – в ПР≥2. Комбинацию ПтЦф, абатацепт, ведолизумаб и руксолитиниб получил 41 пациент (11 с ОМЛ, 30 с ОЛЛ; ж19, м22). Гаплоидентичный донор использован у 37 пациентов у 4 – неродственный; костный мозг в 34 случаях, ПСКК в 7. На момент трансплантации 25 пациентов находились в ПР1, 16 – в ПР≥2.

Для всех пациентов трансплантация была первой. Во всех когортах применяли миелоаблативное кондиционирование на основе тотального облучения тела или треосульфана. Профилактика РТПХ в первой когорте включала в себя ПтЦф 100 мг/кг, циклоспорин А 2 мг/кг/сут с -1 до +180 суток, абатацепт в дни +5, +14, +28, +60, +90, +120 и ведолизумаб в дни –1, +14, +28; во второй – ПтЦф 80 мг/кг, барицитиниб с дня -3 по +90 в дозе 2 мг/сут у пациентов младше 9 лет и 4 мг/сут у пациентов старше 9 лет, абатацепт в дни +5, +14, +28, +60, +90 и ведолизумаб в дни -1, +14, +28, +60; в третьей – руксолитиниб 10 мг/м^2 с -3 до +90 суток, абатацепт в дни +5, +14, +60, +90 и ведолизумаб в дни 0, +14, +28, +60.

Результаты. У всех пациентов была подтверждена морфологическая ремиссия к +30 дню. Смертность, связанная с трансплантацией, составила для протокола с циклоспорином 6,1%, для протокола с барицитинибом 4,5%, для протокола с руксолитинибом 5,5%, p=0.965. Риск развития оРТПХ II-IV стадии для протокола с ЦсА составил 42,9%, с барицитинибом 68%, с руксолитинибом 22%; p=0.002; оРТПХ III-IV стадии составил 10,2%; 31,8% и 17,1%, соответственно, p=0.099. Риск развития хРТПХ в группе ЦсА был 8,2%, барицитиниба 18,2%, руксолитиниба 17,2%, p= 0,318. Риск развития рецидива в общей группе составил 14.6% без статистически значимых различий между протоколами. Бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость за 2 года в общей когорте пациентов составили 79,6% и 86,5%, соответственно без значимых различий между группами.

Выводы. ГПри сравнительном анализе результатов трех проспективных исследований профилактики РТПХ на основе ПтЦф с использованием различных базовых иммуносупрессивных агентов показан благоприятный профиль безопасности с низкими показателями трансплантационной летальности и хорошим контролем основного заболевания с высокими показателями выживаемости. Значимо снизить уровень РТПХ не удалось, показатели варьировали между протоколами с значительно более высоким уровнем РТПХ в протоколе с барицитинибом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК, РТПХ.

P212|

Prognostic Value of HSCT Timing on Outcomes in Major β-Thalassemia

Elena I. Gutovskaya, Svetlana N. Kozlovskaya, Olga O. Molostova, Irina P. Shipitsina, Sergey L. Blagov, Maria A. Klimentova, Anna P. Vasilieva, Maria A. Ilyushina, Larisa N. Shelikhova, Dmitry N. Balashov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Elena I. Gutovskaya, egutovskaya@gmail.com

INTRODUCTION

Transfusion-dependent thalassemia (TDT) is a severe inherited hemoglobinopathy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only curative option in the Russian Federation. However, suboptimal pre-transplant management and delayed HSCT timing worsen prognosis. Herein, we present our single-center experience evaluating the prognostic impact of HSCT timing and recipient age on TDT outcomes.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 23 TDT patients (median age 9,4 years, range 4,2-16,9) who underwent HSCT at Dmitry Rogachev NMIOPH (2013-2024). Conditioning included treosulfan with thiotepa (n=15) or melphalan (n=8), plus ATG and rituximab. Four patients received a desensitization protocol. Grafts were TCR αβ/CD19-depleted (n=12) or unmanipulated (n=11, with PTCy in 7). Donors were HLA-matched unrelated (n=17), related (n=4), or haploidentical (n=2).

Results. Engraftment was achieved in 15/23 patients (62,5%). Grade II-IV acute GVHD occurred in 12. Overall survival (OS) was 85,2% (95% CI: 62,6-94,5%), and event-free survival (EFS) was 68.3% (95% CI: 47.0-84.5%). Two deaths occurred due to re-transplant complications, including severe GVHD. Recipient age was the main prognostic factor: patients <6 years had 100% OS and 80% EFS, versus 79% OS and 65% EFS in those ≥6 years (p=0,35 and p=0,56, respectively), consistent with international registries.

Conclusions. Age <6 years is a significant favorable prognostic factor for HSCT in β-thalassemia. Older age acts as a surrogate for iron overload, ineffective erythropoiesis, and heightened alloimmune potential. Our data align with major registry analyses, confirming age as a highly reproducible predictor of HSCT outcomes in TDT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: transplantation, thalassemia, prognostic factors.

Прогностическое значение влияния сроков проведения ТГСК на результат терапии при трансфузионно-зависимой форме β-талассемии

Елена И. Гутовская, Светлана Н. Козловская, Ольга О. Молостова, Ирина П. Шипицына, Сергей Л. Благов, Мария А. Климентова, Анна П. Васильева, Мария А. Илюшина, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Гутовская Елена Игоревна, egutovskaya@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансфузионно-зависимая талассемия (ТЗТ) одна из наиболее распространенных наследственных анемий в мире. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на настоящий момент является единственным доступным радикальным методом излечения данного заболевания в РФ. Несмотря на очевидный прогресс в технологии трансплантации, частое несоблюдение алгоритмов терапии пациентов в предтрансплантационный период и поздние сроки выполнения ТГСК ухудшают прогноз терапии. Результаты трансплантации при ТЗТ в нашем центре, а также исходы терапии в зависимости от сроков проведения ТГСК представлены в данной работе.

Материалы и методы. С 2013 по 2024 годы в НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева ТГСК выполнена у 23 пациентов (девочки – 8, мальчики – 15) с ТЗТ. Медиана возраста пациентов составила 9,4 года (разброс от 4.2 лет до 16.9 лет). Пациенты получили кондиционирование на базе треосульфана, дополнительным алкеляторами выступили тиотепа (n= 15) или

мельфалан (n= 8). Всем пациентам проводилась серотерапия кроличьим или лошадинным АТГ и ритуксимабом. Четверым пациентам была проведена предтрансплантаицонная десенсибилизация с применением руксолитиниба, бортезомиба, ритуксимаба, ВВИГ и флударабина в соответствие с исследовательским протоколом. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток в 12 случаях использовались стволовые клетки периферической крови, а у 11 пациентов – костный мозг от HLA-совместимого неродственного (n=17), совместимого родственного (n=4) и гаплоидентичного (n=2) доноров. У 12 пациентов проводилась TCR αβ/CD19-деплеция трансплантата, а у 11 – использовался неманипулированный трансплантат (у 7 из 11 профилактика РТПХ проводилась на платформе ПТЦФ). В качестве базовой ИСТ пациенты получали терапию блокатарами кальциневрина (n= 15), в том числе в сочетании с ММФ (n= 4) или терапию руксолитинибом (n=5).

Результаты. Приживление достигнуто у 15 из 23 человек (кумулятивная вероятность 62,5%). РТПХ II-IV стадии зарегистрирована у 12 пациентов. OS 85,2% (95% ДИ: 62,6-94,5%), EFS 68,3% (95% ДИ: 47,0-84,5%). Причинами летальных исходов были осложнения повторных трансплантаций (n=2), в том числе тяжелая форма РТПХ (n=1). Основным фактором, влияющим на исход ТГСК был возраст реципиента на момент трансплантации. В группе старше 6 лет EFS составила 65%, OS – 79% против EFS 80% и OS 100% в группе младше 6 лет (p=0.56 и 0.35 соответственно). Данная закономерность согласуется с результатами крупных международных исследований (1, 2, 3, 4, 5).

Выводы. В представленном исследовании одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с благоприятным исходом ТГСК у пациентов с большой формой β-талассемии явился возраст до 6 лет. Безусловно, старший возраст является лишь суррогатным маркером клинического фенотипа политрансфузированного пациента с комплексом сопутствующих проблем в виде хронической посттрансфузионной перегрузки железом, очагов неэффективного эритропоэза, а также высокоагрессивного как клеточного, так и гуморального аллоиммунного потенциала. Результаты полученные в нашей работе полностью согласуются с результатами крупных регистровых исследований и данными мета-анализов, что позволяет рассматривать возраст в качестве одного из наиболее воспроизводимых предикторов исхода ТГСК при ТЗТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантация, талассемия, прогностические факторы.

P213|

Results of a prospective single-center study evaluating hematopoietic stem cell transplantation using a post-transplant cyclophosphamide platform in children with inborn errors of immunity

Alexander A. Bazaev, Evelina I. Lyudovskih, Alexandra D. Shutova, Elvira R. Sultanova, Irina P. Shipitsyna, Elena I. Gutovskaya, Yuliya V. Skvortsova, Michael A. Maschan, Alexandra L. Laberko, Dmitriy N. Balashov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Alexander A. Bazaev, bazaev980617@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only widely available curative treatment for severe forms of inborn errors of immunity (IEI). However, graft failure and graft-versus-host disease (GVHD) remain major challenges in this patient population. Despite the increasing use of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) for GVHD prophylaxis, evidence regarding its efficacy and safety in children with IEI remains limited.

Materials and methods. We analyzed data from the Dmitry Rogachev National Medical Research Center registry collected between March 2022 and December 2025, including 98 children with IEI. All patients received treosulfan-based conditioning (21-42 g/m²) combined with fludarabine (150 mg/m²). In 83 patients, conditioning was intensified with a second alkylating agent: thiotepa 8-10 mg/kg (n=54), melphalan 80–140 mg/m² (n=18), cyclophosphamide 30-120 mg/kg (n=8), or etoposide 60 mg/kg (n=3). All patients received rabbit antithymocyte globulin (5 mg/kg), and 46 additionally received rituximab (100-375 mg/m²). HSCT from matched donors (MD) was performed in 74 patients (matched unrelated donor, n=62; matched related donor, n=12), while 24 underwent haploidentical donor (MMRD). GVHD prophylaxis included PTCy at 50 mg/kg for MD transplantation and 100 mg/kg for MMRD. Additionally, 90 patients received ruxolitinib (7-10 mg/m²/day), whereas 8 received cyclosporine (1 mg/kg/day) as part of GVHD prophylaxis.

Results. The median follow-up was 1.4 years (range, 0.08-3.51). Successful engraftment was achieved in 94 patients (96%). Median neutrophil and platelet engraftment occurred on days 21 (range, 11-41) and 19 (range, 8-86), respectively. The cumulative incidence (CI) of graft failure was 8.8% (95% CI, 4.1-16), including primary graft failure in 4 patients and graft rejection in 8 patients. Four patients died, while eight successfully underwent a second HSCT. Grade II-IV acute GVHD developed in 39 children (41.4%). The CI was 41% (95% CI, 31-50) overall, 55% (95% CI, 31-73) – MMRD, and 36% (95% CI, 25-48) – MD, p=0.088. Severe acute GVHD (grade III-IV) occurred in 25 patients (26.5%), with cumulative incidences of 36% (95% CI, 17-56) and 22% (95% CI, 13-32), respectively, p=0.136. Chronic GVHD was diagnosed in 12 children (12.7%), with a CI of 12%. Sinusoidal obstruction syndrome occurred in four patients (4%). Complete resolution was achieved in all cases following defibrotide therapy; however, one patient subsequently died from infectious complications. Overall survival was 85% (95% CI, 78-93). Fourteen deaths occurred and were attributable to infections (n=10), including infections associated with GVHD (n=4), relapse of T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients with Nijmegen syndrome (n=2), progression of hemophagocytic lymphohistiocytosis (n=1), and post-transplant lymphoproliferative disease with concomitant adenoviral infection (n=1).

Conclusions. These data summarize our single-center experience with PTCy-based HSCT in children with IEI. Although this approach demonstrated low toxicity and favorable engraftment outcomes, the incidence of GVHD remains higher than desirable according to current safety expectations, despite being comparable to results reported by several other transplant centers. Our findings provide important real-world evidence supporting the use of PTCy in a representative pediatric IEI cohort while also emphasizing the need for further optimization of this platform and the development of modified strategies for GVHD prevention.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, immunodeficiency, HSC transplantation.

Результаты проспективного моноцентрового исследования эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе посттрансплантационного циклофосфамида у детей с врожденными дефектами иммунитета

Александр А. Базаев, Эвелина И. Людовских, Александра Д. Шутова, Эльвира Р. Султанова, Ирина П. Шипицына, Елена И. Гутовская, Юлия В. Скворцова, Михаил А. Масчан, Александра Л. Лаберко, Дмитрий Н. Балашов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Базаев Александр Альбертович, bazaev980617@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается единственным радикальным и широкодоступным методом лечения тяжелых форм врожденных дефектов иммунитета (ВДИ). Актуальной проблемой для данной когорты пациентов остаются риск развития несостоятельности трансплантата, а также реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Несмотря на растущий опыт применения посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦФ) для профилактики РТПХ, данные о его эффективности и безопасности в этой группе пациентов остаются ограниченными.

Материалы и методы. В анализ включены данные регистра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с марта 2022 по декабрь 2025 года: 98 детей с ВДИ. Всем пациентам проведено кондиционирование на основе треосульфана (21-42 г/м^2) в сочетании с флударабином (150 мг/м^2). У 83 пациентов режим был усилен вторым алкилирующим агентом: тиотепой 8-10 мг/кг (n=54), мелфаланом 80-140 мг/м^2 (n=18), циклофосфамидом 30-120 мг/кг (n=8) или этопозидом 60 мг/кг (n=3). Серотерапия кроличьим антитимоцитарным глобулином в дозе 5 мг/кг проведена всем пациентам, 46 пациентов также получили ритуксимаб (100-375 мг/м^2). ТГСК от совместимого донора выполнена 74 пациентам (неродственный – 62, родственный – 12), от гаплоидентичного – 24. Профилактика РТПХ включала ПТЦФ в дозе 50 мг/кг при совместимом доноре и 100 мг/кг при гаплоидентичном. В качестве дополнительной профилактики РТПХ 90 пациентов получали руксолитиниб (7-10 мг/м^2/сут), 8 – циклоспорин (1 мг/кг/сут).

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 1,4 года (диапазон 0,08-3,51). Приживление трансплантата зарегистрировано у 94 пациентов (96%). Медиана восстановления нейтрофилов составила 21 день (11-41), тромбоцитов – 19 дней (8-86). Кумулятивная вероятность развития (КВР) несостоятельности трансплантата составила 8,8% (95%

ДИ 4,1-16): неприживление отмечено у 4 пациентов, отторжение трансплантата – у 8 (четверо пациентов умерли, восьмерым успешно выполнена повторная ТГСК). Острая РТПХ II-IV стадии диагностирована у 39 детей (41,4%). КВР в общей группе составила 41% (95% ДИ 31-50); при гаплоидентичном доноре – 55% (95% ДИ 31-73), при совместимом – 36% (95% ДИ 25-48), p=0,088. Тяжелая оРТПХ (III-IV стадии) диагностирована у 25 пациентов (26,5%): 36% (95% ДИ 17-56) и 22% (95% ДИ 13-32) соответственно, p=0,136. Хроническая РТПХ отмечена у 12 детей (12,7%), КВР составила 12% (95% ДИ 17-35). Вено окклюзионная болезнь диагностирована у 4 детей (4%); на фоне терапии дефибротидом во всех случаях достигнуто полное разрешение заболевания, однако один пациент впоследствии умер от инфекционных осложнений. Общая выживаемость составила 85% (95% ДИ 78–93). Летальные исходы (n=14) были обусловлены инфекциями (n=10), в том числе на фоне РТПХ (n=4), рецидивом Т-ОЛЛ при синдроме Ниймеген (n=2), прогрессированием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (n=1) и посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием в сочетании с аденовирусной инфекцией (n=1).

Выводы. Представленные данные отражают собственный опыт применения ТГСК с ПТЦФ у детей с ВДИ. Несмотря на низкую токсичность данного подхода и хорошие показатели приживления трансплантата, частота развития РТПХ не в полной мере соответствует современным требованиям к безопасности технологии, хотя и сопоставима с результатами ряда исследовательских групп. Полученные результаты являются своевременными и значимыми, поскольку демонстрируют эффективность и особенности применения ПТЦФ в условиях реальной клинической практики на репрезентативной когорте пациентов с ВДИ. Вместе с тем они свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования данного подхода и разработки модифицированных стратегий профилактики РТПХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, иммунодефицит, трансплантация ГСК.

P214|

Hematopoietic stem cell transplantation in children with KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia: prognostic impact of molecular monitoring

Elena A. Zerkalenkova, Anna N. Kazakova, Kirill A. Voronin, Larisa N. Shelikhova, Alexey A. Maschan, Galina A. Novichkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Elena A. Zerkalenkova, elena.zerkalenkova@dgoi.ru

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of clonal disorders of the hematopoietic system characterized by a block of differentiation, uncontrolled proliferation of myeloid precursors, and accumulation of blast cells. In the pediatric population, AML is the second most common acute leukemia (15–20%) and remains one of the most challenging entities in pediatric hemato-oncology. According to large international studies, overall survival (OS) in children with AML reaches 70-80%, whereas event-free survival (EFS) does not exceed 50–65%. In the Russian multicenter OML-MRD-2018 study, these rates were 71% and 44%, respectively (Novichkova et al., 2025).

According to OML-MRD-2018, one of the most prevalent molecular-genetic subgroups of pediatric AML comprises cases with KMT2A rearrangements (26,9%). KMT2A rearrangements in childhood AML constitute a large and highly heterogeneous category. This marker is associated with an adverse prognosis and leads to classification of patients into the intermediate-risk group (t(9;11)(p21,3;q23,3)/KMT2A::MLLT3 with M5 morphology, t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11) or into the high-risk group (all other KMT2A rearrangements). One of the curative treatment options for patients with KMT2A-positive AML is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In the present study, we assess the prognostic significance of molecular monitoring of KMT2A fusion transcripts prior to HSCT.

Materials and methods. The study included 76 patients enrolled in the Russian multicenter AML-MRD-2018 protocol with KMT2A rearrangements (male:female = 45:31; median age at diagnosis 4,7 years, range 1 month to 17,5 years) who underwent HSCT in first complete remission. At the first stage, all patients underwent conventional karyotyping and confirmation of KMT2A rearrangement by FISH using either a break-apart probe for the 11q23 chromosomal region or a panel of translocation-specific probes (KMT2A::AFF1, KMT2A::AFDN, KMT2A::MLLT3, KMT2A::MLLT10, KMT2A::MLLT1). The nature of the KMT2A partner gene was then determined by multiplex RT-PCR targeting eight common partner genes (AFF1, MLLT3,

MLLT1, MLLT10, AFDN, ELL, EPS15, MLLT6) or, in cases with rare KMT2A rearrangements, by long-distance PCR and multiplex anchored PCR. Finally, in patients with confirmed translocations, the breakpoint locations in KMT2A and the respective partner genes were mapped using Sanger sequencing and high-throughput sequencing technologies. Quantitative real-time RT-PCR with patient-specific primers was used to monitor the expression of KMT2A fusion transcripts.

Results. In the cohort of patients with AML and KMT2A rearrangements, the most common fusion genes were KMT2A::MLLT10 (43,4%), KMT2A::MLLT3 (26,3%), KMT2A::AFDN (10,5%), KMT2A::ELL (9,2%), and KMT2A::MLLT11 (3,9%); in addition, five patients harbored rare translocations (KMT2A::SEPTIN6, KMT2A::CT45A2, KMT2A::SEPTIN9, KMT2A::CLTC). Before HSCT, expression of KMT2A fusion transcripts persisted in 33 patients (43,4%) and was undetectable in 43 patients (56.6%).

Three-year overall survival differed markedly according to KMT2A status at the time of transplantation: among patients proceeding to HSCT in a KMT2A-positive state, the estimated OS was 47,2% (30,6-72,7), whereas in those who were KMT2A-negative it reached 86,7% (76,4–98,5; $p < 0.001$ by log-rank test).

Conclusions. This difference in survival clearly indicates that residual disease burden, measured by KMT2A-specific transcripts, remains a key risk factor for relapse even in the setting of such an intensive treatment modality as allogeneic HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, HSCT, KMT2A, PCR.

ТГСК у пациентов детского возраста с KMT2A-позитивными ОМЛ — прогностическое значение результатов молекулярного мониторинга

Елена А. Зеркаленкова, Анна Н. Казакова, Кирилл А. Воронин, Лариса Н. Шелихова, Алексей А. Масчан, Галина А. Новичкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Зеркаленкова Елена Александровна, elena.zerkalenkova@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний кроветворной ткани, характеризующихся блоком дифференцировки, неконтролируемой пролиферацией миелоидных предшественников и накоплением бластных клеток. В педиатрической популяции ОМЛ занимает второе место по распространенности среди всех острых лейкозов (15-20%) и остается одной из наиболее сложных проблем детской онкогематологии. По данным крупных международных исследований, общая выживаемость (ОВ) при ОМЛ у детей составляет 70-80%, тогда как бессобытийная выживаемость (БСВ) не превышает 50-65%. Согласно результатам российского многоцентрового исследования ОМЛ-MRD-2018, эти показатели составляют 71% и 44% соответственно (Новичкова и соавт., 2025).

По данным исследования ОМЛ-MRD-2018, одной из наиболее представленных молекулярно-генетических подгрупп детского ОМЛ являются случаи с перестройками гена KMT2A (26,9%). Перестройки гена KMT2A при ОМЛ у детей образуют крупную и крайне гетерогенную категорию, что обусловлено широким спектром генов-партнеров и вариабельностью локализации точки разрыва гена KMT2A.

Данный маркер ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и определяет отнесение пациентов к группе промежуточного риска (t(9;11)(p21,3;q23,3)/KMT2A::MLLT3 при морфологии М5, t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11) либо к группе высокого риска (прочие перестройки гена KMT2A). Одной из куративных опций терапии пациентов с KMT2A-позитивным ОМЛ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящей работе анализируется прогностическое значение результатов молекулярного мониторинга KMT2A-химерных генов перед проведением ТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 76 пациентов российского многоцентрового протокола ОМЛ-MRD-2018 с перестройками гена KMT2A (м:ж = 45:31, медиана возраста на момент диагноза 4,7 лет, 1 мес-17,5 лет), получившие ТГСК в первой ремиссии. На первом этапе выполняли стандартное кариотипирование и подтверждение перестройки KMT2A методом FISH с применением зонда на разрыв хромосомного региона 11q23 либо панели транслокационных зондов KMT2A::AFF1, KMT2A::AFDN, KMT2A::MLLT3, KMT2A::MLLT10, KMT2A::MLLT1. Следующим шагом определяли природу гена-партнёра KMT2A с помощью мультиплексной ОТ-ПЦР, нацеленной на восемь основных генов-партнёров (AFF1, MLLT3, MLLT1, MLLT10, AFDN, ELL, EPS15, MLLT6), либо с использованием ДИ-ПЦР и мультиплексной якорной ПЦР при редких вариантах перестроек KMT2A. На заключительном этапе у пациентов с выявленными транслокациями устанавливали локализацию точек разрыва в ДНК KMT2A и соответствующего гена-партнёра методом секвенирования по Сэнгеру, а также с применением технологий высокопроизводительного секвенирования.

Для мониторинга экспрессии KMT2A-химерных генов использовали ОТ-ПЦР в режиме реального времени с пациент-специфическими праймерами.

Результаты. В когорте пациентов с ОМЛ и перестройками гена KMT2A основными вариантами химерных генов были KMT2A::MLLT10 (43,4%), KMT2A::MLLT3 (26,3%), KMT2A::AFDN (10,5%), KMT2A::ELL (9,2%) и KMT2A::MLLT11 (3,9%); еще у 5 пациентов выявлены редкие транслокации (KMT2A::SEPTIN6, KMT2A::CT45A2, KMT2A::SEPTIN9, KMT2A::CLTC). Перед ТГСК экспрессия KMT2A-химерных транскриптов сохранялась у 33 (43,4%) и отсутствовала у 43 (56,6%) пациентов.

Трехлетняя общая выживаемость существенно различалась в зависимости от статуса KMT2A перед трансплантацией: у больных, идущих на ТГСК в KMT2A-позитивном статусе, прогноз ОВ составил 47,2% (30,6-72,7), тогда как при KMT2A-негативном статусе – 86,7% (76,4-98,5; $p < 0,001$ по log-rank-тесту).

Выводы. Данное различие в показателях выживаемости подчеркивает, что резидуальная опухолевая нагрузка, определяемая по KMT2A-специфическим транскриптам, остается ключевым фактором риска рецидива даже при использовании столь интенсивного метода терапии, как аллогенная ТГСК. Следовательно, KMT2A-ориентированный молекулярный мониторинг должен рассматриваться не только как средство верификации ремиссии, но и как инструмент принятия клинических решений при планировании ТГСК (оптимальный тайминг, необходимость дополнительной индукции/консолидации, выбор стратегии профилактики рецидива после трансплантации).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, ТГСК, KMT2A, ПЦР.

J215|

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute Leukemias Following Solid Malignant Tumors: Experience of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalya A. Burlaka, Karina A. Sergeenko, Irina Y. Trushkova, Veronika S. Ermakova, Daria S. Smirnova, Tatiana I. Potemkina, Nara G. Stepanyan, Maria D. Malova, Timur Z. Aliev, Irina O. Kostareva, Natalia A. Batmanova, Mary A. Shervashidze, Timur T. Valiev, Elena B. Machneva, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

Lev Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian

Contact: Natalya A. Burlaka, Dreamfull2009@yandex.ru

INTRODUCTION

Treatment of acute leukemias (AL) developing after solid malignant tumors represents a significant clinical challenge. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an essential component of treatment for secondary AL; however, it is associated with toxicity, a high risk of graft-versus-host disease (GVHD), and other post-transplant complications.

Materials and methods. The analysis included eight children (male-to-female ratio, 5:3) who underwent allo-HSCT for secondary AL following previously treated solid malignancies. The median interval between completion of treatment and the development of AL was 3 years (range, 2-6 years). The primary malignancies for which the patients had previously received treatment included sarcomas in four patients, lymphomas in two patients, hepatoblastoma in one patient, and neuroblastoma in one patient. The median age at manifestation of secondary AL was 9 years (range, 2-16 years). Seven patients were diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), and one patient had acute lymphoblastic leukemia (ALL). All patients underwent allo-HSCT while in remission from AL. Peripheral blood stem cells were used as the graft source in all cases. Donors included a haploidentical donor with TCR α/β and CD19 depletion (n=1), haploidentical donors with post-transplant cyclophosphamide (n=2), matched unrelated donors (n=3), and matched related donors (n=2). The conditioning regimen was myeloablative and based on treosulfan, thiotepa, and fludarabine. Three patients received prophylaxis with defibrotide. GVHD prophylaxis after allo-HSCT without TCR α/β and CD19 depletion included calcineurin inhibitors or ruxolitinib, as well as abatacept, rituximab, and vedolizumab.

Results. All patients achieved engraftment, with a median time to hematopoietic recovery of 14 days (range, 12-18 days). Acute GVHD developed in one patient following transplantation from an unrelated donor. Extensive chronic GVHD developed in one patient with neuroblastoma who had received a haploidentical transplant. Infectious complications occurred in four patients.

One patient developed transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) by day 60 after transplantation, which completely resolved with treatment. Six patients remain alive. One patient died from treatment-related toxicity, and one patient died at their place of residence from infectious complications combined with GVHD after declining hospitalization at our center. The median follow-up duration was 17 months (range, 7–41 months). Compared with a retrospective cohort treated before 2021 (n=10), in which survival did not exceed 20%, the present findings demonstrate the possibility of improving allo-HSCT outcomes through the use of modern treatment technologies.

Conclusions. Our study confirms that allo-HSCT in patients with secondary AL is associated with a substantial risk of post-transplant complications but remains the only potentially curative treatment option. Non-relapse mortality was relatively low. In this case series, acceptable allo-HSCT outcomes were achieved with a low level of toxicity.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: secondary malignancies, allo-HSCT.

Аллогенная ТГСК у детей с острыми лейкозами после солидных злокачественных новообразований: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Ирина Ю. Трушкова, Вероника С. Ермакова, Дарья С. Смирнова, Татьяна И. Потемкина, Нара Г. Степанян, Мария Д. Малова, Тимур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Наталья А. Батманова, Мэри А. Шервашидзе, Тимур Т. Валиев, Елена Б. Мачнева, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия

Контактная информация: Бурлака Наталья Александровна, Dreamfull2009@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Терапия острых лейкозов (ОЛ), развившихся после солидных злокачественных новообразований (ЗНО) является значимой проблемой. Неотъемлемым этапом терапии вторичных ОЛ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая сопряжена с токсичностью, высоким риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и другими осложнениями после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ включены 8 детей (М:Ж=5:3), которым проведена алло-ТГСК с вторичным ОЛ после перенесенного ранее солидного ЗНО. Медиана от завершения терапии до возникновения ОЛ составила 3 (2-6) года. Солидные ЗНО, лечение от которых получали пациенты, включенные в анализ: саркомы – 4 пациентов, лимфомы – 2 пациента, и по 1 пациенту с гепатобластомой и нейробластомой. Медиана возраста манифестации вторичного ОЛ составила 9 (2-16) лет. Диагнозы ОЛ: 7 пациентов – острый миелолейкоз (ОМЛ), 1 пациент – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Алло-ТГСК всем пациентам выполнена в ремиссии по ОЛ. Источник трансплантата – во всех случаях ПСКК. Доноры: гаплоидентичный с TCR a/b/CD19-деплецией (n=1), гаплоидентичный с посттрансплантационным циклофосфамидом (n=2), неродственный совместимый (n=3), родственный совместимый (n=2). Режим кондиционирования: миелоаблативный на основе треосульфана, тиотепы и флударабина. У 3-х пациентов проводилась профилактика дефибротидом. Профилактика РТПХ после алло-ТГСК без TCR a/b/CD19-деплеции включала: блокаторы кальциневрина или руксолотиниб, а также абатацепт, ритуксимаб, ведолизумаб.

Результаты. У всех пациентов фиксировано восстановление функции трансплантата с медианой 14 (12-18) дней. Острая РТПХ развилась у 1 пациента (после ТГСК от неродственного донора), развитие экстенсивной хронической РТПХ – у 1 пациента, реципиента гаплоидентичной ТГСК с НБ. У 4 пациентов отмечены инфекционные осложнения, у 1 пациента – развитие ТА-ТМА к 60 дню после ТГСК полностью разрешенная на терапии. Живы 6 пациентов: 1 пациент умер по причине токсичности, 1 – по месту жительства от инфекционных осложнений в сочетании с РТПХ, в связи с отказом от госпитализации в наш центр. Медиана наблюдения 17 (7-41) месяцев. В сравнении с ретроспективной группой до 2021 года (n=10), где выживаемость не превышала 20%, показана возможность улучшения результатов алло-ТГСК с использованием современных технологий.

Выводы. Наше исследование подтверждает, что алло-ТГСК у пациентов с вторичными ОЛ сопряжена с рисками посттрансплантационных осложнений, но является единственной куративной опцией. Смертность, не связанная с рецидивом, сравнительно низкая. В нашей серии наблюдений удалось добиться приемлемого результата алло-ТГСК с низкой степенью токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: вторые опухоли, алло-ТГСК.

J216|

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants: complication patterns depending on the conditioning regimen

Egor E. Zakharov, Ekaterina N. Dolgushina, Polina V. Sheveleva, Anna A. Osipova, Oleg V. Golostchapov, Tatiana A. Bykova, Alexandra L. Laberko, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Egor E. Zakharov, zakharovfeed@gmail.com

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only curative option for pediatric hematological diseases. Infants under 12 months represent a special group due to organ immaturity and unique metabolic features, yet data on complications in this population remain scarce.

Materials and methods. We analyzed 54 infants who underwent allo-HSCT at the R. M. Gorbacheva Institute between 2012 and 2026. Malignancies were present in 17 patients (ALL – 10, AML – 6, mixed-phenotype – 1); 3 received a second transplant before age one. Non-malignant diseases (37 patients) included primary immunodeficiencies (25), storage diseases (5), and infantile osteopetrosis (7). Median age was 6.4 (1,2-11,9) months, median weight 7.0 (3,6-12,8) kg. Myeloablative conditioning (MAC) was used in 29 patients, reduced-intensity conditioning (RIC) in 28. GVHD prophylaxis was PTCy-based in 48 cases (24 with ATG). Donors were HLA-matched related (n=7), matched unrelated (n=10), or haploidentical (n=40). Graft source was bone marrow (n=52) or peripheral blood (n=5). Median CD34+ dose was 6.7×10^6/kg.

Results. Engraftment was achieved in 48 recipients (median 20 days, range 10-33). Two patients died before engraftment. Graft failure occurred in 7 patients, of whom 5 underwent a second allo-HSCT. Toxicity rates were high: mucositis 92% (n=53), toxic hepatitis 33% (n=19), toxicoderma 43% (n=25), endotheliopathy 29% (n=17; VOD – 15, TMA – 2), hemorrhagic complications 47% (n=27), and acute kidney injury (AKI) 28% (n=16). Infectious complications occurred in 66% (n=38), including pneumonia 40% (n=23), generalized infections 59% (n=34), and CMV infection 29% (n=17; CMV disease – 7). Acute GVHD rate was 37,5% (n=20), grade II-IV in 5% (n=9). Cytokine release syndrome (CRS) occurred in 14 (24%) patients. Median follow-up was 9,5 months (range 0,4-110); 1-year overall survival (OS) was 58,9%. OS for MAC vs. RIC was 63,2% vs. 55,2% (p=0,3015). No significant OS difference was found between MAC and RIC in malignant (51,4% vs. 40%) or non-malignant (60% vs. 54,7%) diseases (p=0,6645). In the MAC subgroup, OS was significantly lower in patients with CMV infection (33,3%, p=0,0489), hemorrhagic complications (31,2%, p=0,0011), AKI (16,7%, p=0,0123), CRS (33,3%, p=0,0175), and endotheliopathy (37,5%, p=0,0121). Overall, 26 patients died: causes included infections (n=11), endotheliopathy (n=7), disease progression (n=4), acute GVHD (n=2), hemorrhagic stroke (n=1), and lymphoproliferative disease (n=1). At analysis, 31 (54%) patients were alive.

Conclusions. Infants undergoing allo-HSCT have a poor prognosis with high complication rates, especially regimen-related toxicities. These findings highlight the need for individualized conditioning selection and tailored supportive care in this vulnerable age group.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: infants, complications, HSCT.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей первого года жизни: особенности осложнений в зависимости от режима кондиционирования

Егор Е. Захаров, Екатерина Н. Долгушина, Полина В. Шевелева, Анна А. Осипова, Олег В. Голощапов, Татьяна А. Быкова, Александра Л. Лаберко, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Захаров Егор Евгеньевич, zakharovfeed@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным радикальным методом лечения гематологических заболеваний у детей. Пациенты младше 12 месяцев выделены в отдельную группу ввиду функциональной незрелости органов и особенностей метаболизма. При этом данные о спектре осложнений у таких реципиентов немногочисленны.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 54 пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, которым была выполнена алло-ТГСК в возрасте первого года жизни в период с 2012 по 2026 год. Злокачественные заболевания диагностированы у 17 пациентов (острый лимфобластный лейкоз – 10, острый миелоидный лейкоз – 6, лейкоз со смешанным фенотипом – 1), из них троим пациентам выполнена повторная ТГСК до года. Незлокачественные заболевания – у 37 пациентов (первичные иммунодефициты – 25, болезни накопления – 5, инфантильный остеопетроз – 7). Медиана возраста на момент алло-ТГСК 6,4 (1,2–11,9) месяцев. Медиана веса 7,0 (3,6-12,8) кг. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) был проведен 29 пациентам, режим со сниженной интенсивностью (РИК) – 28. У 48 пациентов профилактика реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде, из них у 24 – с антитимоцитарным иммуноглобулином (АТГ). В качестве базисной профилактики использовались ингибиторы кальциневрина, mTOR, Jak-2. HLA-совместимый родственный донор использован у 7 пациентов, совместимый неродственный – у 10, гаплоидентичный – у 40 пациентов. Источником трансплантата у 52 пациентов был костный мозг, у 5 пациентов – периферические стволовые клетки крови. Медиана CD34+ клеток – 6,7 (1,1-45,3) ×10^6/кг массы реципиента.

Результаты. Приживление трансплантата достигнуто у 48 реципиентов алло-ТГСК, медиана приживления: 20 (10-33) дней. До приживления умерло 2 пациента. У 7 пациентов констатировано неприживление трансплантата, из них 5 пациентам выполнена повторная алло-ТГСК. Токсические осложнения представлены: мукозитом – 92% (n=53), токсическим гепатитом – 33% (n=19), токсикодермией – 43% (n=25), эндотелиопатией – 29% (n=17, из них венокклюзионная болезнь печени – 15, тромботическая микроангиопатия – 2), геморрагическими осложнениями, связанными с тробоцитопенией или коагулопатией – 47% (n=27), острым повреждением почек (ОПП) – 28% (n=16). Инфекционные осложнения – 66% (n=38), среди которых пневмонии 40% (n=23), генерализованные инфекции – 59% (n=34), цитомегаловирусная инфекция – 29% (n=17). Частота острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) составила 37,5% (n=20), острой РТПХ II-IV степени – 5% (n=9). Синдром выброса цитокинов (СВЦ) наблюдался у 14 (24%) пациентов. Медиана наблюдения: 9,5 (0,4-110) месяцев, общая выживаемость (ОВ) в течении 1 года – 58,9%. Общая выживаемость в зависимости от МАК и РИК составила 63,2% и 55,2% соответственно, без статистической значимости (p=0,3015). Вне зависимости от проведенного РК у злокачественных (РИК 40%, МАК 51,4%) и незлокачественных (РИК 54,7%, МАК 60%) заболеваний статистической разницы в показателях ОВ не отмечалось (p-value = 0,6645). Статистически значимая разница в показателях ОВ отмечалась у пациентов, получивших МАК, с цитомегаловирусной инфекцией — 33,3% (p=0,0489), геморрагическими осложнениями – 31,2% (p=0,0011), ОПП – 16,7% (p=0,0123), СВЦ – 33,3% (p=0,0175), эндотелиопатиями – 37,5% (p=0,0121). Умерло 26 пациента. Причиной смерти послужили инфекционные осложнения (n=11), эндотелиопатия (n=7), прогрессия основного заболевания (n=4), острая РТПХ (n=2), геморрагический инсульт (n=1), лимфопролиферативное заболевание (n=1). На момент анализа живы 31 (54%) пациент.

Выводы. Пациенты первого года и со злокачественными и с незлокачественными заболеваниями относятся к группе неблагоприятного прогноза после алло-ТГСК из-за высокой частоты тяжелых осложнений, в том числе обусловленных кондиционированием. Это диктует необходимость персонализированного подхода к выбору режима и сопроводительной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: младенцы, ТГСК, осложнения.

J217|

Clinical Experience in Hyperleukocytic T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Refractory Acute Myeloid Leukemia

Feruza A. Rizaeva[1], Nargiza N. Babakhanova[1], Dilfuza S. Matkarimova[2], Sapura Z. Ibragimova[1], Nazokat B. Aripova[1], Indira O. Erimbetova[1], Nigora S. Rustamova[1]

[1] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Feruza A. Rizaeva, feruza7575@mail.ru

INTRODUCTION

High-risk acute leukemias in children continue to be associated with poor prognosis despite advances in modern treatment protocols. T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) with extreme hyperleukocytosis and induction-refractory acute myeloid leukemia (AML) represent particularly aggressive disease subtypes characterized by high rates of treatment failure and relapse. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains a key curative strategy in such cases; however, clinical data on optimal timing and outcomes in pediatric high-risk groups remain limited. To evaluate clinical features, treatment strategies, and early post-transplant outcomes in pediatric patients with high-risk acute leukemias undergoing allo-HSCT.

Materials and methods. This study presents a retrospective analysis of two pediatric patients treated at a tertiary oncohematology center. Clinical characteristics, therapeutic interventions, and early post-transplant outcomes were assessed. *Case 1:* A female patient (born July 8, 2020) diagnosed with high-risk T-ALL presented with extreme hyperleukocytosis (WBC 586.2×10^9/L). Treatment included multi-phase polychemotherapy according to the MB-2015 protocol. Due to adverse prognostic features, allo-HSCT from a fully HLA-matched related donor (10/10) was performed in January 2025. The patient also received antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Case 2:* A female patient (born October 15, 2017) diagnosed with AML (M2 subtype) showed resistance to induction therapy under the AML-BFM-2019 protocol. Following failure to achieve remission after induction, treatment was intensified with consolidation therapy and total body irradiation, followed by allo-HSCT from a fully matched related donor (10/10) in March 2025.

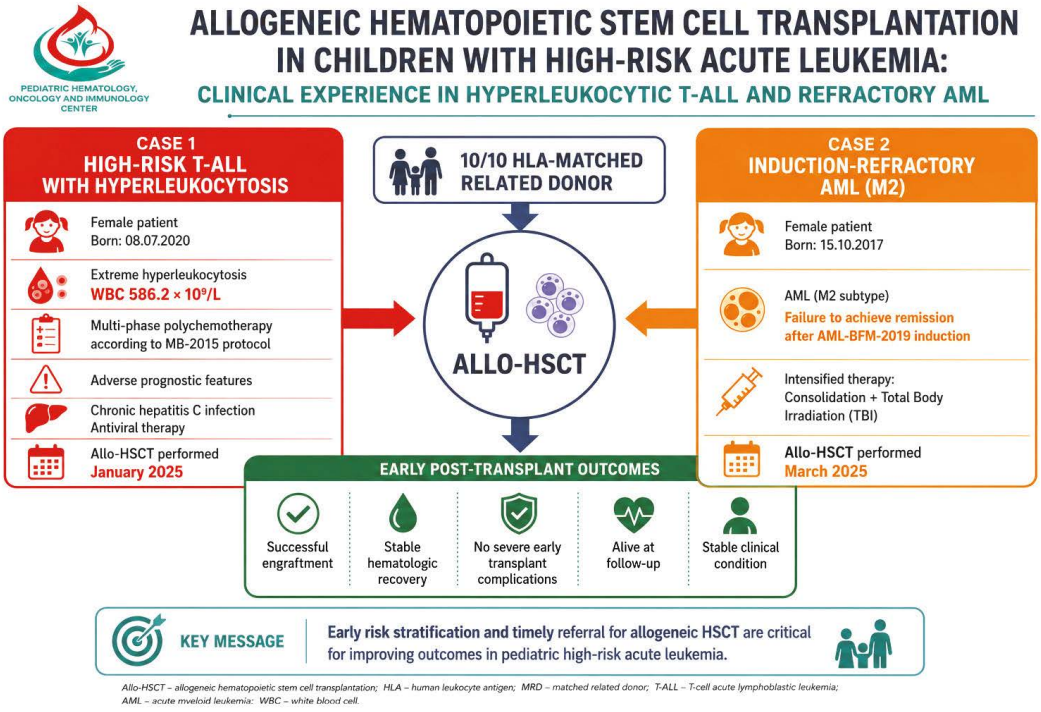


Figure 1: Clinical experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute leukemia

Results. Both cases were characterized by aggressive disease course requiring early therapeutic escalation to allo-HSCT. Extreme hyperleukocytosis in T-ALL is recognized as an adverse prognostic factor associated with increased early complications, treatment resistance, and relapse risk. Induction-refractory AML is similarly associated with poor survival outcomes in pediatric patients. In both cases, transplantation from fully HLA-matched related donors resulted in successful engraftment and favorable early post-transplant recovery. At the time of analysis, both patients remain alive and in stable clinical condition.

Conclusions. The presented cases confirm the critical role of early risk stratification and timely referral for transplantation in pediatric patients with high-risk acute leukemias. Allo-HSCT appears to be an effective therapeutic option, particularly in patients with unfavorable prognostic factors or inadequate response to conventional chemotherapy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation represents a cornerstone of curative treatment in selected pediatric patients with high-risk acute leukemias. Early identification of high-risk features and timely implementation of transplantation strategies can improve short-term outcomes and may contribute to better long-term survival.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: leukemia, transplantation, child, prognosis.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами высокого риска: клинический опыт при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе с гиперлейкоцитозом и рефрактерном остром миелоидном лейкозе

Феруза А. Ризаева[1], Наргиза Н. Бабаханова[1], Дилфуза С. Маткаримова[2], Сапура З. Ибрагимова[1], Назокат Б. Арипова[1], Индира О. Еримбетова[1], Нигора С. Рустамова[1]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан; [2] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактная информация: Ризаева Феруза Абдулхамитовна, feruza7575@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острые лейкозы высокого риска у детей продолжают ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом, несмотря на достижения современных протоколов терапии. Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) с экстремальным гиперлейкоцитозом и индукционно-рефрактерный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляют собой особо агрессивные варианты заболевания, характеризующиеся высокой частотой терапевтических неудач и рецидивов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается ключевой куративной стратегией в подобных случаях; однако клинические данные об оптимальных сроках ее проведения и исходах у детей групп высокого риска остаются ограниченными. Цель исследования – оценить клинические особенности, лечебную тактику и ранние посттрансплантационные исходы у детей с острыми лейкозами высокого риска, перенесших алло-ТГСК.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ двух пациентов детского возраста, получавших лечение в специализированном онкогематологическом центре. Оценивались клинические характеристики, проведенные лечебные вмешательства и ранние посттрансплантационные исходы. *Случай 1:* пациентка 08.07.2020 года рождения с диагнозом Т-ОЛЛ высокого риска, поступившая с экстремальным гиперлейкоцитозом (лейкоциты $586{,}2\times10^9$/л). Лечение включало многоэтапную полихимиотерапию по протоколу MB-2015. В связи с неблагоприятными прогностическими признаками в январе 2025 года была выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора (10/10). Также пациентка получала противовирусную терапию по поводу хронической HCV-инфекции. *Случай 2:* пациентка 15.10.2017 года рождения с диагнозом ОМЛ (вариант M2), у которой отмечалась резистентность к индукционной терапии по протоколу AML-BFM-2019. В связи с отсутствием ремиссии после индукции лечение было интенсифицировано консолидационной терапией и тотальным облучением тела, после чего в марте 2025 года выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора (10/10).

Результаты. Оба клинических случая характеризовались агрессивным течением заболевания, потребовавшим ранней терапевтической эскалации до алло-ТГСК. Экстремальный гиперлейкоцитоз при Т-ОЛЛ рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с повышенным риском ранних осложнений, резистентности к терапии и рецидива. Индукционно-рефрактерный ОМЛ также связан с низкими показателями выживаемости у пациентов детского возраста. В обоих случаях трансплантация от полностью HLA-совместимых родственных доноров привела к успешному приживлению трансплантата и благоприятному раннему посттрансплантационному восстановлению. На момент анализа обе пациентки живы и находятся в стабильном клиническом состоянии.

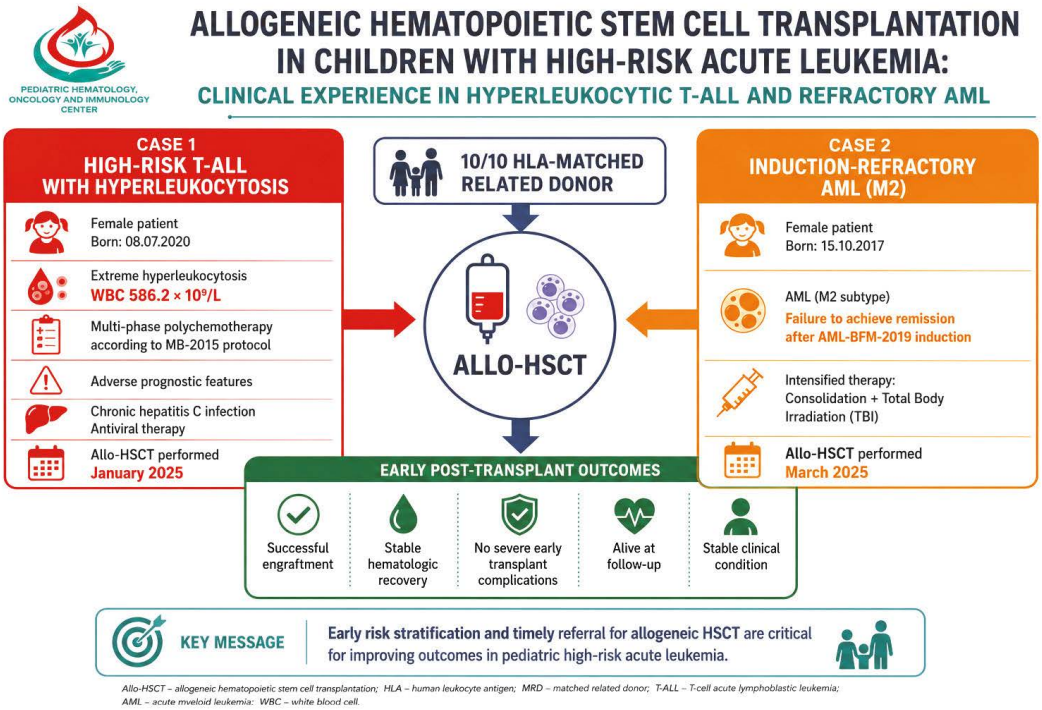


Рисунок 1: Клинический опыт аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами высокого риска

Выводы. Представленные случаи подтверждают критическую роль ранней стратификации риска и своевременного направления на трансплантацию у детей с острыми лейкозами высокого риска. Алло-ТГСК является эффективной терапевтической опцией, особенно у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами или недостаточным ответом на стандартную химиотерапию. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток представляет собой один из основных методов куративного лечения у отдельных пациентов детского возраста с острыми лейкозами высокого риска. Раннее выявление факторов высокого риска и своевременная реализация трансплантационной стратегии могут улучшить краткосрочные исходы и способствовать повышению долгосрочной выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкоз, трансплантация, ребенок, прогноз.

J218|

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a child with high-risk neuroblastoma and germinal mutation of the GATA2 gene: clinical case

Nikita A. Tenenev, Teymur Z. Aliyev, Daria S. Smirnova, Kirill I. Kirgizov, Marina V. Rubanskaya, Elena B. Machneva, Irina O. Kostareva, Nara G. Stepanyan, Karina A. Sergeenko, Maria D. Malova, Anatoly P. Kazantsev, Svetlana R. Varfolomeeva

Lev Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian

Contact: Nikita A. Tenenev, ntenenev@yandex.ru

INTRODUCTION

The introduction of next-generation sequencing (NGS) has led to an increase in the detection of germinal mutations in tumor susceptibility genes in children with malignancies. Some of these mutations (GATA2, SAMD9/SAMD9L, TP53, RPS19) affect hematopoiesis and are associated with a high cumulative risk of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid

leukemia (AML). This creates a therapeutic conflict in patients with high-risk solid tumors, in which the standard of care provides high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT): alkylating agents and topoisomerase inhibitors increase the risk of secondary MDS in the mutation carrier.

Materials and methods. A 1-year-5-month-old patient with high-risk stage IV left adrenal neuroblastoma (INSS) who was confirmed to have a germinal GATA2 mutation at the consolidation planning stage. By the decision of the multidisciplinary council, protocol auto-HSCT was replaced with allogeneic HSCT from HLA-identical sibling (10/10) with a reduced intensity conditioning regimen (treosulfan, melphalan, fludarabine), chosen taking into account the risk of thrombotic and neurological complications associated with GATA2.

Results. During the conditioning period and in the early post-transplant period, complications were noted: grade I oropharyngeal mucositis, neutropenic colitis, toxidermia – all resolved, transferred satisfactorily. The graft function was restored within the standard time frame: on the +30th day, complete donor chimerism was achieved in the absence of tumor cells in the bone marrow. As part of post-consolidation, 5 courses of immunotherapy with dinutuximab beta were performed. On the +580th day after allo-HSCT, remission of the underlying disease and complete donor chimerism remain; in the molecular genetic study of the bone marrow, pathogenic variants of the GATA2 gene were not detected.

Conclusions. The presented clinical observation demonstrates that the detection of a germinal GATA2 mutation in a patient with a high-risk neuroblastoma changes the therapeutic tactic: replacing protocol auto-HSCT with allo-HSCT from HLA-identical sibling allowed to simultaneously ensure the consolidation of the underlying disease and eliminate the lifelong risk of developing GATA2-associated hemoblastoses.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: germinal mutations, GATA2, neuroblastoma.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с нейробластомой группы высокого риска и герминальной мутацией гена GATA2: клинический случай

Никита А. Тененев, Теймур З. Алиев, Дарья С. Смирнова, Кирилл И. Киргизов, Марина В. Рубанская, Елена Б. Мачнева, Ирина О. Костарева, Нара Г. Степанян, Карина А. Сергеенко, Мария Д. Малова, Анатолий П. Казанцев, Светлана Р. Варфоломеева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия

Контактная информация: Тененев Никита Андреевич, ntenenev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) привело к росту выявляемости герминальных мутаций в генах предрасположенности к опухолям у детей со злокачественными новообразованиями. Часть таких мутаций (GATA2, SAMD9/SAMD9L, TP53, RPS19) затрагивает гемопоэз и сопряжена с высоким кумулятивным риском развития вторичных миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Это создает терапевтический конфликт у пациентов с солидными опухолями высокого риска, у которых стандарт лечения предусматривает высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК): алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы повышают риск вторичного МДС у носителя мутации.

Материалы и методы. Пациента в возрасте 1 года 5 месяцев с нейробластомой левого надпочечника IV стадии (INSS) группы высокого риска, у которого на этапе планирования консолидации верифицирована герминальная мутация GATA2. Решением мультидисциплинарного консилиума протокольная ауто-ТГСК заменена на аллогенную ТГСК от HLA-идентичного сиблинга (10/10) с режимом кондиционирования сниженной интенсивности (треосульфан, мелфалан, флударабин), выбранным с учётом ассоциированного с GATA2 риска тромботических и неврологических осложнений.

Результаты. В период кондиционирования и в раннем посттрансплантационном периоде отмечались осложнения: орофарингеальный мукозит I степени, нейтропенический колит, токсидермия – все разрешились, перенесены удовлетворительно. Восстановление функции трансплантата произошло в стандартные сроки: на +30-е сутки достигнут полный донорский химеризм при отсутствии опухолевых клеток в костном мозге. В рамках постконсолидации проведено 5 курсов иммунотерапии динутуксимабом бета. На +580-е сутки после алло-ТГСК сохраняются ремиссия основного заболевания и полный донорский химеризм; при молекулярно-генетическом исследовании костного мозга патогенные варианты гена GATA2 не выявлены.

Выводы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что выявление герминальной мутации GATA2 у пациента с нейробластомой группы высокого риска меняет терапевтическую тактику: замена протокольной аутоТГСК на алло-ТГСК от HLA-идентичного сиблинга позволила одновременно обеспечить консолидацию основного заболевания и устранить пожизненный риск развития GATA2-ассоциированных гемобластозов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: герминальные мутации, GATA2, нейробластома.

J219|

Long-term disease burden following successful allogeneic HSCT in patients with Mucopolysaccharidosis Type I: multidisciplinary follow-up and social adaptation

Tatiana A. Bykova, Anna A. Osipova, Elena D. Dobrovolskaya, Lyudmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tatiana A. Bykova, Dr.bykova@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the standard of care for patients with the severe phenotype of mucopolysaccharidosis type I (MPS I; Hurler syndrome). Early allo-HSCT improves survival and neurocognitive outcomes and may stabilize or slow the progression of selected somatic manifestations. Nevertheless, successful transplantation does not ensure complete correction of enzyme activity in all tissues. Therefore, long-term patient outcomes are determined both by late allo-HSCT-related complications and by persistent or progressive of disease-related organ involvement.

Objective. To assess the long-term burden of MPS I following successful allo-HSCT, the extent and accessibility of medical follow-up, and patterns of social adaptation.

Materials and methods. We analyzed parent-reported survey of 18 patients with MPS I who underwent allo-HSCT at the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between 2011 and 2023. The survey collected information on long-term health status, the range of specialists involved in follow-up, the frequency of laboratory and instrumental assessments, surgical interventions, accessibility of medical care, education, and rehabilitation.

Results. The median age at allo-HSCT was 23,9 months (range, 9,2-47,7 months). Myeloablative conditioning was administered to 15/18 patients (83.3%), 3/18 patients (16,7%) received reduced-intensity conditioning. An unrelated donor was used in 15/18 cases (83,3%), a related donor in 2/18 (11,1%), and a haploidentical donor in 1/18 (5,6%). The median age at survey completion was 9,3 years (range, 5,0-18,7 years), and the median of follow-up after allo-HSCT was 6.7 years (range, 3,0-15,3 years).

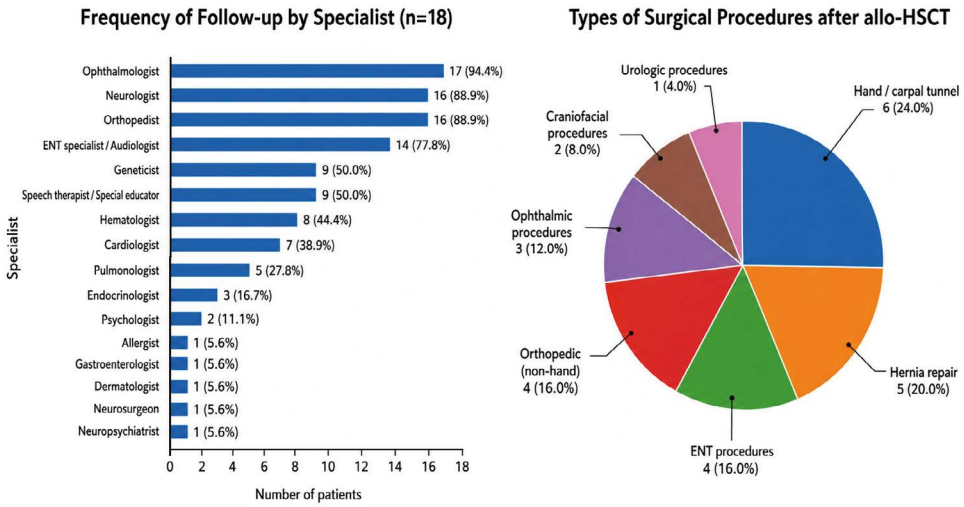


Figure 1: Frequency of specialist follow-up and distribution of surgical procedures after allo-HSCT

Comprehensive evaluations were performed annually in 13/18 patients (72,2%), every six months in 3/18 (16,7%), and less than once a year in 2/18 (11,1%). All patients required follow-up by at least three medical specialists. Overall, 17/18 patients (94.4%) were followed by more than three specialists, 10/18 (55,6%) by more than five, and 6/18 (33,3%) by more than seven. The most frequently specialists were ophthalmologists (17/18 patients, 94.4%); neurologists and orthopedic surgeons (16/18, 88.9%); and otorhinolaryngologists (14/18, 77.8%). Following allo-HSCT, 14/18 patients (77,8%) underwent surgical procedures. The most common were hand surgeries in 6/18 patients (33,3%), hernia repair in 5/18 (27,8%), otorhinolaryngological and orthopedic (unrelated to the hands) procedures in 4/18 each (22,2%), and ophthalmological procedures in 3/18 (16,7%). Educational programs were attended by 13/18 patients (72,2%): 6/18 (33,3%) attended general education, while 7/18 (38,9%) attended special education settings. Five of 18 patients (28,0%) were educated at home. Regular rehabilitation programs were received by 7/18 children (38,9%). Parents reported a shortage of healthcare professionals experienced in MPS, difficulties with referral pathways, prolonged waiting times for assessments and the absence of a coordinated transition from pediatric to adult healthcare.

Conclusions. Long-term disease burden persists in patients with MPS I even after successful allo-HSCT. More than half of the patients required follow-up by more than five specialists, while one-third were followed by more than seven. The high frequency of surgical interventions, limitations in social adaptation, and insufficient access to rehabilitation support the need for lifelong, coordinated, multidisciplinary follow-up.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MPS 1-H, Hurler syndrome.

Бремя основного заболевания после успешной алло-ТГСК при мукополисахаридозе I типа: мультидисциплинарное наблюдение и социальная адаптация

Татьяна А. Быкова, Анна А. Осипова, Елена Д. Добровольская, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Быкова Татьяна Александровна, Dr.bykova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартом лечения пациентов с тяжелым фенотипом мукополисахаридоза I типа (МПС I, синдром Гурлер). Раннее проведение алло-ТГСК способствует увеличению продолжительности жизни, сохранению нейрокогнитивных функций и стабилизации ряда соматических проявлений. Вместе с тем успешная трансплантация не обеспечивает полной коррекции уровня фермента во всех тканях, поэтому состояние пациентов определяется как поздними осложнениями, ассоциированными с алло-ТГСК, так и сохраняющимся либо прогрессирующим поражением органов и систем в рамках основного заболевания.

Цель. Оценить отдаленное бремя заболевания у пациентов с МПС I после успешной алло-ТГСК, объем и доступность медицинского сопровождения и особенности социальной адаптации.

Материалы и методы. Проведен анализ анкет родителей 18 пациентов с МПС I, которым в период с 2011 по 2023 год была выполнена алло-ТГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Анкета включала сведения о состоянии здоровья в отдаленном периоде, составе наблюдающих специалистов, частоте лабораторных и инструментальных исследований, перенесенных хирургических вмешательствах, доступности медицинской помощи, обучении и реабилитации.

Результаты. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 23,9 месяца (9,2-47,7 месяцев). Миелоаблативное кондиционирование получили 15/18 (83,3%) пациентов, режим сниженной интенсивности – 3/18 (16,7%). У 15/18 (83,3%) был использован неродственный донор, у 2/18 (11,1%) – родственный, у 1/18 (5,6%) – гаплоидентичный. Медиана возраста пациентов на момент заполнения анкеты составила 9,3 лет (диапазон 5,0-18,7 лет), медиана наблюдения после алло-ТГСК – 6,7 лет (диапазон 3,0-15,3 лет). Ежегодное комплексное обследование проходят 13/18 (72,2%) пациентов, каждые 6 месяцев – 3/18 (16,7%), реже одного раза в год – 2/18 (11,1%). Все пациенты нуждаются в наблюдении не менее трех узких специалистов; более чем у трех наблюдаются 17/18 (94,4%), более чем у пяти – 10/18 (55,6%), более чем у семи – 6/18 (33,3%). Наиболее часто требовалось наблюдение офтальмолога – 17/18 (94,4%), невролога и ортопеда – по 16/18 (88,9%), ЛОР-врача/сурдолога – 14/18 (77,8%). После алло-ТГСК хирургические вмешательства перенесли 14/18 (77,8%) пациентов, наиболее частыми были: операции на кистях – 6/18 (33,3%), грыжесечение – 5/18 (27,8%), ЛОР- и ортопедические вмешательства вне кисти – по 4/18 (22,2%), офтальмологические операции – 3/18 (16,7%). Образовательные учреждения посещают 13/18 (72,2%) пациентов: 6/18 (33,3%) обучаются в общеобразовательной группе или классе, 7/18 (38,9%) – в коррекционных классах или специализированных учреждениях; 5/18 (27,8%) находятся на домашнем обучении. Регулярную реабилитацию получают 7/18 (38,9%) детей. Родители отмечают нехватку

специалистов, трудности маршрутизации, длительное ожидание обследований и отсутствие преемственного перехода во взрослую сеть.

Выводы. Даже после успешной алло-ТГСК у пациентов с МПС I сохраняется значимое бремя основного заболевания. Более половины пациентов одновременно наблюдаются более чем у пяти, а каждый третий — более чем у семи узких специалистов. Высокая частота хирургических вмешательств, ограничения социальной адаптации и недостаточная доступность реабилитации обосновывают необходимость пожизненного координированного мультидисциплинарного наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МПС 1-Н, синдром Гурлер.

J220|

Impact of graft composition on early immune reconstitution after HSCT with αβ T cell depletion in pediatric acute leukemia cohort

Svetlana Yu. Glushkova, Kirill A. Voronin, Maria A. Dunaykina, Sergey L. Blagov, Viktoria A. Vedmedskaya, Tatyana A. Sozonova, Elizaveta A. Samykina, Yakov O. Muzalevsky, Aleksey S. Kazachenok, Dmitry E. Pershin, Larisa N. Shelikhova, Michael A. Mashchan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Svetlana Yu. Glushkova, svetlana.glushkova@dgoi.ru

INTRODUCTION

TCRαβ T-cell depletion effectively controls the risk of severe post-transplant complications arising from donor-recipient HLA mismatch in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT). HSCT outcomes are largely determined by the quality and kinetics of immune reconstitution (IR). The aim of this study was to evaluate the graft lymphocyte composition and acute graft-versus-host disease (aGvHD) on early IR parameters.

Materials and methods. The study included 262 patients with acute leukemia (175 with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 77 with acute myeloiblastic leukemia (AML), and 10 with mixed phenotype acute leukemia) in complete remission who underwent their first haplo-HSCT between 2012 and 2021 (median age: 9 (0.4-23) years). The inclusion criterion was the availability of IR data on day +30 post-HSCT. The impact of grades II-IV aGvHD on T-cell and NK-cell IR on day +30 post-HSCT was evaluated separately. Group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Correlation analysis was conducted using Spearman's rank correlation method.

Results. In a cohort of 262 patients, aGVHD II-IV was diagnosed in 51 (19%) patients, of whom 24 (9%) cases had manifested before the date of IR assessment at day +30 after HSCT. The development of aGVHD II-IV and the consequent administration of systemic glucocorticosteroid therapy were associated with a statistically significant decrease in the number of NK cells in peripheral blood on day +30 after HSCT ($p = 0.003$). No significant differences were found with respect to T cells. No correlation between graft composition and IR on day +30 was detected either in the overall cohort or in the subgroups of patients with diagnoses of AML and ALL. In the overall cohort, the rs was 0.10 (95% CI –0.02, 0.22) for NK cells and 0.08 (95% CI –0.05, 0.20) for T cells; for TCRαβ and TCRγδ T cells in the graft, the rs was 0.13 (95% CI –0.02, 0.27) and 0.16 (95% CI 0.01, 0.29), respectively. In the sub-cohort of patients without aGVHD II–IV, the rs was 0.08 (95% CI –0.05, 0.21) for NK cells, 0.09 (95% CI –0.04, 0.21) for T cells, 0.08 (95% CI –0.07, 0.23) for TCRαβ, and 0.17 (95% CI 0.01, 0.31) for TCRγδ T cells.

Conclusions. In this study, no correlation was found between the dose of T cells and NK cells in the graft and the recovery of these populations in peripheral blood on day +30 after HSCT within the obtained range of values. The use of immunosuppression with glucocorticosteroids in the treatment of acute graft-versus-host disease (aGVHD) (II-IV) significantly reduces the number of NK cells in peripheral blood.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, pediatric, αβ-T-cell depletion.

Взаимосвязь состава трансплантата и ранней иммунореконституции после ТГСК с TCRαβ деплецией в когорте детей с острым лейкозом

Светлана Ю. Глушкова, Кирилл А. Воронин, Мария А. Дунайкина, Сергей Л. Благов, Виктория А. Ведмедская, Татьяна А. Созонова, Елизавета А. Самыкина, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казачёнок, Дмитрий Е. Першин, Лариса Н. Шелихова, Михаил А. Масчан

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Глушкова Светлана Юрьевна, svetlana.glushkova@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Метод деплеции TCRαβ Т-клеток позволяет успешно контролировать риск развития тяжелых посттрансплантационных осложнений, обусловленных неполной гистосовместимостью донора и реципиента при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Гапло-ТГСК). При этом, ключевые исходы Гапло-ТГСК во многом определяются качеством и темпами восстановления иммунной системы (иммунореконституции, ИРК). Целью данной работы стало исследование влияния таких факторов как состав лимфоцитов трансплантата и острой реакции «трансплантат-против-хозяина» (оРТПХ) на показатели ранней ИРК.

Материалы и методы. В исследование вошли 262 пациента с диагнозом острый лейкоз (175 острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)/77 острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)/10 острый билинейный лейкоз), получивших первую Гапло-ТГСК, в полной ремиссии (2012-2021 год, медиана возраста 9 (0.4-23) лет). Критерием включения было наличие результатов анализа ИРК на +30-й день после ТГСК. Данные о количестве NK-клеток в трансплантате отсутствовали у 11 пациентов, для 32 пациентов исследование ИРК TCRαβ и TCRγδ Т-клеток не проводилось по техническим причинам. Для исключения конфаундинг-эффекта оРТПХ и сопутствующей терапии был проведен дополнительный корреляционный анализ в подгруппе пациентов без оРТПХ II-IV, развившейся до +30-го дня после ТГСК. Отдельно исследовалось влияние оРТПХ II-IV на ИРК Т-клеток и NK-клеток на 30-й день от ТГСК. При сравнении групп данных использовался метод Манна-Уитни (U-критерий), различие достоверно при $p<0,05$. Корреляционный анализ выполнялся при помощи метода ранговой корреляции Спирмена, корреляция считалась незначимой при значении коэффициента Спирмена $rs < 0,2$.

Результаты. В когорте из 262 человек оРТПХ II-IV была установлена у 51(19%) пациента, из них 24(9%) случая были манифестированы до даты исследования ИРК в точку +30 дней от ТГСК. Развитие оРТПХ II–IV и обусловленное этим назначение системной глюкокортикостероидной терапии было ассоциировано со статистически достоверным снижением количества NK-клеток в периферической крови на +30-е сутки после ТГСК ($p=0,003$). В отношении Т-клеток значимых различий выявлено не было. Корреляция состава трансплантата и ИРК на +30 день не была выявлена ни в общей когорте, ни в подгруппах пациентов с диагнозами ОМЛ и ОЛЛ. В общей когорте rs составил 0,10 (95% CI –0,02, 0,22) для NK-клеток и 0,08 (95% CI –0,05 0,20) для Т-клеток, для TCRαβ и TCRγδ Т-клеток в трансплантате rs составил 0,13 (95%CI –0,02 –0,27) и 0,16 (95%CI 0,01 –0,29) соответственно. В суб-когорте пациентов, не имевших о РТПХ II=IV rs составил 0,08 (95% CI –0,05, 0,21) для NK-клеток, 0,09 (95% CI –0,04 0,21) для Т-клеток, 0,08 (95%CI –0,07 –0,23) для TCRαβ и 0,17 (95%CI 0,01-0,31) для TCRγδ Т-клеток.

Выводы. В данном исследовании не выявлена корреляция дозы Т- и NK-клеток в трансплантате и восстановлением данных популяций в периферической крови на +30 день от ТГСК в полученном диапазоне значений. Применение иммуносупрессии препаратами глюкокортикостероидов в терапии оРТПХ (II-IV) достоверно снижает количество NK-клеток в периферической крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: TCRαβ деплеция, острые лейкозы.

J221|

Impact of comorbidity and relapse risk factors on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia

Zhemal Z. Rakhmanova, Polina V. Kozhokar, Lyubov A. Tsvetkova, Svetlana V. Razumova, Olesya S. Yudintseva, Elena V. Efizova, Elizaveta E. Koroleva, Elena V. Semenova, Lyudmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Zhemal Z. Rakhmanova, rakhmanovazhemal@gmail.com

INTRODUCTION

Allo-HSCT remains a key method for remission consolidation in children with high-risk AML, as well as in relapsed/refractory cases. Relapse, toxic complications, and graft-versus-host disease (GVHD) continue to limit survival in patients after allo-HSCT. Current guidelines emphasize that outcomes are determined by a combination of factors: tumor biology, measurable residual disease (MRD) status, somatic status, conditioning regimen, and GVHD prophylaxis strategy. Aim: To evaluate the impact of relapse risk factors, comorbidity, conditioning intensity, and GVHD prophylaxis on allo-HSCT outcomes in children with AML.

Materials and methods. A retrospective single-center study included 274 patients with AML who underwent allo-HSCT at the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (2000-2025). The median age was 8.8 years (range: 5 months – 18 years), and the median follow-up was 64 months. Patient characteristics are presented in Table 1.

Table 1: Patient characteristics

Parameter	Value
Disease status at the time of allo-HSCT	
1st remission (CR1), n (%)	131 (48%)
— MRD-negative status	83 (63% of CR1)
— MRD-positive status	34 (27% of CR1)
— MRD data unavailable	14 (10% of CR1)
2nd remission (CR2), n (%)	46 (17%)
— MRD-negative status	18 (39% of CR2)
— MRD-positive status	11 (24% of CR2)
— MRD data unavailable	17 (37% of CR2)
Beyond 1st and 2nd remission, n (%)	97 (35%)
Somatic status at the time of transplantation	
Lansky / Karnofsky Performance Status >80, n (%)	164 (80%)
Lansky / Karnofsky Performance Status ≤80, n (%)	40 (20%)
Stem cell source	
Bone marrow, n (%)	185 (68%)
Peripheral blood stem cells, n (%)	89 (32%)
Donor type	
Haploidentical, n (%)	132 (48%)
Unrelated, n (%)	102 (37%)
Matched related, n (%)	40 (16%)
Conditioning regimen	
Myeloablative conditioning (MAC), n (%)	160 (58%)
— busulfan-based (10–16 mg/kg)	139 (87% of MAC)
— treosulfan-based (30–42 g/m²)	21 (13% of MAC)
Reduced-intensity conditioning (RIC), n (%)	114 (42%)
— busulfan-based (8 mg/kg)	38 (33% of RIC)
— melphalan-based	69 (60% of RIC)
— other regimens	7 (6% of RIC)
Graft-versus-host disease prophylaxis	
Post-transplant cyclophosphamide (PTCy), n (%)	175 (64%)
Historical control (calcineurin inhibitors + ATG), n (%)	93 (34%)
TCRαβ-depletion, n (%)	6 (2%)

Results. Disease status was the main prognostic factor: OS was 77.9% in CR1, 58.7% in CR2, and 27.7% beyond CR1/CR2 ($p < 0.001$). A significant positive dynamic was noted: since 2013, OS in CR1 increased from 62% to 82% ($p = 0.025$), and in CR2 from 33% to 80% ($p = 0.01$). Decreased somatic status (Lansky/Karnofsky Performance Status ≤ 80) was associated with worse OS: 55% vs. 70% ($p = 0.027$). No significant differences in OS and relapse incidence were found between myeloablative conditioning (MAC) and reduced-intensity conditioning (RIC) regimens (75.7% vs. 68.2%, $p = 0.353$). In the studied cohort, the optimal busulfan dose in the conditioning regimen was 12 mg/kg: OS in this group reached 86%, and TRM was 4%, whereas at a dose > 12 mg/kg, TRM increased to 26% ($p = 0.04$). The use of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) was associated with a significant improvement in OS (58.3% vs. 39.1%, $p = 0.01$) and GRFS (39.4% vs. 23%, $p = 0.001$), a decrease in early TRM (5.8% vs. 19.2%, $p < 0.001$), the frequency of acute GVHD of any grade (40% vs. 61%, $p < 0.001$), and chronic GVHD (38% vs. 66%, $p = 0.001$). MRD-positive status prior to allo-HSCT doubled the risk of relapse (40.8% vs. 20%, $p = 0.02$) without affecting OS. Post-transplant relapse prophylaxis in high-risk patients allowed reducing the cumulative incidence of relapse from 40% to 20% ($p = 0.026$).

Conclusions. The key factors determining the results of allo-HSCT in children with AML are the disease status at the time of transplantation, the patient's somatic status, and the busulfan dose in the conditioning regimen. Transplantation in the first remission ensures the best survival, whereas comorbid pathology significantly worsens it. The optimal busulfan dose in the conditioning regimen, providing a balance of efficacy and toxicity, is 12 mg/kg. The use of post-transplant cyclophosphamide is a highly effective GVHD prophylaxis strategy, significantly reducing transplant-related toxicity and improving the GRFS parameter. MRD status serves as a powerful predictor of disease relapse, and post-transplant relapse prophylaxis demonstrates high efficacy in high-risk patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, pediatric AML.

Влияние коморбидности и факторов риска рецидива на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелоидным лейкозом

Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокарь, Любовь А. Цветкова, Светлана В. Разумова, Олеся С. Юдинцева, Елена В. Ефизова, Елизавета Е. Королева, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Рахманова Жемал Зарифовна, rakhmanovazhemal@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Алло-ТГСК остается ключевым методом консолидации ремиссии у детей с ОМЛ высокого риска, а также при рецидивном/рефрактерном течении. Рецидив, токсические осложнения и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) продолжают ограничивать выживаемость у пациентов после алло-ТГСК. Современные рекомендации подчеркивают, что исходы определяются совокупностью факторов – биологией опухоли, статусом минимальной определяемой болезни (МОБ), соматическим состоянием, режимом кондиционирования и стратегией профилактики РТПХ. Цель исследования – оценить влияние факторов риска рецидива, коморбидности, интенсивности режима кондиционирования, профилактики РТПХ на исходы алло-ТГСК у детей с ОМЛ.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование включило 274 пациента с ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой (2000-2025 гг.). Медиана возраста – 8,8 лет (5 мес.-18 лет), медиана наблюдения – 64 мес. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Оценивались общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость, выживаемость без рецидива и РТПХ (GRFS), кумулятивная частота рецидива, трансплантационная летальность и частота острой/ хронической РТПХ.

Результаты. Статус заболевания – главный прогностический фактор: ОВ составила 77,9% в CR1, 58,7% в CR2 и 27,7% вне 1 и 2 ремиссии ($p < 0,001$). Отмечена значимая положительная динамика: с 2013 г. ОВ в CR1 увеличилась с 62% до 82% ($p = 0,025$), в CR2 – с 33% до 80% ($p = 0,01$). Снижение соматического статуса (индекс Ланского/ Карновского ≤ 80) ассоциировалось с ухудшением ОВ до 55% против 70% ($p = 0,027$). Значимых различий в ОВ и частоте рецидива между режимами МАК и РИК не выявлено (75,7% против 68,2%, $p = 0,353$).В исследуемой когорте пациентов оптимальная доза бусульфана в режиме кондиционирования 12 мг/кг: ОВ в этой группе достигла 86%, ТЛ – 4%, тогда как при дозе > 12 мг/кг ТЛ возрастала до 26% ($p = 0,04$). Применение птЦФ ассоциировалось со значимым улучшением ОВ (58,3% против

39,1%, p = 0,01) и GRFS (39,4% против 23%, p = 0,001), снижением ранней ТЛ (5,8% против 19,2%, p < 0,001), частоты оРТПХ любой степени (40% против 61%, p < 0,001) и хРТПХ (38% против 66%, p = 0,001). МОБ-позитивный статус перед алло-ТГСК повышал риск рецидива в 2 раза (40,8% против 20%, p = 0,02), не влияя на ОВ. Посттрансплантационная профилактика рецидива у пациентов высокого риска позволила снизить кумулятивную частоту рецидива с 40% до 20% (p = 0,026).

Выводы. Ключевыми факторами, определяющими результаты алло-ТГСК у детей с ОМЛ, являются статус заболевания на момент трансплантации, соматический статус пациента и доза бусульфана в режиме кондиционирования. Выполнение трансплантации в 1-й ремиссии обеспечивает наилучшую выживаемость, тогда как коморбидная патология значимо ее ухудшает. Оптимальная доза бусульфана в режиме кондиционирования, обеспечивающая баланс эффективности и токсичности – 12 мг/кг. Применение посттрансплантационного циклофосфамида является высокоэффективной стратегией профилактики РТПХ, значимо снижающей трансплантационную токсичность и улучшающей показатель GRFS. Статус минимальной определяемой болезни служит мощным предиктором рецидива заболевания, а посттрансплантационная профилактика рецидивов демонстрирует высокую эффективность у пациентов группы высокого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, ОМЛ у детей.

Таблица 1: Характеристики пациентов

Параметр	Значение
Статус заболевания на момент алло-ТГСК	
1-я ремиссия (CR1), n (%)	131 (48%)
— МОБ-негативный статус	83 (63% от CR1)
— МОБ-позитивный статус	34 (27% от CR1)
— Данные о МОБ отсутствуют	14 (10% от CR1)
2-я ремиссия (CR2), n (%)	46 (17%)
— МОБ-негативный статус	18 (39% от CR2)
— МОБ-позитивный статус	11 (24% от CR2)
— Данные о МОБ отсутствуют	17 (37% от CR2)
Вне 1 и 2 ремиссии, n (%)	97 (35%)
Соматический статус на момент трансплантации	
Индекс Ланского/Карновского >80, n (%)	164 (80%)
Индекс Ланского/Карновского ≤80, n (%)	40 (20%)
Источник стволовых клеток	
Костный мозг, n (%)	185 (68%)
Стволовые клетки периферической крови, n (%)	89 (32%)
Тип донора	
Гаплоидентичный, n (%)	132 (48%)
Неродственный, n (%)	102 (37%)
Родственный полностью совместимый, n (%)	40 (16%)
Режим кондиционирования	
Миелоаблативное кондиционирование (МАК), n (%)	160 (58%)
— на основе бусульфана (10–16 мг/кг)	139 (87% от МАК)
— на основе треосульфана (30–42 г/м^2)	21 (13% от МАК)
Режим кондиционирования сниженной интенсивонсти (РИК), n (%)	114 (42%)
— на основе бусульфана (8 мг/кг)	38 (33% от РИК)
— на основе мелфалана	69 (60% от РИК)
— другие режимы	7 (6% от РИК)
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»	
Посттрансплантационный циклофосфамид (птЦФ), n (%)	175 (64%)
Исторический контроль (ингибиторы кальциневрина + АЛГ), n (%)	93 (34%)
TCRαβ-деплеция, n (%)	6 (2%)

J222|

Is immune graft rejection/secondary HLH a solved problem? Experience of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Veronika S. Ermakova, Irina O. Kostareva, Teymur Z. Aliyev, Nara G. Stepanyan, Karina A. Sergeenko, Yuri V. Lozovan, Natalya A. Burlaka, Daria S. Smirnova, Irina Y. Trushkova, Tatiana I. Potemkina, Maria D. Malova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Veronika S. Ermakova, Se-vrnk@yandex.ru

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplant rejection is a serious complication that significantly impairs the overall survival of patients. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) may be one of the mechanisms of graft rejection. HLH is a life-threatening complication characterized by a hyperinflammatory reaction of the body. It's diagnosis in the context of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) complications is difficult, however, criteria such as increased ferritin, hypertriglyceridemia, fever without an identified infection, and hemophagocytosis in myelogram suggest HLH and take measures in advance.

More studies confirm the key role of interferon-γ (IFN-γ) in the pathogenesis of HLH. Currently, Emapalumab is successfully used in the treatment of primary HLH. It is a fully humanized IgG1 anti-IFN-γ monoclonal antibody that binds to the IFN-γ receptor and inhibits it's activity. The use of Emapalumab may also be effective in secondary HLH associated with HSCT.

Materials and methods. Emapalumab was used in three pediatric hematopoietic stem cell recipients with a diagnosis of acute leukemia at the L. A. Durnov Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences (N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology). All patients underwent allogeneic HSCT from a haplodidentical donor with TCRab/CD19 depletion, and no basic immunosuppressive therapy (IST) was performed. In all patients, engraftment was recorded at the prescribed time, after which fever occurred without an identified infection, a decrease in blood tests values to complete pancytopenia, an increased ferritin and hypertriglyceridemia were noted. In 2 out of 3 patients, pigmentophages were found in the bone marrow aspirate smear. After the graft rejection, the patients received dexamethasone 0,4 mg/kg in combination with Emapalumab 2 mg/kg.

Results. Currently, all transplant recipients with TCRab/CD19-depletion are monitored for interferon gamma on days +3,+6,+9, and their ferritin levels are monitored 3 times a week for timely diagnosis of secondary HLH and, if necessary, treatment with Emapalumab. Since February 2026 Emapalumab has been included in the list of the "Circle of Good" fund. Data collection will continue.

Conclusions. Secondary HLH after allogeneic HSCT is a serious complicationthat requires detailed study and the search for effective prevention and treatment. Emapalumab may be a promising drug to improve results.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT, HLH, rejection, Emapalumab.

Иммунное отторжение трансплантата/ вторичный ГЛГ — решенная проблема? Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Вероника С. Ермакова, Ирина О. Костарева, Теймур З. Алиев, Нара Г. Степанян, Карина А. Сергеенко, Юрий В. Лозован, Наталья А. Бурлака, Дарья С. Смирнова, Ирина Ю. Трушкова, Татьяна И. Потемкина, Мария Д. Малова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Ермакова Вероника Сергеевна, Se-vrnk@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Отторжение трансплантата гемопоэтический стволовых клеток – серьезное осложнение, значительно ухудшающее общую выживаемость пациентов. Одним из механизмов отторжения трансплантата может быть вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). ГЛГ – жизнеугрожающее осложнение, характеризующиеся гипервоспали-

тельной реакцией организма. Его диагностика в контексте осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) затруднена, однако, такие критерии как повышение ферритина, гипертриглицеридемия, лихорадка без выявленного очага инфекции, гемофагоцитоз в миелограмме позволяют предположить ГЛГ и принять меры заблаговременно.

Всё больше исследований подтверждают ключевую роль интерферона-γ (IFN-γ) в патогенезе ГЛГ. В настоящее время в терапии первичного ГЛГ успешно применяется Эмапалумаб. Это полностью гуманизированное IgG1 анти-IFN-γ-моноклональное антитело, которое связывается с рецептором IFN-γ и ингибирует его активность. Применение Эмапалумаба может быть так же эффективно при вторичном ГЛГ, связанным с ТГСК.

Материалы и методы. В НИИ ДОиГ им. Л. А. Дурнова (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина) Эмапалумаб применялся у троих реципиентов гемопоэтических стволовых клеток детского возраста с диагнозом «Острый лейкоз». Всем пациентам была выполнена аллогенная ТГСК от гаплодидентичного донора с TCRab/CD19-деплецией, базовая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) не проводилась. У всех пациентов было зафиксировано приживление трансплантата в декретированные сроки, после чего возникала лихорадка без выявленного очага инфекции, отмечалось снижение показателей в клиническом анализе крови до полной панцитопении, нарастание ферритина и гипертриглицеридемия. У 2 из 3 пациентов в миелограмме были обнаружены пигментофаги. После констатации отторжения пациенты получили дексаметазон 0,4 мг/кг в комплексе с эмапалумабом 2 мг/кг.

Результаты. В настоящее время всем реципиентам трансплантатов с TCRab/CD19-деплецией проводится мониторинг интерферона гамма на +3, +6, +9 дни, а также контроль уровня ферритина 3 раза в неделю для своевременной диагностики вторичного ГЛГ и, при необходимости, терапии Эмапалумабом. С февраля 2026 года препарат Эмапалумаб включен в перечень фонда «Круг добра». Будет продолжаться набор данных.

Выводы. Вторичный ГЛГ после аллогенной ТГСК – серьезная проблема, требующая подробного изучения и поиска эффективной профилактики и лечения. Эмапалумаб может быть перспективным препаратом для улучшения результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК, ГЛГ, отторжение, Эмапалумаб.

J223|

NK-cell Phenotype and Clinical Outcome in Patients with Neuroblastoma Receiving Anti-GD2 Immunotherapy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Olga I. Bogdanova, Olga S. Epifanovskaya, Ilya V. Kazantsev, Ekaterina V. Nikiforova, Tatiana A. Bykova, Ivan S. Moiseev, Ludmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Olga I. Bogdanova, olbogdanova03@gmail.com

INTRODUCTION

Anti-GD2 immunotherapy (IT) is an essential component of post-consolidation treatment for patients with high-risk neuroblastoma (NB) as well as for those with relapsed disease. Since natural killer (NK) cells are the principal mediators of antibody-dependent cellular cytotoxicity, assessment of their functional status may help identify patient subgroups with an unfavorable prognosis who could benefit from additional therapeutic interventions. The aim of this study was to identify NK-cell phenotypic characteristics associated with adverse clinical outcomes in patients receiving anti-GD2 IT.

Materials and methods. This prospective study included 14 patients with NB who received anti-GD2 IT following autologous (n = 9) or allogeneic (n = 5) hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Baseline bone marrow samples obtained before initiation of IT were analyzed by multiparameter flow cytometry using a FACSCanto II cytometer (BD Biosciences, USA). Markers of NK-cell functional status were evaluated, including activation markers (CD57, CD160, CD314) and exhaustion markers (Tim-3 and CD159a). Associations between immunological parameters and event-free survival (EFS) were assessed using Cox proportional hazards regression. Correlations between NK-cell activation and exhaustion markers were evaluated using Spearman's rank correlation analysis. Statistical analyses were performed using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) in the RStudio environment (version 2026.01.1+403).

Results. A higher NK-cell exhaustion index was significantly associated with inferior event-free survival (HR = 5.696; p = 0.001). Among individual markers, Tim-3 expression on NK cells demonstrated the strongest association with adverse clinical outcome (HR = 4.61; p = 0.0008). The NK-cell activation index was also associated with inferior EFS in univariable analysis (HR = 4.95; p = 0.001). However, after adjustment for the NK-cell exhaustion index in a multivariable Cox model, the prognostic associations of both indices were attenuated. A strong positive correlation was observed between NK-cell activation and exhaustion markers ($\rho = 0.77$; $p < 0.001$), suggesting the presence of an activated yet functionally exhausted NK-cell phenotype.

Conclusions. Our findings indicate that the functional status of NK cells following HSCT may play an important role in determining the efficacy of subsequent anti-GD2 IT in patients with NB. Increased expression of NK-cell exhaustion markers, particularly Tim-3, was associated with inferior clinical outcomes and may represent a promising biomarker for predicting response to anti-GD2 IT. The association between NK-cell activation markers and adverse outcomes, together with their strong correlation with exhaustion markers, suggests that functional NK-cell exhaustion may have greater prognostic relevance than activation alone. Expansion of the study cohort will enable validation of these findings and help define the role of NK-cell functional profiling in risk stratification and the personalization of therapy for patients with NB.

Conflicts of interest. This study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-15-00327).

Keywords: neuroblastoma, anti-GD2 immunotherapy, NK-cells.

Исследование субпопуляций NK-клеток у пациентов с нейробластомой, получающих иммунотерапию анти-GD2-антителами после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ольга И. Богданова, Ольга С. Епифановская, Илья В. Казанцев, Екатерина В. Никифорова, Татьяна А. Быкова, Иван С. Моисеев, Людмила С. Зубаровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Богданова Ольга Игоревна, olbogdanova03@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-антителами является важным этапом постконсолидационной терапии пациентов с нейробластомой (НБ) высокой группы риска, а также пациентов, развившим рецидив заболевания. Учитывая роль NK-клеточных механизмов цитотоксичности в реализации эффектов иммунотерапии, исследование функционального состояния NK-клеток может помочь выявить прогностически неблагоприятные подгруппы пациентов, требующие дополнительного лечения. Целью настоящего исследования было определение особенностей NK-клеточного фенотипа, ассоциированных с неблагоприятным клиническим исходом при проведении анти-GD2 ИТ.

Материалы и методы. В данное проспективное исследование включено 14 пациентов с НБ, получавшие анти-GD2-иммунотерапию (ИТ) после проведения аутологичной (n=9) или аллогенной (n=5) ТГСК. Образцы костного мозга до начала ИТ исследовались методом проточной цитометрии на цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, USA). Оценивались маркеры функционального состояния NK-клеток: активации (CD57, CD160, CD314) и истощения (Tim-3, CD159a). Взаимосвязь иммунологических показателей с бессобытийной выживаемостью (БСВ) оценивали методом регрессии Кокса. Между маркерами активации и истощения был проведён корреляционный анализ Спирмена. Статистический анализ выполнялся в RStudio 2026.01.1+403.

Результаты. При анализе функционального состояния NK-клеток выявлено, что более высокий индекс истощения NK-клеток был ассоциирован с менее благоприятной БСВ (HR=5.696; p=0.001). Среди отдельных маркеров наиболее выраженная связь с неблагоприятным исходом заболевания отмечена для экспрессии Tim-3 на NK-клетках (HR=4.61; p=0.0008). Индекс активации NK-клеток также демонстрировал связь с неблагоприятным исходом заболевания в однофакторном анализе (HR=4.95; p=0.001), однако при проведении многофакторного анализа с включением индекса истощения связь с прогнозом была снижена для обоих индексов. Маркеры активации и истощения NK-клеток демонстрировали сильную положительную корреляцию (ρ=0,77; p<0,001), что свидетельствует о формировании фенотипа активированных, но функционально истощённых NK-клеток.

Выводы. Полученные данные демонстрируют, что функциональное состояние NK-клеток после ТГСК у пациентов с НБ может иметь большое значение для эффективности последующей анти-GD2-ИТ. Высокая экспрессия маркеров истощения NK-клеток, прежде всего Tim-3, ассоциирована с менее благоприятным клиническим исходом и может рассматриваться как потенциальный биомаркер эффективности ИТ. Связь маркеров активации NK-клеток с неблагоприятным

исходом, а также их высокая корреляция с маркерами истощения, позволяет предположить, что функциональное истощение NK-клеток может иметь большее значение для клинического исхода, чем активация сама по себе. Расширение исследуемой когорты позволит подтвердить полученные результаты и определить место оценки функционального состояния NK-клеток в стратификации риска и персонализации иммунотерапии у пациентов с нейробластомой.

Конфликт интересов. Исследование проводится при поддержке Российского научного фонда, номер гранта 23-15-00327.

Ключевые слова: нейробластома, анти-GD2-иммунотерапия, NK-клетки.

J224|

Clinical Case of a Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Netherton Syndrome and Relapsing Mixed Phenotype Acute Leukemia (T/Myeloid)

Elizaveta E. Koroleva, Polina V. Kozhokar, Lyubov A. Tsvetkova, Zhemal Z. Rakhmanova, Anna A. Osipova, Alexander N. Galimov, Aleksandra L. Laberko, Tatyana A. Bykova, Elena V. Semenova, Lyudmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Elizaveta E. Koroleva, Koroleva.ee@mail.ru

INTRODUCTION

Netherton syndrome(NS) is a rare autosomal recessive genodermatosis caused by pathogenic variants in the SPINK5 gene,characterized by a classic triad of clinical manifestations:congenital ichthyosiform erythroderma,hair shaft abnormalities, and immune dysregulation.We present a rare clinical case of a patient diagnosed with T/myeloid mixed phenotype acute leukemia(MPAL) with chromosome 7 inversion, and a concomitant diagnosis of Netherton syndrome.Key challenges in this case included the relapsing course of acute leukemia in the presence of a genetic disorder,which complicated the administration of full-dose standard chemotherapy, as well as the difficulties in the differential diagnosis of skin lesions (acute graft-versus-host disease [aGvHD] vs. manifestations of Netherton syndrome).

Materials and methods. Upon admission to the R.M.Gorbacheva Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantology, a 7-year-old boy was evaluated. His medical history was notable for ichthyosiform erythroderma since birth. He had been followed by specialists with diagnoses of blepharitis, meibomitis, mixed astigmatism, moderate bilateral amblyopia,and allergic intermittent rhinitis, along with growth and psychomotor/speech delays. Physical examination revealed generalized lymphadenopathy (submandibular, occipital, cervical, supraclavicular, infraclavicular, axillary, and inguinal lymph nodes enlarged up to 3-4 cm). Bone marrow aspiration revealed 57.3% blasts of mixed phenotype(T/myeloid). Karyotyping showed a pericentric inversion of chromosome 7(inv(7)), and molecular genetic testing demonstrated overexpression of the WT1-gene. Next-generation sequencing(NGS) of the patient's DNA revealed two mutations in the SPINK5-gene in a compound heterozygous state: c.410+1G>A in intron5 and c.2098G>T in exon22. Thus,the diagnosis of Netherton syndrome was confirmed.Immunological profiling revealed cellular immunity defects: CD3-CD19+(B-lymphocytes) 0.7%(6.0-19.0), CD3-(16+56)+(NK cells) 6.7%(7.0–20.0), as well as moderate humoral immunity deficiencies.

Results. The patient received chemotherapy courses (AI,II-Ida, haM regimens) with dose adjustments due to concomitant erythroderma and recurrent bloodstream infections. Clinical and hematological remission(CHR) was achieved; however, minimal residual disease (MRD) persisted. Hypomethylating therapy (5-azacytidine+venetoclax)was subsequently administered. The first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) from an HLA-matched-unrelated donor was performed in the first MRD-positive remission. Stem cell source: PBSCs; cell dose: 7.6×10^6/kg. A reduced-toxicity myeloablative conditioning(MAC): thiotepa 36g/m² and fludarabine 150 mg/m². GvHD prophylaxis included PTCy, ruxolitinib, sirolimus,tacrolimus.Engraftment was documented on D+18.Throughout the early post-HSCT period, the patient experienced recurrent catheter-related bloodstream infections. Five months post-allo-HSCT, an early first bone marrow relapse occurred. Following salvage chemotherapy with AME and haM regimens, a second CHR with MRD-negative status was achieved. A second allo-HSCT was performed with a change of donor. Conditioning:reduced-toxicity MAC (thiotepa 36 g/m², fludarabine 150 mg/m²). GvHD prophylaxis: PTCy, ruxolitinib, sirolimus. Stem cell source: bone marrow; cell dose: 4.9×10^6/kg. Engraftment was documented on D+18.The early post-transplant period was complicated by invasive pulmonary aspergillosis, CMV pneumonia, bloodstream infection, and grade1 veno-occlusive disease(VOD)/sinusoidal obstruction syndrome(SOS). On D+23, grade3 skin aGvHD developed,requiring escalation of immunosuppressive therapy(methylprednisolone 1mg/kg, etanercept). However, after D+100,while continuing JAK1/2 and mTOR inhibitors, the patient exhibited a fluctuating course of atopic dermatitis/ichthyosis,which complicated the differential diagnosis between chronic cutaneous GvHD (cGvHD) and

Netherton syndrome manifestations. Starting from D+500, targeted therapy with dupilumab (IL-4/IL-13 inhibitor) and secukinumab(IL-17A inhibitor) was initiated, resulting in significant improvement in skin manifestations. At 1year and 9months post-second allo-HSCT,the patient remains in the second MRD-negative remission with full donor chimerism. Currently, there are no clinical signs of cGvHD.

Conclusions. This clinical case illustrates the feasibility of dose-adjusted chemotherapy and allogeneicHSCT in a patient with a concomitant genetic disorder (Netherton syndrome). Key factors for success included an individualized approach to cytotoxic drug dosing,the use of a reduced-toxicity conditioning regimen,and comprehensive supportive care. The application of modern targeted monoclonal therapies to control dermatological manifestations significantly helped manage and differentiate the overlapping skin lesions caused by GvHD and the underlying genetic disease.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSCT.

Клинический случай выполнения повторной аллогенной трансплантации ГСК у пациента с синдромом Нетертона и рецидивирующим течением острого лейкоза со смешанным фенотипом (Т-/миело)

Елизавета Е. Королева, Полина В. Кожокарь, Любовь А. Цветкова, Жемал З. Рахманова, Анна А. Осипова, Александр Н. Галимов, Александра Л. Лаберко, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Королева Елизавета Евгеньевна, Koroleva.ee@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Нетертона(СН) – редкий генодерматоз с аутосомно-рецессивным типом наследования,вызванный патогенными вариантами гена SPINK5, характеризующийся триадой клинических проявлений:врожденной ихтиозиформной эритродермией,аномалиями волосяного стержня и нарушением иммунной регуляции.Мы хотим продемонстрировать редкий клинический случай, пациента с диагнозом:Острый лейкоз со смешанным фенотипом(Т-/миело-),с инверсией 7 хромосомы и сопутствующим диагнозом: Синдром Нетертона. Ключевыми аспектами случая являются рецидивирующее течение острого лейкоза на фоне генетического заболевания,обуславливающего сложности проведения стандартной химиотерапии в полном объеме, а также трудности дифференциальной диагностики поражения кожи (острая реакция «трансплантат против хозяина» vs проявления синдрома Нетертона).

Материалы и методы. При поступлении в НИИ ДОГИТ им. Р. М. Горбачевой мальчику 7 лет, из анамнеза известно,что с рождения у ребенка ихтиозиформная эритродермия. Наблюдался у специалистов с диагнозами: блефарит, мейбомит, смешанный астигматизм, амблиопия средней степени обеих глаз, аллергический интермиттирующий ринит. Задержка роста и психоречевого развития. При осмотре выявлена генерализованная лимфаденопатия (увеличение подчелюстных,затылочных, шейных, надключичных,подключичных, подмышечных,паховых лимфоузлов до 3-4 см). В костном мозге обнаружено 57,3% бластных клеток смешанного фенотипа (Т-/миело).По данным кариотипирования обнаружена перицентрическая инверсия 7-й хромосомы (inv(7)), молекулярно-генетического исследования-гиперэкспрессия гена WT1.По результатам NGS панели ДНК пациента,выявлено две мутации в гене SPINK5 в компаунд-гетероизготном состоянии в 5 интроне c.410+1G > A и в 22 экзоне c.2098G > T. Таким образом, диагноз синдром Нетертона был установлен в возрасте 7 лет. В иммунограмме были выявлены нарушения клеточного звена: CD3-CD19+(В-лимфоциты) 0.7 < % (6.0–19.0), CD3-(16+56) + (NK-клетки) 6.7<% (7.0–20.0), а также умеренные изменения гуморального иммунитета : IgA 0.67<г/л (0.80–4.50), IgM 0.39<г/л (0.50–3.00), IgG 3.89<г/л (7.50-15.60). Увеличение общего IgE-980 МЕ/мл (N до 50 МЕ/мл).

Результаты. Проведены курсы химиотерапии (блоки AI,II-Ida,haM) с коррекцией доз, за счет сопутствующей эритродермии и рецидивирующих инфекций кровотока. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия(КГР), однако сохранялась персистенция минимальной определяемой болезни(МОБ).Проведен курс гипометилирующей терапии (5-азацитидин+венетоклакс). Выполнена аллогенная трансплантация от неродственного HLA – совместимого донора в первой МОБ позитивной ремиссии. Источник ГСК–периферические стволовые клетки (ПСКК). Клеточность трансплантата – $7{,}6\times10^6$/кг. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) со сниженной токсичностью: треосульфан 36 гр/м^2 и флударабин 150 мг/м^2. Режим профилактики РТПХ: посттрансплантационный циклофосфан (Д+3,+4), руксолитиниб, сиролимус, такролимус. Приживление трансплантата зафиксировано на Д+18. На протяжении всего

раннего периода после ТГСК – отмечались рецидивирующие катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Через 5 месяцев после алло-ТГСК зафиксирован I-ый ранний костно-мозговой рецидив. После проведения химиотерапии по схеме АМЕ и haM достигнута вторая КГР МОБ-негативная ремиссия. Проведена повторная аллогенная трансплантация со сменой донора (от неродственного полностью совместимого по HLA-генам донора). Миелоаблативный режим кондиционирования со сниженной токсичностью: треосульфан 36 гр/м^2 и флударабин 150 мг/м^2. Режим профилактики РТПХ: посттрансплантационный циклофосфан (Д +3, +4),руксолитиниб, сиролимус. Источник ГСК: костный мозг, клеточность трансплантата – 4,9×10^6/кг Приживление зафиксировано на Д+18. Ранний посттрансплантаионный период осложнился течением инвазивного аспергиллеза легких, ЦМВ-пневмонии, инфекции кровотока и СВЦ 1ст. Развитие оРТПХ с поражением кожи 3 ст. на Д+23, что потребовало эскалации иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон 1мг/кг, этанерцепт).Однако, у пациента после Д+100 на фоне продолжающегося приема ингибитора JAK1/JAK2 и ингибитора mTOR,сохранялась волнообразное течение атопического дерматита/ихтиоза,что создавало трудности в дифференциальной диагностике между хронической РТПХ кожи и проявлениями синдрома Нетертона. С Д+500 начата терапия дупилумабом (ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13) и секукилумабом(ингибитор ИЛ-17А), отмечена положительная динамика со стороны кожных проявлений. Через 1 год и 9 месяцев после повторной алло-ТГСК у пациента сохраняется вторая МОБ-негативная ремиссия, полный донорский химеризм. На текущий момент у ребенка отсутствуют признаки хр. РТПХ.

Выводы. Данный клинический случай иллюстрирует возможность проведения химиотерапии с коррекцией дозы,а также выполнения аллогенной ТГСК,у пациента с сопутствующей генетической патологией (Синдром Нетертона). Ключевыми факторами успеха стали: индивидуальный подход в подборе дозы цитостатических препаратов, проведение режима кондиционирования со сниженной токсичностью,полноценная сопроводительная терапия. Применение современной моноклональной терапии для контроля дерматологических проявлений,позволило значимо уменьшить сочетающиеся признаки поражения кожи в следствие РТПХ и основного генетического заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ТГСК.

J225|

A clinical case of MAGIS syndrome (GNAI2 mutation) complicated by recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis in a young child

Lyubov V. Zherko, Olga A. Mishkova, Maria G. Naumovich, Yulia E. Mareiko, Natalya P. Kirsanova, Nina V. Minakovskaya

State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Lyubov V. Zherko, lubazherko@gmail.com

INTRODUCTION

MAGIS syndrome is an extremely rare primary immunodeficiency caused by pathogenic variants of the GNAI2 gene. Approximately 20 patients with this disease have been described in the literature worldwide. Clinical manifestations are characterized by severe immune dysregulation and may include autoimmune cytopenias, recurrent infections, enteropathy, and inflammatory complications. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an extremely rare manifestation of this disorder and was previously described in only two patients. Due to the rarity of the syndrome, its timely diagnosis is quite difficult.

Materials and methods. The patient was treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, where a definitive diagnosis was made and treatment was administered, including allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a compatible donor.

Results. A 2-year-2-month-old girl was admitted with suspicion of autoimmune hemolytic anemia. The examination revealed positive direct and indirect Coombs tests, complement fixation C3d, and a high risk of hemolysis in the IgG1 subgroup. Immunological testing revealed an increased proportion of B lymphocytes (CD19+ cells, 60.8%). Initial therapy with dexamethasone was ineffective, leading to the introduction of rituximab. Severe infectious complications subsequently developed. Despite antibacterial and immunosuppressive therapy, the patient's condition deteriorated progressively: febrile fever persisted, along with developing hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and clinical signs of hemophagocytosis. During examination and treatment, the patient was diagnosed with Evans syndrome, followed by the development of secondary HLH. Treatment was initiated according to the HLH-2004 protocol. The course of the disease was accompanied by drug-induced complications, including cyclosporine nephrotoxicity, drug-induced hepatitis with mycophenolate mofetil, and sirolimus intolerance. After tem-

porary stabilization, HLH relapsed two months later, requiring resumption of therapy according to the HLH-2004 protocol with etoposide inclusion. Due to infectious complications, cyclosporine was discontinued, and therapy with Anakinra was initiated. The combination of resistant autoimmune cytopenia, severe infectious complications, and recurrent HLH prompted extensive molecular genetic testing.

Whole-genome sequencing has revealed a pathogenic c.545C>T variant of the GNAI2 gene and thus confirmed a diagnosis of primary immunodeficiency (MAGIS syndrome). Following genetic verification, the patient received intravenous immunoglobulin, Anakinra, ruxolitinib, and sirolimus. HLH remission was achieved during the therapy. Due to severe course of the disease, allogeneic HSCT was performed from an unrelated HLA-compatible donor (10/10). Complete clinical and laboratory remission of HLH was achieved before transplantation.

The engraftment syndrome developed in the early post-transplant period, which was treated with methylprednisolone; three additional mesenchymal stem cell infusions were administered. On day 40 post-transplantation, the patient's condition is stable; manifestations of enterocolitis with malabsorption syndrome and positive dynamics persist.

Conclusions. Early molecular genetic testing in patients with a combination of autoimmune cytopenia, immune dysregulation, and HLH is essential for the timely diagnosis of rare primary immunodeficiencies. The presented case emphasizes that a delay in establishing a diagnosis may be accompanied by the development of severe infectious, inflammatory and toxic complications, whereas timely genetic verification allows to define indications for allogeneic HSCT and to perform it under more favorable clinical conditions.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MAGIS syndrome, PID, HLH, HSCT.

Клинический случай MAGIS-синдрома (мутация GNAI2), осложненного рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, у ребенка раннего возраста

Любовь В. Жерко, Ольга А. Мишкова, Мария Г. Наумович, Юлия Е. Марейко, Наталья П. Кирсанова, Нина В. Минаковская

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Жерко Любовь Вячеславовна, lubazherko@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

MAGIS-синдром представляет собой крайне редкий первичный иммунодефицит, обусловленный патогенными вариантами гена GNAI2. В мировой литературе описано около 20 пациентов с данным заболеванием. Клинические проявления характеризуются выраженной иммунной дизрегуляцией и могут включать аутоиммунные цитопении, рецидивирующие инфекции, энтеропатию и воспалительные осложнения. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) является исключительно редким проявлением заболевания и ранее был описан лишь у двух пациентов. В связи с редкостью синдрома его своевременная диагностика представляет значительные трудности.

Материалы и методы. Пациентка находилась на лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», где был выставлен окончательный диагноз и проводилось лечение, включая аллогенную неродственную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от совместимого донора.

Результаты. Девочка в возрасте 2 лет 2 месяцев была госпитализирована с подозрением на аутоиммунную гемолитическую анемию. При обследовании выявлены положительные прямая и непрямая пробы Кумбса, фиксация комплемента C3d, высокий риск гемолиза по подгруппе IgG1. По данным иммунологического исследования отмечено увеличение доли В-лимфоцитов (CD19+ 60,8%). Стартовая терапия дексаметазоном оказалась неэффективной, в связи с чем был введен ритуксимаб. В дальнейшем развились тяжелые инфекционные осложнения. Несмотря на проводимую антибактериальную и иммуносупрессивную терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: сохранялась фебрильная лихорадка, появились гепатоспленомегалия, тромбоцитопения и клинические признаки гемофагоцитоза. В процессе обследования и лечения пациентке был установлен диагноз синдрома Эванса с последующим развитием вторичного ГЛГ. Начато лечение по протоколу HLH-2004.

Течение заболевания сопровождалось развитием лекарственных осложнений, включая нефротоксичность циклоспорина, лекарственно-индуцированный гепатит на фоне микофенолата мофетила и непереносимость сиролимуса. После временной стабилизации через два месяца развился рецидив ГЛГ, потребовавший возобновления терапии по протоколу HLH-2004 с включением этопозида. В связи с инфекционными осложнениями циклоспорин был отменен, начата

терапия анакинрой. Сочетание резистентной аутоиммунной цитопении, тяжёлых инфекционных осложнений и рецидивирующего ГЛГ послужило основанием для проведения расширенного молекулярно-генетического обследования.

Полногеномное секвенирование позволило выявить патогенный вариант c.545C > T гена GNAI2 и установить диагноз первичного иммунодефицита – MAGIS-синдрома. После генетической верификации пациентка получала внутривенный иммуноглобулин, анакинру, руксолитиниб и сиролимус. На фоне терапии была достигнута ремиссия ГЛГ. С учетом тяжелого течения заболевания выполнена аллогенная ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора (10/10). Перед выполнением трансплантации была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия ГЛГ.

В раннем посттрансплантационном периоде развился синдром приживления, купированный метилпреднизолоном; дополнительно проведены три введения мезенхимальных стволовых клеток. На +40 сутки после трансплантации состояние пациентки стабильное, сохраняются проявления энтероколита с синдромом мальабсорбции и положительной динамикой.

Выводы. Раннее проведение молекулярно-генетического обследования у пациентов с сочетанием аутоиммунной цитопении, иммунной дизрегуляции и ГЛГ имеет принципиальное значение для своевременной диагностики редких первичных иммунодефицитов. Представленный случай подчеркивает, что задержка установления диагноза может сопровождаться развитием тяжелых инфекционных, воспалительных и токсических осложнений, тогда как своевременная генетическая верификация позволяет определить показания к аллогенной ТГСК и выполнить ее в наиболее благоприятный период заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: MAGIS-синдром, ПИД, ГЛГ, ТГСК.

J226|

Neuroblastoma in children in the Chelyabinsk region, 2016-2025

Maria V. Reimer, Irina I. Spichak

Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Contact: Mariya V. Reimer, Danilova-m96@mail.ru

INTRODUCTION

Neuroblastoma (NB), the most common extracranial solid malignancy in childhood, accounts for 7-8% of cancers in children aged 0-14 years and up to 15% of pediatric cancer deaths. Despite multimodal risk-adapted therapy, outcomes remain poor in high-risk NB.

Objective. To assess NB incidence, risk-group distribution, overall survival (OS), and event-free survival (EFS) in children in the Chelyabinsk Region in 2016-2025.

Materials and methods. We retrospectively analyzed all patients with NB registered in the region from January 1, 2016, to December 31, 2025, using dispensary records, follow-up charts, and the regional pediatric cancer registry. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method using Statistica 12.0.

Results. Fifty-nine children were diagnosed with NB. Median age at diagnosis was 8.6 months (range, birth to 12 years). There were 32 girls (54.2%) and 27 boys (45.8%; male-to-female ratio, 1:1.18). The annual mean was 5.9 cases (range, 2-9), corresponding to 0.8 per 100,000 children. Primary tumors involved the adrenal gland in 30 patients (50.8%), retroperitoneum in 19 (32.2%), posterior mediastinum in 9 (15.3%), and multiple sites in 1 (1.7%). In the intermediate- and high-risk groups, the mean interval from first presentation to treatment was 33 days. Primary biopsy was performed in 18 patients (30.5%), primary surgery in 35 (59.3%), and second-look surgery in 7 (11.9%); 1 child (1.7%) had no initial surgery. Histology showed neuroblastoma in 49 patients (83.0%) and ganglioneuroblastoma in 10 (17.0%). MYCN amplification and 1p deletion were each detected in 7 patients (11.9%), 11q deletion in 2 (3.4%), and an ALK mutation with a 46% variant allele frequency in 1. Thirty-six children (61.0%) were assigned to observation, 4 (6.8%) to intermediate risk, and 19 (32.2%) to high risk. Stages 1, 2, 3, 4, and 4S occurred in 23 (38.9%), 6 (10.2%), 6 (10.2%), 21 (35.6%), and 3 (5.1%) patients, respectively. Sixteen high-risk patients underwent autologous hematopoietic stem-cell transplantation, including 2 tandem procedures. Conditioning comprised busulfan/melphalan in 8 cases and treosulfan/melphalan in 6; thiotepa alone and treosulfan/melphalan were used for tandem transplantation. Twelve children received GD2-targeted immunotherapy, 8 radiotherapy, and 2 MIBG therapy. One patient developed a secondary diffuse pediatric high-grade glioma 19 months after treatment. For the entire cohort, OS was 87.6%; 3- and 5-year EFS were 73.6% and 66.8%. Among high-risk patients, 12 of 19 were alive; OS was 67.4%, and 3- and 5-year EFS were 56.4% and 40.3%.

Conclusions. Fifty-nine pediatric NB cases were registered in the Chelyabinsk Region in 2016-2025. Modern treatment modalities were available regionally, although high-risk outcomes remained unsatisfactory.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, neuroblastoma, GD2-targeted immunotherapy.

Нейробластома у детей в Челябинской области (2016-2025 гг.)

Мария В. Реймер, Ирина И. Спичак

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия

Контактная информация: Реймер Мария Васильевна, Danilova-m96@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На долю НБ приходится 7-8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0-14 лет. Несмотря на достижения современной мультимодальной риск-адаптированной терапии, прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска остается неблагоприятным. Удельный вес НБ в структуре смертности доходит до 15%.

Целями исследования были анализ заболеваемости НБ у детей в Челябинской области (ЧО) за 2016-2025 гг., структуры групп риска и оценка эффективности лечения по показателям общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Материалы и методы. Объектом исследования были пациенты с НБ, зарегистрированные на территории ЧО с 01.01.2016 г. по 31.12.2025 г. 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 НБ у детей ЧО за 10 лет. Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Майера (Statistica 12.0 for Windows).

Результаты. С 01.01.2016 г. по 31.12.2025 г. в детской популяции ЧО было зарегистрировано 59 пациентов с диагнозом НБ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 8,6 месяцев (от 0 мес. до 12 лет). Изучение гендерных характеристик показало, что преобладают девочки: 32 (54,2%) девочки и 27 (45,8%) мальчиков, М:Ж составило 1:1,18. В среднем на год приходилось 5,9 случаев (от 2 до 9) НБ, расчетный показатель заболеваемости составил 0,8 на 100 тыс. детского населения. Распределение по локализации первичной опухоли: забрюшинное пространство составило 19 (32,2%) случаев, заднее средостение – 9 (15,3%), надпочечник – 30 (50,8%), первично множественное поражение (билатеральное поражение надпочечников, заднего средостения) – 1 (1,7%). Средний интервал от первых жалоб до начала лечения в группе высокого и промежуточного риска составил 33 дня. Первичная биопсия была проведена 18 (30,5%) пациентам, первичная операция – 35 (59,3%), операция second-look – 7 (11,9%) и у 1(1,7%) ребенка на первичном этапе хирургического вмешательства не было. Гистологически НБ установлена у 49 (83%) детей, у 10 (17%) – ганглионейробластома. Амплификация гена MYCN выявлена у 7 (11,9%) пациентов, делеция 1p и 11q — 7(11,9%) и 2 (3,4%) соответственно, у 1 ребенка методом NGS выявлена мутация ALK с долей альтернативного аллеля 46%. Распределение по группам риска следующее: группа наблюдения – 36 (61%) детей, промежуточный риск – 4 (6,8%), высокий риск – 19 (32,2%). В группе детей с НБ стадия 1 установлена в 23 (38,9%) случаях, стадия 2 – 6(10,2%), стадия 3 – 6 (10,2%), стадия 4 – 21 (35,6%), стадия 4S – 3 (5,1%). 16 детям группы высокого риска проведена ауто-ТГСК, из них 2 (12,5%) тандемные. Режимом кондиционирования перед ауто-ТГСК были комбинация бусульфан с мелфаланом в 8 (50%) случаях, треосульфан с мелфаланом в 6 (37,5%), при 2-х тандемных моно тиотепа и треосульфан с мелфаланом. GD2-иммунотерапию получили 12 (20,3%) детей, лучевую терапию 8 (13,6%), МЙБГ-терапию 2 (3,4%). У 1 пациента развилась вторичная опухоль – диффузная педиатрическая глиома высокой степени злокачественности через 19 месяцев после окончания лечения. В исследуемой группе детей (n = 59) ОВ составила 87,6%, 3-летняя БСВ составила 73,6%, снизившись к 5 годам наблюдения до 66,8%. В группе высокого риска из 19 живы 12 детей, ОВ составила 67,4%, 3-летняя БСВ 56,4%, 5-летняя БСВ 40,3%.

Выводы. За 2016-2025 гг. в ЧО зарегистрировано 59 случаев НБ, ОВ составила 87,6%, 67,4% в группе высокого риска. Анализ показал доступность современных методов лечения в региональном центре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, нейробластома, GD2-иммунотерапия.

J227|

Experience with tandem autotransplantation at the Prof. V. I. Gerayn Regional Oncohematology Center for Children and Adolescents (Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital)

Marina V. Bondarenko, Violetta A. Myasnikova, Svetlana E. Tsvetkova, Irina I. Spichak

Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Contact: Marina V. Bondarenko, Bondarenko_marina_96@mail.ru

INTRODUCTION

Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) involves the planned sequential administration of two transplants over the course of several months as part of a single treatment strategy. Tandem auto-HSCT is a highly complex procedure, primarily due to the need to harvest a sufficient volume of the cellular product, but also because of the significantly more prolonged suppression of hematopoiesis and the higher risks of toxicity.

To analyze the experience of using tandem autologous HSCT for treating patients with malignant neoplasms at the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital (SAIH CRCCH).

Materials and methods. A retrospective analysis of tandem autologous HSCT cases performed on pediatric patients at various stages of therapy in the Chelyabinsk Region was conducted using a historical-archival method. The analysis was carried out as of July 1, 2026; a total of three patients were identified.

Results. As of July 1, 2026, a total of 22 autologous hematopoietic stem cell transplantations (auto-HSCT) had been performed on 19 patients at the Prof. V. I. Gerain Regional Center for Pediatric Oncohematology. Three patients underwent tandem auto-HSCT: two (66.6%) with neuroblastoma and one (33.3%) with medulloblastoma. For HSC mobilization, heavily pre-treated patients received G-CSF (10 μg/kg for five days) combined with a single dose of plerixafor (0.24 mg/kg) administered 6-11 hours prior to apheresis. This regimen successfully yielded cell counts ranging from 5.4 to 14.1 million cells per kilogram of body weight. A patient with high-risk medulloblastoma received induction therapy under the HIT-MED 2020 protocol and proton therapy, achieving a partial response, followed by tandem auto-HSCT. The conditioning regimen consisted of carboplatin (2500 mg/m^2) and etoposide (1250 mg/m^2) for the first stage of the tandem auto-HSCT, and thiotepa (900 mg/m^2) and cyclophosphamide (4500 mg/m^2) for the second stage. One patient with high-risk neuroblastoma received induction chemoimmunotherapy combined with dinutuximab beta (Protocol NB-HR-2023), followed by tandem autologous HSCT after achieving a partial response. Another patient with neuroblastoma received two lines of therapy under Protocol NB 2004, followed – due to a third relapse – by treatment with the BIT regimen (bevacizumab/irinotecan/temozolomide) and subsequent tandem autologous HSCT. Both patients received myeloablative regimens: thiotepa (900 mg/m^2) in the first stage, and melphalan (140 mg/m^2) plus treosulfan (36 g/m^2) in the second stage.

No reactions occurred during cellular product transfusion. Significant adverse events consistently included grade II-III mucositis and febrile neutropenia, which were managed with systemic antibacterial and antifungal agents. Granulocyte engraftment ranged from 10-15 days (stage 1) and 11-13 days (stage 2), while platelet engraftment took 13-35 days (stage 1) and 15-37 days (stage 2.)

Currently, all patients who underwent tandem auto-HSCT are in complete remission. The follow-up period ranged from 1 to 25 months.

Conclusions. Thus, tandem autologous HSCT can be performed in a regional center setting. Three tandem autologous HSCT procedures have been successfully performed at the Prof. V. I. Gerayn Regional Oncohematology Center for Children and Adolescents . The follow-up period ranged from 1 to 25 months, and there was no post-transplant mortality.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: tandem autotransplantation, children.

Опыт тандемной аутотрансплантации в Областном онкогематологическом центре для детей и подростков им. проф. В. И. Герайна ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»

Марина В. Бондаренко, Виолетта А. Мясникова, Светлана Е. Цветкова, Ирина И. Спичак

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия

Контактная информация: Бондаренко Марина Владимировна, Bondarenko_marina_96@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тандемная аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – это запланированное проведение последовательно двух трансплантаций в течение нескольких месяцев, в рамках одной стратегии лечения. Тандемная аутоТГСК представляет собой технологический процесс высокой сложности, в первую очередь из-за необходимости заготовки достаточного объема клеточного продукта, во вторую – значительно более длительной депрессии кроветворения, в третью – из-за более высоких рисков токсичности.

Цель и задачи – проанализировать опыт применения тандемной ауто-ТГСК для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (ГАУЗ ЧОДКБ).

Материалы и методы. Историко-архивным методом проведен ретроспективный анализ случаев тандемной ауто-ТГСК, проведенной пациентам детского возраста на разных этапах терапии в Челябинской области. Анализ проведен на 01.07.2026, всего выявлено 3 пациента.

Результаты. В Областном онкогематологическом центре для детей и подростков им. проф. В. И. Герайна ГАУЗ ЧОДКБ на 01.07.2026 всего проведено 22 ауто-ТГСК 19 пациентам. Тандемную ауто-ТГСК получили 3-е пациентов: 2 (66,6%) с нейробластомой, 1 (33,3%) – с медуллобластомой.

Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГПСК) всем пациентам со значительной предлеченностью проводилась стимуляция нейтропоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг в течение 5-ти суток и плериксафором в дозе 0,24 мг/кг массы тела однократно за 6-11 часов до афереза. Были заготовлены от 5,4 до 14,1 млн клеток на кг массы тела.

Пациентка с медуллобластомой высокого риска получила интенсивную индукционную терапию в рамках протокола HIT-MED 2020 и протонную терапию с частичным ответом, после чего проведена тандемная ауто-ТГСК. Кондиционирование ей проводилось карбоплатином 2500 мг/м^2 с этопозидом 1250 мг/м^2 на первом этапе тандемной ауто-ТГСК и тиотепой 900 мг/м^2 с циклофосфамидом 4500 мг/м^2 на втором.

Один из пациентов с нейробластомой высокой группы риска получил индукционную химиоиммунотерапию в сочетании с динутуксимабом бета (Протокол NB-HR-2023), после достижения частичного ответа – тандемную ауто-ТГСК. Другой пациент с нейробластомой получил 2 линии терапии по протоколу NB 2004, далее в связи с 3-м рецидивом – терапию по схеме BIT (бевацизумаб/иринотекан/темозоламид) и последующую тандемную ауто-ТГСК.

Оба пациента получили миелоаблативные режимы на I этапе – тиотепа 900 мг/м^2, на II этапе – мелфалан 140 мг/м^2 и треосульфан 36 г/м^2.

При трансфузиях клеточного продукта реакций и осложнений не было. Из значимых нежелательных явлений у пациентов закономерно наблюдались мукозиты II-III степени и фебрильная нейтропения, успешно купированные, в том числе системными антибактериальными и антимикотическими препаратами с учетом микробной флоры. Количество дней приживления гранулоцитарного ростка на I этапе ауто-ТГСК составило от 10 до 15, на II этапе – от 11 до 13 дней. Приживление тромбоцитарного ростка на I этапе ауто-ТГСК составило от 13 до 35 дней, на II этапе – от 15 до 37 дней.

В настоящий момент все пациенты, получившие тандемную ауто-ТГСК, находятся в полной ремиссии. Длительность наблюдения составила от 1 до 25 месяцев.

Выводы. Таким образом, тандемная ауто-ТГСК может быть выполнена в условиях регионального центра. В Областном онкогематологическом центре для детей и подростков им. проф. В. И. Герайна ГАУЗ ЧОДКБ успешно выполнены 3 тандемные ауто-ТГСК. Период наблюдения составил от 1 до 25 месяцев, посттрансплантационная летальность отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тандемная аутотрансплантация, дети.

J228|

Complications of anti-GD2 monoclonal antibody immunotherapy in children with refractory and recurrent GD2-positive soft tissue sarcomas. Single center experience

Svetlana A. Kulyova, Alica A. Kulyova, Elena A. Mikhailova, Elvira D. Gumbatova, Evgeny M. Senchurov, Xenia M. Borokshinova, Gaziz A. Sakhautdinov

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Contact: Svetlana A. Kulyova, Kulevadoc@yandex.ru

INTRODUCTION

Currently, targeted therapy of solid tumors is being actively investigated and introduced in pediatric oncology, which is due to its high potential. A fundamental principle is the presence on the surface of tumor cells of specific antigens, the expression density of which may differ, but which invariably act as promising targets for treatment.

The aim of the study was to evaluate the safety of anti-GD2 monoclonal antibodies (MA) in patients with GD2-positive soft tissue sarcomas (STS).

Materials and methods. From February 2021 to March 2026, 7 patients received anti-GD2 MA immunotherapy (IT) at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. There were 3 girls (43%), 4 boys (57%). The mean age was 7 ± 2 years (9 months to 15 years). Most often, the tumor was localized on the limbs (5 cases or 71%), less often in the soft tissues of the trunk and posterior mediastinum (one patient or 14%). In all cases (86%), with the exception of one, rhabdomyosarcoma was histologically verified. Initially, patients were diagnosed with stages III and IV of the malignancy (3 patients each or 43% each), one patient (14%) had stage II. The level of quantitative expression of GD2 was 29 ± 11% (from 3 to 74%). A full course of reinduction treatment (6 cycles of chemoimmunotherapy) was completed by 2 (29%) patients. One patient received 12 cycles of chemoimmunotherapy. A total of 33 courses of IT MA were conducted. The safety of chemo- and immunotherapy sharing was evaluated.

Results. After 5 (15%) cycles, patients complained of pain and cytokine release syndrome (fever, hypotension and urticaria), capillary leak syndrome (weight loss, fever, fatigue, dizziness, headache, rash, difficulty breathing, hypotension, tachycardia, hypoalbuminemia and hemoconcentration) diagnosed after 4 (12%) cycles; hypersensitivity reaction (skin reactions, hypotension, bronchospasm, angioedema, anaphylactic reaction), ophthalmotoxicity and peripheral neuropathy were detected after 3 (9%) cycles. The development of diarrhea after 2 (6%) cycles could be associated with both capillary leak syndrome and morphine discontinuation. All immune-mediated adverse events did not exceed grade 2.

Conclusions. The safety profile of anti-GD2 MA therapy was consistent with published neuroblastoma data, with no unexpected side effects or drug-related deaths. This study is one of the first to demonstrate the safety of combined anti-GD2 MA with chemotherapy in patients with STS. Unfortunately, unlike neuroblastoma, GD2 expression in sarcomas is heterogeneous both between patients and within tumors. To prevent escape fr om the immune response, GD2-specific immunotherapy of such tumors needs to be combined with strategies to ensure uniform target expression. The interpretation of the results is complicated by the complex effect of each component of the therapy, including cytostatics and MA, which have an immunomodulatory effect. However, such multicomponent reflects current trends in cancer immunotherapy, wh ere drug combinations show significant potential.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: soft tissue sarcoma, GD2.

Осложнения иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами у детей с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркомами мягких тканей. Опыт одного центра

Светлана А. Кулева, Алика А. Кулева, Елена А. Михайлова, Эльвира Д. Гумбатова, Евгений М. Сенчуров, Ксения М. Борокшинова, Газиз А. Сахаутдинов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Кулева Светлана Александровна, Kulevadoc@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в детской онкологии активно исследуется и внедряется таргетная терапия солидных опухолей, что обусловлено ее высоким потенциалом. Фундаментальным принципом является наличие на поверхности опухолевых клеток специфических антигенов, плотность экспрессии которых может отличаться, но которые неизменно выступают в качестве перспективных мишеней для адресного лечения.

Целью исследования стала оценка безопасности использования антиGD2 моноклональных антител (МА) у пациентов с GD2-позитивными саркомами мягких тканей (СМТ).

Материалы и методы. В период с февраля 2021 г. по март 2026 г. в НМИЦ онколлогии им. Н. Н. Петрова иммунотерапию (ИТ) антиGD2 МА получили 7 пациентов. Девочек было 3 (43%), мальчиков – 4 (57%). Средний возраст на момент включения в исследование составил 7 ± 2 лет (от 9 месяцев до 15 лет). Чаще всего опухоль локализовалась на конечностях (5 случаев или 71%), реже в мягких тканях туловища и заднем средостении (по одному пациенту или 14%). Во всех случаях (86%), за исключением одного, гистологически верифицирована рабдомиосаркома. Инициально у пациентов диагностированы III и IV стадии злокачественного процесса (по 3 пациента или по 43%), один пациент (14%) имел II стадию. Уровень количественной экспрессии GD2 составил 29 ± 11% (от 3 до 74%). Полный курс реиндукционного лечения (6 циклов химиоиммунотерапии) завершили 2 (29%) пациента. Одна пациентка получила 12 циклов химиоиммунотерапии. Суммарно проведено 33 курса ИТ МА. Была оценена безопасность совместного использования химио- и иммунотерапии.

Результаты. После 5 (15%) циклов пациенты жаловались на болевой синдром и появление синдрома высвобождения цитокинов (лихорадка, гипотензия и крапивница), синдром повышенной проницаемости капилляров (увеличение веса, лихорадка, усталость, головокружение, головная боль, сыпь, затрудненное дыхание, гипотензия, тахикардия, гипоальбуминемия и гемоконцентрация) диагностирован после 4 (12%) циклов химиоиммунотерапии. Реакция гиперчувствительности (кожные реакции, гипотензия, бронхоспазм, ангиоэдема, анафилактическая реакция), офтальмотоксичность и периферическая нейропатия выявлены после 3 (9%) циклов. Развитие диареи после 2 (6%) циклов могло быть связано как с синдромом повышенной проницаемости капилляров, так и с прекращением приема морфина. Все иммуноопосредованные нежелательные явления не превышали 2 ст.

Выводы. Профиль безопасности терапии антиGD2 МА соответствовал опубликованным данным, касающимся нейробластомы, без неожиданных побочных эффектов или летальных исходов, связанных с препаратом. Это исследование является одним из первых, демонстрирующих безопасность комбинированного применения антиGD2 МА с полихимиотерапией у пациентов с СМТ. К сожалению, в отличие от нейробластомы, экспрессия GD2 при саркомах неоднородна как между пациентами, так и внутри опухолей. Для предотвращения ускользания от иммунного ответа, GD2-специфическая иммунотерапия таких опухолей нуждается в сочетании со стратегиями, обеспечивающими равномерную экспрессию мишени. Интерпретация результатов осложняется комплексным действием каждого компонента терапии, включая цитостатики и МА, обладающие иммуномодулирующим эффектом. Тем не менее, такая многокомпонентность отражает современные тенденции в иммунотерапии рака, где комбинации препаратов показывают значительный потенциал.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Саркома мягких тканей, GD2.

J229|

First Experience with Axatilimab in the Russian Federation for the Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Clinical Case Report

Lyaysan V. Karimova

NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Lyaysan V. Karimova, karimova.liaisan2012@yandex.ru

INTRODUCTION

Chronic graft-versus-host disease (CGvHD) is one of the significant, often life-threatening complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The use of the monoclonal antibody axatilimab, which blocks the colony-stimulating factor 1 receptor (CSF-1R), specifically targets the pathophysiological mechanisms of chronic GvHD and demonstrates high clinical efficacy, opening up new possibilities for improving patient survival following allogeneic HSCT.

Materials and methods. A 14-year-old boy. The disease first presented at age 15. Specialized treatment was administered at the Lev Durnov Institute (Nikolay Blokhin National Center of Oncology) according to the AML-BFM 2020 protocol. The patient met the criteria for allogeneic stem cell transplantation. Conditioning was performed in a "split" regimen following the FLAI block and included: 12 doses of busulfan, 140 mg/m² of melphalan, and 90 mg/kg of ATGAM. Prevention of graft-versus-host disease (GvHD) included: abatacept, rituximab, and tacrolimus starting on day -1. In December 2024, allogeneic HSCT was performed using cells from an unrelated fully compatible donor. Granulocyte and megakaryocyte colony-forming units recovered on days +11 and +13, respectively. On day +29 after allogeneic HSCT, acute GIT failure (Grade IV) manifested with Grade 4 involvement of the lower gastrointestinal tract.

Positive clinical improvement was observed against the background of immunosuppressive therapy (GCS, ruxolitinib, sirolimus, vedolizumab, etanercept, extracorporeal photopheresis); however, attempts to taper immunosuppression led to a recurrence of hemorrhagic colitis. On day +102, due to refractoriness to the ongoing combination therapy, a decision was made to prescribe belumosudil; during treatment, intermittent PTC persisted, accompanied by severe, uncontrolled emetic syndrome. One year after allogeneic HSCT, given the severity of the patient's condition, his compromised immune status, and the lack of control over PTC, a decision was made to initiate therapy with the monoclonal antibody axatilimab (a CSF1-R inhibitor) at a dose of 0.3 mg/kg intravenously once every 14 days. After six doses of axatilimab, a complete response was achieved for PHT, and standard-of-care therapy with ruxolitinib 3.75 mg daily and minimal doses of GCS was continued with a gradual reduction.

Results. One year and seven months after allogeneic HSCT, the patient demonstrated satisfactory graft function and no immune or infectious complications. The patient was completely weaned off systemic corticosteroids.

Conclusions. This case demonstrates the efficacy of axatilimab for children's treatment of refractory chronic PTH, allowing for the control of a life-threatening complication without severe treatment-related complications.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: chronic GvHD, axatilimab.

Первый опыт применения аксатилимаба в Российской Федерации в терапии рефрактерной хронической РТПХ: клиническое наблюдение

Ляйсан В. Каримова

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Каримова Ляйсан Вильмировна, karimova.liaisan2012@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из значимых, нередко жизнеугрожающих осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).Применение моноклонального антитела, блокирующего рецептор колониестимулирующего фактора1 (CSF-1R) аксатилимаба,

таргетно воздействующего на патогенетические звенья хронической РТПХ и демонстрирующего высокую клиническую эффективность, открывает новые возможности для повышения выживаемости пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Мальчик, 14 лет. Дебют заболевания в возрасте 15 лет. В условиях НИИ ДОиГ проведено специальное лечение по протоколу AML – BFM 2020. У пациента имелись показания к проведению алло-ТГСК. Кондиционирование проведено в «расщепленном» режиме после блока FLAI и включало в себя: бусульфан 12 введений, мелфалан 140 мг/кв.м, АТГАМ 90 мг/кг. Профилактика РТПХ включала: абатацепт, ритуксимаб, такролимус с –1 дня. В декабре 2024 года проведена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Восстановление гранулоцитарного и мегакариоциарного ростков на +11 и +13 сутки соответственно. На + 29 сутки после алло-ТГСК манифестация острой РТПХ IV ст. с поражением нижних отделов ЖКТ 4 ст. На фоне иммуносупрессивной терапии (ГКС, руксолитиниб, сиролимус, ведолизумаб, этанерцепт, экстракорпоральный фотоферез) отмечалась положительная динамика, однако при попытке редукции иммуносупрессии происходила реактивация геморрагического колита. На +102 сутки связи с рефрактерностью к проводимой многокомпонентной терапии принято решение о назначении белумосудила, на фоне лечения сохранялось интермиттирующее течение РТПХ сопровождающее тяжелым неконтролируемым эметическим синдром. Через один год после алло-ТГСК, с учетом тяжести состояния пациента, отягощенного инфекционного статуса, а также отсутствия контроля над РТПХ было принято решение о проведении терапии моноклональным антителом, ингибитором CSF1-R – аксатилимабом 0.3 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней. Через шесть введений аксатилимаба достигнут полный ответ со стороны РТПХ, продолжена базовая ИСТ руксолитинибом 3,75 мг в сутки и минимальные дозы ГКС со снижением.

Результаты. Через 1 год и 7 месяцев после алло-ТГСК у пациента отмечена удовлетворительная функция трансплантата, отсутствие иммунных и инфекционных осложнений. Пациенту полностью отменен прием системных ГКС

Выводы. Данный случай показывает эффективность применения аксатилимаба у детей в терапии рефрактерной хронической РТПХ, позволяя взять под контроль жизнеугрожающее осложнение без тяжелых осложнений терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хроническая РТПХ, аксатилимаб.

J230|

Application of the TCR αβ CD 19 depletion platform for processing haploidentical transplant: experience of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Nara G. Stepanyan[1], Ramil R. Fatkhullin[1], Mikhail V. Kiselevsky[2], Elena B. Machneva[1], Irina O. Kostareva[1], Daria S. Smirnova[1], Teymur Z. Aliyev[1], Meri A. Shervashidze[1], Natalya A. Batmanova[1], Timur T. Valiev[1], Tatyana V. Gorbunova[1], Kirill I. Kirgizov[1], Svetlana R. Varfolomeeva[1]

[1] Lev Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian; [2] NN Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Nara G. Stepanyan, nara19922@yandex.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment option for patients with a variety of diseases. Transplantation from a related haploidentical donor is increasingly used for patients who do not have a suitable human leukocyte antigen-matched related or unrelated donor. One haploidentical transplantation strategy involves selective deletion of T-cell receptor αβ-expressing T cells and CD19+ B cells before transplantation. This eliminates cells that cause graft-versus-host disease (GVHD) and post-transplant lymphoproliferative disease, while preserving hematopoietic progenitor cells and stem cells for engraftment, as well as cells that mediate the graft's antitumor effect and anti-infective activity.

Materials and methods. At the L. A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, 60 haplogroup graft depletions were performed between 2021 and 2025, including 39 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 16 patients with acute myeloid leukemia (16), 2 patients with myelodysplastic syndrome (MDS), 1 patient with acute bilinear leukemia (ABL), 1 patient with B-lymphoblastic lymphoma (B -LBL), and 1 patient with neuroblastoma (NB). In 26 patients, the donor was the haplomother, in 26 patients, the donor was the haplofather, and in 8 patients, the donor was haplosibling. In 16 patients, HLA compatibility was 9/10 with the recipient, in 44 patients, HLA compatibility was 5/10 with the recipient. The median laboratory characteristics before processing were: Viable WBC × 10^6 – 186 (142-354); Viable CD 34+(%) – 0.7 (0.42-1.5); Viable CD34+(abs.) – 218 (108-354); Viable TCR % – 21.39 (18.54-31.0); Viable TCR (abs.) ×10^9 – 7.29 (5.7-18.7); Viable C D 19(%) – 3.9 (2.2–7.4); Viable CD 19(abs.)×10^9 – 1.33 (1.0-4.8).

Results. Based on the processing results, the following laboratory characteristics of the transplant were obtained: Viable WBC × 10^6 – 72 (51-202); Viable CD34+(%) – 1.63 (0.92-2.5); Viable CD34+(abs.) – 218 (108-354); Viable TCR % – 0.02 (0-0.9); Viable TCR (abs.) × 10^5 – 17.39 (5.7-28.7); Viable C D 19(%) – 0.04 (0-0.04); Viable CD19(abs.) × 10^9 – 34.77 (21-49), which indicates effective "depletion" of the cellular product. The median terms of graft engraftment for the leukocyte and granulocyte lineage were 11 days (7-22) in patients with ALL, 11 days (7-22) in patients with AML, 12 days (10-15) in patients with MDS, 11 days (7-15) in patients with OBL, 12 days (9-15) in patients with B-LBL, and 13 days (8-19) in a patient with neuroblastoma, indicating early engraftment, which has a favorable effect on the general condition of the patient. Primary graft failure was recorded in 3 patients with ALL and 1 patient with AML. Relapse of the disease after allogeneic transplantation using this cellular processing was recorded in 5 patients with ALL and 2 patients with AML. Severe GVHD was not recorded in any patient.

Conclusions. TCR αβ/CD19 processing in haploidentical allo-HSCT is a promising approach for haploidentical HSCT. Rates of engraftment, acute and chronic GVHD, and survival are comparable to or even superior to those in studies using earlier haploidentical allo-HSCT strategies, including CD34+ selection and CD3+/CD19+ depletion. TCRαβ+/CD19+ may offer distinct immunological advantages over other allogeneic transplantation methods and provide a unique opportunity to further enhance and exploit the potent immunoreactivity induced by hematopoietic stem cell transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: TCR ab-CD19.

Применение платформы TCR αβ CD19 деплеции в качестве процессинга гаплоидентичного трансплантата: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н.Блохина

Нара Г. Степанян[1], Рамиль Р. Фатхуллин[1], Михаил В. Киселевский[2], Елена Б. Мачнева[1], Ирина О. Костарева[1], Дарья С. Смирнова[1], Теймур З. Алиев[1], Мери А. Шервашидзе[1], Наталья А. Батманова[1], Тимур Т. Валиев[1], Татьяна В. Горбунова[1], Кирилл И. Киргизов[1], Светлана Р. Варфоломеева[1]

[1] Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова, Москва, Россия;
[2] ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Степанян Нара Гарегиновна, nara19922@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом лечения пациентов с различными заболеваниями. Трансплантация от родственного гаплоидентичного донора все чаще применяется для пациентов, у которых нет подходящего родственного/неродственного донора с совпадением по человеческому лейкоцитарному антигену. Одна из стратегий гаплоидентичной трансплантации предполагает селективное удаление Т-клеток, экспрессирующих рецептор Т-клеток αβ, и CD19+ В-клеток перед трансплантацией. Это позволяет удалить клетки, вызывающие реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, но сохранить гемопоэтические клетки-предшественники и стволовые клетки для приживания (CD34+ клетки), а также клетки, обеспечивающие противоопухолевый эффект трансплантата и противоинфекционную активность (например, гамма-дельта Т-клетки и естественные киллеры).

Материалы и методы. В НИИ ДОиГ им. Л. А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было 60 деплеций гаплотрансплантатов в период с 2021 по 2025 г., где были включены 39 пациентов в возрасте с острым лимфобластным лекозом(ОЛЛ), 16 пациентов с острым миелобластным лейкозом(16), 2 пациента с миелодиспластическим синдромом (МДС), 1 пациента с острым билинейным лейкозом (ОБЛ), 1 пациент с В-лимфобластная лимфома(В-ЛБЛ), 1 пациент с нейробластомой (НБ). У 26 пациентов донором была гапло-мать, у 26 пациентов донором был гапло-отец, у 8 пациентов в качестве донора были гапло-сиблинги. У 16 пациентов HLA-совместимость была 9/10 с реципиентом, у 44 пациентов HLA-совместимость была 5/10 в реципиентом. Медиана лабораторных характеристик до начала процессинга составляла: Viable WBC × 10^6 – 186 (142-354); Viable CD34+(%) – 0,7 (0,42-1,5); Viable CD34+(абс.) – 218 (108-354); Viable TCR% – 21,39 (18,54-31,0); Viable TCR (абс.) × 10^9 – 7,29 (5,7-18,7); Viable CD19(%) – 3,9 (2,2-7,4); Viable CD19(абс.) × 10^9 – 1,33 (1,0-4,8).

Результаты. По результатам процессинга получены следующие лабораторные характеристики трансплантата: Viable WBC × 10^6 – 72 (51-202); Viable CD34+(%) – 1,63 (0,92-2,5); Viable CD34+(абс.) – 218 (108-354); Viable TCR% – 0,02 (0-0,9); Viable TCR (абс.) × 10^5 – 17,39 (5,7-28,7); Viable CD19(%) – 0,04 (0-0,04); Viable CD19(абс.) × 10^9 – 34,77 (21-49), что показывает эффективное «истощение» клеточного продукта. Медиана сроков приживления трансплантата по лейкоцитарному и гранулоцитарному ростку составили у пациентов с ОЛЛ 11 дней (7–22), у пациентов с ОМЛ 11 дней (7-22), у пациентов с МДС 12 дней (10-15), у пациентов с ОБЛ 11 дней (7-15), у пациентов с В-ЛБЛ 12 дней (9-15), у пациента с нейробластомой 13 дней (8-19), что говорит о ранних сроках приживления, что благоприятно сказывается на общее\

состояние пациента. Первичное неприживление трансплантата зафиксировано у 3 пациентов с ОЛЛ и 1 пациента с ОМЛ. Рецидив болезни после аллогенной трансплантации с применением ланного клеточного процессинга зафиксирован у 5 пациентов с ОЛЛ и 2 пациентов с ОМЛ. РТПХ в тяжелой форме не было зафиксировано ни у одного пациента.

Выводы. Процессинг на платформе TCR αβ/CD19 при гаплоидентичной алло-ТГСК, является перспективным методом при гаплоидентичной ТГСК. Показатели приживления, острой и хронической РТПХ, а также выживаемости сопоставимы или даже выше по сравнению с исследованиями, включающими более ранние стратегии гаплоидентичной алло-ТГСК, включая отбор CD34+ и истощение CD3 + / CD19+.

TCRαβ+/CD19+ может дать явные иммунологические преимущества по сравнению с другими методами аллогенной трансплантации и предоставить уникальную возможность для дальнейшего усиления и использования мощной иммунореактивности, вызванной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: TCR ab-CD19, деплеция, алло-ТГСК.

J231|

Outcomes of allo-HSCT in children with relapsed/ refractory B-ALL after inotuzumab ozogamicin therapy

Luibov A. Tsvetkova, Zhemal Z. Rakhmanova, Polina V. Kozhokar, Elena V. Efizova, Olesya S. Yudintseva, Elizaveta E. Koroleva, Elena V. Semenova, Lyudmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Luibov A. Tsvetkova, tsvetluibov@mail.ru

INTRODUCTION

Relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children is associated with an extremely poor prognosis. The outcomes of standard chemotherapy remain unsatisfactory. Inotuzumab ozogamicin, an antibody-drug conjugate targeting the CD22 antigen and a cytotoxic calicheamicin, has demonstrated high efficacy in adult with r/r B-ALL. However, experience with its use in the pediatric population requires further investigation. The aim of this study was to evaluate the outcomes of allo-HSCT in children with r/r B-ALL following treatment with inotuzumab ozogamicin.

Materials and methods. The analysis included 41 children who received inotuzumab ozogamicin therapy prior to allo-HSCT for chemorefractory relapse of B-ALL (CT+IO group): 27 patients (66%) responded to therapy. To compare allo-HSCT outcomes, 77 patients (CT group) with B-ALL relapse who did not receive IO therapy were also included; 37 (48%) responded to chemotherapy, and 40 (52%) underwent allo-HSCT in disease progression. Donor type in both groups was haploidentical: 36 (88%) patients in the CT+IO group, and 57 (74%) in the CT group, p>0.05. All patients in both groups received GVHD prophylaxis using post-transplantation cyclophosphamide. In the CT+IO group, the majority of patients (n=34, 83%) underwent a reduced-intensity conditioning (RIC) regimen, whereas in the CT group, 28 (36%) patients received RIC, p<0.05.

Results. OS in patients who achieved a response after CT+IO therapy was 39.6% (95% CI 21.6-72.6). In patients who did not achieve response to CT+IO therapy, OS was 23% (95% CI 7.5-70.8), and in non-responders in the CT group – 21.4% (95% CI 11-40.9), P>0.05. In patients who underwent allo-HSCT in response to CT+IO therapy, OS was higher, than in patients who underwent allo-HSCT in disease progression after CT: 39.6% (95% CI 21.6-72.6) vs 21.4% (95% CI 7-11), p=0.2. The incidence of primary graft failure was 16% in the CT+IO and 13% in the CT group, with median engraftment at 22 and 20 days, respectively, P>0.05. The incidence of grade 3-4 complications did not differ significantly between the groups, 48.7% and 37.6%, P>0.05. In the CT+IO group, TMA/VOD occurred significantly more often: 36.5% vs 13%, p=0.005. Transplant-related mortality did not differ between the groups: 14% vs 11%, p=0.7. The use of calcineurin inhibitors significantly increased the incidence of TMA/VOD (89% vs 22%, p=0.0009) and increased transplant-related mortality rates: 38% vs 7%, p=0.018. The cumulative incidence of acute GVHD in the CT+IO group was 32% (95% CI 18–46), in the CT group – 30% (95% CI 20-41), P>0.05. The cumulative incidence of chronic GVHD also did not differ significantly between the groups: 11% (95% CI 3.5-24) vs 17% (95% CI 8.4-27), P>0.05.

Conclusions. The use of IO in chemorefractory patients improves OS after allo-HSCT compared to chemorefractory patients receiving chemotherapy alone. The use of IO prior to allo-HSCT did not lead to an increased incidence of primary graft failure, grade 3-4 complications, acute and chronic GVHD, or transplant-related mortality. An increased incidence of TMA/VOD was observed after IO therapy, p=0.005. The use of calcineurin inhibitors for GVHD prophylaxis was factor increasing the risk of this complication, p=0.0009.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, children, inotuzumab ozogamicin.

Результаты алло-ТГСК у детей с рефрактерным/рецидивирующим течением В-ОЛЛ после терапии инотозумабом озогамицином

Любовь А. Цветкова, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокарь, Елена В. Ефизова, Олеся С. Юдинцева, Елизавета Е. Королева, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Цветкова Любовь Александровна, tsvetluibov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рефрактерный/рецидивирующий (р/р) В-ОЛЛ лейкоз у детей ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом. Результаты стандартной полихимиотерапии остаются неудовлетворительными из-за высокой токсичности и низкой частоты длительных ремиссий. Инотузумаб озогамицин – конъюгат моноклонального антитела, нацеленного на CD22-антиген, и цитотоксического калихеамицина, – продемонстрировал высокую эффективность при р/р В-ОЛЛ у взрослых пациентов. Однако опыт его применения в педиатрической популяции ограничен и требует дальнейшего изучения. Целью данной работы стало изучение результатов алло-ТГСК у детей с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином.

Материалы и методы. В анализ включены 41 ребенок, которые получили терапию инотузумабом озогамицином перед алло-ТГСК в связи с химиорефрактерным рецидивом В-ОЛЛ (группа ХТ+ИО). Из них 27 пациентов (66%) имели ответ на терапию. ИО вводили в стандартных дозах 0.8 мг/м^2 – 0.5 мг/м^2-0.5 мг/м^2. Для сравнения результатов алло-ТГСК также были включены 77 пациентов (группа ХТ) с рецидивом В-ОЛЛ, которые не получали терапию ИО, из них 37 (48%) пациентов имели ответ на противорецидивную химиотерапию, 40 (52%) из них прошли алло-ТГСК в прогрессии заболевания. Основным типом донора в обеих группах был гаплоидентичный: 36 (88%) пациентов в группе ХТ+ИО, 57 (74%) в группе ХТ, p>0.05. Все пациенты в обеих группах получили профилактику РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида. В группе ХТ+ИО большинству пациентов (n=34, 83%) был проведен режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) с целью снижения риска токсических осложнений, в то время как в группе ХТ 28 (36%) пациентов получили РИК, p<0.05.

Результаты. ОВ у пациентов после терапии ХТ+ИО, достигших ответа составила 39,6% (95% ДИ 21,6-72,6), у пациентов с ответом после ХТ – 43% (95% ДИ 28,7-64,4), P>0.05. У пациентов, не достигших ответа на терапию ХТ+ ИО, ОВ составила 23% (95% ДИ 7,5-70,8), без ответа в группе ХТ – 21,4% (95% ДИ 11-40,9), P>0.05. У пациентов, прошедших алло-ТГСК в ответе на терапию ХТ+ ИО ОВ была вдвое выше, чем у пациентов после ХТ прошедших алло-ТГСК в прогрессии заболевания: 39,6% (95% ДИ 21,6-72,6) vs 21,4% (95% ДИ 7-11), p=0.2. Частота первичной несостоятельности трансплантата составила 16% в группе ХТ+ИО, 13% в группе ХТ, медиана приживления 22 и 20 дней, соответственно, P>0.05. Частота осложнений 3-4 ст. значимо не различалась между группами и составила 48,7% и 37,6%, соответственно, P>0.05. В группе ХТ+ИО значимо чаще встречалась ТМА/ВОБ: 36,5% vs 13%, p=0,005. Трансплантационная летальность не различалась между группами: 14% vs 11%, p=0.7. Применение ингибиторов кальциневрина значимо повышало частоту развития ТМА/ВОБ (89% vs 22%, p=0.0009) и увеличивало показатели трансплантационной летальности: 38% vs 7%, p=0.018. Кумулятивная частота острой РТПХ в группе ХТ+ИО составила 32% (95% ДИ 18-46), в группе ХТ 30% (95% ДИ 20-41) P>0.05. Кумулятивная частота хронической РТПХ также значимо не различалась между группами: 11% (95% ДИ 3,5-24) vs 17% (95% ДИ 8,4-27), P>0.05.

Выводы. Применение ИО у пациентов резистентных к ХТ повышает вероятность ответа и улучшает ОВ после алло-ТГСК по сравнению с резистентыми пациентами на моно-ХТ. Применение ИО перед алло-ТГСК не приводило к увеличению частоты первичной несостоятельности трансплантата, осложнений 3-4 ст., острой и хронической РТПХ и трансплантационной летальности. Отмечалось увеличение частоты развития ТМА/ВОБ после терапии ИО, p=0.005. Фактором, повышающим риск развития данного осложнения, также стало использование ингибиторов кальциневрина в профилактике РТПХ, p=0.0009.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, дети, инотузумаб озогамицин.

J232|

Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children of the Republic of Uzbekistan: National Experience of International Transplant Collaboration (2022–2026)

Feruza A. Rizaeva[1], Jamila S. Polatova[1], Dilfuza S. Matkarimova[2], Sapura Z. Ibragimova[1], Nargiza N. Babakhanova[1], Nazokat B. Aripova[1], Indira O. Erimbetova[1], Nigora S. Rustamova[1], Sherzod M. Nurumbetov[1]

[1] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Republic of Uzbekistan; [2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Feruza A. Rizaeva, feruza7575@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the most effective treatment modalities for children with severe hematological and immunological disorders. In the Republic of Uzbekistan, pediatric transplantation services have been developed through close collaboration with leading international transplant centers.

Objective. To evaluate the outcomes of allo-HSCT in pediatric patients from the Republic of Uzbekistan treated in international transplant centers during 2022-2026.

Materials and methods. A retrospective study included 75 children with oncological, hematological, immunological, and hereditary disorders referred for HSCT to specialized centers in Türkiye, Italy, and India. HSCT was performed in 71 patients, while 4 patients remained in pre-transplant preparation. Disease spectrum, donor sources, post-transplant complications, and clinical outcomes were analyzed.

Results. The mean age was 9.6±5.3 years; 61.3% were males and 38.7% females. The main indications for HSCT were acute lymphoblastic leukemia (29.3%), acquired aplastic anemia (18.7%), hereditary hemolytic anemias (17.3%), acute myeloid leukemia (13.3%), and β-thalassemia (8.0%). Matched unrelated donors were used in 32 (42.7%) cases, matched related donors in 20 (26.7%), haploidentical donors in 18 (24.0%), and cord blood transplantation in 1 (1.3%) patient. More than 90% of transplantations were performed in specialized transplantation centers in Türkiye. The most frequent complications were graft-versus-host disease (GVHD), including cutaneous (n=12), gastrointestinal (n=4), mixed (n=9), and pulmonary forms (n=1). Infectious complications included sepsis (n=6) and pneumonia (n=3). Graft failure occurred in 2 patients, graft rejection in 1, and loss of donor chimerism in 3 patients. At the time of analysis, 46 (61.3%) patients were alive and under follow-up, while 5 (6.7%) continued post-transplant treatment. Twenty-four (32.0%) patients died. The major causes of mortality were severe GVHD and transplant-related complications (29.2%), septic shock (25.0%), and disease relapse (25.0%).

Figure 1: Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children of the Republic of Uzbekistan: national experience of international transplant collaboration (2022-2026)

Conclusions. The international referral system has significantly improved access to allo-HSCT for children with life-threatening hematological, immunological, and hereditary disorders. The active use of international donor registries has substantially expanded the opportunities for unrelated donor transplantation. GVHD, infectious complications, and disease relapse remain the major factors limiting treatment efficacy. These findings support the need for further development of the national transplantation program and post-transplant monitoring.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: haploidentical transplantation, GVHD.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей Республики Узбекистан: национальный опыт международного трансплантационного сотрудничества (2022-2026 гг.)

Феруза А. Ризаева[1], Джамила Ш. Полатова[1], Дилфуза С. Маткаримова[2], Сапура З. Ибрагимова[1], Наргиза Н. Бабаханова[1], Назокат Б. Арипова[1], Индира О. Еримбетова[1], Нигора С. Рустамова[1], Шерзод М. Нурумбетов[1]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан; [2] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Контактная информация: Ризаева Феруза Абдулхамитовна, feruza7575@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения детей с тяжелыми заболеваниями системы крови и иммунитета. В Республике Узбекистан развитие трансплантационной помощи детям осуществляется в тесном сотрудничестве с ведущими международными трансплантационными центрами.

Цель исследования. Оценить результаты аллогенной ТГСК у детей Республики Узбекистан, проходивших лечение в зарубежных трансплантационных центрах в период 2022-2026 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 75 детей с онкогематологическими, гематологическими, иммунологическими и наследственными заболеваниями, направленных на ТГСК в специализированные центры Турции, Италии и Индии. Трансплантация выполнена 71 пациенту, 4 пациента на момент анализа

Рисунок 1: Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей Республики Узбекистан: национальный опыт международного трансплантационного сотрудничества (2022–2026 гг.)

находились на этапе подготовки к трансплантации. Проведён анализ структуры заболеваний, типов доноров, посттрансплантационных осложнений и клинических исходов.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 9,6±5,3 года, мальчики – 61,3%, девочки – 38,7%. Основными показаниями к проведению ТГСК являлись острый лимфобластный лейкоз (29,3%), приобретенная апластическая анемия (18,7%), наследственные гемолитические анемии (17,3%), острый миелоидный лейкоз (13,3%) и β-талассемия (8,0%). Среди источников донорства преобладали неродственные HLA-совместимые доноры – 32 (42,7%) случая, родственные HLA-совместимые доноры использовались у 20 (26,7%) пациентов, гаплоидентичные доноры – у 18 (24,0%), трансплантация пуповинной крови выполнена у 1 (1,3%) пациента. Более 90% трансплантаций проведено в специализированных трансплантационных центрах Турецкой Республики.

Наиболее частыми осложнениями являлись реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ): кожная форма – 12 случаев, кишечная – 4, смешанная – 9, легочная – 1. Инфекционные осложнения включали сепсис (n=6) и пневмонию (n=3). Неприживление трансплантата зарегистрировано у 2 пациентов, отторжение трансплантата – у 1, потеря донорского химеризма – у 3 пациентов.

На момент проведения анализа живы и находятся под наблюдением 46 (61,3%) пациентов, 5 (6,7%) продолжают лечение после ТГСК. Летальный исход зарегистрирован у 24 (32,0%) пациентов. Основными причинами смерти являлись тяжелые формы РТПХ и трансплантационные осложнения (29,2%), септический шок (25,0%) и рецидив основного заболевания (25,0%).

Выводы. Система направления детей Республики Узбекистан в зарубежные трансплантационные центры обеспечила доступность аллогенной ТГСК пациентам с жизнеугрожающими онкогематологическими, иммунологическими и наследственными заболеваниями. Активное использование международных донорских регистров значительно расширило возможности выполнения неродственной аллогенной трансплантации. Основными факторами, ограничивающими эффективность лечения, остаются РТПХ, инфекционные осложнения и рецидивы заболевания. Полученные результаты подтверждают необходимость дальнейшего развития национальной трансплантационной службы и совершенствования посттрансплантационного мониторинга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, неродственный донор.

J233|

Relapses after allogenic stem cell transplantation for children, adolescents with acute lymphoblastic leukemia

Dmitry V. Prudnikov, Natalia P. Kirsanova, Yulia E. Mareiko, Olga A. Mishkova, Mariya G. Naumovich, Lubov V. Zherko, Ludmila V. Movchan, Olga V. Karas, Nina V. Minakovskaya

State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dzmitry V. Prudnikau, prudnikov1911@gmail.com

INTRODUCTION

Aim: to analyze relapses rate and risk factors for ALL patients after HSCT between 2009 and 2024 yy in Belarussian Research Center of pediatric oncology, hematology and immunology.

Materials and methods. 83 patients with ALL at median age 9,8 y.o. (0,02-21,9) underwent first HSCT between January 2009 and December 2024. All patients have been in morphologic remission at transplantation time. Karnovski/Lanski ≥70%. 43,4% (n=36) received HSCT in CR1, 34,9% (n=29) in CR2 and 21,7% (n=18) in CR>2. Male – 67,5% (n=56), female – 32,5% (n=27). Patients with B-/T-ALL – 72,3%/27,7% (n=60/23). 78,3% (n=65) recipients had TBI-based conditioning. The median follow up time after HSCT was 3,29 years (0,26-15,8).

Results. 2-year probability of overall survival (OS) was 74±4,9%, event free survival (EFS) – 66,0±5,2%. Relapse (CIR) and treatment-related mortality (TRM) cumulative incidence 22,6±4,8% and 12,3±3,7% respectively. 53% (n=44) HSCT were from match unrelated donor. HSCT from match related and haploidentical donor were 26,5% (n=22) and 20,5% (n=17) respectively. CIR for patients with T-ALL and B-ALL (20,0±5,2% vs 17,4±8,1%, p=0,68) did not differ. Lower relapses we observed for patients with TBI-containing regimen then chemo-conditioning (CIR 20,6±5,2% vs 30,2±12,2% respectively, p=0,44). More relapses were in recipients in CR>2 (CIR 30,2±12,2%) as compared to CR1 and CR2 (CIR 18,0±7,0% and 24,1±8,1% respectively) p=0,62. Acute GVHD Gr 2-4 occurred in14 HSCT recipients (16,9%) and had no influence to CIR after HSCT in our group (p=0,86).

For 18 patients with relapses after HSCT, 44,0% (n=8) had combined or isolated extra medullary relapse.

For 38 HSCT recipients we investigated minimal residual disease (MRD) by flow cytometry before HSCT (D "–21" – D "0"). CIR and EFS in patients (n=30, 78,9%) with MRD<10-4 were 13,3±6,3% and 72,6±8,3% as compared to 50,0±19,8% and 25,0±15,3% in patients with MRD≥10-4 (CIR: p=0,033, EFS: p=0,0155).

Conclusions. MRD before HSCT is strong significance prognostic relapse factor.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ALL, HSCT, relapse.

Рецидивы после аллогенной трансплантации у детей, подростков с острым лимфобластным лейкозом

Дмитрий В. Прудников, Наталия П. Кирсанова, Юлия Е. Марейко, Ольга А. Мишкова, Мария Г. Наумович, Любовь В. Жерко, Людмила В. Мовчан, Ольга В. Карась, Нина В. Минаковская

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Прудников Дмитрий Владимирович, prudnikov1911@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Цель: оценить частоту рецидивов у пациентов с ОЛЛ после ТГСК в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы. С 2009 по 2024 гг 83 пациента с ОЛЛ в возрасте до 22 лет (медиана 9,8 лет (0,02-21,9)) получили 1-ю аллогенную ТГСК. Все пациенты на момент ТГСК находились в морфологической ремиссии. Карновский/Ланский на момент ТГСК ≥ 70%. 43,4% (n=36) получили ТГСК в первой ремиссии (ПР1), 34,9% (n=29) во второй (ПР2), 21,7% (n=18) в третьей и более (ПР>2). Распределение по полу мужской/женский – 67,5%/32,5% (n=56/27). В/Т – клеточный ОЛЛ – 72,3%/27,7% (n=60/23). 78,3% (n=65) реципиентов получили кондиционирование с тотальным облучением тела (ТОТ). Время наблюдения после ТГСК 3,29 года (0,26-15,8). Оценка общей выживаемости (ОВ), бессобытийной (БСВ) проводилась методом Каплан-Майер (log-rank test). Кумулятивной частоты рецидива (КЧР), смерти (КЧС) с использованием метода конкурирующих рисков (Grey test). Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты. 2-х летняя ОВ составила 74±4,9 %, 2-х летняя БСВ 66±5,2 %. КЧР и КЧС 22,6±4,8 % и 12,3±3,7 % соответственно. 53% (n=44) получили ТГСК от неродственного совместимого донора, ТГСК от родственного совместимого и гаплоидентичного донора составили соответственно 26,5% (n=22) и 20,5% (n=17). КЧР у пациентов с Т-клеточным ОЛЛ и В-клеточным ОЛЛ (20,0±5,2 % против 17,4±8,1 % p=0,68) не имели различий. Меньше рецидивов отмечено у пациентов, которые получили ТОТ в составе кондиционирования в сравнение с ХТ кондиционированием (КЧР 20,6±5,2% и 30,2±12,2%, соответственно, p=0,44). Больше рецидивов у реципиентов, находившихся в ПР>2 до ТГСК (КЧР 30,2±12,2%), в сравнении с теми, кто получил ТГСК в первой и второй ремиссии (КЧР 18,0±7,0% и 24,1±8,1% соответственно), p=0,62. Острая реакция трансплантат против хозяина 2-4 степени была отмечена у 14 реципиентов (16,9%) и не повлияла на частоту рецидива после ТГСК в исследуемой группе (p=0,86). Из 18 пациентов с рецидивами после ТГСК, 44% (n=8) имели комбинированный или внекостномозговой рецидив. У 38 реципиентов ТГСК исследовалась минимальная остаточная болезнь (МОБ) методом проточной цитофлуориметрии в пределах 21 дня перед ТГСК (Д «–21» – Д «0»), 30 пациентов (78,9 %) имели значение <10-4, 8 (21,1 %) – ≥ 10-4. КЧР и БСВ для пациентов со значением <10-4 составили 13,3±6,3% и 72,6±8,3% соответственно, что значимо лучше в сравнение с реципиентами ТГСК у которых значение МОБ было ≥ 10-4 (50,0±19,8% и 25,0±15,3%, соответственно, p=0,033 и p=0,0155 соответственно).

Выводы. Таким образом МОБ перед ТГСК является значимым фактором для прогнозирования развития рецидива после ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОЛЛ, ТГСК, рецидивы.

J234|

Functional and structural disorders of the gastrointestinal tract in children with acute leukemia

Nikzan N. Khodjaeva[1], Naimjon M. Sodikov[2], Makhfuzullakh A. Azimi[1]

[1] State Educational Institution "Avicenna Tajik State Medical University", Dushanbe, Republic of Tajikistan;
[2] Farabi Medical Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Contact: Naimjon M. Sodikov, n.sodikov@gmail.com

INTRODUCTION

Gastrointestinal (GI) involvement in children with acute leukemia (AL) often remains underestimated despite its sufficient impact on therapy tolerance and quality of life. It is important to study clinical, laboratory, and instrumental changes in the gastrointestinal tract in this cohort of patients at initial diagnosis and during induction therapy to ensure timely correction of complications.

Materials and methods. A prospective cohort study involved 30 children aged 3 to 16 years with newly diagnosed acute leukemia: 18 with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 12, with acute myeloid leukemia (AML). Patients were treated in the Pediatric Hematology Department of the National Medical Center of the Republic of Tatarstan (2025-2026). All patients underwent a clinical assessment of gastrointestinal symptoms, complete blood count and biochemistry (ALT, AST, bilirubin, GGT, amylase, and lipase), gastrin-17, and pepsinogen I and II measurements, as well as an abdominal ultrasound screening.

Results. Gastrointestinal disorders were documented upon the initial diagnosis and worsened during induction therapy. Symptom frequency was as follows: nausea/vomiting (45%), abdominal pain (55%), decreased appetite (65%), diarrhea (25%), and constipation (15%). Elevated ALT, AST, GGT, and bilirubin were observed in 20–35% of patients, indicating hepatotoxicity and cholestasis. Elevated amylase and lipase were observed in 8-15% of cases. Gastric secretory dysfunction (elevated gastrin-17, decreased pepsinogens I and II) was observed in 35% of children. Ultrasound data revealed hepatomegaly in 50%, splenomegaly in 45%, fatty liver infiltration in 25%, and moderate pancreatic enlargement in 15% of patients under study.

Conclusions. In children with acute leukemia, functional and structural gastrointestinal disorders are rather complex and require regular monitoring of clinical symptoms, biochemical markers of hepatotoxicity and pancreatotoxicity, gastrin-17, pepsinogens, and ultrasound examination. Implementation of a dynamic observation protocol with dietary modification and the use of gastroprotective agents is recommended.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: gastrointestinal tract, ALL, leukemia.

Функциональные и структурные нарушения ЖКТ у детей с острыми лейкозами

Никзан Н. Ходжаева[1], Наимжон М. Содиков[2], Махфузуллах А. Азими[1]

[1] ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», Душанбе, Республика Таджикистан;
[2] Медицинский центр Фараби, Душанбе, Республика Таджикистан

Контактная информация: Содиков Наимжон Махмадаминович, n.sodikov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

У детей с острыми лейкозами (ОЛ) поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто остается недооцененным, хотя влияет на переносимость терапии и качество жизни. Актуально изучение клинических, лабораторных и инструментальных изменений ЖКТ у данной категории пациентов на этапе первичной диагностики и в процессе индукционной терапии для своевременной коррекции осложнений.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 30 детей в возрасте от 3 до 16 лет с впервые верифицированными острыми лейкозами: 18 – с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 12 – с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Пациенты получали лечение в детском гематологическом отделении Национального медицинского центра РТ (2025-2026 гг.). Всем проведены: клиническая оценка ЖКТ-симптомов, общий и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТ, амилаза, липаза), определение гастрина-17, пепсиногенов I и II, а также УЗИ органов брюшной полости.

Результаты. Изменения со стороны ЖКТ выявлены уже при первичной диагностике и усугублялись на фоне индукционной терапии. Частота симптомов: тошнота/рвота – у 45%, боли в животе – у 55%, снижение аппетита – у 65%, диарея – у 25%, запор – у 15%. Повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и билирубина зафиксировано у 20-35% пациентов, что указывало на гепатотоксичность и холестаз. Повышение амилазы и липазы – у 8-15%. Секреторная дисфункция желудка (повышение гастрина-17, снижение пепсиногенов I и II) отмечена у 35% детей. По данным УЗИ: гепатомегалия – у 50%, спленомегалия – у 45%, жировая инфильтрация печени – у 25%, умеренное увеличение поджелудочной железы – у 15%.

Выводы. У детей с острыми лейкозами функциональные и структурные нарушения ЖКТ носят комплексный характер и требуют регулярного мониторинга (клинические симптомы, биохимические маркеры гепато- и панкреатотоксичности, гастрин-17, пепсиногены, УЗИ). Рекомендовано внедрение протокола динамического наблюдения с диетической коррекцией и применением гастропротективных средств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ЖКТ, ОЛЛ, лейкозы.

J235|

Epidemiology of Neuroblastoma in Children in the Irkutsk Region

Marina V. Demchenkova, Svetlana Y. Umnova, Yulia S. Bilyak, Olga P. Tolmacheva, Alexander D. Dmitriev, Aleksandra A. Storchous

Irkutsk Regional Children's Hospital, a State budgetary institution, Irkutsk, Russia

Contact: Marina V. Demchenkova, mdemchenkova@yandex.ru

INTRODUCTION

Neuroblastoma (NB) is a common extracranial solid tumor in young children. The incidence rate of neuroblastoma ranges from 0.95 to 1.4 per 100,000 child population. In the structure of malignant neoplasm incidence in children aged 0 to 14 years, neuroblastoma accounts for 7-8%, and 15% in the mortality structure. Annually, in the Irkutsk Region, 65 to 80 primary cases of malignant diseases are diagnosed in children, with primary cases of neuroblastoma ranging from 2 to 13 (3-16%) *per* year.

Materials and methods. An analysis was conducted on patients hospitalized in the oncology department of the Regional Children's Clinical Hospital in Irkutsk from 2010 to 2025, as well as data from the Cancer Registry of N. D. Kaprin.

Results. Over 15 years, a total of 139 cases of neuroblastoma were identified in the Irkutsk Region: 73 (52%) boys and 66 (48%) girls. Of these, 94 (67%) had low-risk, 17 (12%) had intermediate-risk, and 28 (20%) patients had high-risk disease. Patients with advanced stages predominated: 68 (49%) – stages III-IV, and 34 (24%) – stages I-II. Tumor localization in the majority of patients was found in the retroperitoneal space – 71 (64%), adrenal glands – 24 (22%), posterior mediastinum – 11 (10%), and primary CNS involvement was diagnosed in 5 patients (4.5%).

The diagnostic workup included laboratory and instrumental methods. The main methods for examining tumor material for initial diagnosis and risk stratification are histological and molecular genetic studies. On average, in 95% of cases, reference histological material review and genetic testing are performed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center.

NB is characterized by a number of unique features, including the ability for spontaneous regression in young children, including those with distant metastases. On the other hand, there are cases of progression from localized to advanced, aggressive forms.

The scope of treatment may range from surgical intervention alone and minimal short-term therapy to high-intensity chemotherapy including stem cell transplantation and immunotherapy. Twenty (70%) high-risk patients underwent autologous bone marrow transplantation. Since 2022, 5 patients have received dinutuximab, and 7 patients received differentiation therapy.

To date, 82 patients are alive, 31 patients with stage III–IV disease have died, and 12 have experienced relapses.

Conclusions. The incidence and mortality rates of neuroblastoma in the Irkutsk Region are similar to those in the rest of Russia. Since mortality is high in the high-risk group, more research is needed to better understand how the disease develops and to identify factors that can be changed to prevent its spread and progression.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neuroblastoma, incidence, chemotherapy.

Эпидемиология нейробластомы у детей в Иркутской области

Марина В. Демченкова, Светлана Ю. Умнова, Юлия С. Биляк, Ольга П. Толмачева, Александр Д. Дмитриев, Александра А. Сторчоус

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия

Контактная информация: Демченкова Марина Викторовна, mdemchenkova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) частая экстракраниальная солидная опухоль у детей младшего возраста. Показатель заболеваемости нейробластомой составляет от 0,95 до 1.4 на 100 тыс. детского населения. В структуре заболеваемости злокачественным образованиями у детей от 0 до 14 лет нейробластома составляет 7-8%, а в структуре смертности 15%. Ежегодно в Иркутской области диагностируется от 65 до 80 первичных случаев злокачественных заболеваний у детей, первичных случаев нейробластом от 2 до 13 (3-16%) в год.

Материалы и методы. Проведен анализ пациентов, госпитализированных в онкологическое отделение областной детской клинической больницы г. Иркутска с 2010 по 2025 годы и данные Канцер регистра Н. Д. Каприна.

Результаты. Всего за 15 лет в Иркутской области выявлено 139 случаев нейробластом у , 73 (52%) мальчика, 66 (48%) девочек. Из них 94 (67%) с низким риском, 17 (12%) с промежуточным риском, 28 (20%) пациентов имело высокий риск. Преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания: 68 (49%) – III-IV стадия, у 34 (24%) – I-II стадия нейробластомы. Локализация опухоли у большей части пациентов выявлена в забрюшинном пространстве – 71 (64%), надпочечники – 24 (22%), в заднем средостении – 11 (10%), у 5 (пациентов диагностировано первичное поражение ЦНС (4,5%). Диагностический этап включал лабораторные и инструментальные методы исследования, основными методами исследования опухолевого материала для инициальной диагностики и стратификации на группы риска является гистологическое и молекулярно-генетическое исследование. В среднем, в 95% случаев проводится референс гистологического материала и генетическое исследование в НМИЦ им. Дмитрия Рогачева. НБ отличает ряд уникальных черт, способность к спонтанной регрессии у детей раннего возраста, в том числе с отдаленными метастазами. С другой стороны случаи перехода локальных стадий в распространенные, агрессивные формы. Объем лечения может быть ограничен оперативным вмешательством, минимальной недлительной терапией до высокоинтенсивной химиотерапии с включением этапа трансплантации стволовых клеток и иммунотерапии. 20 (70%) пациентам с высоким риском выполнена аутологичная трансплантация костного мозга, с 2022 года 5 пациентов получили динутуксимаб, 7 пациентов дифференцировочную терапию. На сегодняшний день 82 пациента живы, погибли 31 с III-IV стадией заболевания, рецидивы 12.

Выводы. Показатели заболеваемости и смертности от НБ в Иркутской области сопоставимы с показателями в РФ. Учитывая высокую смертность в группе высокого риска необходимо дальнейшее изучение особенностей течения, а также возможных управляемый причин распространенности и прогрессирования злокачественного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейробластома, заболеваемость.

O236|

The effect of B-leader genotypes of patient and haplocompatible donor on the results of hematopoietic stem cell transplantation

Elena V. Kuzmich, Irina E. Pavlova, Tatyana V. Glazanova, Anastasia A. Pavlova, Dmitry V. Motorin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Elena V. Kuzmich, yelenakuzmich@gmail.com

INTRODUCTION

Dimorphism of rs1050458 C/T at position -21 of *HLA-B* first exon leads to formation of leader peptides (B-leaders) containing methionine (M) or threonine (T) at position 2 and differ in the degree of influence on the NK and CD8+ T cells functional activity. The patient-donor match according to the B-leader genotype has a positive effect on results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [Petersdorf E., 2020; Mehta R., 2023].

The aim of the study. Analysis of the B-leader genotype effect of patient and haplocompatible donor on HSCT results.

Materials and methods. The study included 18 adult patients with oncohematological diseases who underwent the first HSCT from a haplocompatible donor between September 2018 and December 2025. Non-myeloablative conditioning regimens were used in all transplantations. A combination including post-transplant cyclophosphamide, cyclosporine A and mycophenolate mofetil was used to prevent an acute graft-versus-host disease (aGVHD). Peripheral blood stem cells were used as a transplant. The number of CD34+ cells in transplant ranged from 2.50×10^6/kg to 9.80×10^6/kg (median 6.21×10^6/kg). HLA-typing was performed using Sanger sequencing and NGS. B-leader genotype was determined based on the sequences of the 1 exon of *HLA-B* alleles. Fisher's exact test was used for a comparative analysis of frequency of aGVHD. Kaplan-Meier method and log rank test were used to analyze the one-year overall survival. Multivariate analysis was performed using Cox regression.

Results. B-leader genotype was found to match in 50% of the patient-donor pairs, 88.9% of them had TT genotype and 11.1% had MT genotype. Among the pairs with a B-leader incompatibility, various combinations of patient-donor genotypes (TT-MT, MT-TT, MM-MT) occurred with the same frequency (33.3%). All patients had graft engraftment on days 13-37 after HSCT (median – day 16). Grade 2-3 aGVHD developed in 2 patients (22.2%) who had donors with the same B-leader genotype. Among patients who had donors with a B-leader genotype incompatibility, grade 2-3 aGVHD was observed in 4 patients (44.4%; p=0.38). Among patients with TT genotype B-leader who had donors with TT genotype grade 2-3 aGVHD was observed in 12.5% of cases. In patients with TT genotype B-leader who received HSC from donors with MT genotype grade 2-3 aGVHD was observed in 66.7% of cases (p=0.15). One-year OS of patients who had donors with matching B-leader genotype was 75%, with mismatched B-leader genotype – 68.5% (p=0.97). There was a tendency of one-year OS decrease in patients with TT genotype B-leader who had donors with MT genotype compared with patients and donors with TT genotype B-leader (33.3% vs. 87.5%, p=0.1). Using multifactorial analysis confirmed the tendency of the combination of B-leader genotypes of the patient and donor on the one-year OS (OR 3.87; 95% CI 0.92-16.27; p=0.065).

Conclusions. The analysis revealed trends consistent with the results of recent studies demonstrating the positive effect of matching the patient-donor B-leader genotypes on the results of HSCT. An assessment of B-leader genotype match may be one of the criteria for choosing the optimal haplocompatible donor from among several available ones.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: B-leader, haplocompatible donor, HSCT.

Влияние генотипов B-лидера пациента и гаплосовместимого донора на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Елена В. Кузьмич, Ирина Е. Павлова, Татьяна В. Глазанова, Анастасия А. Павлова, Дмитрий В. Моторин

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

Контактная информация: Кузьмич Елена Витальевна, yelenakuzmich@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Диморфизм rs1050458 C/T в позиции -21 первого экзона *HLA-B* аллелей приводит к образованию лидерных пептидов (B-лидеров), которые содержат метионин (M) или треонин (T) в положении 2 и различаются по степени воздействия на функциональную активность NK- и CD8+ T-клеток. Совпадение пациента и донора по генотипу B-лидера положительно влияет на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [Petersdorf E., 2020; Mehta R., 2023].

Цель исследования. Анализ влияния генотипов B-лидера пациента и гаплосовместимого донора на результаты ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 18 взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями, перенесших первую ТГСК от гаплосовместимого донора (гапло-ТГСК) в период с сентября 2018 по декабрь 2025 года. При выполнении всех трансплантаций применены немиелоаблативные режимы кондиционирования. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) использована комбинация препаратов, включающая посттрансплантационный циклофосфамид, циклоспорин А и микофенолата мофетил. В качестве трансплантата применены стволовые клетки периферической крови. Количество CD34+ клеток в трансплантате составляло от $2{,}50\times10^6$/кг до $9{,}80\times10^6$/кг (медиана $6{,}21\times10^6$/кг). HLA-типирование выполнено методами секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения. Генотип B-лидера определён на основании секвенационных последовательностей 1-го экзона HLA-B аллелей. Для сравнительного анализа частоты оРТПХ использован двухсторонний точный тест Фишера. Для анализа однолетней общей выживаемости применены метод Каплана-Майера и лог-ранк тест. Многофакторный анализ выполнен методом регрессии Кокса.

Результаты. Совпадение генотипа B-лидера установлено у 50% пар пациент-донор, из них генотип TT имели 88,9%, генотип MT – 11,1%. Среди пар с несовпадением по B-лидеру различные комбинации генотипов пациента и донора (TT-MT, MT-TT, MM-MT) встречались с одинаковой частотой – 33,3%. У всех пациентов, включенных в исследование, приживление трансплантата было констатировано на 13-37 день после трансплантации (медиана – 16-й день). оРТПХ 2-3 степени развилась у 2 (22,2%) пациентов, имевших доноров с совпадающим генотипом B-лидера. Среди пациентов, имевших доноров с несовпадением по генотипу B-лидера, оРТПХ 2-3 степени наблюдалась у 4 (44,4%) человек (p=0,38). Среди пациентов с TT генотипом B-лидера, имевших доноров с генотипом TT, оРТПХ 2-3 степени наблюдалась в 12,5% случаев. У пациентов с TT генотипом B-лидера, получивших ГСК от доноров с генотипом MT, оРТПХ 2-3 степени отмечалась в 66,7% случаев (p=0,15). Однолетняя общая выживаемость больных, имевших доноров с совпадающим генотипом B-лидера, составила 75%. У пациентов, имевших доноров с несовпадающим генотипом B-лидера, изучаемый показатель составил 68,5% (p=0,97). Установлена тенденция снижения однолетней общей выживаемости пациентов с TT генотипом B-лидера, имевших доноров с MT генотипом, по сравнению с пациентами, имевших доноров с TT генотипом B-лидера (33,3% против 87,5%, p=0,1). С помощью многофакторного анализа подтверждена тенденция влияния комбинации генотипов B-лидера пациента и донора на однолетнюю общую выживаемость больных (ОШ 3,87; 95% ДИ 0,92–16,27; p=0,065).

Выводы. Выполненный анализ выявил тенденции, согласующиеся с результатами недавних исследований, продемонстрировавших положительное влияние совпадения генотипов B-лидера пациента и донора на результаты ТГСК. Оценка совпадения по генотипу B-лидера может быть одним из критериев выбора оптимального гаплосовместимого донора из числа нескольких доступных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: B-лидер, гаплосовместимый донор, ТГСК.

O237|

Optimization of Supportive Therapy after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Radima R. Shaipova, Anatoly A. Rukavitsyn, Nikita E. Mochkin, Yulia V. Protopopova, Anna E. Bannikova, Aysel A. Mamedova, Elena G. Smirnova, Anastasia A. Samoylova, Vladislav O. Sarzhevsky, Vladimir Ya. Melnichenko

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Radima R. Shaipova, shaipova1@mail.ru

INTRODUCTION

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a standard treatment modality for several hematological and oncological diseases. A key complication of the procedure is the phase of myelosuppression, characterized by profound cytopenia, which leads to an increased risk of infectious and hemorrhagic complications, as well as creating a need for blood component transfusions and associated risks. Hematopoietic growth factors represent a promising tool for accelerating hematopoietic recovery and reducing transfusion burden. Eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist that stimulates megakaryocyte proliferation and differentiation, has demonstrated efficacy in the treatment of thrombocytopenias, including those occurring in the setting of hematopoietic aplasia.

Materials and methods. Since January 2026, our center has been conducting a study to evaluate the efficacy and safety of eltrombopag combined with G-CSF after auto-HSCT. The study included patients with lymphoid neoplasms who were indicated for auto-HSCT. Conditioning regimens used were LEAM (lomustine, etoposide, cytarabine, melphalan) for Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphomas, and high-dose melphalan (200 mg/m^2) for patients with multiple myeloma. Patients in the study group received supportive therapy starting on day +1 after reinfusion of peripheral blood hematopoietic stem cells (PBSC): eltrombopag 50 mg orally once daily (until platelet recovery >50×10^9/L) and filgrastim 5 μg/kg subcutaneously once daily (until neutrophil recovery >0.5×10^9/L). Platelet concentrate transfusions were administered when platelet count fell below 5×10^9/L and/or in the presence of hemorrhagic syndrome.

Results. The study group included 20 patients: 16 males and 4 females, median age 48 years. Five patients with HL and NHL received LEAM conditioning, and 15 patients with MM received high-dose melphalan. A comparable cohort of patients who underwent auto-HSCT at our center during 2025 was used as the comparison group. The results of hematological toxicity according to CTCAE v5.0 are presented in Table 1. No non-hematological toxicity related to eltrombopag was observed.

Table 1: The results of hematological toxicity according to CTCAE v5.0

Parameter	Study group (Eltrombopag)	Comparison group
Duration of neutropenia	4-11 days (median 6)	4-11 days (median 6)
Duration of thrombocytopenia (<50×10^9/L)	3-13 days (median 5 days, mean 5.7)	2-16 days (median 7 days, mean 7.6)
Platelet concentrate transfusions, number of patients	8 (36%)	20 (100%)
Number of platelet concentrate units per patient	1-3 doses (mean 0.95)	1-10 doses (mean 3.3)
Hospitalization cost	524,000-2,290,418 thousand RUB (mean 1,005,083 thousand RUB)	775,870-4,343,560 thousand RUB (mean 1,210,000 thousand RUB)

Conclusions. The use of eltrombopag in the post-transplant period after autologous bone marrow transplantation in patients with lymphoproliferative disorders is a safe supportive therapy. Patients receiving the combination of eltrombopag with G-CSF after transplantation had a shorter duration of grade 4 thrombocytopenia and a lower need for platelet concentrate transfusions. Furthermore, the use of eltrombopag reduced the hospitalization cost for auto-HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cell transplantation, eltrombopag, transfusions.

Оптимизация поддерживающей терапии после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Радима Р. Шаипова, Анатолий А. Рукавицын, Никита Е. Мочкин, Юлия В. Протопопова, Анна Е. Банникова, Айсель А. Мамедова, Елена Г. Смирнова, Анастасия А. Самойлова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Шаипова Радима Руслановна, shaipova1@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартным методом лечения ряда гематологических и онкологических заболеваний. Ключевым осложнением процедуры является фаза миелосупрессии, характеризующаяся глубокой цитопенией, которая приводит к повышенному риску инфекционных и геморрагических осложнений, а также формирует потребность в трансфузии компонентов крови и связанные с этим риски. Стимуляторы кроветворения представляют собой перспективный инструмент для ускорения восстановления гемопоэза и снижения трансфузионной нагрузки. Элтромбопаг – пероральный агонист рецептора тромбопоэтина, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов, продемонстрировал эффективность в лечении тромбоцитопений, в том числе на фоне аплазии кроветворения.

Материалы и методы. С января 2026 г. в нашем центре проходит исследование по оценке эффективности и безопасности применения элтромбопага в комбинации с Г-КСФ после аутоТГСК. В исследование включались пациенты с лимфоидными неоплазиями, которым была показана аутоТГСК, в качестве режима кондиционирования использовались программы LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) для лимфомы Ходжкина и неходжкинских Лимфом, и высокодозный мелфалан (200 мг/м^2) для пациентов с множественной миеломой. Пациенты в исследуемой группе на Д+1 после реинфузии периферических гемопоэтическим стволовых клеток (ПГСК) получали поддерживающую терапию: элтромбопаг 50 мг перорально 1 раз в сутки (до восстановления тромбоцитов более 50×10^9/л), филграстим 5 мкг/кг п/к 1 раз в сутки (до восстановления нейтрофилов более 0.5×10^9/л). Трансфузии тромбоцитарного концентрата проводились при снижении тромбоцитов менее 5×10^9/л и/или при наличии геморрагического синдрома.

Результаты. В исследуемую группу вошли 20 пациентов: 16 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 48 лет. Пять пациентов с ГН и НХЛ получали терапию LEAM, а 15 пациентов с ММ получали мелфалан в высоких дозах. В качестве группы сравнения была использована сопоставимая когорта пациентов, перенесших ауто-ТГСК в нашем центре в течение 2025 года. Результаты гематологической токсичности в соответствии с CTCAE v5.0 представлены в таблице 1. Негематологической токсичности, связанной с элтромбопагом, не наблюдалось.

Таблица 1: Результаты оценки гематологической токсичности по шкале CTCAE v5.0

Параметр	Исследуемая группа (Элтромбопаг)	Группа сравнения
Продолжит. нейтропении	4-11 дней (медиана 6)	4-11 (медиана 6)
Продолжительность тромбоцитопении (<50×10^9)	3-13 дней (медиана 5 дней, сред. 5,7)	2-16 дней (медиана 7 дней, сред. 7.6)
Трансфузия тромбоцитарного концентрата, кол-во пациентов	8 (36%)	20 (100%)
Количество единиц тромбоцитарного концентрата на пациента	1-3 дозы (сред. 0.95)	1-10 дозы (сред. 3.3).
Стоимость госпитализации	524 000-2 290 418 тыс. руб. (сред. 1 005 083 тыс. руб.)	775 870-4 343 560 тыс. руб. (сред. 1 210 000 тыс. руб.)

Выводы. Использование элтромбопага в периоде после аутологичной трансплантации костного мозга пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями является безопасной поддерживающей терапией. Больные, получавшие в периоде после трансплантации комбинацию элтромбопаг с Г-КСФ имели меньший период тромбоцитопении 4 ст., и меньшую потребность в трансфузии тромбоцитарного концентрата. Также использование элтромбопага снижала стоимость госпитализации для проведения аутоТКМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: трансплантация, элтромбопаг, тромбоцитопения, трансфузии.

O238|

Personalized Selection of Extracorporeal Photopheresis Protocols: A Single-Center Experience

Polina S. Kuga, Irina I. Kulagina, Sandra V. Mitina, Maria A. Estrina, Dmitrii E. Pevtcov

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Polina S. Kuga, doctor@polinakuga.ru

INTRODUCTION

Extracorporeal photopheresis (ECP) is an established treatment for graft-versus-host disease (GVHD) and selected immune-mediated complications after transplantation. However, conventional ECP may be technically challenging in patients with low body weight or limited vascular access. This study summarizes our single-center experience with individualized ECP protocols.

Materials and methods. Between 2013 and 2025, 2,665 ECP procedures were performed in 189 patients (6 months – 65 years). ECP was administered for GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (n=185) and allograft rejection following kidney (n=2), lung (n=1), or face (n=1) transplantation.

Overall, 2,374 procedures were performed using the conventional protocol. A whole blood-based ss-ECP protocol was used in 13 patients (124 procedures), primarily in patients weighing ≤15-20 kg. A modified cryo-ECP protocol was applied in 167 procedures in 2 patients with limited vascular access.

Results. Acute GVHD accounted for 20% (532/2,665) of all procedures. Patients received one or two procedures weekly for 3-6 weeks (median, 6 procedures). A clinical response was observed in 37% of patients, while the remainder continued treatment according to the chronic GVHD schedule.

Most procedures were performed for chronic GVHD using two procedures every 2-4 weeks (median, 12 procedures).

Cryo-ECP enabled repeated treatment in patients with recurrent thrombosis or difficult vascular access by dividing the leukapheresis product into 8-16 cryopreserved aliquots, allowing continued therapy without an apparent loss of clinical response.

Ss-ECP was performed in 13 patients (10 children, 2 adolescents, 1 adult). It was used as first- or second-line therapy for acute GVHD in 9 patients, with clinical response observed after 5-6 procedures in 6 patients. In the remaining patients, ss-ECP was used for chronic GVHD when conventional leukapheresis was not feasible.

Conclusions. Individualized modification of conventional ECP protocols, including ss-ECP and cryo-ECP, expands access to photopheresis in patients with low body weight or limited vascular access while maintaining the feasibility of treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: extracorporeal photochemotherapy, protocol modification.

Персонализированный выбор протокола экстракорпорального фотофереза: опыт одного центра

Полина С. Куга, Ирина И. Кулагина, Сандра В. Митина, Мария А. Эстрина, Дмитрий Э. Певцов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Куга Полина Сергеевна, doctor@polinakuga.ru

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день посттрансплантационные иммунные осложнения, такие как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и иммунологическое отторжение трансплантата (ИОТ) при трансплантации солидных органов и тканей, остаются главной причиной заболеваемости, смертности и значимого снижения качества жизни пациентов. Несмотря на постоянное совершенствование протоколов профилактики и лечения РТПХ и ИОТ, методика экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭКФ) не утратила своей актуальности. Целью настоящей работы является анализ опыта применения ЭКФ в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой.

Материалы и методы. В отделении клинической трансфузиологии клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2013 по 2025 гг. были проведены 2665 процедур ЭКФ 189 пациенту в возрасте от 6 месяцев до 65 лет. 185 пациентам в качестве терапии РТПХ после аллогенной ТГСК, 4 пациентам при развитии РХПТ после трансплантации почек (n=2), легких (n=1), лица (n=1). 2374 процедуры ЭКФ были проведены по стандартному протоколу, с использованием клеточного сепаратора для заготовки лейкоконцентрата (объем перфузии до 1,5 ОЦК). 13 пациентам были выполнены 124 процедуры малообъемного ЭКФ (мини-ЭКФ) с использованием цельной крови. Основным критерием выбора протокола мини-ЭКФ служила низкая масса тела пациента (до 15-20 кг) и отсутствие необходимости трансфузиологической подготовки. 167 процедур ЭКФ у 2 пациентов выполнены по модифицированному протоколу с криоконсервированием конечного продукта. Причиной модификации протокола стали трудности выполнения регулярных лейкаферезов в связи с особенностями венозных доступов.

Результаты. В 20% (n=532) случаев ЭКФ проводилась при развитии острой РТПХ в дополнение к 1 и 2 линиям терапии по протоколу 1-2 процедуры в неделю в течение 3–6 недель (медиана 6 процедур). Эффективность оценивалась к 6-12 процедуре. Клинический эффект достигнут в 37% случаев, остальные 63% пациентов продолжили терапию по протоколу терапии хронической РТПХ. Большинство процедур ЭКФ выполнялось при хронической РТПХ и РХПТ, по протоколу 2 процедуры через 2-4 недели (медиана 12 процедур). У одной из пациенток сохранялась устойчивая зависимость течения хронической РТПХ от ЭКФ. С учетом наличия множественных тромбозов и сложностей проведения регулярных лейкаферезов, было принято решение о модификации протокола ЭКФ с разделением конечного продукта на несколько доз (8-16) и их криоконсервирования (крио-ЭКФ) с последующим введением 2 раза каждые 2 недели (n=151), без потери клинической эффективности. Протокол крио-ЭКФ был также применен еще у одного пациента со сложностями венозного доступа. 13 пациентов прошли процедуру мини-ЭКФ с использованием в качестве клеточного концентрата цельной крови в объеме 2-4% ОЦК. Протокол применялся у детей с массой тела до 15-20 кг (n=10), 2 подростков и 1 взрослого. Количество проведенных мини-ЭКФ составляло от 2 до 35 процедур (медиана 6). В 69% (n=9) случаев метод использовался в 1 и 2 линии терапии острой РТПХ, у 6 пациентов (46%) клинический эффект был достигнут к 5-6 процедуре. В остальных 31% (n=4) метод использовался для терапии хронической РТПХ у ребенка, двух подростков и взрослой пациентки в связи с несостоятельностью венозного доступа. Модификация протоколов позволила минимизировать количество лейкаферезов у пациентов со сложным сосудистым доступом и избежать осложнений, связанных с объемом экстракорпорального контура, необходимостью его заполнения донорскими компонентами и побочным действием цитрата натрия.

Выводы. Модификация стандартного протокола ЭКФ (мини-ЭКФ и крио-ЭКФ) позволяет расширить возможности применения метода у пациентов с низкой массой тела и сложным сосудистым доступом без снижения клинической эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: экстракорпоральная фотохимиотерапия, модификация протоколов.

O239|

Development of a Mathematical Model and Web-Based Calculator for Predicting Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Apheresis Efficiency

Afzalbek A. Omonov, Mukhayyokhon M. Obidova, Nodir A. Raximberdiyev, Farkhod D. Kholikov, Eldor N. Ubaydulayev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Afzalbek A. Omonov, afzal.omonov.98@mail.ru

INTRODUCTION

Peripheral blood hematopoietic stem cell (PBHSC) collection efficiency depends on multiple clinical, laboratory, and procedural factors. Although peripheral blood CD34+ cell count is routinely used to schedule stem cell collection, accurate prediction of the final CD34+ yield remains difficult. Insufficient collection may require additional apheresis procedures, increase healthcare costs, and delay transplantation.

Objective: To develop a mathematical model for predicting PBHSC collection efficiency, implement it as a web-based calculator, and evaluate its usefulness for pre-apheresis planning.

Materials and methods. A retrospective study included 80 PBHSC apheresis procedures performed between 2025 and 2026 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Uzbekistan). Both autologous and allogeneic collections were analyzed.

Candidate predictors included donor and recipient body weight, pre-apheresis peripheral blood $CD34^+$ cell count, white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), hematocrit (HCT), and processed blood volume expressed as multiples of total blood volume (TBV). A multivariable mathematical model predicting $CD34^+$ cell yield (million cells/kg recipient body weight) was developed and implemented as a web-based calculator.

Results. A multivariate mathematical model for predicting PBHSC collection efficiency was developed using data obtained from 80 apheresis procedures. The strongest predictors of $CD34^+$ cell yield were the pre-apheresis peripheral blood $CD34^+$ cell count and the processed total blood volume. Donor weight, recipient weight, WBC, PLT, and HCT also contributed to the predictive model.

Based on the developed algorithm, a web-based calculator was created to estimate the expected $CD34^+$ cell yield before the apheresis procedure. The calculator was implemented in routine departmental practice and used to estimate the expected stem cell dose, optimize the processed blood volume, and assess the probability of achieving the target transplant dose before initiating collection.

Following model optimization, the mean absolute prediction error was approximately 21%, while the majority of procedures demonstrated prediction deviations below 20%. The largest discrepancies were observed in cases with atypical mobilization strategies or reduced collection efficiency, indicating the influence of additional procedural and biological factors that were not incorporated into the current model.

Routine use of the calculator improved standardization of apheresis planning, provided a more objective estimation of expected stem cell yield, and reduced reliance on subjective clinical judgment when determining the appropriate processing strategy.

The prediction model continues to be refined. Future development will include additional variables such as mobilization regimen, collection efficiency (CE), blood flow rate, final product characteristics, and technical apheresis parameters. External validation using an independent patient cohort is planned to improve predictive accuracy and generalizability.

Conclusions. A mathematical model for predicting PBHSC collection efficiency was successfully developed and implemented as a web-based clinical calculator. The model enables individualized prediction of $CD34^+$ cell yield before apheresis, facilitates optimization of processed blood volume, and supports clinical decision-making during stem cell collection planning. Preliminary clinical implementation demonstrated the practical value of the calculator. Further refinement and external validation are expected to improve predictive performance and broaden its clinical applicability.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: PBHSC, apheresis, $CD34^+$, prediction.

Разработка математической модели и веб-калькулятора прогнозирования эффективности афереза гемопоэтических стволовых клеток периферической крови

Афзалбек А. Омонов, Мухайё М. Обидова, Нодир А. Рахимбердиев, Фарход Д. Халиков, Элдор Н. Убайдуллаев

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

Контактная информация: Омонов Афзалбек Акмалович, afzal.omonov.98@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность заготовки гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ПГСК) определяется совокупностью клинических, лабораторных и технических факторов. Несмотря на широкое использование определения количества $CD34^+$ клеток в периферической крови для планирования процедуры афереза, точное прогнозирование конечного выхода клеточного материала остается сложной задачей. Недостаточный сбор клеток приводит к необходимости повторных процедур, увеличению затрат и отсрочке трансплантации.

Цель исследования — разработать математическую модель прогнозирования выхода $CD34^+$ клеток при аферезе ПГСК, создать веб-калькулятор для клинического применения и оценить его возможности в планировании процедуры.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 80 процедур афереза ПГСК, выполненных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии Республики Узбекистан в 2025-2026 гг., включая ауто- и аллогенные донации.

В качестве потенциальных предикторов анализировали массу тела донора и реципиента, количество $CD34^+$ клеток в периферической крови перед аферезом, концентрацию лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), уровень гематокрита (HCT) и кратность обработанного объема циркулирующей крови (ОЦК).

На основании полученных данных построена многофакторная математическая модель прогнозирования выхода $CD34^+$ клеток (млн/кг массы тела реципиента). Разработанный алгоритм реализован в виде веб-калькулятора, позволяющего автоматически рассчитывать предполагаемый выход $CD34^+$ клеток до начала процедуры афереза.

Результаты. На основании анализа 80 процедур афереза ПГСК разработана математическая модель прогнозирования выхода $CD34^+$ клеток. Наиболее значимыми предикторами оказались количество $CD34^+$ клеток в периферической крови перед аферезом и кратность обработанного объема циркулирующей крови. Дополнительное влияние на прогноз оказывали масса тела донора и реципиента, а также показатели WBC, PLT и HCT.

На основе полученной модели создан веб-калькулятор, предназначенный для предварительного прогнозирования выхода $CD34^+$ клеток до начала процедуры. Калькулятор был апробирован на клиническом материале отделения и использовался для предварительной оценки ожидаемой клеточной дозы, выбора оптимального объема обработки крови и определения вероятности достижения целевой трансплантационной дозы.

Средняя абсолютная ошибка прогнозирования после оптимизации модели составила около 21%, при этом у большинства процедур отклонение расчетного значения не превышало 20%. Наибольшие расхождения отмечались при нестандартных вариантах мобилизации и процедурах с низкой эффективностью сбора, что свидетельствует о влиянии дополнительных факторов, не включенных в текущую модель.

Практическое использование калькулятора позволило стандартизировать предварительное планирование процедур афереза, повысить объективность оценки ожидаемого выхода клеток и сократить необходимость субъективной экспертной оценки при выборе объема обработки крови.

В настоящее время продолжается совершенствование модели. Планируется включение дополнительных параметров, включая режим мобилизации, коэффициент эффективности сбора (Collection Efficiency), скорость кровотока, объем клеточного продукта и технические параметры процедуры, а также проведение внешней валидации модели на независимой выборке пациентов.

Выводы. Разработана математическая модель прогнозирования выхода $CD34^+$ клеток при аферезе ПГСК и создан веб-калькулятор для поддержки клинического принятия решений. Использование модели позволяет выполнять индивидуализированное прогнозирование эффективности процедуры до начала афереза, рационально планировать объем обработки крови и оценивать вероятность достижения целевой трансплантационной дозы. Предварительная апробация показала перспективность применения разработанного инструмента в клинической практике. Дальнейшая независимая валидация и расширение набора предикторов позволят повысить точность модели и расширить область ее практического применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ПГСК, аферез, $CD34^+$, прогнозирование.

P240|

The potential of using machine learning models to predict outcomes of massive blood transfusions

Anna V. Golubeva, Angelina Yu. Shchapova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusion Medicine of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna V. Golubeva, golubevaa_md@mail.ru

INTRODUCTION

Massive blood transfusions (MBT), defined as the administration of 5 or more units of red blood cells within 24 hours or the replacement of more than 50% of the circulating blood volume within 3 hours, are a critical intervention for severe bleeding of various etiologies. In clinical practice, there is often a lack of reliable tools for predicting the need for MBT activation and the outcomes of transfusion therapy. In the context of healthcare organization, such models can optimize the distribution of blood components in banks, reducing resource scarcity and improving logistics in intensive care units.

Materials and methods. The analysis is based on aggregated data from published clinical studies and systematic reviews on massive blood transfusions (Cochrane Database of Systematic Reviews and similar sources on acute blood loss). The models used demographic parameters (age, gender, and comorbidities) and clinical indicators (blood loss volume in ml, hemoglobin level in g/dL, vital signs: blood pressure and heart rate), as well as laboratory indicators of coagulation status and tissue hypoxia (fibrinogen in g/L, prothrombin time in seconds, activated partial thromboplastin time in seconds, platelet count in 10^9/L, and lactate dehydrogenase in U/L). These variables were selected as key predictors of the risk of severe morbidity, mortality, or activation of the massive transfusion protocol. Additionally, a retrospective analysis of real data from 452 patients who met the criteria for massive hematotransfusion was conducted to enhance the reliability of the study. The data were obtained from the Trauma Quality Improvement Program (TQIP, American College of Surgeons, 2019-2022) and the archive of a multidisciplinary hospital in the Russian Federation (2017-2025, n=87 patients).

Results. Multicollinearity analysis showed no strong correlation between features, which allows confident interpretation of the importance of factors. A multilayer perceptron (MLP) consistently outperformed a random forest across all datasets. The differences in metrics are statistically significant ($p < 0.05$ according to the t-test for paired comparisons calculated based on bootstrap). In the test samples, MLP achieved lower RMSE values (0.77-2.40) and higher R^2 values (0.92-0.99) compared to the random forest (RMSE 1.52-2.86; R2 0.86-0.93). The most pronounced advantage of MLP was observed on surgical kits (RMSE0 = 0.77, R^2 = 0.99) and trauma kits (RMSE test = 0.99, R^2 = 0.97). The random forest showed signs of retraining on general and surgical sets (an increase in RMSE from training to test by 0.8-1.7 units), while MLP remained stable.

Conclusions. The application of machine learning models opens up new horizons for improving the efficiency of hematotransfusion therapy in critical conditions. The implementation of accurate predictive tools will optimize budgets, improve coordination between intensive care units and blood banks, reduce the risks of blood component shortages, and minimize unnecessary transfusions. This is particularly important in the context of limited blood donation and increasing demand for blood, where AI support helps to allocate resources efficiently and enhance the resilience of healthcare systems in emergency situations.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: massive transfusions, machine learning.

Возможности применения моделей машинного обучения для прогнозирования исходов массивных гемотрансфузий

Анна В. Голубева, Ангелина Ю. Щапова

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

Контактная информация: Голубева Анна Викторовна, golubevaa_md@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Массивные гемотрансфузии (МГТ), определяемые как введение 5 или более единиц эритроцитарной массы в течение 24 часов или замена более 50% объёма циркулирующей крови в течение 3 часов, являются критическим вмешательством при тяжёлых кровотечениях различной этиологии. В клинической практике часто отсутствуют надежные инструменты прогнозирования необходимости активации ПМТ и исходов трансфузионной терапии. В контексте организации здравоохранения такие модели могут оптимизировать распределение компонентов крови в банках, снижая дефицит ресурсов и улучшая логистику в отделениях интенсивной терапии.

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ регрессионных моделей машинного обучения для прогнозирования исходов при массивных гемотрансфузиях на основе клинических и демографических данных, а также оценить их потенциал для интеграции в системы организации здравоохранения, включая оптимизацию протоколов массивных трансфузий, рациональное использование ресурсов банков крови и повышение эффективности управления критическими состояниями в отделениях интенсивной терапии.

Материалы и методы. Анализ основан на агрегированных данных из опубликованных клинических исследований и систематических обзоров по массивным гемотрансфузиям (Cochrane Database of Systematic Reviews и аналогичные источники по острой кровопотере). В моделях использованы демографические параметры (возраст, пол, наличие коморбидностей) и клинические показатели (объем кровопотери в мл, уровень гемоглобина в г/дл, витальные признаки: АД и ЧСС), лабораторные индикаторы коагуляционного статуса и тканевой гипоксии (фибриноген в г/л, протромбиновое время в секундах, АЧТВ в секундах, количество тромбоцитов в 10^9/л, лактатдегидрогеназа в Ед/л). Эти переменные выбраны как ключевые предикторы риска тяжелой морбидности, смертности или активации протокола массивной трансфузии. Дополнительно для повышения достоверности проведен ретроспективный анализ реальных данных 452 пациентов, соответствовавших критериям массивной гемотрансфузии, из базы Trauma Quality Improvement Program (TQIP, American College of Surgeons, 2019-2022 гг.) и архива многопрофильного стационара Российской Федерации (2017-2025 гг., n=87 пациентов). Эти данные включали те же признаки и исходы, что и те, которые встречались в литературе.

Результаты. Анализ мультиколлинеарности показал отсутствие сильной корреляции между признаками (максимальный коэффициент Спирмена rs ≈ 0.53–0.58 между фибриногеном и протромбиновым временем/тромбоцитами/гемоглобином); все значения VIF < 3 (максимум 2.51 для объема кровопотери), что позволяет уверенно интерпретировать важность факторов. Многослойный персептрон (MLP) стабильно превосходил случайный лес по всем наборам данных. Различия в метриках статистически значимы ($p < 0.05$ по t-критерию для парных сравнений, рассчитанным на основе бутстрепа). На тестовых выборках MLP достиг более низких значений RMSE (0.77-2.40) и более высоких R^2 (0.92-0.99) по сравнению со случайным лесом (RMSE 1.52–2.86; R^2 0.86-0.93). Наиболее выраженное преимущество MLP наблюдалось на хирургическом наборе (RMSEтест = 0.77, $R^2 = 0.99$) и травматологическом (RMSEтест = 0.99, $R^2 = 0.97$). Случайный лес демонстрировал признаки переобучения на общем и хирургическом наборах (рост RMSE от обучения к тесту на 0.8-1.7 единиц), в то время как MLP сохранял стабильность. Эти результаты согласуются с современными исследованиями, где объем кровопотери и гемоглобин/гематокрит выступают топ-предикторами необходимости массивной трансфузии в травме и кардиохирургии.

Выводы. Применение моделей машинного обучения открывает новые горизонты для повышения эффективности гемотрансфузионной терапии в критических состояниях. Внедрение точных предиктивных инструментов позволит оптимизировать бюджеты, улучшить координацию между отделениями интенсивной терапии и банками крови, снизить риски дефицита компонентов крови и минимизировать ненужные трансфузии. Это актуально в условиях ограниченного донорства и растущего спроса на кровь, где ИИ-поддержка способствует рациональному распределению ресурсов и повышению устойчивости систем здравоохранения к чрезвычайным ситуациям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: массивные гемотрансфузии, машинное обучение.

P241|

Dynamics of platelet microparticles and functional properties of platelet concentrates during storage

Daria V. Lastochkina, Galina V. Grishina, Irina S. Golovanova, Andrey D. Kasyanov, Olesya Yu. Matvienko, Olga A. Smirnova, Lana R. Tarkovskaya, Elizaveta V. Kim

Russian Research Institute of Hematology and Transfusion Medicine of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Daria V. Lastochkina, litvinova-dasha174@mail.ru

INTRODUCTION

Platelet activation and vesiculation processes negatively affect the functional status of platelets and can accelerate apoptosis in platelet concentrates. Platelet microparticles (PMPs) are biologically active vesicles formed as a result of platelet activation or apoptosis. PMPs can be considered as markers for predicting the functional properties of platelet concentrates (PCs).

Materials and methods. The study included platelet concentrate samples collected via automated apheresis using Trima Accel (USA) and Haemonetics MCS+ (USA) systems. PMP levels in the platelet concentrates were determined by flow cytometry. Metabolic analysis included the evaluation of pH, glucose, and lactate levels. Platelet aggregation activity was assessed using adenosine diphosphate (ADP), collagen, and ristocetin as inducers. Thromboelastography parameters analyzed included clot formation time (R), maximum amplitude, and clot elasticity. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, and Pearson correlation.

Results. During storage, the concentration of PMPs in platelet concentrates increased 3,5-fold ($p < 0,0001$). Significant accumulation of platelet-derived microparticles during storage under standard conditions was observed regardless of the apheresis system used. However, the most pronounced accumulation was revealed in platelet concentrates collected with the Trima Accel system using the SSP+ additive solution. Metabolic parameters also showed significant changes. Primarily, glucose was consumed during storage (from 11,5 mmol/L on the day of collection to 7,7 mmol/L by day 5), and pH decreased from 7,0 to 6,8 ($p < 0,01$). Initially lower glucose levels were detected in samples collected in the additive solution. By day 5 of storage, lactate concentration increased significantly from 1,2 mmol/L to 10,7 mmol/L across all study groups ($p < 0,01$). Platelet aggregation activity decreased by day 5, particularly in the presence of ADP and collagen. Thromboelastography parameters also declined, which may indicate a reduction in hemostatic potential. Furthermore, an inverse correlation was found between PMP levels and the prolongation of clot formation time ($r = –0,490$; $p = 0,028$).

Conclusions. Platelet microparticles can serve as markers of platelet activation and the quality of platelet concentrates. The parallel changes in PMP levels, metabolic parameters, and thromboelastography indices indicate the complex nature of the processes occurring during storage. The observed differences in microparticle dynamics depending on collection conditions suggest the influence of collection and storage factors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: platelet concentrate, microparticles, transfusion.

Динамика тромбоцитарных микрочастиц и функциональных свойств концентратов тромбоцитов в процессе хранения

Дарья В. Ласточкина, Галина В. Гришина, Ирина С. Голованова, Андрей Д. Касьянов, Олеся Ю. Матвиенко, Ольга А. Смирнова, Лана Р. Тарковская, Елизавета В. Ким

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

Контактная информация: Ласточкина Дарья Вячеславовна, litvinova-dasha174@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Активация тромбоцитов и процессы везикуляции негативно влияют на функциональное состояние тромбоцитов и способны ускорять процессы апоптоза клеток в концентрате тромбоцитов. Тромбоцитарные микрочастицы (ТМЧ) – биологически активные везикулы, образующиеся в результате активации или апаптоза тромбоцитов. ТМЧ могут быть рассмотрены в качестве маркера для прогнозирования функциональных свойств концентратов тромбоцитов (КТ).

Материалы и методы. В исследование включены образцы концентратов тромбоцитов, заготовленных методом автоматического афереза, с применением аппарата Trima Accel (США) и Haemonetics MCS+ (США). Уровень ТМЧ в концентратах тромбоцитов определяли методом проточной цитометрии. При анализе метаболизма проводили оценку показателей pH, глюкозы и лактата. Агрегационную активность в концентратах тромбоцитов оценивали с использованием индукторов аденозиндифосфата, коллагена и ристомицина. При проведении тромбоэластографии анализировали: время образования сгустка (R), максимальную амплитуду, показатель упругости сгустка. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, корреляции Пирсона.

Результаты. В процессе хранения концентрация ТМЧ в концентратах тромбоцитов увеличивалась в 3,5 раза ($p < 0,0001$). Существенное накопление микрочастиц тромбоцитарного происхождения в процессе хранения в стандартных условиях наблюдалось независимо от используемой аппаратуры. При этом наиболее выраженное накопление выявлено в концентратах тромбоцитов, заготовленные на аппарате Trima Accel с добавлением SSP+. При оценке показателей метаболизма также выявлены значимые изменения. Прежде всего в течение хранения потреблялась глюкоза (11,5 ммоль/л в день заготовки и 7,7 ммоль/л к пятым суткам) и снижался уровень pH с 7,0 до 6,8 ($p < 0,01$). Исходно более низкие уровни глюкозы выявлены в пробах, заготовленных в добавочном растворе. Также к пятым суткам хранения существенно возрастает концентрация лактата с 1,2 ммоль/л до10,7 ммоль/л, что наблюдалось во всех исследуемых группах ($p < 0,01$). Агрегационная активность тромбоцитов уменьшалась к пятым суткам, особенно в присутствии аденозиндифосфата и коллагена. Показатели тромбоэластограммы также снижались, что может указывать на уменьшение гемостатического потенциала. Более того, была обнаружена обратная связь между уровнем ТМЧ и нарастанием времени образования сгустка ($R = –0,490$; $p = 0,028$).

Выводы. Тромбоцитарные микрочастицы могут служить маркером активации и качества концентратов тромбоцитов. Параллельное изменение уровня ТМЧ, метаболических параметров и показателей тромбоэластографии указывает на комплексный характер процессов, происходящих при хранении. Выявленные различия в динамике микрочастиц в зависимости от условий заготовки свидетельствуют о влиянии факторов заготовки и хранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, микрочастицы, трансфузия.

P242|

Posttransplant Dynamics of Anti-RBC Antibodies in ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical Observations

Irina I. Krobinets, Angelina Y. Shchapova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Angelina Yu. Shchapova, 13vitamortem13@gmail.com

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the "gold standard" for the treatment of many hematological, oncological, and autoimmune diseases. Allo-HSCT is performed with respect to strict HLA compatibility of the donor and recipient tissue antigens, without regard to ABO and Rh compatibility for red blood cell (RBC) antigens. Currently, ABO incompatibility occurs in 30-50% of allo-HSCT cases. Research results indicate that ABO incompatibility may be a prognostic factor for some post-transplant complications, by prolonging engraftment of stem cells, and may reduce patient quality of life. The aim of this study was to comprehensively analyze the temporal dynamics of anti-A and anti-B antibodies in patients after ABO-incompatible allo-HSCT.

Materials and methods. A retrospective, single-center cohort study was conducted, including 22 patients who underwent their first ABO-incompatible allo-HSCT between 2009 and 2020 at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (St. Petersburg).

Results. The study included 22 patients with the following distribution by ABO incompatibility type: major, 5 (22.7%); minor, 6 (27.3%); combined (bidirectional), 8 (36.4%), and ABO-compatible, 3 cases (13.6%). By later follow-up (46 to 410 days after allo-HSCT), the antibody levels matched the donor's blood type in 80% of cases of major incompatibility (4 of 5) and in all compatible cases (3/3, 100%). Such close match was not observed for the pairs with minor and combined incompatibility. All 8 patients with combined incompatibility (100%) had no anti-A or anti-B antibodies at the late follow-up, consistent with an AB(IV) phenotype, regardless of the initial blood type of the recipient and donor. In cases of major incompatibility, anti-A antibodies persisted significantly longer than anti-B antibodies (up to 65 days *versus* 7-14 days). Donor type A(II) RBCs appeared later (after 3-10 weeks) than type B(III) RBCs. Persistence of highly active antibodies (>2+) by day +28 was significantly associated with development of clinical complications, including hemolysis and delayed erythroid engraftment (prolonged erythropoiesis recovery).

Analysis of individual clinical cases confirmed the revealed group trends. In cases of combined incompatibility, complete disappearance of isohemagglutinins was observed as early as by days 54-163. In cases of major incompatibility, antibodies against donor antigens continued to be detected even after emergence of donor-type RBCs in the bloodstream. In cases of mild incompatibility, the recipient antibody titers often returned to baseline values.

Conclusions. The practice of ABO-incompatible allo-HSCT remains a complex clinical issue, requiring careful immunohematological monitoring and follow-up to predict outcomes. It is necessary to create a joint database in the Russian Federation containing medical information on patients undergoing allo-HSCT, which should be accessible at any specialized medical facility in Russia. A further multicenter study involving larger patient numbers, including those receiving new targeted therapies, appears to be promising.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ABO-incompatible transplants, anti-A/anti-B antibodies.

Посттрансплантационная динамика антиэритроцитарных антител при АВО-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клинические наблюдения

Ирина И. Кробинец, Ангелина Ю. Щапова

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

Контактная информация: Щапова Ангелина Юрьевна, 13vitamortem13@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является «золотым стандартом» лечения многих гематологических, онкологических и аутоиммунных заболеваний. Алло-ТГСК осуществляется с учетом совместимости по HLA-системе тканевых антигенов донора и реципиента и без учета совместимости по системе АВО и Rh. На сегодняшний день АВО-несовместимость встречается в 30–50% случаев алло-ТГСК. Результаты исследований свидетельствуют о том, что АВО-несовместимость может служить одним из прогностических факторов развития осложнений посттрансплантационного периода, может увеличивать сроки приживления трансплантата и снижать качество жизни пациентов. Цель работы состояла в комплексном анализе временной динамики анти-А и анти-В антител у пациентов после АВО-несовместимой алло-ТГСК.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование, включившее 22 пациентов, перенесших первую АВО-несовместимую алло-ТГСК в период с 2009 по 2020 г. на базе РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Результаты. В исследование включены 22 пациента со следующим распределением по типу АВО-несовместимости: большая – 5 (22,7%), малая – 6 (27,3%), комбинированная (двунаправленная) – 8 (36,4%), АВО-совместимые – 3 (13,6%). К поздним срокам наблюдения (+46–410 дней после алло-ТГСК) уровень антител соответствовал группе крови донора в 80% случаев большой несовместимости (4 из 5) и во всех совместимых случаях (3/3, 100%). При малой и комбинированной несовместимости такого соответствия не наблюдалось.

У всех 8 пациентов с комбинированной несовместимостью (100%) к поздним срокам отсутствовали как анти-А, так и анти-В антитела, что соответствовало фенотипу АВ(IV) независимо от исходной группы крови реципиента и донора. При большой несовместимости анти-А антитела сохранялись значительно дольше анти-В (до 65 дней против 7-14 дней). Эритроциты группы А(II) донора появлялись позже (через 3-10 недель), чем эритроциты группы В(III). Персистенция высокоактивных антител (>2+) к +28 дню достоверно ассоциировалась с развитием клинических осложнений, включая гемолиз и замедленное приживление эритроидного ростка (задержка восстановления эритропоэза).

Анализ отдельных клинических случаев подтвердил выявленные закономерности. При комбинированной несовместимости полное исчезновение изогемагглютининов наблюдалось уже на 54-163 сутки. При большой несовместимости антитела против антигенов донора продолжали определяться даже после появления эритроцитов донорского типа в кровотоке. При малой несовместимости титры антител реципиента часто возвращались к исходным значениям.

Выводы. Практика АВО-несовместимой алло-ТГСК остается сложной клинической задачей, требующей тщательного иммуногематологического мониторинга и динамического наблюдения для прогнозирования исходов. Необходимо создание единой базы Российской Федерации, содержащей медицинскую информацию о пациентах после алло-ТГСК, которая должна быть доступна при необходимости в любом медицинском учреждении РФ. Перспективным представляется дальнейшее многоцентровое исследование с включением большего числа пациентов, в том числе получающих новые таргетные препараты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: АВО-несовместимые трансплантации, анти-А/анти-В антитела.

P243|

Comparison of Controlled-Rate and Uncontrolled Freezing of Hematopoietic Stem Cells: A Review of Published Evidence and Institutional Experience

Islam M. Nakastoev, Vadim K. Spitsyn, Irina V. Galtseva, Yuliya O. Davydova, Tatyana V. Gaponova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Islam M. Nakastoev, nakastoev.i@blood.ru

INTRODUCTION

Controlled-rate freezing is considered the "gold standard" for cryopreservation of hematopoietic stem cells (HSCs); however, the use of programmable freezers requires substantial material and technical resources. A number of transplant centers employ uncontrolled freezing at –80 °C followed by storage in liquid nitrogen, the efficacy of which remains a subject of debate. Analysis of the accumulated data is of practical interest when selecting a cryopreservation technology.

Aim. To evaluate the efficacy and clinical applicability of controlled-rate and uncontrolled freezing of HSCs based on the results of comparative studies and original data.

Materials and methods. An analysis of comparative studies fr om 1998-2014 was conducted, including the prospective multi-center Spanish CBTMO study and a series of autologous transplantations after uncontrolled freezing at -80 °C, as well as recent publications from 2025-2026 addressing critical steps of cryopreservation and optimization of cell product quality. Data from the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation (NMRC Hematology), wh ere uncontrolled freezing is used, are presented: the graft is sequentially cooled to –80 °C and then transferred to liquid nitrogen for storage until thawing prior to transplantation. The original study included 155 HSC samples.

Results. In the study by Pérez-Oteyza et al., viability and $CD34^+$ cell loss after controlled-rate and uncontrolled freezing did not differ significantly, whereas CFU-GM recovery was higher with the controlled-rate protocol. According to Anderlini et al., in 666 patients after autologous transplantation, the duration of cell storage at -80 °C did not affect the time to neutrophil and platelet recovery; the main factors for successful engraftment were the $CD34^+$ cell dose and the use of growth factors. Recent publications confirm that the clinical efficacy of cryopreservation is determined not only by the freezing method but also by the quality of the initial cell product, adherence to critical process steps, and technology validation. In the NMRC Hematology study, 155 hematopoietic stem cell samples were analyzed after uncontrolled freezing. It was shown that different cell populations exhibit unequal sensitivity to cryoinjury. The most transplant-relevant $CD34^+$cells maintained high viability (94%), comparable to published data for controlled-rate cryopreservation. High post-thaw recovery was also observed for lymphocytes (91%) and monocytes (87%), whereas granulocytes showed the greatest losses. These results indicate that the employed uncontrolled freezing protocol ensures reliable preservation of the key cell populations that determine transplantation efficacy.

Conclusions. Controlled-rate freezing remains the preferred method of cryopreservation, especially when maximal preservation of clonogenic potential is required. At the same time, the results of classic studies, recent data, and our own experience demonstrate that uncontrolled freezing at -80 °C followed by storage in liquid nitrogen, provided the process is standardized, validated, and subject to effective quality control, is a clinically acceptable alternative.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSC cryopreservation, uncontrolled freezing.

Сравнение контролируемой и неконтролируемой заморозки гемопоэтических стволовых клеток: обзор исследований и собственные данные

Ислам М. Накастоев, Вадим К. Спицын, Ирина В. Гальцева, Юлия О. Давыдова, Татьяна В. Гапонова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Накастоев Ислам Мухарбекович, nakastoev.i@blood.ru

ВВЕДЕНИЕ

Контролируемая заморозка считается «золотым стандартом» криоконсервации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), однако применение программных криозамораживателей требует значительных материально-технических ресурсов. В ряде трансплантационных центров используется неконтролируемая заморозка при -80 °C с последующим хранением в жидком азоте, эффективность которой остается предметом обсуждения. Анализ накопленных данных представляет практический интерес при выборе технологии криоконсервации.

Цель. Оценить эффективность и клиническую применимость контролируемой и неконтролируемой заморозки ГСК на основании результатов сравнительных исследований и собственных данных.

Материалы и методы. Проведен анализ сравнительных исследований 1998-2014 гг., включая проспективное многоцентровое исследование Spanish CBTMO и серию аутологичных трансплантаций после неконтролируемой заморозки при -80 °C, а также современных публикаций 2025-2026 гг., посвященных критическим этапам криоконсервации и оптимизации качества клеточного продукта. Представлены данные ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии), где применяется неконтролируемая заморозка: трансплантат последовательно охлаждают до -80 °C, после чего переносят на хранение в жидкий азот до размораживания перед трансплантацией. В собственное исследование включено 155 образцов ГСК.

Результаты. В исследовании Pérez-Oteyza и соавт. жизнеспособность и потери $CD34^+$-клеток после контролируемой и неконтролируемой заморозки существенно не различались, тогда как восстановление КОЕ-ГМ было выше при использовании контролируемого режима. По данным Anderlini и соавт., у 666 пациентов после аутологичной трансплантации продолжительность хранения клеток при -80 °C не влияла на сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов; основными факторами успешного приживления являлись доза $CD34^+$-клеток и применение ростовых факторов. Современные публикации подтверждают, что клиническая эффективность криоконсервации определяется не только способом замораживания, но и качеством исходного клеточного продукта, соблюдением критических этапов процесса и валидацией технологии. В исследовании НМИЦ гематологии проанализировано 155 образцов гемопоэтических стволовых клеток после неконтролируемой заморозки. Показано, что различные клеточные популяции обладают неодинаковой чувствительностью к криоповреждению. Наиболее значимые для трансплантации $CD34^+$-клетки сохраняли высокую жизнеспособность (94%), сопоставимую с опубликованными данными для контролируемой криоконсервации. Высокая сохранность также отмечена для лимфоцитов (91%) и моноцитов (87%), тогда как гранулоциты характеризовались наибольшими потерями. Полученные результаты свидетельствуют, что используемый протокол неконтролируемой заморозки обеспечивает надежную сохранность ключевых клеточных популяций, определяющих эффективность трансплантации.

Выводы. Контролируемая заморозка остается предпочтительным методом криоконсервации, особенно при необходимости максимального сохранения клоногенного потенциала. Вместе с тем результаты классических исследований, современные данные и собственный опыт свидетельствуют, что неконтролируемая заморозка при -80 °C с последующим хранением в жидком азоте при условии стандартизации процесса, его валидации и эффективного контроля качества является клинически приемлемой альтернативой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: криоконсервация ГСК, неконтролируемая заморозка.

P244|

Platelet concentrate activation status and platelet transfusion efficiency

Galina V. Grishina, Daria V. Lastochkina, Andrey D. Kasyanov, Irina S. Golovanova, Olesya Yu. Matvienko

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Galina V. Grishina, reger201309@mail.ru

INTRODUCTION

HLA immunization leads to the destruction of transfused donor platelets by antibodies, necessitating increased transfusion frequency and increasing the risk of bleeding in the recipient. n. The number of microparticles (MPs) in platelets increases as a result of activation of the coagulation cascade or the complement system, as well as under the influence of apoptotic signals. Of particular interest is the possibility of predicting the clinical effectiveness of platelet concentrate (PCs) based on MP screening.

Materials and methods. Data on the effectiveness of PCs transfusions in 33 patients with oncohematology were analyzed. The disease profile included 12 patients diagnosed with AML, 7 with PMF, 6 with MDS, 3 each with ALL and MM, and 2 patients with other blood disorders. Specific therapy for the underlying disease was received by 75.7%. The APT and SPT24 were calculated. The effectiveness of CT transfusion was assessed based on the resolution of hemorrhagic syndrome in the recipient. Activation status was assessed using platelet MPs in PC scans. The number of MPs was analyzed using CytoFlex with Anti-Hu CD41 – APC. The presence (Group 1) or absence (Group 2) of a clinical effect in recipients was analyzed. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. No significant differences were found in the platelet count in PCs scan [group 1 – (846-1348) × 10^9/L, in 2-1268 (902-1411) × 10^9/L] and mean platelet volume [8.7 (8.1-9.4) fl and 8.5 (8.0-9.3) fl]. Intergroup differences were found only for platelet volume (p=0.04). The platelet count in group 1 PCs scan was 9685 (6668-14657), in group 2-13426 (8898-17313).

Recipient data. Platelet transfusions were performed in the presence of severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome. Hemorrhagic manifestations were noted in 90.9% of cases. In 30.3% of cases, PC was accompanied by transfusion of red blood cell suspension, in 3% of cases it was transfused with 3 doses of FFP. The platelet content before transfusion in patients of group 1 was 17.0 (11.5-25.3) × 10^9/l, in 2 it was 19.0 (14.0-24.5) × 10^9/l and did not differ significantly (p=0.32). After PCs transfusion, the platelet concentration in group 1 increased to 27.0 (20.0-35.5) × 10^9/l, and in 2 it decreased to 17.5 (11.3-23.3) × 10^9/l ($p < 0.001$). The APT in Group 1 was 7.0 (2.0-12.3) × 10^9/L, while in Group 2 it was 1.0 (-6.0-3.0). The SPT24 in Group 1 was 4.92 (1.67-9.0) and in Group 2 it was -0.37 (-4.87-2.48). Transfusion is considered effective if the SPT24 exceeds 4.5. Intergroup differences in APT and SPT were significant ($p < 0.001$). The microparticle level was significantly lower in the group with positive clinical dynamics ($p < 0.05$).

Conclusions. The significance of the influence of the quantitative content of microparticles in the platelet concentrate on the therapeutic efficacy of PCs transfusions, assessed based on the relief of the recipient's hemorrhagic syndrome, was revealed. Transfusing platelets with a lower number of microparticles to cancer patients will positively impact the course and outcome of the disease.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: platelets, quality control, microparticles.

Статус активации концентрата тромбоцитов и эффективность трансфузии тромбоцитов

Галина В. Гришина, Дарья В. Ласточкина, Андрей Д. Касьянов, Ирина С. Голованова, Олеся Ю. Матвиенко

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

Контактная информация: Гришина Галина Викторовна, 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 дополняют функции тромбоцитов в гемостазе, тромбозе, онкологическом процессе и воспалении. Количество микрочастиц (МЧ) в тромбоцитах увеличивается в результате активации коагуляционного каскада или системы комплемента, а также под действием апоптотических сигналов. Особый интерес вызывает возможность прогнозирования эффективности клинического применения концентрата тромбоцитов (КТ) на основании скрининга МЧ.

Материалы и методы. Проанализированы данные эффективности переливаний КТ у 33 пациентов онкогематологического профиля. Структура нозологий: 12 пациентов с диагнозом ОМЛ, 7 – с диагнозом ПМФ, у 6 был выявлен МДС, по 3 – составили пациенты с ОЛЛ и ММ, 2 – пациенты с другими патологиями системы крови. Специфическую терапию по основному заболеванию получали 75,7%. Оценивалось число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина до трансфузии КТ и на следующий день после. Вычисляли АПТ и СПТ24. Эффективность трансфузии КТ оценивалась на основании купирования геморрагического синдрома у реципиента. Исследован статус активации по тромбоцитарным МЧ в КТ. Количество МЧ анализировали на CytoFlex (Beckman Coulter) с Anti-Hu CD41 – APC (Clone MEM-06). Проведен анализ по наличию (1 группа) или отсутствию (2 группа) клинического эффекта у реципиентов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Значимых различий по количеству тромбоцитов в КТ [1 группа 1049 (846-1348) $\times 10^9$/л, во 2 группе 1268 (902-1411) $\times 10^9$/л] и среднему объему тромбоцита [8,7 (8,1-9,4) фл и 8,5 (8.0-9.3) фл] не выявлено. Межгрупповые различия выявлены только для МЧ ($p=0,04$). Количество МЧ в 1 группе КТ составляло 9685 (6668-14657), во 2 группе 13426 (8898-17313).

Данные реципиентов. Переливание тромбоцитов проводили при наличии выраженной тромбоцитопении и геморрагического синдрома. Геморрагические проявления отмечались в 90,9% случаев. В 30,3% случаев вместе с КТ производилась трансфузия эритроцитной взвеси, у 3% совместное переливание с 3 дозами СЗП. Содержание тромбоцитов до переливания у пациентов 1 группы составляло 17,0 (11,5-25,3) $\times 10^9$/л, у 2 группы 19,0 (14,0-24,5) $\times 10^9$/л и значимо не отличалось. ($p=0,32$). После трансфузии КТ в 1 группе концентрация тромбоцитов увеличилась до 27,0 (20,0-35,5) $\times 10^9$/л, а во 2 группе снизилась до 17,5 (11,3-23,3) $\times 10^9$/л ($p < 0,001$). АПТ в 1 группе составил 7,0 (2,0-12,3) $\times 10^9$/л, во 2 группе – 1,0 (-6,0-3,0). СПТ24 в 1 группе 4,92 (1,67-9,0), во 2 группе -0,37 (-4,87-2,48). Трансфузию считают эффективной, если СПТ24 превышает 4,5. Межгрупповые различия по АПТ и СПТ были значимыми ($p < 0,001$). Выявлено, что в группе с положительной клинической динамикой уровень микрочастиц был значимо ниже ($p < 0,05$).

Выводы. Выявлена значимость влияния количественного содержания микрочастиц в концентрате тромбоцитов на лечебную эффективность трансфузий КТ, оцениваемую на основании купирования геморрагического синдрома реципиента. Переливание тромбоцитов с меньшим количеством МЧ для пациентов онкологического профиля позволит положительно влиять на течение и исход заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тромбоциты, контроль качества, микрочастица.

P245|

Frequency of homozygous hla alleles and haplotypes among residents of Naryan-Mar

Elena B. Khromova[1], Kseniya V. Stakanova[1], Alina N. Egorova[1], Veronika R. Shevelina[1], Irina V. Kotkina[2]

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia; [2] Nenets Regional Branch of the All-Russian Public Organization Russian Red Cross, Naryan-Mar, Russia

Contact: Kseniya V. Stakanova, k.stakanova@niigt.ru

INTRODUCTION

HLA allele and haplotype frequencies vary across populations, which is crucial for developing regional bone marrow and hematopoietic stem cell donor registries. In most populations, HLA genotype frequencies deviate from Hardy-Weinberg equilibrium due to balancing selection maintaining heterozygosity for pathogen defense. Homozygous donors for common haplotypes can serve as "universal" donors, optimizing targeted recruitment strategies. Anthropologically, the population of the Nenets Autonomous Okrug (NAO) belongs to the Ural contact minor race, characterized by mixed West Eurasian and East Eurasian genetic traits.

Aim. To analyze the frequencies of homozygous HLA alleles and haplotypes among residents of Naryan-Mar (NAO).

Materials and methods. High-throughput next-generation sequencing (NGS) was performed on 156 Naryan-Mar residents enrolled in the federal donor registry in 2024-2025. The ScisGO HLA Typing Kit (Scisco Genetics Inc., USA) was used to genotype *HLA-A, -B, -C, -DRB1*, and *-DQB1* loci at 3-field resolution. DNA was extracted from buccal epithelium. Homozygosity frequencies were determined by direct counting; haplotype frequencies were estimated using Arlequin software (v3.5) with the expectation-maximization algorithm.

Results. Substantial polymorphism was observed: 22 alleles at *HLA-A* (31 homozygotes), 38 at *HLA-B* (13 homozygotes), 20 at *HLA-C* (15 homozygotes), 27 at *HLA-DRB1* (9 homozygotes), and 15 at *HLA-DQB1* (21 homozygotes). Three individuals (1.9%) were completely homozygous across all five loci, while 3 were homozygous for class I and 9 for class II. Among *HLA-A* homozygotes, *A*02:01:01* was most frequent (16/31), followed by *A*24:02:01* (8) and *A*03:01:01* (4). At *HLA-B, B*07:02:01* was found in 6/13 homozygotes. At *HLA-C, C*07:02:01* predominated (7/15). For class II, *DRB1*15:01:01* was detected in 5/9 homozygotes, while *DQB1*03:01:01* and *DQB1*06:02:01* were the most prevalent homozygous alleles. Three individuals carried fully homozygous 5-locus haplotypes:

- *A*24:02:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01*,
- *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DRB1*03:01:01~DQB1*02:01:01*, and
- *A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01*.

The most common class I haplotype was *A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01* (8.30%). For class II, *DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01* predominated (13.87%). Among five-locus haplotypes, *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DRB1*03:01:01~DQB1*02:01:01* occurred at a frequency of 4.45%, and *A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01* at 4.41%.

Conclusions. The Naryan-Mar population exhibits high allelic polymorphism. The low proportion of 5-locus homozygous individuals (1.9%) indicates high heterozygosity, reflecting balancing selection and population heterogeneity. This genetic complexity complicates compatible donor identification, underscoring the critical need for intensified, targeted regional donor recruitment strategies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HLA, haplotype, homozygote.

Частота встречаемости гомозиготных HLA аллелей и гаплотипов у жителей Нарьян-Мара

Елена Б. Хромова[1], Ксения В. Стаканова[1], Алина Н. Егорова[1], Вероника Р. Шевелина[1], Ирина В. Коткина[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; [2] Ненецкое региональное отделение Общероссийской общественной организации «Российский Красный Крест», Нарьян-Мар, Россия

Контактная информация: Стаканова Ксения Вячеславовна, k.stakanova@niigt.ru

ВВЕДЕНИЕ

Частоты встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов варьируют между этническими и территориальными группами. Изучение этих закономерностей позволяет учитывать данные при наполнении регистра доноров КМ и ГСК с учетом реальной генетической структуры населения конкретного региона. Гомозиготность по HLA-системе, то есть наличие одинаковых аллелей на обеих хромосомах, встречается статистически более редко в сравнении с гетерозиготностью. Зачастую в большинстве популяций заметна тенденция отклонения частот гомозиготных HLA-генотипов от равновесия Харди-Вайнберга. Подобные отклонения – след балансирующего отбора, который поддерживает избыточную гетерозиготность в популяции. Российская Федерация – многонациональная страна, в составе которой присутствуют малочисленные народы, характеризующиеся уникальностью своего генетического разнообразия. Основу национального состава Нарьян-Мара составляют: русские (66,81%), ненцы (18,68%) и коми (8,99%), которые формируют особенный генофонд. Цель исследования – анализ частот встречаемости гомозиготных HLA аллелей и гаплотипов у жителей города Нарьян-Мара (НАО).

Материалы и методы. Выполнено высокопроизводительное секвенирование (NGS) выборки из 156 жителей г. Нарьян-Мара, – административного центра и единственного города Ненецкого автономного округа, вступивших в федеральный регистр в 2024-2025 гг. с помощью тест-системы производства Scisco Genetics Inc. – США (ScisGO HLA Typing Kit) по следующим локусам HLA: *A, B, C, DRB1, DQB1* в разрешении 3-го поля. Частоту гомозиготных по типированным HLA-генам доноров определяли прямым подсчетом. Частоту HLA-гаплотипов определяли с помощью программы Arlequin 3.5 с использованием алгоритма максимизации ожидания.

Результаты. Анализ полученных данных типирования жителей города Нарьян-Мар показал очень высокий аллельный полиморфизм – в гене *HLA-A* было выявлено 22 аллеля (из них 31 человек был гомозиготен по этому локусу), в гене *HLA-B* – 38 аллелей (13 гомозигот), *HLA-C* – 20 аллелей (15 гомозигот), *HLA-DRB1* – 27 алллей (9 гомозигот) и *HLA-DQB1* – 15 аллелей (21 человек носители гомозиготных аллелей). Полностью гомозиготны по I классу HLA-системы оказались 3 человека, а по II классу – 9. Из 31 человека, несущего одинаковые HLA-A аллели, в 16 случаев был обнаружен *HLA-A*02:01:01*, в восьми – *A*24:02:01*, в четырех – *A*03:01:01*. Из 13 носителей гомозиготного варианта генотипа в гене *HLA-B* – 6 человек *B*07:02:01*, из 15 гомозигот по локусу *HLA-C* – 7 человек – носители аллеля *C*07:02:01*. Для II класса HLA популяционной особенностью распределения наследования гомозиготных аллелей является то, что из 9 гомозигот в *HLA-DRB1* – 5 представлены аллелем *DRB1*15:01:01*, а в гене *DQB1* из 21 человека самым распространенным является *DQB1*03:01:01* и *DQB1*06:02:01*. При оценке частоты встречаемости пятилокусных гаплотипов в исследуемой группе жителей города Нарьян-Мар обнаружено всего три человека, носителей следующих гомозиготных гаплотипов: *A*24:02:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01, A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DRB1*03:01:01~DQB1*02:01:01* и *A*03:01:01 ~B*07:02:01~C*07:02:01~DRB1*15:01:01~DQB1*06:02:01*.

Выводы. В исследуемой популяции выявлен значительный аллельный полиморфизм по всем изученным генам HLA. Выявленный профиль распределения гомозигот (преобладание *A*02:01:01, B*07:02:01, C*07:02:01* и *DRB1*15:01:01*) может служить референсным маркером при сравнительном анализе с другими популяциями. Крайне низкая доля индивидов, полностью гомозиготных по пяти локусам (всего 1,9% от выборки или 3 человека), свидетельствует о высоком уровне гетерозиготности. Это указывает на действие балансирующего отбора, характерного для HLA-системы, и подтверждает генетическую гетерогенность популяции, что является важным фактором, увеличивающим сложность поиска совместимых доноров и необходимость акцентного рекрутинга в данном регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: HLA, гаплотипы, гомозиготы.

P246|

HLA haplotype frequencies in the population of Yekaterinburg

Elena B. Khromova[1], Ksenia V. Stakanova[1], Viktoriya A. Yudina[1], Anzhelika S. Solovieva[2]

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia; [2] Blood Transfusion Station of the Federal Medical Biological Agency in Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russia

Contact: Kseniya V. Stakanova, k.stakanova@niigt.ru

INTRODUCTION

Monitoring HLA haplotype frequencies in megacities improves the efficiency of donor search for patients with severe hematopoietic disorders and increases the chances of successful hematopoietic stem cell transplantation. The demographic and immunogenetic profile of each region determines the spectrum and prevalence of specific haplotypes, which is crucial for optimizing donor recruitment strategies, predicting donor–recipient matching probability, and targeted expansion of donor registries with underrepresented ethnic groups. In addition to haplotypes characteristic of the indigenous population, million-plus cities exhibit substantial influx of migrant alleles.

Materials and methods. High throughput next generation sequencing (NGS) was performed in a sample of 525 residents of Yekaterinburg enrolled in the federal donor registry in 2024-2025. The ScisGO HLA Typing Kit (Scisco Genetics Inc., USA) was used for genotyping at HLA A, B, C, DRB1 and DQB1 loci at 3 field resolution. DNA was extracted from peripheral EDTA blood using Protrans Agatha DNA Box (Protrans, Germany). Haplotype frequencies were estimated using the expectation maximization algorithm implemented in Hapl o Mat software.

Results. Among 1050 haplotypes detected, 805 distinct five-locus haplotypes were identified, reflecting the pronounced genetic heterogeneity typical of a large metropolitan population. Seven haplotypes exceeded 1% frequency and are listed in Table 1. The most frequent haplotype was *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01*(Hf = 3.3%), followed by *A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01* (3.2%). The third (2.6%) and fourth (2.3%) positions were occupied by two haplotypes sharing the same *B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01* backbone and differing only at HLA-A (*A*03:01:01* vs. *A*02:01:01*), indicating intra-family haplotype variation. The haplotype *A*01:01:01~B*57:01:01~C*06:02:01~DQB1*03:03:02~DRB1*07:01:01* was observed at 1.4%, confirming high genetic similarity between the Ural population and European Russian populations. Notably, the haplotype *A*25:01:01~B*18:01:01~C*12:03:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01* (1.8%) likely reflects the contribution of Finno-Ugric and some Turkic components to the East Slavic gene pool.

Table 1: HLA haplotypes identified in residents of the city of Yekaterinburg, with a frequency of more than 1% (Hf – haplotype frequency)

Haplotype	Hf
*A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01*	0.033
*A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01*	0.032
*A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.026
*A*02:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.023
*A*02:01:01~B*13:02:01~C*06:02:01~DQB1*02:01:01~DRB1*07:01:01*	0.022
*A*25:01:01~B*18:01:01~C*12:03:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.018
*A*01:01:01~B*57:01:01~C*06:02:01~DQB1*03:03:02~DRB1*07:01:01*	0.014

Conclusions. The haplotype distribution in the Yekaterinburg population is predominantly European and closely resembles other Russian populations from both European and Ural regions. The high haplotype diversity (805 distinct haplotypes) is typical for a metropolitan area and should be considered when optimizing regional donor registry strategies. These findings may contribute to more efficient donor-recipient matching and targeted recruitment of donors carrying underrepresented haplotypes.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HLA, haplotype, sequencing.

Частота встречаемости HLA-гаплотипов у жителей города Екатеринбурга

Елена Б. Хромова[1], Ксения В. Стаканова[1], Виктория А. Юдина[1], Анжелика С. Соловьева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Станция переливания крови Федерального медико-биологического агентства в г. Екатеринбурге», Екатеринбург, Россия

Контактная информация: Стаканова Ксения Вячеславовна, k.stakanova@niigt.ru

ВВЕДЕНИЕ

Изучение и мониторинг частот HLA-гаплотипов в рамках мегаполисов способно существенно повысить эффективность поиска доноров для пациентов с тяжелыми заболеваниями системы кроветворения и увеличить шансы на быстро и эффективно проведенную трансплантацию КМ и ГСК. Результаты подобных исследований подчеркивают важность понимания демографического и иммуногенетического профиля отдельных регионов с целью сокращения времени ожидания гистосовместимого донора. Для каждого региона свойственен особый спектр и частота гаплотипов, характерных для конкретной городской популяции, что позволяет оптимизировать стратегии рекрутинга доноров, прогнозировать вероятность успешного подбора пар «донор-реципиент» и целенаправленно пополнять регистры доноров КМ и ГСК представителями тех этнических групп, чьи гаплотипы представлены недостаточно. Кроме гаплотипов, присущих коренным жителям данной местности, популяции городов-миллионников характеризуются достаточно большим потоком миграционных аллелей.

Материалы и методы. Выполнено высокопроизводительное секвенирование (NGS) выборки из 525 жителей г. Екатеринбурга, вступивших в федеральный регистр в 2024-2025 гг. с помощью тест-системы производства Scisco Genetics Inc. – США (ScisGÒ HLA Typing Kit – РУ № РЗН 2022/19202 от 19.12.2022) по следующим локусам: *A, B, C, DRB1, DQB1* в разрешении 3-го поля. Материал – периферическая кровь с ЭДТА. Выделение ДНК осуществлялось посредством набора реагентов Protrans Agatha DNA Box (Protrans, Германия). Анализ данных произведен с помощью алгоритма максимизации математического ожидания в программном обеспечении Hapl-o-Mat.

Результаты. В исследуемой группе с частотой более 1% было выявлено семь гаплотипов (представлены в таблице 1). Всего было установлено 805 гаплотипов, такое разнообразие свидетельствует о выраженной гетерогенности популяции Екатеринбурга, что типично для крупных мегаполисов с активными миграционными процессами.

Таблица 1: HLA-гаплотипы, выявленные у жителей города Екатеринбурга, 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*	0.033
*A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01*	0.032
*A*03:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.026
*A*02:01:01~B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.023
*A*02:01:01~B*13:02:01~C*06:02:01~DQB1*02:01:01~DRB1*07:01:01*	0.022
*A*25:01:01~B*18:01:01~C*12:03:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*	0.018
*A*01:01:01~B*57:01:01~C*06:02:01~DQB1*03:03:02~DRB1*07:01:01*	0.014

Согласно полученным данным, в изученной популяции наблюдается доминирование общеевропейских гаплотипов *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01* и *A*03:01:01~B*35:01:01~C*04:01:01~DQB1*05:01:01~DRB1*01:01:01*. Третье и четвертое место с небольшим разрывом (2,6% и 2,3%) поделили два гаплотипа с различием всего в одном аллеле *A*03:01:01* и *A*02:01:01* гаплотип *B*07:02:01~C*07:02:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*, что указывает на вариацию внутри одного семейства гаплотипов. Высокая частота встречаемости 1,4% гаплотипа *A*01:01:01~B*57:01:01~C*06:02:01~DQB1*03:03:02~DRB1*07:01:01* подтверждает высокую степень генетического сходства популяций Уральского региона с популяциями европейской части России. Однако в исследуемой группе в 1,8% встречается *A*25:01:01~B*18:01:01~C*12:03:01~DQB1*06:02:01~DRB1*15:01:01*, который отражает вклад финно-угорских и некоторых тюркских народов в генофонд восточных славян.

Выводы. Популяция жителей Екатеринбурга характеризуется высоким разнообразием, характерным для больших мегаполисов. Частота встречаемости основных пятилокусных HLA-гаплотипов у жителей Екатеринбурга, отражает больше сходство с европейскими популяциями. Преобладающим гаплотипом является *A*01:01:01~B*08:01:01~C*07:01:01~DQB1*02:01:01~DRB1*03:01:01* с частотой встречаемости 3,3%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: HLA-гаплотипы, секвенирование.

Blood donation. Organization of work of the middle medical staff in the blood transfusion department

Natalya S. Mamonova

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya S. Mamonova, romahka-2008@bk.ru

INTRODUCTION

Blood donation (from the Latin word "donare" meaning "to give") is the voluntary donation of blood and its components for medical purposes. Donor blood is primarily needed by patients with surgical and traumatological conditions, as well as those with hemophilia and cancer. Blood components are also used in the production of various medications and treatments. The Blood Transfusion Department is responsible for collecting donor blood and its components, conducting examinations on donors and recipients, providing hematotransfusion solutions to the university's medical facilities, and distributing hematological components to external medical institutions. The role of the middle medical staff in the procurement of whole blood is extremely important: they ensure the safety of the donor, the quality of the raw material, and the smooth operation of the entire process. Their tasks cover the entire cycle, from the initial contact to the delivery of components to medical institutions.

Materials and methods. The blood transfusion department is 100% staffed with mid-level medical personnel. The main tasks of the mid-level medical personnel are to respect the donor's rights and provide a tactful and friendly environment for the donors. The staff strictly follows the venipuncture technique, which eliminates the risk of adverse consequences (subcutaneous hematomas, infection at the puncture site, etc.). In addition to these specific features of the work of the medical staff, the following principles of ethics and deontology, confidentiality of official information, sanitary and epidemiological regulations, rules of asepsis and antisepsis, measures to prevent transmission of infectious diseases, and provision of emergency medical care for urgent conditions are observed at all stages of blood and its components procurement. In addition, to ensure more qualified nursing work, the department has developed standard operating procedures and conducts regular

Results. The procurement of high-quality components in the blood transfusion department is increasing year by year, and the middle medical staff is responsible for all stages of blood procurement. The safety of the donor and the quality of the final product directly depend on their work. They accompany the donor at all stages and perform many important tasks. The result of careful and professional organization of work is a low number of complications (unsuccessful venipunctures, hematomas, thromboses, collapses, rejection of whole blood, and the need for additional spending on consumables) and high donor satisfaction (speed of service, kind attitude, and good mood).

Conclusions. The middle medical staff is not just a "doctor's assistant," but a key element of the blood procurement system. The safety of the donor, the quality of the raw materials, and the efficiency of the entire blood service directly depend on their attentiveness, professionalism, and strict adherence to the procurement rules.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: donor, nurse, transfusion, blood.

Донорство крови. Организация работы среднего медицинского персонала в отделении переливания крови

Наталья С. Мамонова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Мамонова Наталья Сергеевна, romahka-2008@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Донорство крови (от латинского donare — «дарить») – это добровольная сдача крови и ее компонентов для медицинских целей. Донорская кровь прежде всего необходима больным хирургического и травматологического профиля, с гемофилией и онкологическими заболеваниями. Компоненты крови также используются для производства ряда лекарств и препаратов. Отделение переливания крови занимается заготовкой донорской крови и ее компонентов, обследованием доноров и реципиентов, выдачей гемотрансфузионных сред в лечебные подразделения университета,

реализацией гемокомпонентов в сторонние медицинские учреждения. Роль среднего медицинского персонала при заготовке цельной крови крайне важна: они обеспечивают безопасность донора, качество сырья и бесперебойную работу всего процесса. Их задачи охватывают весь цикл – от первичного контакта до выдачи компонентов в лечебные учреждения.

Материалы и методы. Укомплектованность отделения переливания крови средним медицинским персоналом составляет 100%. Основные этапы работы среднего медицинского персонала направлены на соблюдение прав донора и тактичное и доброжелательное отношение к обратившимся. Персоналом строго соблюдается техника венепункции, это исключает риск возникновения неблагоприятных последствий (подкожные гематомы, инфицирование места прокола и т.д.). Помимо указанных особенностей работы среднего медицинского персонала, на всех этапах заготовки крови и ее компонентов, организовано соблюдение: принципов этики и деонтологии, конфиденциальности служебной информации, санитарно-эпидемиологического режима, правил асептики и антисептики, мероприятий по предупреждению заражения трансмиссивными инфекциями, оказание неотложной доврачебной помощи при неотложных состояниях. Так же для достижения более квалифицированной работы медсестер на отделении разработаны стандартные операционные процедуры, проводится постоянный контроль со стороны вышестоящих сотрудников.

Результаты. Заготовка высококачественных компонентов в отделении переливания крови увеличивается из года в год, и на всех этапах заготовки крови на средний медицинский персонал возложена высокая ответственность: от их работы напрямую зависит безопасность донора и качество конечного продукта. Они сопровождают донора на всех этапах и выполняют множество важных задач. Результатом тщательной и профессиональной организации работы является низкое количество осложнений (неудачные венепункции, гематомы, тромбозы, коллапсы, выбраковка цельной крови, необходимость дополнительной траты расходных материалов) и высокая удовлетворенность доноров (скорость обслуживания, доброе отношение, хорошее настроение).

Выводы. Средний медицинский персонал – это не просто «помощник врача», а ключевой элемент системы заготовки крови. От его внимательности, профессионализма и строгого соблюдения правил заготовки напрямую зависят безопасность донора, качество сырья и эффективность всей службы крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: донорство, медсестра, переливание, кровь.

J248|

Optimization of Hematopoietic Stem Cell and Donor Lymphocyte Cryopreservation Using a Calculator to Standardize Cryopreservation Calculations

Afzal A. Omonov, Mukhayyokhon M. Obidova, Nodir A. Rahimberdiyev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Afzal A. Omonov, afzal.omonov.98@mail.ru

INTRODUCTION

Cryopreservation of hematopoietic stem cells (HSCs) and donor lymphocyte concentrates (DLCs) plays an important role in the preparation of cellular products for transplantation and cell therapy. During product preparation, a large number of calculations must be performed, including determination of the concentration volume, the amount of dimethyl sulfoxide (DMSO), the final volume of the cell suspension, and the distribution of the material into cryobags. In many laboratories, these calculations are still performed manually, which may lead to arithmetic errors and variability in results among different specialists. In addition, manual calculations require additional time, particularly when processing a large workload. Therefore, the automation and standardization of calculations represent an important objective for laboratories involved in the cryopreservation of cellular products.

Materials and methods. To simplify and standardize these calculations, a dedicated web-based calculator was developed for the cryopreservation of HSCs and donor lymphocyte concentrates (DLCs). The application automatically calculates the product concentration factor, the required volume of dimethyl sulfoxide (DMSO), the final volume of the cell suspension after the addition of the cryoprotectant, and the required number of cryobags based on the maximum allowable volume of each container.

A separate module of the calculator is designed for donor lymphocyte concentrates. It enables calculation of the $CD3^+$ cell dose *per* kilogram of recipient body weight, determination of the $CD3^+$ cell content in the product, and estimation of the product volume required for cryopreservation.

The application includes two operating modes: a standard laboratory mode with intermediate rounding of calculated values, reflecting routine clinical laboratory practice, and a precision mode without rounding, intended for research applications and data analysis. The calculator is implemented as a web-based application, allowing access from both desktop computers and mobile devices.

Results. The web-based calculator was used in six donor procedures and significantly accelerated the preparation of cellular products for cryopreservation. Automation of the calculations reduced the risk of arithmetic errors and ensured a standardized approach to calculations among different laboratory personnel.

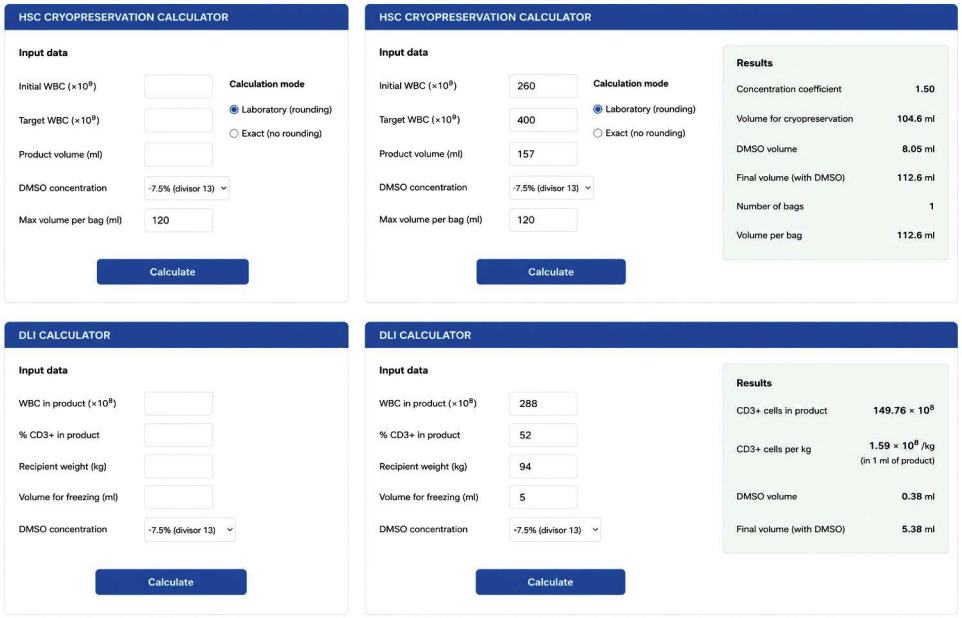


Figure 1: Interface of the web calculator for cryopreservation of hematopoietic stem cells and donor lymphocytes: empty form (A) and calculation example (B)

Note: HSC – hematopoietic stem cells; DLI – donor lymphocytes; DMSO – dimethyl sulfoxide; $CD3^+$ – T-lymphocytes expressing cluster of differentiation 3; ml – milliliters; kg – kilograms.

An additional advantage was the ability to rapidly calculate parameters for donor lymphocyte concentrates (DLCs), including the $CD3^+$ cell dose and the required product volume for cryopreservation. The availability of two calculation modes makes the application suitable for both routine clinical practice and scientific research, including process validation.

Conclusions. The developed web-based calculator represents a practical tool for laboratories involved in cellular therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Its implementation streamlines cellular product preparation, reduces the risk of calculation errors, and enhances the standardization and reproducibility of cryopreservation procedures.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cryopreservation, hematopoietic stem cells.

Оптимизация криоконсервации гемопоэтических стволовых клеток и донорских лимфоцитов с использованием калькулятора для стандартизации расчетов

Афзалбек А. Омонов, Мухайё М. Обидова, Нодир А. Рахимбердиев

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

Контактная информация: Омонов Афзалбек Акмалович, afzal.omonov.98@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Криоконсервация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и концентрат донорских лимфоцитов (КДЛ) занимает важное место в подготовке клеточного материала для трансплантации и клеточной терапии. На этапе подготовки продукта необходимо выполнять большое количество расчетов: определять объем концентрирования, количество диметилсульфоксида (ДМСО), итоговый объем клеточной суспензии, а также распределять материал по криопакетам. Во многих лабораториях эти расчеты по-прежнему выполняются вручную, из-за чего могут возникать арифметические ошибки и различия в результатах у разных специалистов. Кроме того, ручные вычисления требуют дополнительного времени, особенно при большом объеме работы. Поэтому автоматизация и стандартизация расчетов являются актуальной задачей для лабораторий, занимающихся криоконсервацией клеточных продуктов.

Материалы и методы. Для упрощения и стандартизации расчетов был разработан специализированный веб-калькулятор для криоконсервации ГСК и КДЛ. Программа автоматически рассчитывает коэффициент концентрирования продукта, необходимый объем ДМСО, итоговый объем клеточной суспензии после добавления криопротектора и необходимое количество криопакетов с учетом допустимого объема каждого контейнера.

Отдельный раздел калькулятора предназначен для работы с донорскими лимфоцитами. В нем можно рассчитать дозу $CD3^+$ клеток на килограмм массы тела реципиента, определить содержание $CD3^+$ клеток в продукте и объем материала, необходимый для замораживания.

В программе предусмотрены два режима работы: стандартный лабораторный режим с промежуточным округлением значений, который соответствует повседневной практике, и точный режим без округления для научной работы и анализа данных. Калькулятор реализован в формате веб-приложения и может использоваться как на компьютере, так и на мобильных устройствах.

Результаты. Использование веб-калькулятора было применено у 6 доноров и позволило значительно ускорить процесс подготовки клеточного продукта к криоконсервации. Автоматизация расчетов помогла уменьшить вероятность арифметических ошибок и обеспечить одинаковый подход к расчетам у разных сотрудников лаборатории.

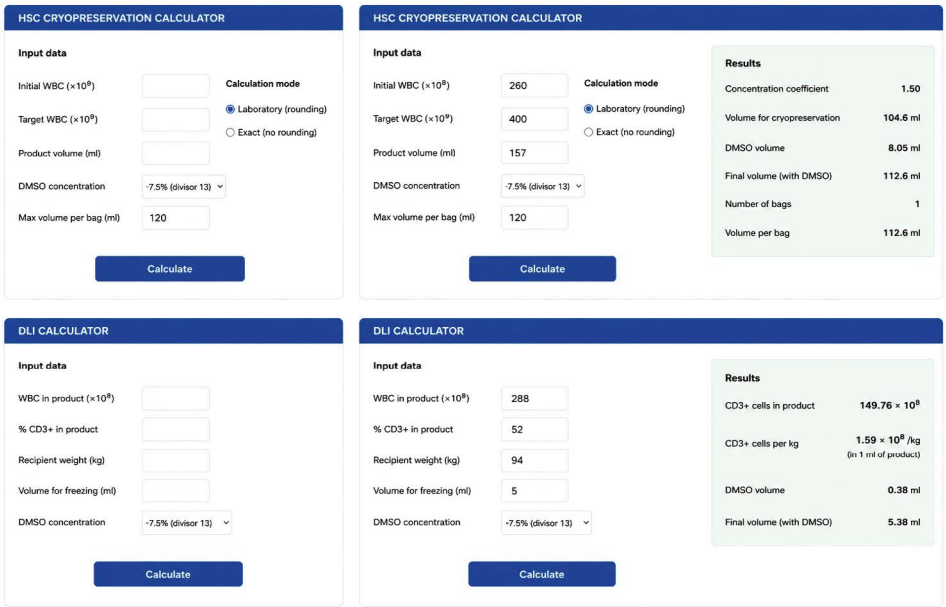


Рисунок 1: Интерфейс веб-калькулятора для криоконсервации гемопоэтических стволовых клеток и донорских лимфоцитов: пустая форма (A) и пример расчета (B)

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; DLI – донорские лимфоциты; ДМСО – диметилсульфоксид; $CD3^+$ – Т-лимфоциты, экспрессирующие кластер дифференцировки 3; мл – миллилитры; кг – килограммы.

Дополнительным преимуществом стала возможность быстро рассчитывать параметры для КДЛ, включая дозу $CD3^+$ клеток и необходимый объем продукта для замораживания. Наличие двух режимов расчета делает программу удобной как для рутинной клинической работы, так и для научных исследований и валидации процессов.

Выводы. Разработанный веб-калькулятор может быть полезным инструментом в работе лабораторий клеточных технологий и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Его использование позволяет сократить время подготовки клеточного продукта, снизить риск ошибок при расчетах и сделать процесс криоконсервации более стандартизированным и воспроизводимым.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: криоконсервация, гемопоэтические стволовые клетки.

J249| Experience with Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection in Uzbekistan: Analysis of Autologous and Allogeneic Apheresis Procedures Performed Between 2025 and 2026

Afzal A. Omonov, Mukhayyokhon M. Obidova, Nodir A. Rahimberdiyev, Farkhod D. Kholikov, Eldor N. Ubaydulayev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Afzalbek A. Omonov, afzal.omonov.98@mail.ru

INTRODUCTION

Peripheral blood hematopoietic stem cell (PBHSC) collection by apheresis is an integral component of hematopoietic stem cell transplantation programs. The efficiency of mobilization and $CD34^+$ cell collection directly affects the outcomes of both autologous and allogeneic transplantation. Analysis of accumulated experience provides an opportunity to evaluate the effectiveness of the mobilization protocols used and the quality of the collected cellular product.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on 73 peripheral blood hematopoietic stem cell (PBHSC) apheresis procedures conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology between January 2025 and June 2026. The study included 36 autologous and 37 allogeneic stem cell collections. The following parameters were evaluated: pre-apheresis peripheral blood $CD34^+$ cell count, processed blood volume, $CD34^+$ cell yield in the final product, and the frequency of cryopreservation. The data were analyzed separately for autologous and allogeneic transplantations performed in 2025 and 2026.

Results. In 2025, a total of 46 PBHSC apheresis procedures were performed, including 27 autologous and 19 allogeneic collections. The mean pre-apheresis peripheral blood $CD34^+$ cell count was 60.1 cells/μL (range, 15.2-179.9) in the autologous group and 106.7 cells/μL (38.2-228.3) in the allogeneic group. The mean processed blood volume was 3.31 and 2.68 total blood volumes (TBVs), respectively. The mean $CD34^+$ cell yield reached 7.32×10^6/kg (1.35-18.6) for autologous procedures and 7.91×10^6/kg (5.04-10.6) for allogeneic procedures. Cryopreservation was performed in 44.4% and 21.1% of cases, respectively.

In 2026, a total of 27 PBHSC apheresis procedures were performed, including 9 autologous and 18 allogeneic collections. The mean pre-apheresis peripheral blood $CD34^+$ cell count was 81.2 cells/μL (20-165) and 80.4 cells/μL (36-125), respectively. The mean processed blood volume was 2.92 and 2.45 TBVs, respectively. The mean CD34+ cell yield reached 7.54×10^6/kg (2.95-12.0) for autologous procedures and 7.85×10^6/kg (4.6-12.8) for allogeneic procedures. Cryopreservation was performed in 66.7% and 50.0% of cases, respectively.

Table 1: Main parameters of peripheral hematopoietic stem cell apheresis in 2025–2026

Parameter	Auto 2025 (n=27)	Allo 2025 (n=19)	Auto 2026 (n=9)	Allo 2026 (n=18)
$CD34^+$ before apheresis, cells/μL	60.1 (15.2-179.9)	106.7 (38.2-228.3)	81.2 (20-165)	80.4 (36-125)
Processed volume, TBV	3.31	2.68	2.92	2.45
$CD34^+$ collected, $\times10^6$/kg	7.32 (1.35-18.6)	7.91 (5.04-10.6)	7.54 (2.95-12.0)	7.85 (4.6-12.8)
Cryopreservation, %	44.4	21.1	66.7	50.0

Data are presented as mean values; range (min-max) is shown in parentheses.

Conclusions. The experience gained from 73 PBHSC apheresis procedures performed during 2025-2026 demonstrated the high effectiveness of the mobilization and stem cell collection programs. In all study groups, the CD34⁺ cell yields exceeded the minimum recommended dose for transplantation. These findings confirm the effectiveness of the mobilization and collection protocols used and reflect the successful development of the hematopoietic stem cell transplantation program in the Republic of Uzbekistan.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: PBHSC, apheresis, transplantation.

Опыт заготовки периферических гемопоэтических стволовых клеток в Узбекистане: анализ результатов ауто- и аллогенных аферезов за 2025-2026 годы

Афзалбек А. Омонов, Мухайё М. Обидова, Нодир А. Рахимбердиев, Фарход Д. Халиков, Элдор Н. Убайдуллаев

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

Контактная информация: Омонов Афзалбек Акмалович, afzal.omonov.98@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Заготовка периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК) методом афереза является неотъемлемой частью программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эффективность мобилизации и сбора CD34⁺ клеток напрямую влияет на результаты аутологичной и аллогенной трансплантации. Анализ накопленного опыта позволяет оценить эффективность используемых протоколов мобилизации и качество получаемого клеточного продукта.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 73 процедур афереза ПГСК, выполненных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии в период с января 2025 года по июнь 2026 года. В исследование включены 36 аутологичных и 37 аллогенных заготовок. Оценивались показатели мобилизации CD34⁺ клеток в периферической крови до афереза, объем обработанной крови, выход CD34⁺ клеток в конечном продукте и частота криоконсервации. Полученные данные анализировались отдельно для аутологичных и аллогенных трансплантаций в 2025 и 2026 годах.

Результаты. В 2025 году выполнено 46 процедур афереза ПГСК, из которых 27 были аутологичными и 19 – аллогенными. Среднее количество CD34⁺ клеток до афереза составило 60,1 кл/мкл (15,2-179,9) при аутологичных и 106,7 кл/мкл (38,2-228,3) при аллогенных заготовках. Средний обработанный объем крови составил 3,31 и 2,68 ОЦК соответственно. Средний выход CD34⁺ клеток достиг $7{,}32\times10^6$/кг (1,35-18,6) при аутологичных и $7{,}91\times10^6$/кг (5,04-10,6) при аллогенных трансплантациях. Криоконсервация выполнена в 44,4% и 21,1% случаев соответственно.

В 2026 году выполнено 27 процедур афереза ПГСК, включая 9 аутологичных и 18 аллогенных заготовок. Среднее количество CD34⁺ клеток до афереза составило 81,2 кл/мкл (20-165) и 80,4 кл/мкл (36-125) соответственно. Средний обработанный объем крови составил 2,92 и 2,45 ОЦК. Средний выход CD34⁺ клеток достиг $7{,}54\times10^6$/кг (2,95-12,0) при аутологичных и $7{,}85\times10^6$/кг (4,6-12,8) при аллогенных процедурах. Криоконсервация проводилась в 66,7% и 50,0% случаев соответственно.

Выводы. Опыт выполнения 73 процедур афереза ПГСК в 2025-2026 годах продемонстрировал высокую эффективность программ мобилизации и заготовки клеточного материала. Во всех исследуемых группах достигнуты показатели сбора CD34⁺ клеток, превышающие минимально рекомендуемую трансплантационную дозу. Полученные результаты подтверждают эффективность используемых протоколов и успешное развитие программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Узбекистан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ПГСК, аферез, CD34⁺, трансплантация.

Таблица 1: Основные показатели афереза периферических гемопоэтических стволовых клеток в 2025–2026 гг.

Показатель	Ауто 2025 (n=27)	Алло 2025 (n=19)	Ауто 2026 (n=9)	Алло 2026 (n=18)
CD34⁺ до афереза, кл/мкл	60,1 (15,2-179,9)	106,7 (38,2-228,3)	81,2 (20-165)	80,4 (36-125)
Обработанный объем, ОЦК	3,31	2,68	2,92	2,45
Собрано CD34⁺, $\times10^6$/кг	7,32 (1,35-18,6)	7,91 (5,04-10,6)	7,54 (2,95-12,0)	7,85 (4,6-12,8)
Криоконсервация, %	44,4	21,1	66,7	50,0

Данные представлены как среднее значение; в скобках указан диапазон (мин-макс).

O250|

Identification of a Distinct High-Risk Molecular Subset in TP53-Mutated Myeloid Malignancies Characterized by EPOR/JAK2, ERG, and TCF3 Alterations

Tatyana L. Gindina, Sergey S. Ryumin, Ildar M. Barkhatov, Tatiana Y. Gracheva, Dmitry S. Bug, Nikolay N. Mamaev

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tatiana L. Gindina, tatgindina@gmail.com

INTRODUCTION

TP53-deficient myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemias (AML) are notorious for severe genomic chaos and poor clinical outcomes. While macro-level chromosomal rearrangements are well-documented, the specific molecular subsets driven by the interplay between focal signaling amplifications and transcription factor impairment remain to be fully identified.

Materials and methods. This study involved a detailed clinical, molecular (NGS, locus-specific FISH), and cytogenetic (incorporating GTG-banding, M-FISH, and M-Band) evaluation of seven patients presenting with a unique, recurring pattern of genomic alterations.

Results. Every analyzed case demonstrated highly aberrant karyotypes secondary to TP53 mutations. We detected localized, high-copy-number amplifications of both JAK2 (9p24.1) and EPOR (19p13.2), which chiefly presented as complex intercalated derivative chromosomes or homogeneously staining regions. Crucially, these hyperactivated signaling pathways systematically synchronized with copy number increases of the ERG transcription factor (21q22) and single-allele deletions of the TCF3 suppressor gene (19p13.3). This specific genetic constellation points to a cooperative oncogenic mechanism: the joint amplification of EPOR and JAK2 fuels continuous JAK2/STAT5 signaling, whereas the simultaneous ERG upregulation and TCF3 downregulation disrupt normal cell maturation and alter gene expression profiles. The absence of functional TP53 appears to act as the core driver permitting these major structural variations to persist.

Conclusions. Our findings successfully identify a distinct, highly aggressive, and mechanistically unified molecular subset within TP53-mutated myeloid malignancies. The intersection of continuous JAK2/STAT5 pathway stimulation and transcriptional dysregulation uncovers a specific biological frailty, indicating that targeted therapeutic interventions could offer a viable treatment approach for this high-risk patient cohort.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MDS, AML, TP53 mutation.

Выделение специфической молекулярной подгруппы высокого риска при миелоидных новообразованиях с мутацией TP53, характеризующейся аномалиями генов EPOR/JAK2, ERG и TCF3

Татьяна Л. Гиндина, Сергей С. Рюмин, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Ю. Грачева, Дмитрий С. Буг, Николай Н. Мамаев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Гиндина Татьяна Леонидовна, tatgindina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластические синдромы (МДС) и острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с мутациями гена TP53 характеризуются выраженной нестабильностью генома и крайне неблагоприятным прогнозом. Хотя масштабные хромосомные дисбалансы часто встречаются при таких патологиях, специфические молекулярные подгруппы, обусловленные синер-

гетическим взаимодействием между локальными амплификациями и нарушением работы транскрипционных регуляторов, до сих пор остаются невыделенными.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиническое, цитогенетическое (GTG-окрашивание, многоцветные техники M-FISH, M-Band) и молекулярно-генетическое (таргетные FISH, NGS) исследование семи пациентов с МДС и МДС-ассоциированным ОМЛ, имеющих специфический повторяющийся геномный паттерн.

Результаты. Во всех случаях на фоне мутации TP53 обнаружены крайне сложные изменения кариотипа. Выявлены таргетные высококопийные амплификации генов EPOR (19p13.2) и JAK2 (9p24.1), представленные в виде гомогенно окрашивающихся областей или sandwich-подобных деривативных хромосом. Эти сигнальные аномалии закономерно сочетались с моноаллельными делециями опухолевого супрессора TCF3 (19p13.3) и увеличением числа копий транскрипционного фактора ERG (21q22). Данный молекулярный профиль указывает на синергетическую модель лейкозогенеза: совместная амплификация EPOR/JAK2 обеспечивает постоянную активацию пути JAK2/STAT5, а сочетание прироста копий ERG и потеря TCF3 приводят к блоку дифференцировки и репрограммированию транскрипции. В свою очередь, мутация TP53 служит ключевым разрешающим фактором, позволяющим клетке стабилизировать такие масштабные структурные перестройки.

Выводы. Полученные данные позволяют выделить самостоятельную, биологически обоснованную и агрессивную молекулярную подгруппу в рамках миелоидных новообразований с мутацией TP53. Слияние гиперактивации пути JAK2/STAT5 и нарушения транскрипционного контроля обнажает терапевтическую уязвимость опухоли, что открывает новые возможности для таргетного лечения этой когорты пациентов высокого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МДС, ОМЛ, мутация TP53.

O251|

Erythropoiesis characterization at tumor process and the role of Interleukin-9 in hematopoietic maintenance: an experimental study

Kirill V. Nazarov, Roman Y. Perik-Zavodskii, Irina A. Orlovskaya, Ludmila B. Toporkova, Julia A. Shevchenko, Sergey V. Sennikov

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Contact: Kirill V. Nazarov, kirill.lacrimator@mail.ru

INTRODUCTION

Erythroblasts compose a numerous and heterogeneous population of hematopoietic cells. Their primary physiological function is maturation and replenishment of the erythrocyte pool in the organism. Nevertheless, substantial evidence indicates that erythroblasts also function as immunoregulatory cells. Erythroblasts are producing soluble factors including cytokines, chemokines, and arginase as well as surface proteins, through which they modulate T- and B-cell responses and hematopoiesis. Moreover, erythroblasts represent a component of the tumor microenvironment, wherein they exert immunosuppressive effects, thereby facilitating tumor immune evasion.

Aim: To investigate the characteristics of erythropoiesis in tumor-bearing mice and to elucidate the role of interleukin-9 (IL-9) in hematopoietic regulation.

Materials and methods. Experimental male C57Bl/6 mice received a subcutaneous injection of 2.5×10^6cells of B78-21 melanoma line. Following tumor node formation, the animals were euthanized, and marrow and splenic tissues were harvested. Marrow cells were obtained from femur and tibia after isoflurane euthanasia of both experimental and intact control mice. Marrow cells were cultured for 14 days in semisolid MethoCult™M3434 medium (supplemented with essential hematopoietic cytokines) and in Base Media (without cytokines). Subsequently, morphometric analysis of colony-forming units (CFU) was performed. Phenotypic characterization and cell cycle analysis were carried out using flow cytometry.

Results. In tumor-bearing mice, splenic erythroblast counts were elevated versus healthy controls, and erythroblasts were also detected within tumor tissue. Intratumoral erythroblasts have high superficial expression levels of galectin-3, CXCR4, PDL1. Following 14-day marrow culture, total hematopoietic CFU was higher in tumor-bearing mice, indicating enhanced hematopoietic activation. Differentiation was biased toward myeloid and erythroid lineages, with increased GM and BFU-E colonies, but reduced mature CFU-E suggested a differentiation blockade and immature cell accumulation. These findings align with reports of myeloid expansion and anemia in cancer patients.

Regarding IL-9, sporadic reports suggest it supports erythropoiesis, though its role has been mainly characterized in basophil and mast cell maturation and atopic disease. Recent discovery of IL-9 production by erythroblasts *in vitro*, particularly from hypoxic mice, generated additional interest. We monitored hematopoiesis following IL-9 neutralization with specific antibodies. After 14-day culture with anti-IL-9 antibody, total CFU significantly decreased versus control, with marked reduction in erythroid CFU, confirming IL-9's role in supporting erythropoiesis.

Among progenitor cells cultured with anti-IL-9 antibody, $CD34^+$ proportion was higher than in controls. Cell cycle analysis revealed increased G1-phase and decreased S-phase cells following IL-9 neutralization, suggesting impaired progression. These data indicate IL-9 facilitates progenitor cell cycle progression, primarily regulating the erythroid lineage. Findings warrant further investigation into IL-9's role in hematopoiesis.

Conclusions. Tumor development in the organism induces a redirection of hematopoiesis toward myeloid and erythroid lineages, with a concomitant differentiation block in erythroid maturation. Interleukin-9 functions as an active supportive factor for erythroid differentiation of progenitor cells.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest. This work was carried out with the support of the Russian Science Foundation, project number 25-25-00339.

Keywords: erythroblasts, interleukin-9.

Особенности эритропоэза при опухолевом процессе и роль интерлейкина-9 в поддержании кроветворения: экспериментальное исследование

Кирилл В. Назаров, Роман Ю. Перик-Заводский, Ирина А. Орловская, Людмила Б. Топоркова, Юлия А. Шевченко, Сергей В. Сенников

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Контактная информация: Назаров Кирилл Вячеславович, kirill.lacrimator@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эритробласты – многочисленная гетерогенная популяция клеток гемопоэтического ряда. Главная функция этих клеток заключается в своевременном созревании и пополнении пула эритроцитов в организме. Однако, существует множество доказательств, что эритробласты являются иммунорегуляторными клетками, они продуцируют растворимые факторы (цитокины, хемокины, аргиназу) и поверхностные белки, за счет чего модулируют Т-и В-клеточные ответы и кроветворение. Эритробласты также являются компонентом опухолевого микроокружения, где оказывают иммуносупрессивное действие, помогая опухоли избегать иммунного надзора.

Цель исследования: исследовать особенности эритропоэза у мышей-опухоленосителей и роль ИЛ-9 в кроветворении.

Материалы и методы. Экспериментальные мыши-самцы линии C57Bl6 получали п/к инъекцию 2,5 млн клеток линии меланомы B78-21. После формирования опухолевого узла мышей выводили из эксперимента и забирали костный мозг и селезенку. Клетки костного мозга брали из трубчатых костей (фемур и тибиа) после изофлюрановой эвтаназии мышей. Выделенные клетки культивировали 14 суток в полувязкой среде MethoCultM3434 (содержащей основные гемопоэтические цитокины для роста) и Base media (без цитокинов). Далее производили морфометрию колониеобразующих единиц. Фенотип, клеточный цикл клеток оценивали проточной цитометрией с использованием соответствующих антител и иных красителей.

Результаты. Содержание эритробластов в селезенке мышей-опухоленосителей и ткани опухоли увеличено по сравнению с здоровыми мышами. Внутриопухолевые $CD45^+$эритробласты высоко экспрессируют на своей поверхности галектин-3, CXCR4, PDL1. При 14-суточном культивировании клеток костного мозга в различных условиях найдено, что общее число КОЕ гемопоэза у мышей-опухоленосителей выше, чем у здоровых мышей, что говорит об активизации кроветворения у мышей-опухоленосителей. При этом замечено, что наиболее активно идёт дифференцировка в миелоидном и эритроидном направлении (выше количество GM-колоний и BFU-Er колоний). Однако, пониженное количество более поздних эритроидных предшественников CFU-Er говорит, видимо, о блоке дифференцировки и накоплении незрелых эритроидных клеток в гемопоэтических нишах. Литературные данные также сообщают об экспансии миелоидных клеток различного фенотипа и наличествующей анемии у онкопациентов.

Интерес к интерлейкину-9: в литературе имеются единичные сообщения, что ИЛ-9 поддерживает эритропоэз. В основном роль ИЛ-9 описана в свете поддержки созревания базофилов и тучных клеток, в патогенезе атопических заболеваний. Дополнительно, интерес к ИЛ-9 подпитан недавно обнаруженной продукцией ИЛ-9 эритробластами *in vitro,* в частности, полученных от мышей, подвергнутых острой гипоксии. Гипоксию можно рассматривать как гемопоэз-

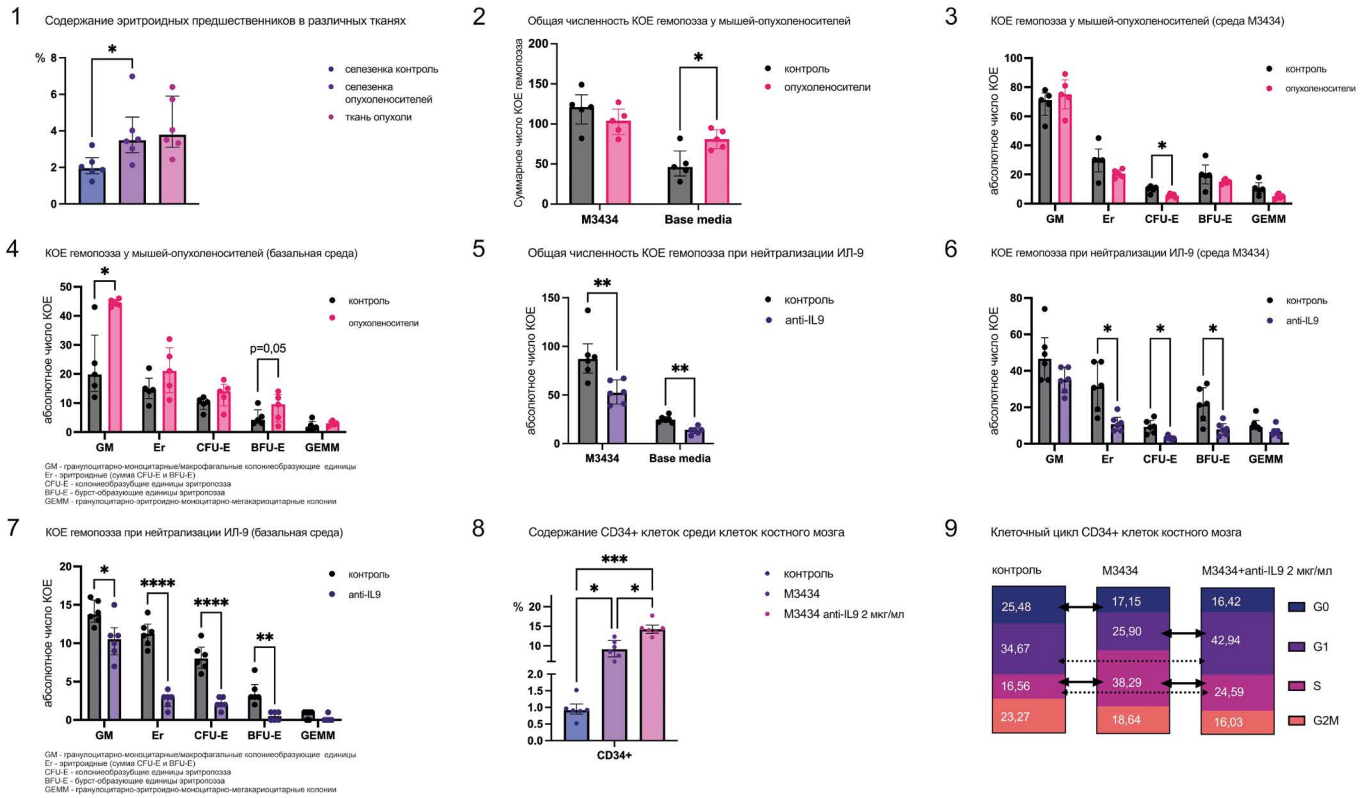


Рисунок 1: Графики

стимулирующее воздействие, которое представляет собой запрос в кроветворные органы на новые эритроциты. В связи с этим решено отследить изменения в гемопоэзе *in vitro* при нейтрализации ИЛ-9 соответствующим антителом. При 14-суточном культивировании клеток костного мозга в присутствии анти-ИЛ-9 антитела общее число КОЕ достоверно ниже в сравнении с контролем (без антитела). При этом замечено сильное снижение количества КОЕ эритроидного звена. Это подтверждает важное значение ИЛ-9 в поддержке эритропоэза в физиологических условиях.

Среди клеток-предшественников, культивированных в присутствии анти-ИЛ-9 антитела, достоверно выше содержание $CD34^+$ клеток в сравнении с контролем. Исследуя клеточный цикл найдено, что нейтрализация ИЛ-9 ведет к увеличению относительного содержания клеток-предшественников в G1-фазе и уменьшению относительного содержания клеток-предшественников в S-фазе. Это подсказывает, что ИЛ-9 поддерживает продвижение клеток-предшественников по клеточному циклу, регулируя тем самым, в первую очередь, именно эритроидный росток. Все эти находки подталкивают к дальнейшим исследованиям роли ИЛ-9 в кроветворении и расширении понимания функций этого цитокина.

Выводы. При развитии опухоли в организме происходит перенаправление кроветворения на миелоидный и эритроидный росток, причем в созревании клеток эритроидного ростка имеет место блок дифференцировки. ИЛ-9 является активным поддерживающим фактором эритроидной дифференцировки клеток-предшественников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа поддержана грантом РНФ №25-25-00339.

Ключевые слова: эритробласты, интерлейкин-9.

O252|

Enhancing TCR-driven graft-versus-leukemia effect with an anti-CD19 co-stimulatory receptor

Tatiana E. Tselousova[1], Daria S. Osipova[2], Yury P. Rubtsov[1], Michael A. Maschan[2]

[1] Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;
[2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Tatiana E. Tselousova, tatiana.pakhomova@chemistry.msu.ru

INTRODUCTION

Graft-versus-leukemia (GvL) effect is the key therapeutic mechanism of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of hematological malignancies. The GvL effect is a result of T-cell-receptor (TCR)-driven recognition of mismatched histocompatibility antigens of patient cells by donor T cells. Here, we suggest an approach to enhance the TCR-mediated GvL effect by modifying donor T cells with an anti-CD19 co-stimulatory chimeric antigen receptor (CD19 coCAR).

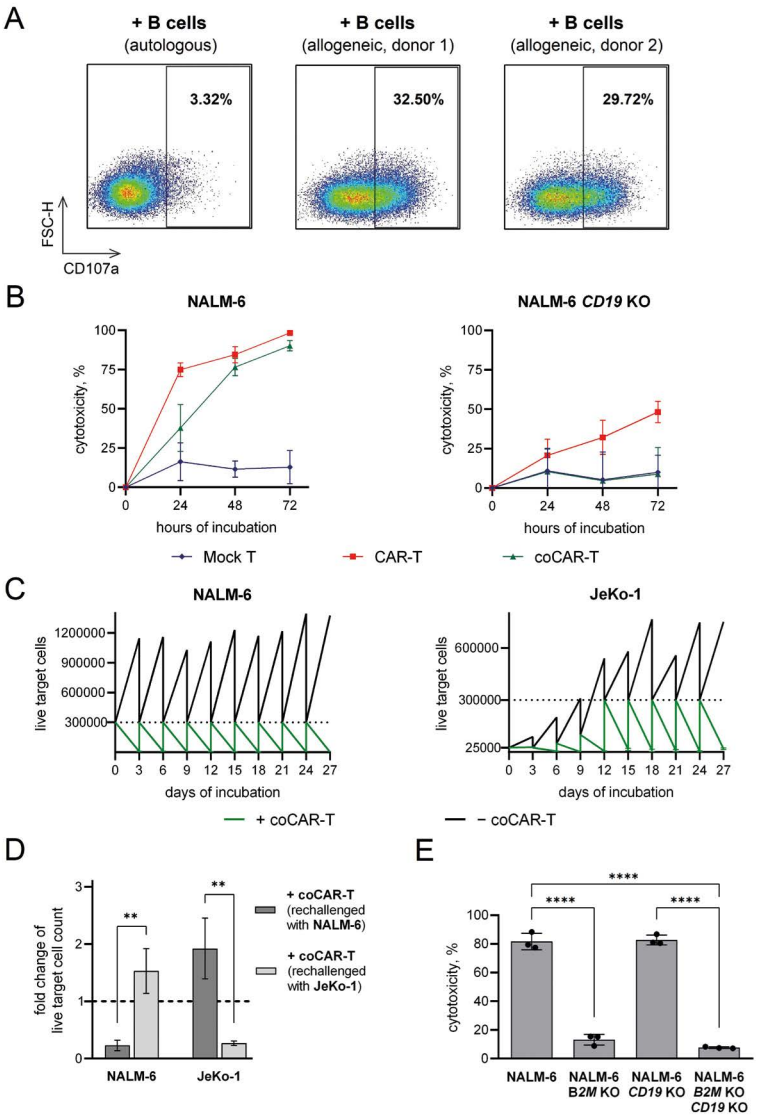


Figure 1: (A) CD107a degranulation assay of CD19 coCAR-T cells against primary B cells. (B) Cytotoxicity assay of effector cells against NALM-6 cell lines. (C) SK assay of CD19 coCAR-T cells against NALM-6 and JeKo-1 cell lines; dotted line indicates cell level corresponding to E:T = 1:4. (D) Cross-over cytotoxicity assay of T cells after SK assay. (E) Cytotoxicity assay of T cells after SK assay with NALM-6.

Materials and methods. Lentiviral vectors were engineered using standard cloning techniques. Gene knockouts (KO) were performed using the CRISPR/Cas9 system. Cytotoxicity of CD19 coCAR-T cells toward CD19-positive tumor cell lines (NALM-6, JeKo-1) was assessed *in vitro* by co-incubation in single-round killing assay or sequential (multi-round) killing (SK) assay and determined by flow cytometry or luciferase assay. Cytotoxicity toward primary B cells from healthy donors was determined by CD107a degranulation assay after 5 rounds of restimulation of CD19 coCAR-T cells with B cells.

Results. CD19 coCAR-T cells did not attack autologous primary B cells (4.0±0.9% of CD107a-positive T cells, matching the basal degranulation level of 3.0±1.4%) but displayed cytotoxicity toward allogeneic B cells from other donors (31.0±1.3% and 28.6±1.0% for two distinct donors) (Fig. 1A).

CD19 coCAR-T cells demonstrated high cytotoxicity against NALM-6 cells at the effector-to-target ratio (E:T) of 1:5 within 72 h (90±3%) (Fig. 1B). *CD19* KO in NALM-6 cells abrogated CD19 coCAR-T cell cytotoxicity, reducing it to the level of mock T cells.

NALM-6 and Jeko-1 cell lines were efficiently eliminated by CD19 coCAR-T cells for at least 9 rounds of SK assay (Fig. 1C). T cells expanded significantly through each round of co-incubation with NALM-6 or JeKo-1 (2.0–7.5 fold and 1.3–5.0 fold, respectively). The resulting T-cell populations were tumor-specific with high statistical significance ($p < 0.01$) demonstrated in cross-over experiments where they eliminated (within 72 h) only the same target cell line they were previously repeatedly challenged with (0.23±0.09 and 0.27±0.04 fold change of live target cell count for NALM-6 and JeKo-1, respectively) and did not eliminate the other cell line (1.53±0.39 and 1.92±0.53 fold change for NALM-6 and JeKo-1, respectively) (Fig. 1D).

T cells collected at the end of SK assay with NALM-6 were tested against NALM-6 cell lines with KO of either *CD19, B2M* (lacking HLA class I expression), or both (double *CD19/B2M* KO). Cytotoxicity (at 72 h) against wild-type NALM-6 and NALM-6 *CD19* KO was 82±6% and 83±3%, respectively (Fig. 1E). NALM-6 *B2M* KO and NALM-6 double KO were resistant to lysis, with cytotoxicity levels dropping to 13±4% and 8±1%, respectively, compared to the sensitive lines ($p < 0.0001$).

Conclusions. CD19 coCAR-T cells exhibit high cytotoxicity against allogeneic CD19-positive tumor cell lines. *In vitro* tests with tumor cells and primary B cells confirmed the alloreactive TCR-driven mechanism of CD19 coCAR-T cell action, with coCAR rapidly co-facilitating T-cell activation and proliferation. In the context of allo-HSCT, donor-derived CD19 coCAR-T cell infusion could provide enhanced control over residual malignant B cells without compromising hematopoietic restoration mediated by donor hematopoietic stem cells.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, GvL, CAR-T, B-malignancies.

Усиление TCR-зависимого эффекта «трансплантат против лейкоза» с помощью ко-стимулирующего рецептора к CD19

Татьяна Е. Целоусова[1], Дарья С. Осипова[2], Юрий П. Рубцов[1], Михаил А. Масчан[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия;
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Целоусова Татьяна Евгеньевна, tatiana.pakhomova@chemistry.msu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) обеспечивает главный терапевтический эффект аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при лечении гемобластозов. В основе данного эффекта лежит распознавание несовпадающих антигенов гистосовместимости клеток пациента Т-клеточными рецепторами (TCR) донорских Т-клеток. В настоящей работе мы предлагаем подход к усилению TCR-зависимого эффекта РТПЛ путем модификации донорских Т-клеток ко-стимулирующим химерным антигенным рецептором к CD19 (CD19 coCAR).

Материалы и методы. Лентивирусные векторы конструировали стандартными методами молекулярного клонирования. Нокаут (КО) генов выполняли с помощью системы CRISPR/Cas9. Цитотоксичность CD19 coCAR-T клеток в отношении CD19-позитивных линий опухолевых клеток (NALM-6, JeKo-1) оценивали *in vitro* путем ко-инкубации в форматах однократного или последовательного (многораундового) лизиса и определяли методом проточной цитометрии или люциферазной детекцией. Цитотоксичность в отношении первичных В-клеток здоровых доноров определяли в тесте на дегрануляцию по экспрессии CD107a после 5 раундов рестимуляции CD19 coCAR-T клеток В-клетками.

Результаты. CD19 coCAR-T клетки не атаковали аутологичные первичные B-клетки (4,0±0,9% CD107a-позитивных T-клеток, что соответствовало уровню базальной дегрануляции 3,0±1,4%), но проявляли цитотоксичность в отношении аллогенных B-клеток, полученных от других доноров (31,0±1,3% и 28,6±1,0% для двух разных доноров) (Рис. 1A).

CD19 coCAR-T клетки продемонстрировали высокую цитотоксичность в отношении клеток NALM-6 при соотношении эффектор:мишень (E:T) 1:5 в течение 72 ч (90±3%) (Рис. 1B). Нокаут *CD19* в клетках NALM-6 нивелировал цитотоксичность CD19 coCAR-T клеток, снижая ее до уровня контроля (mock T-клеток).

Линии NALM-6 и JeKo-1 эффективно уничтожались CD19 coCAR-T клетками в течение как минимум 9 раундов теста на последовательный лизис (Рис. 1C). Количество T-клеток значительно увеличивалось в ходе каждого раунда инкубации с NALM-6 или JeKo-1 (в 2,0-7,5 и 1,3-5,0 раза соответственно). Полученные популяции T-клеток обладали опухоль-специфичностью, что подтверждено с высокой статистической значимостью ($p < 0.01$) в перекрестных экспериментах: T-клетки уничтожали (в течение 72 ч) только ту линию клеток-мишеней, которой они ранее были многократно рестимулированы (кратность изменения количества живых мишеней 0,23±0,09 для NALM-6 и 0,27±0,04 для JeKo-1), и не уничтожали другую линию мишеней (кратность изменения 1,53±0,39 для NALM-6 и 1,92±0,53 для JeKo-1) (Рис. 1D).

T-клетки, собранные после теста на последовательный лизис клеток NALM-6, были протестированы против линий NALM-6 либо с нокаутом *CD19*, либо с нокаутом *B2M* (не экспрессирующей HLA I класса), либо с двойным нокаутом *CD19*/*B2M*. Цитотоксичность (через 72 ч) в отношении NALM-6 дикого типа и NALM-6 *CD19* KO составила 82±6% и 83±3% соответственно (Рис. 1E). NALM-6 *B2M* KO и NALM-6 с двойным KO были устойчивы к лизису: уровень цитотоксичности снижался до 13±4% и 8±1% соответственно по сравнению с чувствительными линиями ($p < 0.0001$).

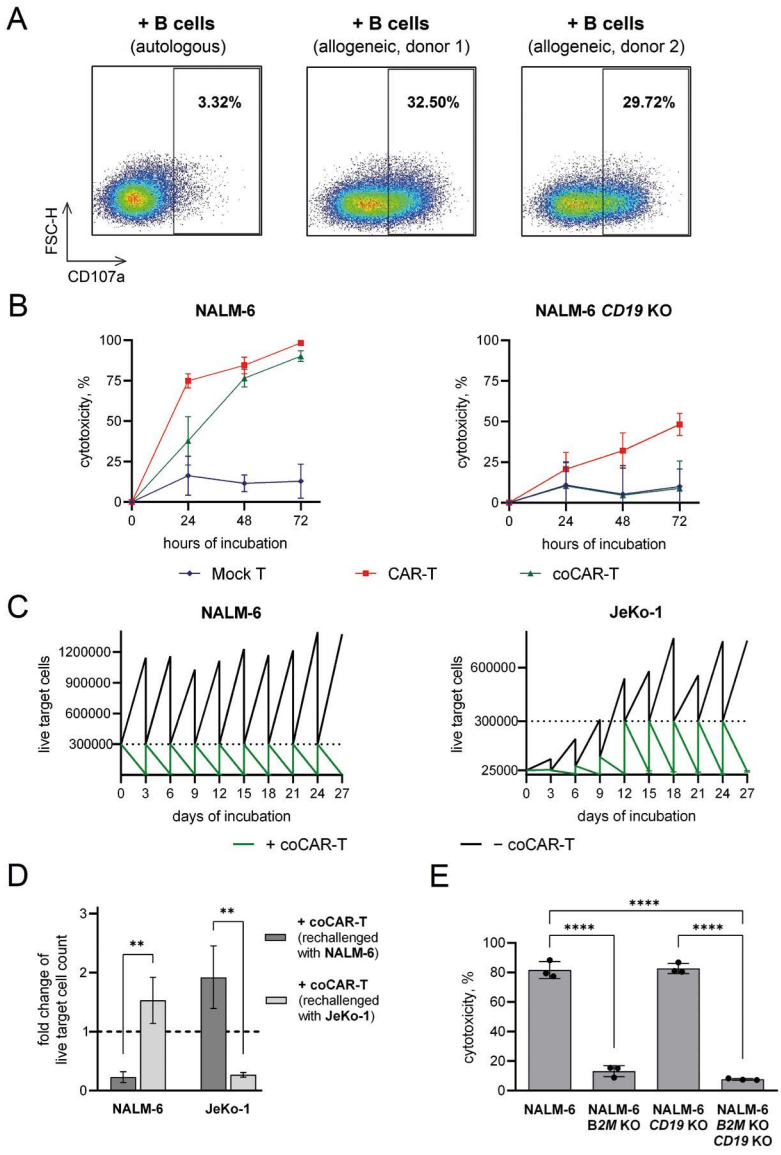


Рисунок 1: (A) Тест на дегрануляцию CD19 coCAR-T клеток по экспрессии CD107a против первичных B-клеток. (B) Тест на цитотоксичность эффекторных клеток против линий NALM-6. (C) ПЛ-тест CD19 coCAR-T клеток против линий NALM-6 и JeKo-1; пунктирная линия показывает уровень клеток, соответствующий E:T = 1:4. (D) Перекрестный тест на цитотоксичность T-клеток после ПЛ-теста. (E) Тест на цитотоксичность T-клеток после ПЛ-теста с NALM-6.

Выводы. CD19 coCAR-T клетки обладают высокой цитотоксичностью в отношении аллогенных CD19-позитивных опухолевых линий. *In vitro* тесты с опухолевыми клетками и первичными В-клетками подтвердили аллореактивность и TCR-зависимость механизма действия CD19 coCAR-T клеток, при этом coCAR содействует активации и пролиферации Т-клеток, обеспечивая быстрое и направленное действие. В контексте алло-ТГСК инфузия донорских CD19 coCAR-T клеток может обеспечить усиленный контроль над остаточными опухолевыми В-клетками, не препятствуя восстановлению кроветворения, опосредованного донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: алло-ТГСК, РТПЛ, CAR-T, В-гемобластозы.

P253|

Clinical significance of determining TREC and KREC as markers of T- and B-cell neogenesis in recipients after hematopoietic stem cell transplantation

Ekaterina A. Polyakova[1,2], Dmitry A. Tsekhanovich[2], Lyubov V. Zherko[2], Mikhail V. Belevtsev[2]

[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; Department of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology with Advanced Training and retraining course of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; [2] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Ekaterina A. Polyakova, polyakovakat86@gmail.com

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative therapy for patients with severe congenital immunodeficiencies and refractory hematologic malignancies. However, myeloablative or non-myeloablative conditioning, combined with graft-versus-host disease prevention protocols, initiates profound and prolonged suppression of adaptive immunity. In the post-transplant period, an immunological "vacuum" develops – an imbalance between the restoration of innate immune cells and delayed regeneration of lymphoid architecture. Early identification of patients with impaired T- and B-cell neogenesis kinetics allows for tailoring immunosuppressive therapy and reducing the risk of infectious complications.

Materials and methods. The study design is an analytical prospective observation using molecular genetic methods. Object: genomic DNA from the leukocyte fraction of peripheral blood. Sources of material: comparison group - clinically healthy children (n=127); verification group - HSCT recipients (n=57) with a history of immunological and oncohematological diseases. Temporal monitoring scheme: eight points within 365 days after transplantation. Methodology: multiplex real-time PCR for quantitative assessment of TREC and KREC with normalization to 10^6 leukocytes. Statistical analysis: nonparametric analysis for intergroup comparisons, ROC modeling to assess diagnostic efficiency.

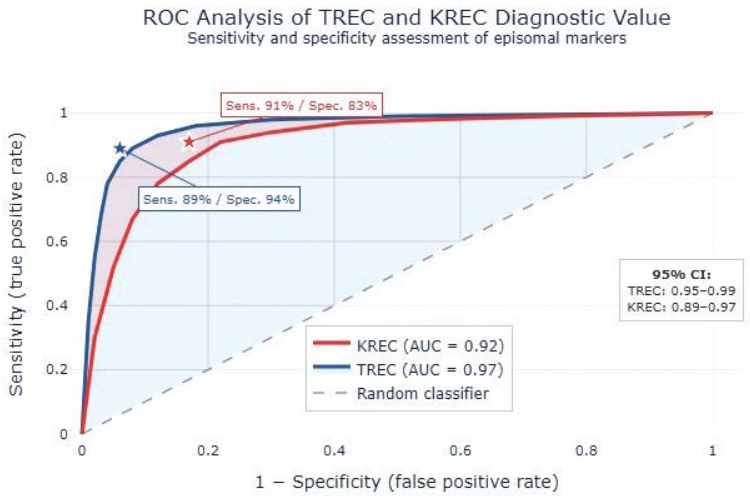


Figure 1: ROC curves for TREC and KREC indicators in determining the diagnostic significance of the method for assessing immune reconstitution after THSC.

Results. Analysis of episomal marker dynamics revealed different rates of T-and B-cellneogenesis recovery. T-cell egress from the thymus (TREC) was characterized by a latentperiod: during the first 60 days after graft infusion, 95% of recipients had undetectable orextremely low levels of this marker. The critical point occurred by day 180, when valueswithinthe reference range were recorded in 64% of patients with congenital immunodeficiencies, 60%with bone marrow failure, and 92% with oncohematological pathology. Moreover, even on day365, median TREC concentrations in the post-transplant groups remained significantly lowerthan in the control ($p<0.05$), indicating incomplete reconstitution. In contrast to the thymus-dependent pathway, B-cell regeneration (KREC) demonstrated an earlier start: bythe 100thday, normal valueswere achieved in 73-83% of those observed, depending on the underlyingnosology. Nosological specificity influenced the rate, but not the qualitative nature of recovery-no statistically significant intergroup differences were found ($p> 0.05$). Anintegrated assessment of the diagnostic value of the technique confirmed its high prognosticsignificance: the area under the ROC curve for TREC was 0.97 (95% CI: 0.95-0.99) with asensitivity of 89% and a specificity of 94%; for KREC-0.92 (95% CI: 0.89-0.97) with asensitivity of 91% and a specificity of 83% (Figure 1).

Conclusions. Verification of immune status using quantitative TREC and KREC assessmentsprovides an objective assessment of the timing of adaptive immune recovery after HSCT.Proven diagnostic efficacy (sensitivity and specificity >80%, AUC >0.9) creates the basis forincorporating this test into personalized monitoring algorithms for pediatric recipients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: TREC, KREC, ROC-analysis.

Клиническое значение определения TREC и KREC как маркеров Т- и В-клеточного неогенеза у реципиентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Екатерина А. Полякова[1], Дмитрий А. Цеханович[2], Любовь В. Жерко[2], Михаил В. Белевцев[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Полякова Екатерина Александровна, polyakovakat86@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается единственной радикальной терапией для пациентов с тяжелыми врожденными иммунодефицитами и резистентными онкогематологическими заболеваниями. Однако миелоаблативное или немиелоаблативное кондиционирование, сопряженное с протоколами профилактики реакции «трансплантат против хозяина», инициирует глубокое и пролонгированное подавление адаптивного иммунитета. В посттрансплантационном периоде формируется состояние иммунологической «вакуума» – дисбаланс

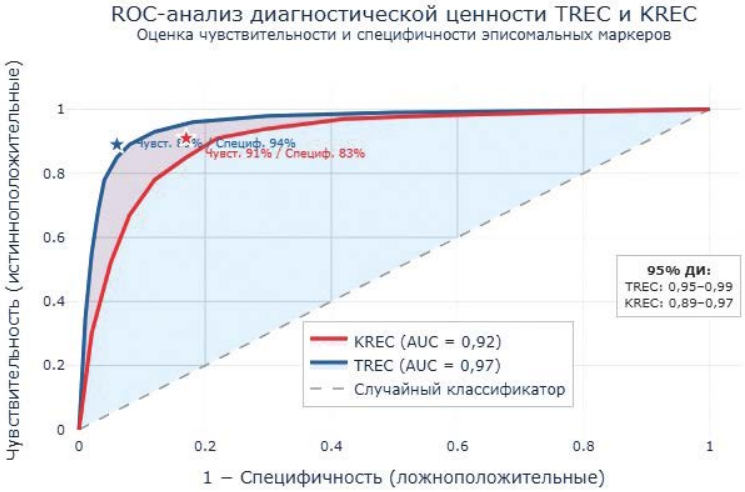


Рисунок 1: ROC — кривые показателей TREC и KREC при определении диагностической значимости метода в оценке иммунной реконституции после ТГСК

между восстановлением клеток врождённого иммунитета и задержкой регенерации лимфоидной архитектуры. Ранняя идентификация пациентов с нарушенной кинетикой неогенеза Т- и В-клеток позволяет адаптировать иммуносупрессивную терапию и снизить риск инфекционных осложнений.

Материалы и методы. Дизайн исследования – аналитическое проспективное наблюдение с применением молекулярно-генетических методов. Объект: геномная ДНК из лейкоцитарной фракции периферической крови. Источники материала: группа сравнения – клинически здоровые дети (n=127); группа верификации – реципиенты ТГСК (n=57) с иммунологическими и онкогематологическими заболеваниями в анамнезе. Темпоральная схема мониторинга: восемь точек в течение 365 суток после трансплантации. Методология: мультиплексная ПЦР-РВ для количественной оценки TREC и KREC с нормализацией на 10^6 лейкоцитов. Статистический анализ: непараметрический анализ для межгрупповых сравнений, ROC-моделирование для оценки диагностической эффективности.

Результаты. Анализ динамики эписомальных маркеров выявил различную скорость восстановления Т- и В-клеточного неогенеза. Т-клеточный выход из тимуса (TREC) характеризовался латентным периодом: в течение первых 60 суток после инфузии трансплантата 95% реципиентов имели недетектируемые или крайне низкие уровни данного маркера. Критическая точка наступала к 180-му дню, когда у 64% пациентов с врождёнными иммунодефицитами, 60% – с костномозговой недостаточностью и 92% – с онкогематологической патологией регистрировались значения в пределах референсного диапазона. При этом даже на 365-е сутки медианные концентрации TREC в посттрансплантационных группах оставались достоверно заниженными относительно контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о неполной реконституции. В отличие от тимус-зависимого пути, В-клеточная регенерация (KREC) демонстрировала более ранний старт: к 100-му дню нормальные значения достигались у 73-83% наблюдаемых в зависимости от базовой нозологии. Нозологическая специфика влияла на темпы, но не на качественный характер восстановления – статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p>0,05$).

Интегральная оценка диагностической ценности методики подтвердила ее высокую прогностическую значимость: площадь под ROC-кривой для TREC составила 0,97 (95% ДИ: 0,95-0,99) при чувствительности 89% и специфичности 94%; для KREC – 0,92 (95% ДИ: 0,89-0,97) при чувствительности 91% и специфичности 83% (Рисунок 1.)

Выводы. ВВерификация иммунного статуса методом количественной оценки TREC и KREC обеспечивает объективизацию сроков восстановления адаптивного иммунитета после ТГСК. Доказанная диагностическая эффективность (чувствительность и специфичность >80%, AUC>0,9) создает предпосылки для внедрения теста в алгоритмы персонализированного наблюдения за педиатрическими реципиентами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: TREC, KREC, ROC-анализ.

P254|

Clinical significance of donor clonal hematopoiesis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Mikhail M. Kanunnikov, Bella V. Biderman, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilieva, Olga S. Pokrovskaya, Andrey B. Sudarikov, Ekaterina G. Khamaganova, Elena N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Mikhail M. Kanunnikov, 6k6@mail.ru

INTRODUCTION

Clonal hematopoiesis (CH) is increasingly recognized in older hematopoietic stem cell (HSC) donors and is characterized by somatic mutations, most commonly in *DNMT3A, TET2*, and *ASXL1*, in the absence of overt hematologic malignancy. In allogeneic HSC transplantation (allo-HSCT), donor-derived clones may be transmitted to the recipient and affect the post-transplant course. Published data remain controversial: donor CH has been associated with a higher incidence of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and reduced relapse risk in some studies, whereas others found no significant impact on allo-HSCT outcomes. Therefore, the need for routine donor molecular screening remains unclear. This study assessed the frequency of donor CH according to age and analyzed its potential impact on allo-HSCT outcomes.

Materials and methods. Forty-one donor-recipient pairs were included in this single-center retrospective study. The median age was 52 years (range, 39-65) for donors and 34 years (range, 19-66) for recipients. Recipient diagnoses were acute myeloid leukemia (AML) in 25 patients (61%) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 16 patients (39%). Peripheral blood stem cells were used in all cases. Recipients underwent allo-HSCT from a haploidentical donor in 26 cases (63%), an HLA-matched related

donor in 9 (22%), an HLA-matched unrelated donor in 4 (10%), and a partially HLA-matched unrelated donor in 2 (5%). Reduced-intensity conditioning was used in 40 patients (98%) and myeloablative conditioning in 1 (2%). GVHD prophylaxis consisted of post-transplant cyclophosphamide at 25 or 50 mg/kg on days +3 and +4, cyclosporine A, and mycophenolate mofetil. Donor DNA was analyzed by NGS using a 19-gene panel: *ASXL1, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, KIT, WT1, CEBPA, ZRSR2, JAK2, GATA2,* and *ABL1*.

Results. CH was detected in 4 of 41 donors (9.8%). *DNMT3A* mutations were the most frequent, identified in 3 donors, with variant allele frequencies (VAFs) ranging from 0.6% to 3%. One donor harbored *TP53* and *TET2* mutations, with VAFs of 48% and 6%, respectively. CH-positive donors were aged 49-65 years. cGVHD developed in 3 of 4 recipients transplanted from CH-positive donors. One recipient received a graft from an HLA-matched unrelated donor with a *DNMT3A* mutation and showed donor-derived clonal expansion, with VAF increasing from 0.8% to 6.25% over 3 years, accompanied by cGVHD and thrombocytopenia. The second recipient underwent allo-HSCT from a haploidentical donor with *TP53* and *TET2* mutations and developed refractory cGVHD followed by fatal AML relapse. The third recipient received a graft from a haploidentical *DNMT3A*-mutated donor and developed extramedullary ALL relapse 3 months after allo-HSCT, despite complete donor chimerism. The fourth recipient underwent HLA-matched related allo-HSCT from a donor with a *DNMT3A* mutation and developed moderate cGVHD and remained in complete remission for more than 2 years.

Conclusions. CH was detected in 9.8% of donors, most commonly with *DNMT3A* mutations. Chronic GVHD developed in 3 of 4 recipients transplanted from CH-positive donors, and donor-derived clonal expansion was documented in one case. These findings support the potential value of selective NGS-based assessment of older donors for individualized transplant risk evaluation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: clonal hematopoiesis, *DNMT3A*, NGS.

Клональный гемопоэз доноров и его клиническое значение при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Михаил М. Канунников, Белла В. Бидерман, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Ольга С. Покровская, Андрей Б. Сударикov, Екатерина Г. Хамаганова, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Канунников Михаил Михайлович, 6k6@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

У доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) старших возрастных групп нередко обнаруживается клональный гемопоэз (КГ) – соматические мутации в генах *DNMT3A, TET2, ASXL1* и других при отсутствии клинических признаков гематологического заболевания. При аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) такие клоны могут передаваться реципиенту и влиять на течение посттрансплантационного периода. Данные литературы остаются противоречивыми: в одних исследованиях донорский КГ был ассоциирован с повышенной частотой развития хронической формы реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) и снижением риска рецидива, тогда как в других работах значимого влияния донорского КГ на исходы алло-ТГСК не выявлено. Таким образом, вопрос о целесообразности рутинного молекулярного тестирования доноров остается открытым. В настоящей работе оценивали частоту КГ у доноров ГСК с учетом возраста и анализировали возможное влияние донорского КГ на течение посттрансплантационного периода у реципиентов.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включена 41 пара донор-реципиент. Медиана возраста доноров составила 52 года (39-65 лет), реципиентов – 34 года (19-66 лет). Диагнозами реципиентов были острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – 61% (n=25) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 39% (n=16). Во всех случаях источником трансплантата служили периферические стволовые клетки крови. Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора выполнена у 63% реципиентов (n=26), HLA-совместимого родственного донора – у 22% (n=9), HLA-совместимого неродственного донора – у 10% (n=4), частично HLA-совместимого неродственного донора – у 5% (n=2). У 98% реципиентов (n=40) использовали режим кондиционирования сниженной интенсивности, у 2% (n=1) – миелоаблативный. Для профилактики РТПХ использовали комбинацию циклофосфамида 25 или 50 мг/кг в дни +3 и +4, циклоспорина А 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетила 30-45 мг/кг/сут с +5-го дня. ДНК доноров исследовали методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) по панели из 19 генов: *ASXL1, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, KIT, WT1, CEBPA, ZRSR2, JAK2, GATA2, ABL1*.

Результаты. КГ выявлен у 4 из 41 донора (9,8%). Наиболее частыми были мутации *DNMT3A*, обнаруженные у 3 доноров с долей мутантного аллеля (variant allele frequency, VAF) от 0,6% до 3%. У одного донора выявлены мутации *TP53* с VAF 48% и *TET2* с VAF 6%. Все доноры с КГ относились к старшей возрастной группе (49-65 лет). Хроническая РТПХ развилась у 3 из 4 реципиентов алло-ТГСК от КГ-позитивных доноров. У одного реципиента после алло-ТГСК от неродственного донора с мутацией *DNMT3A* наблюдалась экспансия клона, что проявлялось нарастанием VAF с 0,8% до 6,25% в течение 3 лет на фоне хрРТПХ и тромбоцитопении. У второго реципиента после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с мутациями *TP53* (VAF 48%) и *TET2* (VAF 6%) развились резистентная хрРТПХ и рецидив ОМЛ с летальным исходом. У третьего реципиента после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с мутацией *DNMT3A* (VAF 3%) развился экстрамедуллярный рецидив ОЛЛ на сроке +3 месяца при полном донорском химеризме. У четвертого реципиента после алло-ТГСК от родственного HLA-совместимого донора с мутацией *DNMT3A* (VAF 2%) развилась умеренная хрРТПХ, полная ремиссия ОМЛ сохраняется на протяжении 2 лет.

Выводы. КГ выявлен у 9,8% доноров ГСК, преобладали мутации *DNMT3A*. У 3 из 4 реципиентов от КГ-позитивных доноров развилась хрРТПХ, а в одном наблюдении была молекулярно подтверждена экспансия донорского клона. Полученные данные могут рассматриваться как аргумент в пользу селективного NGS-тестирования доноров старших возрастных групп для индивидуализированной оценки трансплантационного риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: клональный гемопоэз, NGS, *DNMT3A*.

P255|

Clonogenic Enrichment of Bone Marrow Cells to Enhance the Sensitivity of Minimal Residual Disease Detection in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Margarita E. Petrova, Innokenty I. Potapenko, Airat M. Sadykov, Bella I. Ayubova, Nairouz Deeb, Ekaterina V. Nikiforova, Ildar M. Barchatov

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Margarita E. Petrova, petrova2003margo@gmail.com

INTRODUCTION

Minimal residual disease (MRD) constitutes a pivotal prognostic parameter for assessing relapse risk and enabling timely therapeutic adjustments in acute myeloid leukemia (AML). Although conventional MRD assays demonstrate high sensitivity and specificity, novel monitoring strategies are currently under development to further augment the detection sensitivity of leukemic transcripts and facilitate their translation into routine clinical practice. In the present study, we employed an enrichment approach based on the cultivation of bone marrow-derived cellular subpopulations in methylcellulose-based semi-solid media. The aim of this investigation was to standardize a pre-culture enrichment protocol for subsequent reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and to perform a comparative analysis of target gene expression prior to and following *ex vivo* expansion.

Materials and methods. Bone marrow samples were obtained from nine AML patients who had achieved complete remission. The study cohort comprised individuals harboring the following molecular genetic aberrations: RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA, and NPM1 mutations. Bone marrow aspirates were layered onto a Ficoll-Paque density gradient and centrifuged at 2000 rpm for 20 minutes at 22°C. Following density gradient separation, the mononuclear cell layer was carefully harvested, diluted in a lysis buffer, and subjected to two consecutive centrifugation washes at 1500 rpm for 5 minutes each. Total cell counts were determined in the recovered material, after which a series of dilutions was performed. For clonogenic expansion, cells were seeded in methylcellulose-based medium (MethoCult™) supplemented with fetal bovine serum, L-glutamine, 2-mercaptoethanol, and a cocktail of recombinant growth factors (GM-CSF, G-CSF, Epo, IL-3, and IL-6). After a 14-day incubation period at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO_2, individual colonies were meticulously excised from Petri dishes under an inverted microscope and processed for RNA extraction, followed by RT-qPCR analysis.

Results. At study enrollment, no leukemic transcript expression was detectable by RT-qPCR in any of the patients. Following *ex vivo* clonogenic enrichment, however, expression of the CBFB::MYH11 chimeric transcript was concomitantly identified in three distinct granulocyte-macrophage colonies derived from one patient. In another patient, PML::RARA transcript expression was detected on two separate occasions with a four-month interval. Notably, concurrent MRD monitoring *via* standard RT-qPCR in these two patients consistently failed to detect transcript expression of the respective fusion genes throughout a six-month follow-up period.

Conclusions. Pre-culture clonogenic enrichment prior to RT-qPCR analysis enables the identification of a persisting leukemic clone that remains undetectable by routine whole-blood or bone marrow aspirate assays. At present, a prospective observational study is ongoing, with regular MRD status assessment and close monitoring of clinical outcomes in the enrolled patient cohort, to further validate the prognostic significance of this approach.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, MRD, clonogenic enrichment.

Клоногенное обогащение клеток костного мозга с целью повышения чувствительности выявления минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Маргарита Е. Петрова, Иннокентий И. Потапенко, Айрат М. Садыков, Белла И. Аюбова, Наируз Диб, Екатерина В. Никифорова, Ильдар М. Бархатов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Петрова Маргарита Евгеньевна, petrova2003margo@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) является важным прогностическим критерием, позволяющим оценивать риск рецидива и своевременно корректировать терапию. Хотя стандартные методы определения МОБ имеют высокую чувствительность и специфичность, в настоящее время ведутся разработки новых подходов к мониторингу МОБ, которые могут быть внедрены в клиническую практику для повышения чувствительности детекции опухолевых транскриптов. В данной работе применялось обогащение клеточных субпопуляций, выделенных из костного мозга, посредством культивирования на метилцеллюлозной среде. Цель исследования – отработка методики предварительного культурального обогащения для последующей ПЦР-РВ и сравнительный анализ экспрессии генов до и после культивирования.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы костного мозга 9 пациентов с ОМЛ в полной ремиссии. Анализируемая выборка включала пациентов со следующими молекулярно-генетическими нарушениями: RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML/RARA, NPM1. Образцы костного мозга наслаивали на градиент плотности Ficoll-Paque с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 мин при 22°C. После этого из разделенного на фракции костного мозга собирали слой мононуклеаров, разбавляли лизирующим раствором и двукратно центрифугировался при 1500 об/мин в течение 5 минут. В собранном материале определялось количество клеток, после чего проводилась серия разведений. Для культивирования использовали метилцеллюлозную среду (MethoCult), дополненную фетальной бычьей сывороткой, L-глутамином, 2-меркаптоэтанолом и ростовыми факторами (GM-CSF, G-CSF, Epo, IL-3, IL-6. Через 14 дней инкубации при 37 °C в атмосфере 5% CO_2 выделенные колонии прицельно выделяли из чашек Петри и использовали для выделения РНК с последующей ПЦР-РВ.

Результаты. У всех пациентов на этапе включения в исследование экспрессия опухолевых транскриптов методом ПЦР-РВ не детектировалась. После проведения культивирования в материале одного из пациентов определялась экспрессия химерного транскрипта CBFB::MYH11 одновременно в трех гранулоцитарно-макрофагальных колониях. У другого пациента экспрессия PML/RARA была выявлена дважды с интервалом в 4 месяца. При мониторировании МОБ статуса методом ПЦР-РВ у этих пациентов в течение 6 месяцев не определялось экспрессии указанных генов.

Выводы. Предварительное обогащение клеточной культуры перед постановкой ПЦР-РВ позволяет выявить персистирующий опухолевый клон, который не определяется в рутинном анализе цельной крови или костного мозга. В настоящее время продолжается проспективное наблюдение за пациентами с регулярным отслеживанием МОБ-статуса и клинического течения заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, МОБ, клоногенное обогащение.

P256|

Molecular genetic monitoring of leukemic clone elimination in patients with acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ildar M. Barkhatov, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Sergey N. Bondarenko, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ildar M. Barkhatov, i.barkhatov@inbox.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the leading treatment modality for high-risk acute myeloid leukemia (AML); nevertheless, post-transplant relapse is still the main cause of treatment failure. At the same time, none of the available methods provides sufficient sensitivity and specificity on its own, which determines the need for a combined approach consistent with the updated ELN-DAVID (2025) and EBMT recommendations. The aim of the study was to assess the prognostic value of combined molecular genetic monitoring (fusion transcripts, expression markers, donor chimerism, mutational status) for predicting post-transplant relapse of AML and to define the optimal strategy for its clinical application.

Materials and methods. Data were analyzed from patients with AML who underwent allo-HSCT at the R.M. Gorbacheva Research Institute; the pooled correlation analysis of the post-transplant period covered 1178 patients and 9592 samples. Monitoring was performed by quantitative PCR (fusion genes PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, NPM1 gene mutations, relative expression of WT1, BAALC and EVI1), by quantitative assessment of donor chimerism and by multicolor flow cytometry; logistic regression models of the probability of relapse were constructed for the time points D+15, D+30, D+60 and D+90.

Results. Detection of MRD before allo-HSCT was associated with a significant decrease in relapse-free survival: 36% (95% CI 19-53) in MRD-positive patients versus 67% (95% CI 57-77) in MRD-negative patients (p=0.02). Dose-dependent risk stratification was established: the cumulative incidence of relapse increases with the level of the fusion transcript – from 15-20% at values below 0.01% up to 85% at levels above 10%; the same trend is observed for MRD assessed by flow cytometry. Overexpression of the WT1 and BAALC genes before transplantation significantly increases the probability of post-transplant relapse (p=0.001 for both markers). The combined analysis of fusion transcripts and WT1 expression demonstrates a clear risk gradient (log-rank p<0.001): 16% when both parameters are negative, 33-36% in the discordant groups and 56% when both are simultaneously positive; notably, the discordant WT1+/MRD– pattern is associated with a risk substantially exceeding that of double-negative patients. At the same time, in only 21-37% of samples is overexpression of WT1, BAALC or EVI1 accompanied by concurrent MRD detection and a decline in donor chimerism, whereas in 30–38% of cases isolated overexpression is recorded against negative MRD and complete donor chimerism. Correlations between post-transplant chimerism and the expression levels of these genes remain weak, which confirms the complementarity of the markers and the need for their parallel rather than alternative use.

Conclusions. Thus, no single molecular genetic marker on its own provides sufficient sensitivity for MRD monitoring after allo-HSCT. The optimal strategy is the parallel integration of quantitative PCR of fusion transcripts, expression analysis of WT1, BAALC and EVI1, and serial assessment of donor chimerism, which increases the sensitivity and specificity of prediction and allows individual risk stratification of post-transplant relapse in AML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MRD, relapse prediction.

Молекулярно-генетический мониторинг элиминации опухолевого клона у пациентов с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ильдар М. Бархатов, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, Сергей Н. Бондаренко, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Бархатов Ильдар Мунерович, i.barkhatov@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается ведущим методом терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) высокого риска, однако посттрансплантационный рецидив по-прежнему является основной причиной неудач лечения. Вместе с тем ни один из доступных методов не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в отдельности, что определяет необходимость комплексного подхода, согласующегося с обновленными рекомендациями ELN-DAVID (2025) и EBMT. Целью работы явилась оценка прогностической значимости комплексного молекулярно-генетического мониторинга (химерные транскрипты, экспрессионные маркеры, донорский химеризм, мутационный статус) в предсказании посттрансплантационного рецидива ОМЛ и определение оптимальной стратегии его клинического применения.

Материалы и методы. Были проанализированы данные пациентов с ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; сводный корреляционный анализ посттрансплантационного периода охватил 1178 пациентов и 9592 пробы. Мониторинг проводился методами количественной ПЦР (химерные гены PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, мутации гена NPM1, относительная экспрессия WT1, BAALC и EVI1), количественной оценки донорского химеризма и многоцветной проточной цитометрии; для контрольных точек Д+15, Д+30, Д+60 и Д+90 построены модели логистической регрессии вероятности развития рецидива.

Результаты. Выявление МОБ до алло-ТГСК ассоциировано с достоверным снижением безрецидивной выживаемости: 36% (95% ДИ 19-53) у МОБ-позитивных пациентов против 67% (95% ДИ 57-77) у МОБ-негативных (p=0,02). Установлена дозозависимая стратификация риска: кумулятивная частота рецидива возрастает с уровнем химерного транскрипта – от 15-20% при значениях ниже 0,01% до 85% при уровне выше 10%; аналогичная направленность прослеживается и для МОБ, определяемой методом проточной цитометрии. Гиперэкспрессия генов WT1 и BAALC до трансплантации достоверно повышает вероятность посттрансплантационного рецидива (p=0,001 для обоих маркеров). Совместный анализ химерных транскриптов и экспрессии WT1 демонстрирует четкий градиент риска (log-rank p<0,001): 16% при негативности обоих показателей, 33-36% в дискордантных группах и 56% при их одновременной позитивности, причем дискордантный вариант WT1+/МОБ– сопряжен с риском, существенно превышающим таковой у двойных негативных пациентов. При этом лишь в 21-37% проб гиперэкспрессия WT1, BAALC или EVI1 сопровождается одновременным выявлением МОБ и снижением донорского химеризма, тогда как в 30–38% случаев регистрируется изолированная гиперэкспрессия при негативной МОБ и полном донорском химеризме. Корреляции между посттрансплантационным химеризмом и уровнями экспрессии указанных генов остаются слабыми, что подтверждает комплементарность маркеров и необходимость их параллельного, а не альтернативного использования. Снижение донорского химеризма в интервале с Д+30 по Д+90 является сильным ранним предиктором рецидива (p<0,001), а уровень химеризма ниже 95% на Д+30 сопряжен с повышением частоты рецидива до 32% против 20% при полном (≥99%) и высоком (95-99%) химеризме (p<0,001). Вместе с тем снижение химеризма не означает неизбежного развития рецидива: из 381 пациента с ОМЛ и зафиксированным падением донорского химеризма ниже 95% рецидив развился лишь у 33% (126 больных), тогда как у 67% (255 больных) заболевание не рецидивировало; кумулятивная вероятность рецидива при этом варьировала от 20% при del(7q) до 50% при моносомном кариотипе.

Выводы. Ни один молекулярно-генетический маркер в отдельности не обеспечивает достаточной чувствительности мониторинга МОБ после алло-ТГСК. Оптимальной является стратегия параллельной интеграции количественной ПЦР химерных транскриптов, экспрессионного анализа WT1, BAALC и EVI1 и серийной оценки донорского химеризма, что повышает чувствительность и специфичность прогнозирования и позволяет проводить индивидуальную стратификацию риска посттрансплантационного рецидива ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МОБ, прогнозирование рецидива.

P257|

Assessment of Post-Transplant Chimerism in Plasma Cell-Free DNA in Patients with Acute Leukemia

Olga E. Maiorova, Natalya V. Risinskaya, Vera A. Vasilyeva, Darya S. Dubnyak, Elena E. Nikulina, Anna A. Yushkova, Larisa A. Kuzmina, Andrey B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Olga E. Maiorova, dubovaolgaa@gmail.com

INTRODUCTION

Cell-free DNA (cfDNA) is present in blood plasma and is derived from various cells due to necrosis, apoptosis, or active secretion. In patients after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT), recipient-derived DNA is expected to persist in plasma even in the presence of complete donor chimerism in peripheral blood (PB) and bone marrow (BM). An increase in the proportion of recipient-derived cfDNA may reflect the re-emergence of recipient hematopoiesis, relapse, other cell death-associated processes, making cfDNA a potential marker of early chimerism instability.

Materials and methods. DNA samples were isolated from PB, BM, and plasma of 100 patients with acute leukemia (61 with AML and 39 with ALL) who underwent allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) between 14.08.2023 and 25.02.2025 Chimerism was assessed at scheduled time points on days 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540, and 720 after allo-HSCT. The control group consisted of 12 patients in long-term remission (>3 years), each assessed at a single time point. Cellular DNA was extracted using a modified salt extraction method, whereas cfDNA was isolated using the CF Extra 50 kit (Raissol, Russia). BM samples were collected simultaneously with PB sampling. STR DNA profiles were generated using the COrDIS Plus PCR kit («Гордиз», Russia), and chimerism analysis was performed using GeneMapper v4.0 software (Applied Biosystems, USA).

Results. In the control group, patients with complete donor chimerism in PB and BM demonstrated a median donor fraction of 87% in plasma cfDNA (76%–95%).In the study cohort, 43 patients completed the study, while 30 were withdrawn prematurely because of relapse-related death, infectious complications, or relapse followed by a second allo-HSCT. 25 patients were followed for at least 540 days, and 2 patients for 360 days. Among patients who experienced relapse, a decline in the donor-derived cfDNA fraction in plasma was observed at early stages of follow-up, occurring 1-2 scheduled assessment time points before a comparable decrease was detected by conventional bone marrow chimerism analysis. These findings support the prognostic potential of plasma cfDNA chimerism as an early indicator of chimerism instability.However, plasma cfDNA chimerism demonstrated considerable biological variability. Isolated cases were observed in which donor-derived cfDNA levels remained consistently high despite confirmed relapse or, conversely, markedly decreased in patients who remained in remission and had no evidence of post-transplant complications, indicating the nonspecific nature of this marker. Chimerism measured in plasma cfDNA reflects the overall intensity of cell turnover and cannot be used as a standalone criterion for therapeutic decision-making.

Conclusions. This large prospective study demonstrated that isolated measurements of plasma cfDNA chimerism have limited clinical value because of background biological variability. A sustained downward trend across several consecutive time points appears to be of greater clinical significance. We propose plasma cfDNA chimerism analysis as an adjunctive monitoring tool. The proportion of donor-derived DNA in plasma should not be considered an independent diagnostic test but rather a nonspecific marker of increased cell death.

Conflicts of interest. This study was supported by the National Hematology Society.

Keywords: acute leukemia, chimerism, transplantation.

Оценка посттрансплантационного химеризма в свободноциркулирующей ДНК плазмы у пациентов с острым лейкозом

Ольга Е. Майорова, Наталья В. Рисинская, Вера А. Васильева, Дарья С. Дубняк, Елена Е. Никулина, Анна А. Юшкова, Лариса А. Кузьмина, Андрей Б. Судариков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Майорова Ольга Евгеньевна, dubovaolgaa@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) присутствует в плазме крови и происходит из различных клеток вследствие некроза, апоптоза или активной секреции. У пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) ДНК реципиентского происхождения должна сохраняться в плазме даже при полном донорском химеризме в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ). При этом увеличение доли реципиентской сцДНК может отражать возобновление гемопоэза реципиента, развитие рецидива заболевания или другие процессы, сопровождающиеся повышенной гибелью клеток, что делает сцДНК потенциальным маркером ранней нестабильности химеризма.

Материалы и методы. Образцы ДНК были выделены из периферической крови, костного мозга и плазмы 100 пациентов с острыми лейкозаи (61 с ОМЛ, 39 с ОЛЛ), получивших алло-ТГСК в НМИЦ гематологии (Москва, Россия) в период с 14.08.2023 по 25.02.2025. Химеризм оценивали в контрольные точки через: 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540, 720 дней после алло-ТГСК. Контрольная группа состояла из 12 пациентов в длительной ремиссии (более трех лет), мониторинг проводили однократно. Клеточная ДНК была выделена модифицированным методом солевой экстракции, а сцДНК – с использованием набора CF Extra 50 (Raissol, Россия). Образцы КМ у большинства пациентов брали одновременно с забором крови. Профили ДНК STR определяли с использованием набора COrDIS Plus PCR (ООО «Гордиз», Россия), химеризм анализировали с помощью программного обеспечения GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США).

Результаты. В группе контроля при полном донорском химеризме в ПК и КМ, медиана доли донора в сцДНК плазмы составила 87% (мин. 76%, макс. 95%).

В исследуемой группе 43 пациента завершили участие в исследовании, 30 были исключены из наблюдения досрочно (смерть от рецидива основного заболевания, инфекционных осложнений, рецидив с последующей повторной алло-ТГСК). У 25 пациентов длительность наблюдения составила не менее 540 дней (7 из 8 контрольных точек), у 2 пациентов – 360 дней (6 из 8 контрольных точек).

В исследуемой выборке у пациентов, перенесших рецидив, мы наблюдали падение доли донорской свободно циркулирующей ДНК в плазме крови, которое фиксировалось на ранних этапах мониторинга – за 1-2 контрольные точки до того, как аналогичное снижение регистрировалось стандартным методом оценки клеточного химеризма в КМ. Это подтверждает прогностический потенциал сцДНК плазмы как инструмента раннего отслеживания нестабильности химеризма.

Однако динамика химеризма в сцДНК в плазмы подвержена значительной биологической вариабельности. Мы наблюдали единичные случаи, когда уровень донорской ДНК в плазме оставался стабильно высоким на фоне подтвержденного рецидива, либо, напротив, существенно падал у пациентов в ремиссии и без посттрансплантационных осложнений, указывая на неспецифический характер маркера. Химеризм в сцДНК отражает общую интенсивность клеточного разрушения и не может служить изолированным критерием для изменения терапевтической траектории.

Выводы. По итогам данного крупного проспективного исследования было показано, что изолированная оценка единичных значений малоинформативна из-за фоновых колебаний. Наибольшее значение может иметь устойчивый отрицательный тренд на протяжении нескольких последовательных точек наблюдения. Мы предлагаем использовать исследование химеризма в сцДНК плазмы в качестве вспомогательного метода. Определение доли донорской ДНК в плазме можно рассматривать не как самостоятельный диагностический тест, а в качестве неспецифического маркера клеточной гибели.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке Национального гематологического общества.

Ключевые слова: острый лейкоз, химеризм, трансплантация.

P258|

HLA evolutionary divergence and primary graft failure in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantations

Anna N. Kazakova, Albert B. Itov, Medina Ch. Gurzhihanova, Ruslan Ch. Abasov, Elena A. Zerkalenkova, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Anna N. Kazakova, anna.kazakova@dgoi.ru

INTRODUCTION

Studying the molecular pathogenesis of hematologic malignancies (HMs) has revealed that up to 5% of cases are caused by germline mutations in cancer predisposition genes. Timely detection of these conditions is of fundamental diagnostic and therapeutic importance. This includes optimizing the selection of related hematopoietic stem cell donors, assessing the risks of therapy-related toxicities and secondary malignancies, and providing medical genetic counseling for family members.

Materials and methods. A total of 2,294 bone marrow samples from 2,212 pediatric patients with HMs who underwent cytogenetic and molecular genetic diagnostics at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology were investigated. Retrospective and prospective whole-genome sequencing (WGS) was performed for all patients on the DNBSEQ-T7 platform with an average depth of 100×. The status of genes associated with HM predisposition syndromes was evaluated according to the 2022 WHO classification: *ETV6, CEBPA, GATA2, RUNX1, TP53, SAMD9, SAMD9L, PAX5, IKZF1,* and *DDX41*. The germline status of identified variants was confirmed by Sanger sequencing using non-tumor-contaminated tissues (nails, buccal swabs, or remission bone marrow/peripheral blood).

Results. Pathogenic and likely pathogenic variants were identified in 179 patients. The germline status of the identified variants was evaluated in 118 patients: 24 variants were confirmed as germline, and 94 were somatic. All variants in the *PAX5* and *IKZF1* genes were somatic. The distribution of the identified germline mutations was as follows: *ETV6* – 3 patients with B-ALL; *GATA2* – 2 patients with AML secondary to MDS; *CEBPA* – 6 patients with AML; *RUNX1* – 3 patients (2 with AML, 1 with B-ALL); *TP53* – 8 patients (2 with therapy-related AML following a solid tumor, 6 with B-ALL); and *SAMD9* – 2 patients (1 with MDS and 1 with AML secondary to MDS). A positive family history or prior malignancies were noted in 7 patients, and prior thrombocytopenia was reported in 5 patients; however, no molecular diagnosis had been established previously. Allo-HSCT was performed in 9 patients (*CEBPA* n=2, *RUNX1* n=1, *TP53* n=4, *SAMD9* n=2), including 4 allo-HSCTs from related donors; however, none of them underwent pre-transplant molecular genetic testing. Retrospective analysis revealed that in 2 cases, allo-HSCT was performed using grafts from healthy relative donors who carried the mutation.

Conclusions. Identifying patients with germline hematologic malignancy predisposition syndromes remains challenging in the clinical setting, particularly in the absence of a positive family history or distinct prior clinical manifestations. Incorporating advanced molecular diagnostic methods, including whole-genome sequencing (WGS), into routine clinical practice will enable timely identification of these patients, ultimately optimizing therapeutic strategies and hematopoietic stem cell donor selection.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: WGS, hematologic malignancies, HSCT.

Полногеномное секвенирование для детекции синдромов предрасположенности к гематологическим злокачественным новообразованиям у детей

Анна Н. Казакова, Альберт Б. Итов, Медина Х. Гуржиханова, Руслан Х. Абасов, Елена А. Зеркаленкова, Михаил А. Масчан

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Казакова Анна Николаевна, anna.kazakova@dgoi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Изучение молекулярного патогенеза гематологических злокачественных новообразований (ГЗН) показало, что до 5% случаев обусловлено герминальными мутации в генах предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Своевременное определение таких состояний имеет принципиальное диагностическое и терапевтическое значение, включая оптимизацию выбора родственного донора гемопоэтических стволовых клеток, оценку рисков развития токсических эффектов терапии и вторичных новообразований, проведение медико-генетического консультирования членов семьи.

Материалы и методы. Исследовано 2294 образцов костного мозга от 2212 детей с ГЗН, проходивших цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Всем пациентам ретро- и проспективно проводилось полногеномное секвенирование (ПГС) на платформе DNBSEQ-T7 со средним покрытием 100х. Оценивался статус генов, ассоциированных с синдромами предрасположенности к ГЗН согласно классификации ВОЗ 2022 г: *ETV6, CEBPA, GATA2, RUNX1, TP53, SAMD9, SAMD9L, PAX5, IKZF1, DDX41*. Герминальный статус выявленных вариантов оценивался секвенированием по Сенгеру не контаминированных опухолевыми клетками тканей (ногти, буккальный эпителий, КМ/ПК в ремиссию).

Результаты. Патогенные и вероятно-патогенные варианты идентифицированы у 179 пациентов. Герминальный статус выявленных вариантов оценен у 118 пациентов: 24 варианта – герминальные, 94 – соматические. Все варианты в генах *PAX5*, *IKZF1* были соматическими. Структура выявленных герминальных мутаций: *ETV6* – 3 пациента с ВП-ОЛЛ; *GATA2* – 2 пациента с ОМЛ в исходе МДС; *CEBPA* – 6 пациентов с ОМЛ; *RUNX1* – 3 пациента, из которых 2 с ОМЛ, 1 с ВП-ОЛЛ; *TP53* – 8 пациентов, среди которых 2 с вторичным после солидной опухоли ОМЛ, 6 с ВП-ОЛЛ; *SAMD9* – 2 пациента (1 с МДС и 1 с ОМЛ в исходе МДС). Отягощенный семейный анамнез или предшествующие опухоли в анамнезе были у 7 пациентов, предшествующие тромбоцитопении были у 5 пациентов, но не был установлен молекулярный диагноз.

Алло-ТГСК проводилось 9 пациентам (2 – с *CEBPA*, 1 – с *RUNX1*, 4 – с *TP53*, 2 – с *SAMD9*) включая 4 алло-ТГСК от родственных доноров, однако никому из них не проводилось предварительное молекулярно-генетическое тестирование. Ретроспективный анализ показал, что в 2 случаях алло-ТГСК было выполнено от здоровых родственников-носителей мутации.

Выводы. Идентификация пациентов с наследственными синдромами предрасположенности к ГЗН на клиническом этапе затруднена, особенно при отсутствии отягощенного семейного анамнеза и выраженных предшествующих клинических проявлений. Внедрение в рутинную практику современных методов молекулярной диагностики, включая ПГС, позволит своевременно выявлять таких пациентов, оптимизировать терапевтическую тактику и подбор донора гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ПГС, гематологические ЗНО, ТГСК.

P259|

HLA evolutionary divergence and primary graft failure in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantations

Ekaterina G. Khamaganova, Mikhail Yu. Drokov, Evgeny A. Leonov, Elena P. Kuzminova, Larisa A. Kuzmina, Olga S. Pokrovskaya, Vera A. Vasileva, Zalina T. Fidarova, Irina A. Lukyanova, Liliya G. Gorenkova, Maksim V. Solovev, Yana K. Mangasarova, Madina O. Bagova, Evgeny E. Zvonkov, Darya A. Koroleva, Tatyana V. Gaponova, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Ekaterina G. Khamaganova, ekhamag@mail.ru

INTRODUCTION

HED (HLA evolutionary divergence) – a measure of the physicochemical differences between two alleles of the same HLA locus. HLA-mismatched donors (related haploidentical and unrelated mismatched) allow patients who do not have fully matched donors to undergo an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Primary graft failure (pGF) or non-engraftment is a serious complication after allo-HSCT. Objective: to study the impact of HLA evolutionary divergence on the development of pGF in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantations.

Materials and methods. The retrospective study included 150 patients with acute leukemia: 65 males (43%) and 85 females (57%). Median age at allo-HSCT – 36 years (18-64). All patients underwent allo-HSCT from HLA-mismatched donors at the National Medical Research Center for Hematology between 2020 and 2024: 125 (83%) from related HLA-haploidentical donors and 25 (17%) from unrelated mismatched donors. 81 donors – males (54%) and 69 – females (46%). Media donors' age – 37 years (13-69). All patients were in complete remission: 104 patients (69%) in CR1 and 46 patients (31%) in CR2+. Conditioning regimens of reduced-intensity were used in 144 patients (96%), myeloablative – in 6 (4%). Graft source – peripheral blood stem cells. pGF was defined as the absence of initial donor cell engraftment by day + 28 in the absence of disease relapse. Patients and donors were HLA typed using next-generation sequencing on the MiSeq (Illumina, USA) in accordance with the HLA typing kit manufacturers' recommendations. DSAs were detected using LIFECODES LSA Class I and II recombinant HLA antibody detection kits in accordance with the manufacturers' recommendations. Some of the patients were examined as a part of clinical approbation No. 2023-37-1. To calculate HED, we used algorithms at https://clinicaltrials.su/shiny/ka_hed/ and https://txor.shinyapps.io/ched/. They determine HED for each pair of alleles of the HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1. All statistical analyses were performed by using R 4.1 software. p-values less than 0.05 were considered as significant.

Results. pGF developed in 17 patients (11%). Patients with pGF more often had HED values of mismatched class I alleles above the median compared to patients without pGF. This pattern was observed in overall group of patients (n=150) – 77% vs. 47%, p=0.020, in patients without DSA (n=144) – 75% vs. 4%, p=0.029, and in patients without anti-HLA antibodies (n=122) – 86% vs. 49%, p=0.010. Patients with pGF more frequently underwent transplantation from a donor with a significant (above the median) fraction of immunopeptidome specific only to the donor (not shared with the patient): 71% vs. 47%, p=0.071 in overall group of patients; 75% vs. 47%, p=0.034 in group of patients without DSAs; 86% vs. 49%, p=0.010 in group of patients without anti-HLA antibodies.

Conclusions. High HED values of mismatched HLA class I alleles in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantations are associated with primary graft failure. High fraction of the donor immunopeptidome that is not recognized as "self" by the patient is also associated with primary graft failure after mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantations.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HED, allo-HSCT, graft failure.

HLA эволюционная дивергенция и первичная несостоятельность трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при HLA-несовместимых трансплантациях

Екатерина Г. Хамаганова, Михаил Ю. Дроков, Евгений А. Леонов, Елена П. Кузьминова, Лариса А. Кузьмина, Ольга С. Покровская, Вера А. Васильева, Залина Т. Фидарова, Ирина А. Лукьянова, Лилия Г. Горенкова, Максим В. Соловьев, Яна К. Мангасарова, Мадина О. Багова, Евгений Е. Звонков, Дарья А. Королева, Татьяна В. Гапонова, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Хамаганова Екатерина Георгиевна, ekhamag@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

HED (HLA evolutionary divergence – эволюционная дивергенция HLA) – количественная мера оценки физико-химических различий двух аллелей одного HLA-локуса. HED – важный показатель разнообразия репертуара презентируемых пептидов (иммунопептидома) и силы Т-клеточного ответа. HLA-несовместимые доноры (родственные гаплоидентичные и неродственные частично-совместимые) позволяют провести трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам, у которых нет полностью совместимых доноров. Серьезное осложнение алло-ТГСК – первичная несостоятельность трансплантата (пНТ) или неприживление. Цель исследования – изучить влияние эволюционной дивергенции HLA-аллелей на развитие первичной несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при HLA-несовместимых трансплантациях.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 150 пациентов с острым лейкозом: 65 – мужчин (43%), 85 – женщин (57%). Возраст пациентов 18-64 года, медиана – 36 лет. Всем пациентам в 2020-2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК от HLA-несовместимых доноров: 125 (83%) родственных HLA-гаплоидентичных и 25 (17%) неродственных частично-совместимых. 81 донор – мужчина (54%), 69 доноров – женщины (46%). Возраст доноров – 13-69 лет, медиана – 37 лет. Все пациенты находились в полной ремиссии: 104 пациента (69%) в ПР1, 46 пациентов (31%) – ПР2+. Режим кондиционирования пониженной интенсивности – 144 алло-ТГСК (96%), миелоаблативный – 6 (4%). Источником трансплантата у всех пациентов явились гемопоэтические стволовые клетки периферической крови. пНТ определяли как отсутствие приживления трансплантата к +28 дню после алло-ТГСК при обязательном отсутствии рецидива заболевания. Пациенты и доноры HLA-типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе MiSeq (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителей наборов. ДСА выявляли с помощью наборов для определения HLA-антител с рекомбинантными антигенами ЛАЙФКОДС LSA Класс 1 и 2 в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Часть пациентов была обследована в рамках клинической апробации №2023-37-1. Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета R 4.1. Статистически значимыми принимали значения при уровне $p<0,05$. Для подсчета HED использованы алгоритмы в открытом доступе: https://clinicaltrials.su/shiny/ka_hed/ и https://txor.shinyapps.io/ched/, определяющие HED для каждой пары аллелей HLA-локусов: -A, -B, -C, -DRB1, -DQB1.

Результаты. пНТ трансплантата несовместимых гемопоэтических стволовых клеток развилась у 17 пациентов (11%). Пациенты, у которых трансплантация осложнилась пНТ, чаще имели значения HED несовпадающих аллелей класса I выше медианы по сравнению с пациентами без пНТ. Эта закономерность прослеживалась в общей группе пациентов (n=150) – 77% vs 47%, p=0,020; у пациентов без ДСА (n=144) – 75% vs 4%, p=0,029; у пациентов без анти-HLA антител (n=122)– 86% vs 49%, p=0,010. Пациентам с пНТ чаще выполнялась трансплантация от донора со значительной (над медианой) фракцией иммунопептидома, специфичного только для донора (не перекрывающегося с пациентом): 71% vs 47%, p=0,071 (в общей группе пациентов, 75% vs 47%, p=0,034 (в группе пациентов без ДСА), 86% vs 49%, p=0,010 (в группе пациентов без анти-HLA антител).

Выводы. Высокие значения HED несовпадающих аллелей HLA класса I при HLA-несовместимых трансплантациях аллогенных гемопоэтических стволовых клеток ассоциируются с первичной несостоятельностью трансплантата. С развитием первичной несостоятельности трансплантата несовместимых аллогенных гемопоэтических стволовых клеток также соотносится высокая фракция иммунопептидома донора, не распознаваемая пациентом как «свое».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: HED, алло-ТГСК, несостоятельность трансплантата.

J260|

The Stem and Progenitor Hematopoietic Cell Genes *BAALC* and *WT1* are Basic Elements of a Novel Molecular Panel for Treatment Efficacy Evaluating in Acute Myeloid Leukemia and Insights Diagnostics of their Relapses

Nikolay N. Mamaev, Ildar M. Barkhatov, Alena I. Shakirova, Tatiana L. Gindina

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Nikolay N. Mamaev, nikmamaev524@gmail.com

INTRODUCTION

Despite advances in understanding the pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute myeloid leukemia (AML), long-term therapy efficacy remains elusive due to the development of relapses. As known these relapses are closely linked to leukemia-initiating, BAALC-expressing hematopoietic stem cells (HSCs). Apart them some partially differentiated hematopoietic progenitor cells (pd-HPCs) may play an important role in leukemic hematopoiesis too. According to our image they along the blast elements (BE) are characterized by increased expression of another lineage-unspecific gene, *WT1*.

Materials and methods. The panel was tested at the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology in a cohort of patients with prognostically favorable CBF+ AML (n=63) and FLT3-mutated AML (n=51), as well as in a small group of patients with inherently therapy-resistant EVI1+AML (n=21). Serial measurements of *BAALC*, *WT1*, and *EVI1* gene expression levels, which approximately reflect their abundance in the tested leukemic populations, were performed using real-time qPCR. The expression thresholds were set at 31% for *BAALC*, 10% for *EVI1*, and 250 copies/10^4 copies of the reference gene *ABL1* for *WT1*.

Results. Serial measurements of gene expression levels in HSCs and pd-HPCs combined with BEs (HPCs/BEs) showed that the highest activation of these cell types occurred in patients with CBF+ AML. In this group, pre-treatment levels of *BAALC*-expressing HSCs ranged from 366% to 710 %, and *WT1* gene levels ranged from 2,622 to 28,974 copies/10^4 copies of the *ABL1* gene. Following therapy, these levels dropped to threshold values in 90% of treated patients.

Treatment outcomes of 25 patients with isolated mutations in the *FLT3* gene showed elevated *BAALC* expression levels in bone marrow aspirates to range from 34% to 2,377%. The highest expression levels of this gene, as well as the *WT1* gene (8,980 copies/10^4 copies of the *ABL1* gene), were observed in an 84-year-old female patient with the *EVI1*-positive AML variant, which was accompanied by high expression levels of the *EVI1* (49%) gene too. The number of *BAALC*-expressing HSCs in the group of AML patients with other cytogenetic and molecular variants was lower, contrasting with a significant increase in the group of *WT1*-expressing HPCs/BEs.

Conclusions. The clinical significance of the data obtained by means of this original molecular diagnostic panel is unquestionable, what is important for its wider and more active implementation in clinical practice.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: AML, *BAALC*, *WT1*, *EVI1*.

Гены стволовых и полустволовых гемопоэтических клеток *BAALC* и *WT1* – основа новой молекулярной панели для оценки эффективности терапии острых миелоидных лейкозов и углубленной диагностики их рецидивов

Николай Н. Мамаев, Ильдар М. Бархатов, Алена И. Шакирова, Татьяна Л. Гиндина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Мамаев Николай Николаевич, nikmamaev524@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в понимании патогенеза, диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), эффективность их терапии, из-за развития рецидивов, пока иллюзорна. Эти рецидивы связаны с индуцирующими их гемопоэтическими *BAALC*-экспрессирующими стволовыми клетками (ГСК). Помимо их активное участие в гемопоэзе принимают также полустволовые или частично дифференцированные гемопоэтические клетки-предшественницы (ч-д ГКП), которым, как и бластным элементам (БЭ), свойственна повышенная экспрессия другого линейно-неспецифического гена *WT1*.

Материалы и методы. Испытания панели было проведено в Центре НИИДОГиТ в когорте больных с прогностически благоприятными CBF+ (n=63) и FLT3-мутированными (n=51) вариантами ОМЛ, а также в небольшой группе пациентов с заведомо резистентными к терапии *EVI1*+ ОМЛ (n=21). Серийные измерения уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *EVI1*, приблизительно отражающие их количество в тестируемых лейкозных популяциях, осуществляли методом к-ПЦР в режиме реального времени. Пороговыми для экспрессии генов *BAALC* и *EVI1* были приняты значения в 31% и 10% соответственно, а для гена *WT1* в 250 копий/10^4 копий референсного гена *ABL1*.

Результаты. Серийные измерения уровней экспрессии генов ГСК и ч-д ГКП в комплексе с БЭ (ГКП/БЭ) показали, что их наибольшая активация имеет место у больных с CBF+ ОМЛ, при которых количество *BAALC*-экспрессирующих ГСК до терапии варьировало от 366 до 710 %, а гена *WT1* – от 2622 до 28974 копий/10^4 копий гена *ABL1*, которые после терапии достигли пороговых значений у 90 % леченых пациентов.

Полученные данные от 25 леченых больных с изолированными мутациями в гене *FLT3* показали, что уровень повышенной экспрессии гена *BAALC* в аспиратах КМ варьировал от 34 до 2377 %. Наивысшие уровни его экспрессии, как и гена *WT1* (8980 копий/10^4 копий гена *ABL1*), были отмечены у больной 84 лет с *EVI1*-позитивным вариантом ОМЛ. Этому сопутствовали высокие уровни экспрессии генов *WT1* и *EVI1* (49%). Количество *BAALC*-экспрессирующих ГСК в группе больных ОМЛ с другими цитогенетическими и молекулярными вариантами было ниже, контрастируя с существенным увеличением в этой группе *WT1*-экспрессирующих ГКП/БЭ.

Выводы. Клиническое значение данных, полученных с помощью молекулярной оригинальной диагностической панели несомненно, что дает основание для ее дальнейшего, более активного, использования в клинике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОМЛ, *BAALC, WT1, EVI1*.

J261|

Evaluation of the Antitumor Activity of PU-001 in a Functional T-Lymphocyte Assay Introduction

Anna A. Ermolaeva, Evgeniya Yu. Platonova, Ivan N. Gaponenko, Kirill V. Lepik, Alyona I. Shakirova, Ivan S. Moiseev

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna A. Ermolaeva, annaermolaeva197@gmail.com

INTRODUCTION

PU-001 was selected as a lead low-molecular-weight inhibitor of ICT for the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). In our previous study, PU-001 was evaluated in a functional assay using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), where the addition of the compound resulted in a reduced number of tumor cells. In the present study, we evaluated the effect of PU-001 on the antitumor activity of isolated T lymphocytes.

Materials and methods. THP-1 cells stably expressing GFP (THP-1_GFP) were co-cultured *in vitro* with T lymphocytes isolated from an apheresis product by magnetic separation using CD4 and CD8 selection. Target cell elimination was assessed at target-to-effector (T:E) ratios of 1:1, 1:3, and 1:5. The number of THP-1_GFP cells was maintained at 5×10^4 in all samples, while the number of effector T lymphocytes was adjusted to obtain the desired T:E ratios. Co-cultures were incubated for 48 h in RPMI medium supplemented with 10% FBS and IL-2 (150 IU/mL) in the presence or absence of 50 μM PU-001. The degree of THP-1_GFP elimination was calculated as the reduction in the absolute number of GFP-positive cells relative to the control group (THP-1_GFP cultured without T lymphocytes or PU-001). The absolute number of GFP-positive cells was determined by multiplying the total cell count obtained using a Goryaev counting chamber by the proportion of GFP-positive cells measured by flow cytometry.

Results. Co-culture of THP-1_GFP cells with T lymphocytes in the presence of PU-001 resulted in greater target cell elimination than in the corresponding cultures without the compound. In the presence of PU-001, THP-1_GFP elimination reached 59.44 ± 2.9%, 42.05 ± 8.3%, and 40.37 ± 23.2% at T:E ratios of 1:1, 1:3, and 1:5, respectively. In the absence of PU-001, the corresponding values were −8.65 ± 16.9%, 1.79 ± 26.2%, and −14.37 ± 72.9%. In the absence of effector cells, PU-001 alone reduced the number of THP-1_GFP cells by no more than 20%.

Conclusions. In the experimental system used, the presence of PU-001 was associated with a trend toward increased elimination of THP-1_GFP cells compared with the corresponding cultures without the compound. The most pronounced difference was observed at the T:E ratio of 1:1, where elimination increased from −8.65% to 59.44%. At T:E ratios of 1:3 and 1:5, elimination also increased from 1.79% to 42.05% and from −14.37% to 40.37%, respectively. These findings are preliminary and require confirmation using a larger number of biological replicates.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MDS, PU-001, T-lymphocytes.

Определение противоопухолевого действия соединения PU-001 в функциональном тесте с Т-лимфоцитами

Анна А. Ермолаева, Евгения Ю. Платонова, Иван Н. Гапоненко, Кирилл В. Лепик, Алена И. Шакирова, Иван С. Моисеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Ермолаева Анна Алексеевна, annaermolaeva197@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В рамках разработки низкомолекулярного ингибитора ИКТ для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) было выбрано лидерное соединение PU-001. Ранее был проведён тест влияния PU-001 на цитотоксичность иммунных клеток в составе мононуклеаров, где наблюдалось уменьшение количества клеток опухолевой линии при добавлении PU-001. В данной работе продемонстрировано влияние PU-001 на противоопухолевую активность селектированных Т-лимфоцитов.

Материалы и методы. Таргетные клетки THP-1 со стабильной экспрессией GFP (THP-1_GFP) сокультивировали *in vitro* с Т-лимфоцитами, выделенными из продукта афереза методом магнитной сепарации по CD4 и CD8. Элиминацию оценивали при соотношениях таргетных и эффекторных клеток (Т:Э) 1:1, 1:3, 1:5. Количество клеток THP-1_GFP составляло 5×10^4 во всех образцах, тогда как число эффекторных Т-лимфоцитов варьировали для получения заданных соотношений Т:Э. Ко-культуры инкубировали в течение 48 ч в среде RPMI, содержащей 10% FBS и IL-2 (150 МЕ/мл), в присутствии или отсутствии 50 мкМ PU-001. Степень элиминации THP-1_GFP рассчитывали по снижению абсолютного числа GFP^+ клеток относительно контрольной группы (THP-1_GFP без добавления Т-лимфоцитов и PU-001). Абсолютное число GFP^+ клеток определяли как произведение общего числа клеток, подсчитанных в камере Горяева, на долю GFP^+ клеток, определенную методом проточной цитометрии.

Результаты. При сокультивировании THP-1_GFP с Т-лимфоцитами в присутствии PU-001 наблюдалась более выраженная элиминация клеток-мишеней по сравнению с соответствующими контрольными образцами без препарата. В присутствии PU-001 элиминация THP-1_GFP составила 59,44 ± 2,9%, 42,05 ± 8,3% и 40,37 ± 23,2% при соотношениях таргетных и эффекторных клеток (Т:Э) 1:1, 1:3 и 1:5 соответственно. В отсутствие PU-001 данный показатель составил -8,645 ± 16,9%, 1,79 ± 26,2% и -14,365 ± 72,9% для соответствующих соотношений Т:Э. В отсутствие эффекторных клеток PU-001 снижал количество THP-1_GFP не более чем на 20%.

Выводы. В исследуемой системе в присутствии PU-001 наблюдалась тенденция к увеличению степени элиминации THP-1_GFP по сравнению с соответствующими образцами без препарата. Наиболее выраженный эффект наблюдался при соотношении Т:Э 1:1 (с –8,645 до 59,44%). При соотношениях 1:3 и 1:5 степень элиминации также возрастала – с 1,79 до 42,05% и с –14,365 до 40,37% соответственно. Полученные результаты носят предварительный характер и требуют подтверждения на большем числе биологических повторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МДС, PU-001, Т-лимфоциты.

J262|

Assessing the utility of the DNA degradation index for predicting NGS success in FFPE samples with 270-bp amplicons

Elena B. Khromova, Tatyana A. Izotova, Anna A. Korovyakova, Aleksey Yu. Kuvshinov, Victoria A. Yudina, Daniil V. Zaycev

Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology" of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Tatyana A. Izotova, izotovata123@gmail.com

INTRODUCTION

FFPE tissues are a key source of clinical material for molecular testing in lymphomas, but extracted DNA is often fragmented and chemically modified. qPCR with differently sized amplicons is used to calculate a degradation index (DI) – the ratio of short to long amplicon concentrations. Literature suggests DI >4.4 predicts low NGS success and recommends exclusion, particularly for amplicons >200 bp. However, robust justification for this threshold in FFPE samples is lacking.

Objective. To evaluate the association between DI and key NGS metrics (mean coverage, uniformity) using a 270-bp targeted panel in oncohematological FFPE specimens.

Materials and methods. Nine paired peripheral blood–FFPE samples (total 18) from lymphoma patients were included. Blood DNA served as an alternative tissue comparator, not as germline control. DNA extraction from FFPE used PureCode™ DNA/RNA Double Magnetic FFPE kit. DI, DNA concentration, and sex were determined by qPCR using RealQuant H3. NGS was performed on Illumina with a 270-bp amplicon panel. Metrics assessed: mean depth, percentage of targets >20×, uniformity, and C→T transition frequency outside CpG islands. Correlation between DI and coverage/uniformity was analysed using Statistica.

Results. For the 18 samples (9 blood–FFPE pairs), the qPCR-based degradation index (DI) was determined, and targeted NGS (270-bp amplicon) was performed with assessment of mean coverage depth and uniformity. Analysis of DI values revealed that DI ranged from 0.73 to 1.90 for all 9 blood samples; among the nine FFPE samples, three showed DI values between 5.16 and 6.80, while two had DI values of 16.30 and 20.30, respectively. FFPE samples with DI >4.0 demonstrated NGS metrics comparable in quality to those of blood samples. For the sample with the highest DI of 20.30, coverage reached 6,971× and uniformity was 99.22% (mean values for blood samples: 45,396× and 94.2%, respectively). This result was considered valid: all target regions

achieved depth >20×, and the C→T transition frequency did not exceed background levels. The remaining FFPE samples with DI values ranging from 5.16 to 16.30 yielded coverage between 2,487× and 7,069×, with uniformity between 87% and 99%, all within ranges acceptable for clinical interpretation. Correlation analysis revealed no significant association between DI and coverage depth (ρ = –0.21; p = 0.58) or uniformity (ρ = –0.09; p = 0.81).

Conclusions. Thus, in our study, the fixed exclusion threshold based on DI had no predictive value for NGS with 270-bp amplicons in oncohematological specimens. An extremely high DI (up to 20.3) did not preclude obtaining high-quality data under optimized sample preparation conditions. Decisions regarding sample suitability should be based on a combination of parameters (amplifiable DNA concentration, FFPE specimen preparation conditions and storage time, panel characteristics) rather than on DI alone. A high degree of degradation determined by qPCR does not predetermine NGS failure.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: degradation index, FFPE, NGS.

Оценка связи индекса деградации ДНК в FFPE с успешностью NGS при длине (ампликона 270 п.н.)

Елена Б. Хромова, Татьяна А. Изотова, Анна А. Коровьякова, Алексей Ю. Кувшинов, Виктория А. Юдина, Даниил В. Зайцев

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

Контактная информация: Изотова Татьяна Анатольевна, izotovata123@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Формалин-фиксированные, парафин-встроенные (FFPE)ткани являются источником клинического материала для молекулярно-генетических исследований при солидных опухолях и лимфомах, но ДНК, выделенная из них, часто фрагментирована и содержит химические модификации, возникшие в процессе фиксации и хранения. Для оценки пригодности таких образцов для секвенирования нового поколения (NGS) используют количественную ПЦР (qPCR) с ампликонами разного размера, позволяющую рассчитать индекс деградации (ИД) – отношение концентрации коротких и длинных ампликонов. В литературе указывается, что чем выше это отношение, тем сильнее деградирована ДНК. Согласно литературным данным, образцы с ИД>4,4 имеют низкую прогнозируемую успешность NGS и рекомендуются к отбраковке, особенно при длине ампликона более 200 п.н. Строгого обоснования использования данного порога для FFPE образцов не установлено.

Цель. Оценить связь между значениями ИД для FFPE и ключевыми метриками качества NGS (среднее покрытие на ампликон, однородность покрытия) при целевой длине фрагмента 270 п.н. у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при использовании FFPE тканей.

Материалы и методы. В исследование было включено 9 пар «периферическая кровь – FFPE-ткань» от пациентов с установленным онкогематологическим диагнозом (лимфома) (всего 18 образцов). Для сравнительной оценки качества NGS использовали ДНК из периферической крови. В данном случае ДНК из периферической крови является не герминальным контролем, а представляет собой альтернативный материал. Выделение ДНК из FFPE блоков проводили с помощью наборов реагентов PureCode™ DNA/RNA Double Magnetic FFPE (Parseq Lab). Индекс деградации, а также концентрация ДНК, половая принадлежность, определены методом qPCR с использованием многокопийных локусов генома человека с помощью наборов реагентов «RealQuant H3» (Синтол). NGS проведён на платформе Illumina с таргетной панелью, содержащей фрагменты 270 п.н. Оценены: средняя глубина покрытия, процент таргетных регионов с глубиной >20×, равномерность, частота C→T замен вне CpG-островков. Проведен корреляционный анализ между ИД и глубиной покрытия, ИД и однородностью с использованием статистической программы Statistica.

Результаты. Для 18 образцов (9 пар «кровь-FFPE») определен индекс деградации (ИД) qPCR и выполнено таргетное NGS (ампликон 270 п.н.) с оценкой средней глубины покрытия и однородности. Анализ оценки индекса деградации показал, что ИД для всех 9 образцов крови составлял от 0,73 до 1,90, для трех из девяти FFPE-образцов ИД был в диапазоне 5,16-6,80 и для двух составил 16,30 и 20,30.

FFPE-образцы с ИД >4,0 показали NGS-метрики, сопоставимые по качеству с образцами крови. Для образца с максимальным ИД 20,30 покрытие достигло 6971, однородность – 99,22% (средние для образов крови: 45396× и 94,2%). Результат признан валидным: все целевые регионы имели глубину >20, частота C→T замен не превышала фоновой. Остальные FFPE с ИД 5,16-16,30 дали покрытие 2487-7069× и однородность 87-99%, что находится в диапазоне, приемлемом для клинической интерпретации. Корреляционный анализ не выявил значимой связи между ИД и глубиной покрытия (ρ=–0,21; p=0,58) и однородностью (ρ=-0,09; p=0,81).

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании фиксированный порог отбраковки ИД не имел прогностической ценности для NGS с ампликонами 270 п.н. в онкогематологических образцах. Экстремальный ИД (до 20,3) не препятствовал получению качественных данных при оптимизированной пробоподготовке. Решение о пригодности должно основываться на комплексе параметров (концентрация амплифицируемой ДНК, условия пробоподготовки FFPE материала и срок хранения, особенности панели), а не только на ИД. Высокая степень деградации, определенная qPCR, не предопределяет неудачу NGS.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: индекс деградации, FFPE, NGS.

J263|

Early and Late Non-Infectious Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jamoldin A. Gulmirzayev, Sardor B. Mukhammadiev, Abdurakhmon A. Kayumov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Sardor B. Mukhammadiev, mkhmmdv@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective therapy for hematologic malignancies and selected non-malignant diseases. The early post-transplant period (days 0-100) is characterized by a high risk of life-threatening immune-mediated and endothelial complications, primarily aGVHD, VOD/SOS, and TA-TMA. According to the EBMT, grade II-IV aGVHD occurs in 25-35% after HLA-matched related donor (MRD) HSCT and 40-55% after haploidentical HSCT; VOD develops in 5-15%, and TA-TMA in 2-8% of patients. Mortality in severe cases reaches 30-50%. Analysis of experience from a young transplantation center in Central Asia is therefore of clinical relevance.

Materials and methods. This retrospective study included 77 patients undergoing allo-HSCT at the Adult Bone Marrow Transplantation Unit of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center between 2023 and 2026. Each transplantation was considered a unit of analysis, with a 100-day post-transplant follow-up period. MRD transplantation was performed in 50 cases (64.9%) and haploidentical transplantation in 27 (35.1%). Underlying diseases included AML (n=27; 35.1%), ALL (n=24; 31.2%), AA (n=20; 24.7%), MDS (n=5; 6.5%), and PNH (n=1; 1.3%). Median age was 28 years (range 19-60), with a male-to-female ratio of 56:21.

Results. aGVHD was confirmed in 14 of 77 patients (18.2%): 8/50 after MRD (16.0%) and 6/27 after haploHSCT (22.2%). Severe aGVHD (grade III–IV) occurred in 8 cases (57.1%). The most frequently affected organ was skin (n=8), followed by GT (n=5) and liver (n=3), with some patients showing multiorgan involvement. Of the 14 patients with aGVHD, 6 (42.9%) survived, while 8 (57.1%) died; in 2 cases, aGVHD was the direct cause of death. CRS occurred in 3 patients (3.9%): grade II in 2 and grade I in 1; all cases followed haploidentical or MRD HSCT. VOD was diagnosed in 1 patient (1.3%) with AA after haploHSCT and resulted in death 7 days after diagnosis. Its low incidence may be associated with predominant use of RIC. TA-TMA occurred in 2 patients (2.6%): in one AML case after MRD HSCT it developed alongside aGVHD, and in one B-ALL case after haploHSCT it was diagnosed shortly before death and contributed to mortality together with sepsis and pulmonary edema. Both patients with TA-TMA died, indicating a poor prognosis. Overall mortality was 27/77 (35.1%). The main causes of death were sepsis/septic shock (n=12; 44.4%) and relapse of underlying disease (n=6; 22.2%). Mortality directly related to studied complications included aGVHD (n=2; 7.4% of all deaths), VOD (n=1; 3.7%), and TA-TMA (n=1; 3.7%); other/unknown causes accounted for 5 cases (18.5%).

Conclusions. The incidence of early immune-mediated and endothelial complications was: aGVHD 18.2%, VOD 1.3%, TA-TMA 2.6%, and CRS 3.9%. Severe aGVHD accounted for more than half of cases and was associated with high mortality (57.1%). VOD and TA-TMA, although rare, were universally fatal, confirming their severity. These findings are consistent with international registry data and indicate adequate performance of the transplant program. Key priorities include improving prevention and early diagnosis of severe aGVHD, VOD prophylaxis in high-risk patients, and enhanced TA-TMA monitoring in haploidentical HSCT using complement-targeted therapeutic approaches.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: GVHD, VOD, CRS, TA-TMA.

Ранние и поздние неинфекционные осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Жамолдин А. Гулмирзаев, Сардор Б. Мухаммадиев, Абдурахмон А. Каюмов

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

Контактная информация: Мухаммадиев Сардор Бахтиёрович, mkhmmdv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения онкогематологических и ряда незлокачественных заболеваний. Ранний посттрансплантационный период (0-100-е сутки) сопровождается высоким риском жизнеугрожающих иммуноопосредованных и эндотелиальных осложнений, среди которых наиболее значимы острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), вено окклюзионная болезнь (ВОБ) печени и трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТМА). По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT), частота оРТПХ II-IV степени составляет 25-35% при HLA-идентичной родственной и 40-55% при гаплоидентичной аллоТГСК; ВОБ развивается у 5-15%, ТМА – у 2-8% пациентов. Летальность при тяжелых формах этих осложнений достигает 30-50%. Изучение собственного опыта молодого трансплантационного центра Центральноазиатского региона имеет важное научное и практическое значение.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 77 пациентов, перенесших аллоТГСК в отделении трансплантации костного мозга для взрослых РСНПМЦ в 2023-2026 гг. Единицей анализа являлась трансплантация, период наблюдения составил первые 100 суток после ТГСК. HLA-совместимая родственная трансплантация (MRD) выполнена в 50 (64,9%) случаях, гаплоидентичная (haplo) в 27 (35,1%). Основными показаниями были ОМЛ 27 (35,1%), ОЛЛ 24 (31,2%), АА 20 (24,7%), МДС 5 (6,5%), ПНГ 1 (1,3%). Медианный возраст пациентов составил 28 лет (19-60), соотношение мужчин и женщин 56:21.

Результаты. оРТПХ верифицирована у 14 из 77 пациентов (18,2%): у 8 из 50 после MRD-ТГСК (16,0%) и у 6 из 27 после haplo-ТГСК (22,2%). Тяжелые формы (III-IV степень) зарегистрированы в 8 случаях (57,1%). Чаще поражалась кожа (n=8), реже ЖКТ (n=5) и печень (n=3); у части пациентов отмечалось сочетанное поражение органов. Из 14 пациентов с оРТПХ 6 (42,9%) живы, 8 (57,1%) умерли, при этом в 2 случаях оРТПХ являлась непосредственной причиной смерти. СВЦ зарегистрирован в 3 случаях (3,9%): у 2 пациентов II степени и у 1 I степени; все случаи развились после haplo- или MRD-ТГСК. ВОБ диагностирована в 1 случае (1,3%) у пациента с АА после haplo-ТГСК и завершилась летальным исходом через 7 суток после верификации. Низкая частота ВОБ, вероятно, связана с преимущественным использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности (RIC). ТМА верифицирована у 2 пациентов (2,6%): в одном случае (ОМЛ, MRD) в сочетании с оРТПХ, во втором (В-ОЛЛ, haplo) перед летальным исходом в структуре причины смерти наряду с сепсисом и отеком легких. Оба пациента с ТМА умерли, что свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. Общая летальность составила 27 из 77 трансплантаций (35,1%). Основными причинами смерти были сепсис/септический шок (n=12; 44,4%) и рецидив основного заболевания (n=6; 22,2%). Летальность, непосредственно связанная с изучаемыми осложнениями, составила: оРТПХ 2 случая (7,4% всех смертей), ВОБ 1 (3,7%), ТМА 1 (3,7%); прочие и неустановленные причины 5 (18,5%).

Выводы. В анализируемой когорте частота ранних (0-100 сутки) иммуноопосредованных и эндотелиальных осложнений составила: оРТПХ 18,2%, ВОБ 1,3%, ТМА 2,6%, СВЦ 3,9%. Тяжелые формы оРТПХ (III-IV степень) зарегистрированы более чем в половине случаев и сопровождались высокой летальностью (57,1%). ВОБ и ТМА встречались редко, однако во всех случаях завершились летальным исходом, что подтверждает тяжесть этих осложнений. Полученные результаты соответствуют данным крупных международных регистров и свидетельствуют об адекватном функционировании трансплантационной программы. Приоритетными направлениями остаются совершенствование профилактики и ранней диагностики тяжелых форм оРТПХ, профилактика ВОБ у пациентов высокого риска и усиленный мониторинг ТМА при гаплоидентичных трансплантациях с применением платформ-агонистов комплемента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: РТПХ, ВОБ, ТМА, СВЦ.

O264|

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Chronic Myelomonocytic Leukemia: Between Watchful Waiting and Active Intervention

Ksenia S. Tsvirko, Svetlana E. Ziganshina, Nikolay Y. Tsvetkov, Yulia Y. Vlasova, Tatiana L. Gindina, Elena V. Morozova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ksenia S. Tsvirko, Ksenia_Kud_@mail.ru

INTRODUCTION

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a myeloid neoplasm characterized by persistent monocytosis and morphological features of both myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. The median overall survival for high-risk CMML patients receiving conventional therapy is 18-22 months [Tremblay D. et. al., Leukemia, 2025]. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only potentially curative treatment modality for CMML, offering a chance for long-term remission and improved overall survival (OS).

Materials and methods. A retrospective study included 120 patients with a confirmed diagnosis of CMML who were managed at the RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University from 2011 to 2026. OS was analyzed using the Kaplan-Meier method, and factors affecting OS were assessed by Cox regression analysis. The median age at diagnosis was 56 years (range: 18-88), with males comprising 65% (n=79) and females 35% (n=41). According to the 2016 World Health Organization classification, 38 (32%) patients were classified as CMML-0, 35 (29%) as CMML-1, and 47 (39%) as CMML-2 at diagnosis. During the follow-up period, transformation to acute myeloid leukemia (AML) was documented in 33 (29%) patients. The median follow-up was 20.5 months.

Results. The 2-year OS for the entire cohort was 57% (95% CI 47.0-68.5%), with a median OS of 44 months. The median time to transformation to AML from diagnosis was 6.5 months. The presence of constitutional symptoms was identified as a factor significantly associated with worse OS (HR = 2.38, p = 0.009). The following factors showed a trend towards statistical significance: documented transformation to AML (HR = 1.84, p = 0.052), bone marrow blast count (HR = 1.02, p = 0.079), and absolute monocyte count in peripheral blood (HR = 1.03, p = 0.088) at disease onset. The 2-year OS for CMML patients with and without blast transformation was 38.8% (95% CI 26.0-48.0%) and 59.9% (95% CI 48.5-69.0%), respectively (p=0.05). In a comparison of low-dose cytarabine, AML-type chemotherapy, and hypomethylating agent (HMA)-based regimens, HMA-based therapy showed a trend toward higher complete response rates, though the difference was not statistically significant (p = 0.31). Allo-HSCT was performed in 27 (22,5%) patients, all of whom were classified as intermediate-2 or high-risk according to the CMML-specific prognostic scoring system (CPSS). At the time of transplant, 15 (56%) patients had a bone marrow blast count exceeding 10%. 12 (44%) patients underwent allo-HSCT in the chronic phase (CP), including those who achieved CP after blast transformation, with a bone marrow blast count of <5% at the time of transplantation; the 2-year OS in this group was 100%. In contrast, the 2-year OS for patients with a blast count >10% at the time of allo-HSCT was 34.4% (95% CI 17.0-67.5%, p=0.014). The causes of death after allo-HSCT were: disease relapse in 6 (46%) patients, primary graft failure in 1 (8%), and infectious complications in 6 (46%) patients.

Conclusions. Allo-HSCT remains the only potentially curative treatment for patients with CMML. A bone marrow blast count of less than 5% is associated with superior post-transplantation survival.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: allo-HSCT, CMML.

Аллогенная трансплантация гемопоэтический стволовых клеток при хроническом миеломоноцитарном лейкозе: от наблюдения к активным действиям

Ксения С. Цвирко, Светлана Е. Зиганшина, Николай Ю. Цветков, Юлия Ю. Власова, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Морозова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Цвирко Ксения Сергеевна, Ksenia_Kud_@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – это миелоидное новообразование, характеризующееся клональным моноцитозом и морфологическими признаками как миелодиспластических (МДС), так и миелопролиферативных (МПН) новообразований. Медиана продолжительность жизни на фоне терапии в группе высокого риска ХММЛ составляет 18-22 месяца [Tremblay D. et. al., Leukemia, 2025]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственный метод лечения ХММЛ, позволяющий достичь длительной ремиссии, увеличения общей выживаемости (ОВ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ХММЛ, которые наблюдались в НИИ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2011 по 2025 год. ОВ анализировали методом Каплана-Мейера, а факторы, влияющие на ОВ, оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (диапазон 18-88 лет); мужчины составляли 65% (n=79), женщины – 35% (n=41). Согласно классификации ВОЗ 2016 года, при диагностике 38 (32%) пациентов были отнесены к группе ХММЛ-0, 35 (29%) – ХММЛ-1 и 47 (39%) – ХММЛ-2. В период наблюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) зафиксирована у 33 (29%) пациентов. Медиана наблюдения составила 20,5 месяца.

Результаты. Двухлетняя ОВ для всей популяции составила 57% (ДИ 95% 47,0-68,5%), медиана ОВ – 44 месяца. Медиана времени до трансформации в ОМЛ с момента постановки диагноза составила 6,5 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). Двухлетняя ОВ пациентов с ХММЛ в зависимости от наличия бластной трансформации и без нее составила 38,8% (ДИ 95% 26,0-48,0%) и 59,9% (ДИ 95% 48,5-69,0%) соответственно (p=0.05). При сравнении протоколов: малые дозы цитарабина, терапия по протоколам острых миелоидных лейкозов и схем на основе гипометилирующих препаратов (ГМП), отмечена тенденция к улучшению результатов (полных ответов) при применении схем на основе ГМП, однако это различие не достигло статистической значимости (p = 0,31). Алло-ТГСК была выполнена 27 (22,5%) пациентам, все из которых были отнесены к категориям промежуточного-2 или высокого риска согласно прогностической шкале CPSS (CMML-specific prognostic scoring system). На момент трансплантации у 15 (56%) пациентов количество бластов в костном мозге превышало 10%. У 12 (44%) пациентов алло-ТГСК была проведена в хронической фазе (ХФ), в том числе у тех, кто достиг ХФ после бластной трансформации, с содержанием бластов в костном мозге <5% на момент трансплантации; двухлетняя ОВ в этой группе составила 100%. Напротив, двухлетняя ОВ у пациентов с количеством бластов >10% на момент алло-ТГСК составила 34,4% (95% ДИ 17,0–67,5%; p = 0,014). Причины смерти после алло-ТГСК: рецидив заболевания – у 6 (46%) пациентов, первичная неприживление трансплантата – у 1 (8%), инфекционные осложнения – у 6 (46%) пациентов.

Выводы. Алло-ТГСК единственный радикальный метод лечения пациентов с ХММЛ. Количество бластов в костном мозге менее 5% ассоциировано с лучшей выживаемостью после алло-ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, ХММЛ.

O265|

Association of the genetic landscape of patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia with survival rates during targeted therapy

Olga Yu. Vinogradova, Anna L. Neverova, Akakiy R. Vekua, Yury N. Kobzev, Sofia G. Malakho, Mikhail V. Chernikov, Maria M. Pankraskina, Vadim V. Ptushkin

Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia

Contact: Anna L. Neverova, anyuta6549@yandex.ru

INTRODUCTION

The problem of resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia (CML) treatment remains unresolved. The impact of additional mutations (besides BCR::ABL1) on disease development, the therapeutic effect of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and CML progression has not been sufficiently studied.

The aim was to determine the spectrum and frequency of genetic abnormalities in patients with chronic CML at the onset of the disease and to identify genetic factors that predict poor prognosis of targeted therapy with ATP-competing TKIs.

Materials and methods. The study included 61 patients with CML diagnosed in chronic phase: 37 patients with favorable CML progression – long-term stable optimal response to imatinib in the first line therapy, and 24 with resistance to >3 1st-to-3rd-generation TKIs. The characteristics of patients see in the table. All patients underwent standard CML examination and high-throughput DNA sequencing using a custom panel of 123 genes developed at the Botkin Hospital. Only somatic mutations with <5% gnomAD frequency were taken into account.

Results. Mutations were identified in 24 genes in 59% of general cohort (in 88% of resistant CML group, in 40% of cases with favorable course). Pathogenic mutations were detected in 38% of resistant CML patients and 13% of patients with favorable CML, mutations of uncertain significance – in 21% and 3%, benign mutations – in 67 % and 32%, respectively. The most common pathogenic mutations were *ASXL1* (10% of cases in the overall cohort, 5% among favorable CML, and 17% in those with resistant CML) and *KMT2C* (13%, 3%, and 29% respectively). Progression-free and overall survival were shown to be significantly affected by the presence of pathogenic mutations (p=0,0017, p=0,0023), the number (>1) of pathogenic mutations (p=0,0195, p=0,0211), and the presence of pathogenic mutations of *ASXL1* (p=0,0016, p=0,0006) or *KMT2C* (p=0,0005, p=0,0002). A comparison of genetic, cytogenetic and clinical data was carried out. All five patients who died due to CML progression were resistant to three or more TKIs and harbored additional pathogenic mutations; three of them had two pathogenic mutations, one of which (in all three cases) was *ASXL1* mutation. All patients with detected during treatment chromosome 8 trisomy (1 case – in Ph-positive cells, 3 cases – in Ph-negative cells) had pathogenic *ASXL1* mutations at the onset of the disease.

Conclusions. The results demonstrate the need for the future inclusion of NGS study of patients at the CML diagnosis as a prognosis factor for the course of the disease, the effectiveness of targeted therapy, and the individual choice of TKIs. However, determination of definitive prognostic markers currently requires further studies in larger cohorts of patients.

Conflicts of interest.

O. Yu. Vinogradova – lecture fees and participation in clinical trials for Novartis Pharma LLC, Bristol-Myers Squibb, and Pfizer.

A. L. Neverova – lecture fees from Novartis Pharma LLC.

A. R. Vekua, Yu. N. Kobzev, S. G. Malakho, M. V. Chernikov – authors declare no conflict of interest.

M. M. Pankrashkina – lecture fees and participation in clinical trials for Novartis Pharma LLC; lecture fees from Pfizer.

V. V. Ptushkin – lecture fees from Novartis Pharma LLC and Pfizer.

Keywords: CML, NGS, TKI, ASXL1.

Ассоциация генетического ландшафта пациентов при диагностике хронического миелолейкоза с показателями выживаемости в процессе таргетной терапии

Ольга Ю. Виноградова, Анна Л. Неверова, Акакий Р. Векуа, Юрий Н. Кобзев, Софья Г. Малахо, Михаил В. Черников, Мария М. Панкрашкина, Вадим В. Птушкин

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Контактная информация: Неверова Анна Леонидовна, anyuta6549@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ), проблема резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) по-прежнему не решена. Влияние дополнительных мутаций (помимо *BCR::ABL1*) на развитие заболевания, терапевтический эффект ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и прогрессию ХМЛ, изучено мало.

Цель настоящей работы состояла в определении спектра и частоты встречаемости генетических аномалий у больных ХМЛ в хронической фазе в дебюте заболевания, выявлении генетических факторов неблагоприятного прогноза эффективности таргетной терапии АТФ-конкурирующими ингибиторами тирозинкиназ.

Материалы и методы. В исследование включили 61 пациента с ХМЛ, диагностированным в хронической фазе: 37 с благоприятным течением ХМЛ – долгосрочным стабильным оптимальным ответом на терапию иматинибом в первой линии лечения, 24 – с резистентностью к терапии тремя и более ИТК 1-3 поколения. Характеристика пациентов представлена в таблице. Всем пациентам проведено стандартное для ХМЛ обследование и исследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК с использованием кастомной панели из 123 генов, разработанной в ММНКЦ им. С. П. Боткина. При анализе учитывались соматические мутации с частотой в популяции не более 5% по gnomAD.

Результаты. Дополнительные мутации в общей когорте больных были выявлены в 59% случаев в 24 генах (в 88% – в группе резистентного течения ХМЛ, в 40% – благоприятного течения). Мутации неблагоприятного значения определялись в 38% случаев в группе с резистентным течением и в 13% – в с благоприятным, неопределенного значения – в 21% и 3%, доброкачественные – в 67 % и 32 % соответственно. Отнесение пациентов в группы прогноза в зависимости от выявленных мутаций проводилось по выявлению мутаций наихудшего прогноза.

Наиболее часто встречались мутации генов *ASXL1* (в общей когорте больных в 10% случаев, в группе с благоприятным течением ХМЛ – в 5%, с резистентным течением – в 17%) и *KMT2C* (в 13%, 3% и 29% соответственно). Показано, что со снижением беспрогрессивной и общей выживаемости с высокой степени достоверности коррелируют: присутствие дополнительных патогенных мутаций (p=0,0017, p=0,0023), количество (более одной) патогенных мутаций (p=0,0195, p=0,0211), наличие патогенных мутаций генов *ASXL1* (p=0,0016, p=0,0006) или *KMT2C* (p=0,0005, p=0,0002). Проведено сопоставление генетических, цитогенетических и клинических данных. Все 5 погибших от прогрессии ХМЛ пациентов были резистентными к терапии 3-х и более ИТК и имели дополнительные патогенные мутации, у троих из них были по 2 патогенные мутации, одна из которых во всех трех случаях – мутация гена *ASXL1*. Все пациенты, у которых в процессе лечения выявили трисомию 8 хромосомы (в 1 случае – в Ph-позитивных клетках, в 3-х – в Ph-негативных), имели в дебюте заболевания патогенные мутации гена *ASXL1*.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют необходимость в перспективе включения NGS-исследования генетического ландшафта пациентов при диагностике ХМЛ как фактора прогноза течения заболевания, эффективности таргетной терапии, выбора ИТК для каждого конкретного случая. Однако в настоящий момент необходимы дальнейшие исследования на больших когортах пациентов для определения безусловных прогностических маркеров.

Конфликт интересов.

О. Ю. Виноградова – лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», «Бристо Майер Сквиб», «Пфайзер».

А. Л. Неверова – лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

А. Р. Векуа, Ю. Н. Кобзев, С. Г. Малахо, М. В. Черников – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

М. М. Панкрашкина – лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары «Пфайзер».

В. В. Птушкин – лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Пфайзер».

Ключевые слова: ХМЛ, NGS, ИТК, ASXL1.

P266|

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic Neoplasms: A Single-Center Experience of the National Research Oncology Center, 2015-2025

Aigerim A. Umargalyieva, Vadim M. Kemaikin, Ruzal F. Vildanova, Azat B. Karabekov, Saltanat A. Taibolatova

National Research Oncology Center LLC, Astana, Kazakhstan

Contact: Aigerim A. Umargalyieva, dr.zh90@mail.ru

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only treatment modality with curative potential for patients with myelodysplastic neoplasms (MDS). The aim of this study was to evaluate the outcomes of allo-HSCT in patients with MDS and to assess the transplantation rate and outcomes among patients with MDS with increased blasts-1 and -2 (MDS-IB1/IB2).

Materials and methods. A retrospective analysis was performed of patients with MDS who underwent allo-HSCT at the National Research Oncology Center between 2015 and 2025. Clinical and demographic characteristics, donor type, conditioning regimen, graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis, CD34+ cell dose, and overall survival (OS) were evaluated. In addition, a cohort of 73 patients with MDS-IB1/IB2 followed at our center was analyzed to assess the rate of allo-HSCT and transplantation outcomes.

Results. During the study period, 26 patients with MDS underwent allo-HSCT. The median age was 41.9 years. In 18 patients (69.2%), transplantation was performed after transformation to acute myeloid leukemia (AML). Haploidentical transplantation was performed in 13 patients (50.0%), matched related donor transplantation in 12 (46.2%), and matched unrelated donor transplantation in 1 patient (3.8%). Reduced-intensity conditioning (RIC) was used in 19 patients (73.1%). A second allo-HSCT was performed in two patients. The median CD34+ cell dose was 8.3×10^6/kg. The median follow-up was 446.5 days (IQR, 178-1591). One-year overall survival was 69% (95% CI, 47-83%).

Among 73 patients with MDS-IB1/IB2, allo-HSCT was performed in 14 patients (19.2%). In this subgroup, the median age was 39.1 years. Transformation to AML prior to transplantation was observed in 3 patients (21.4%). The median CD34+ cell dose was 7.29×10^6/kg. One-year overall survival following allo-HSCT was 54% (95% CI, 23-77%).

Conclusions. Allo-HSCT remains the only potentially curative treatment for patients with MDS. In this series, the majority of transplantations were performed after transformation to AML. Among patients with MDS-IB1/IB2, only 19.2% underwent allo-HSCT. These findings highlight the need for timely identification of transplant candidates and referral for allo-HSCT before leukemic transformation occurs

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MDS, allo-HSCT, MDS-IB.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическими новообразованиями: опыт Национального научного онкологического центра за 2015-2025 гг.

Айгерим А. Умаргалиева, Вадим М. Кемайкин, Рузаль Ф. Вилданова, Азат Б. Карабеков, Салтанат А. Тайболатова

ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Казахстан

Контактная информация: Умаргалиева Айгерим Айбековна, dr.zh90@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом лечения с потенциальным излечивающим эффектом у пациентов с миелодиспластическими новообразованиями (МДС). Цель исследования – проанализировать результаты алло-ТГСК у пациентов с МДС и оценить частоту выполнения трансплантации и ее результаты у пациентов с МДС-ИБ-1/ИБ-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с МДС, которым выполнена алло-ТГСК в Национальном научном онкологическом центре в 2015-2025 гг. Оценены клинико-демографические характеристики, тип донора, режим кондиционирования, профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), доза CD34+ клеток и показатели общей выживаемости. Дополнительно проанализирована когорта из 73 пациентов с МДС-ИБ-1/ИБ-2, наблюдавшихся в центре, с оценкой частоты выполнения алло-ТГСК и результатов трансплантации.

Результаты. За период наблюдения выполнено 26 алло-ТГСК пациентам с МДС. Медиана возраста составила 41,9 года. У 18 пациентов (69,2%) трансплантация выполнена после трансформации заболевания в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Гаплоидентичная трансплантация проведена 13 пациентам (50,0%), трансплантация от полностью совместимого родственного донора – 12 (46,2%), от совместимого неродственного донора – 1 (3,8%). Режим кондиционирования сниженной интенсивности использован у 19 пациентов (73,1%). Повторная трансплантация выполнена двум пациентам. Медиана дозы CD34+ клеток составила $8,3\times10^6$/кг. Медиана наблюдения составила 446,5 дня (IQR 178-1591). Однолетняя общая выживаемость составила 69% (95% ДИ 47=83%).

Среди 73 пациентов с МДС-ИБ-1/ИБ-2 алло-ТГСК выполнена 14 больным (19,2%). В данной группе медиана возраста составила 39,1 года. Трансформация в ОМЛ до трансплантации отмечена у 3 пациентов (21,4%). Медиана дозы CD34+ клеток составила $7,29\times10^6$/кг. Однолетняя общая выживаемость после алло-ТГСК составила 54% (95% ДИ 23-77%).

Выводы. Алло-ТГСК остается единственным потенциально излечивающим методом лечения пациентов с МДС. В представленной серии большинство трансплантаций было выполнено после трансформации заболевания в ОМЛ. Среди пациентов с МДС-ИБ-1/ИБ-2 алло-ТГСК была выполнена лишь у 19,2% больных. Полученные результаты подчеркивают необходимость своевременного выявления кандидатов на трансплантацию и направления пациентов на алло-ТГСК до развития трансформации ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МДС, алло-ТГСК, МДС-ИБ.

P267|

Pregnancy outcomes in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy

Jamshidbek S. Khudayberdiev, Miralisher S. Islamov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Jamshidbek S. Khudayberdiev, dr.khudayberdiev@gmail.com

INTRODUCTION

Current clinical guidelines recommend discontinuation of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy during pregnancy in chronic myeloid leukemia (CML) because of potential teratogenicity. However, TKI discontinuation carries a risk of losing the molecular response and of disease progression, which is particularly relevant for achieving and maintaining a deep molecular response. Real-world data on uninterrupted TKI therapy during pregnancy remain scarce.

Materials and methods. Data from 18 patients with CML and 24 completed pregnancies were analyzed retrospectively. Age, Sokal risk group, TKI management strategy (uninterrupted therapy or discontinuation), molecular monitoring, and maternal and fetal outcomes were assessed.

Results. The median age at diagnosis was 21.5 years (14-33), reflecting the young reproductive age of the cohort. Of the patients, 16/18 (89%) were classified as intermediate Sokal risk and 2/18 as low risk. All pregnancies occurred in the chronic phase. Pre-pregnancy therapy was predominantly imatinib (17/18); the median duration before conception was 23 months.

TKI therapy was continued without interruption in 15 of 24 completed pregnancies (63%), whereas discontinuation in the first trimester was performed in 9 (37%). Despite deviating from current guidelines, uninterrupted TKI therapy was not associated with an increased rate of adverse outcomes: of the 24 completed pregnancies, 23 resulted in live births (including 1 preterm delivery) and 1 in termination for medical indications. All recorded congenital anomalies (bilateral dacryostenosis – 1, atrial septal defect – 2) were distributed between both groups and did not predominate with continued therapy, which does not support a pronounced teratogenic effect of uninterrupted TKI therapy in this cohort.

Molecular monitoring of *BCR::ABL1* during pregnancy was performed in only 5 of 24 pregnancies, reflecting very limited access to standardized PCR testing. Under these conditions, uninterrupted TKI therapy helped reduce the risk of losing the response when regular monitoring was not feasible. At the time of analysis, 2/18 patients had progressed to the accelerated phase.

Conclusions. Uninterrupted TKI therapy during pregnancy in CML demonstrated relative safety: a high proportion of live births and no increase in the rate of congenital anomalies compared with the discontinuation strategy. Maintaining therapy provided disease control, whereas progression was associated specifically with treatment interruption. These findings suggest that continuation of TKI therapy may be considered a justified management option during pregnancy in selected patients with CML. Prospective studies are required to confirm the safety of this approach.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CML, pregnancy, TKI, imatinib.

Анализ исходов беременности у пациенток с хроническим миелоидным лейкозом на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ

Жамшидбек С. Худайбердиев, Миралишер С. Исламов

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

Контактная информация: Худайбердиев Жамшидбек Сахобиддинович, dr.khudayberdiev@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Действующие клинические рекомендации предписывают прекращение терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) на период беременности при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) из-за потенциальной тератогенности. Однако отмена ИТК сопряжена с риском потери молекулярного ответа и прогрессии заболевания, что особенно значимо в достижении глубокого молекулярного ответа и его сохранении. Реальные данные о непрерывном приёме ИТК во время беременности остаются немногочисленными.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 18 пациенток с ХМЛ и 24 завершившихся беременностей. Оценивались возраст, группа риска по Sokal, тактика терапии ИТК (непрерывный приём или отмена), молекулярный мониторинг и исходы для матери и плода.

Результаты. Медиана возраста на момент диагностики составила 21,5 года (14-33), что отражает молодой репродуктивный возраст когорты. 16/18 (89%) пациенток отнесены к промежуточной группе риска, 2/18 – к низкой. Все беременности наступили в хронической фазе. Терапию до беременности преимущественно составлял иматиниб (17/18); медиана ее длительности до зачатия – 23 месяца.

Прием ИТК был продолжен без прерывания в 15 из 24 завершившихся беременностей (63%), тогда как отмена в первом триместре выполнена в 9 (37%). Несмотря на несоответствие действующим рекомендациям, непрерывный прием ИТК не сопровождался ростом частоты неблагоприятных исходов: из 24 завершившихся беременностей 23 закончились живорождением (в том числе 1 – преждевременными родами) и 1 – прерыванием по медицинским показаниям. Все зарегистрированные врожденные аномалии (двусторонний дакриостеноз – 1, ДМПП – 2.) распределились между обеими группами и не преобладали при продолжении терапии, что не подтверждает выраженного тератогенного эффекта непрерывного приема ИТК в данной когорте.

Молекулярный мониторинг *BCR::ABL1* во время беременности выполнен лишь в 5 из 24 беременностей, что отражает крайне ограниченный доступ к стандартизированной ПЦР-диагностике. В этих условиях непрерывный прием ИТК позволял снизить риск потери ответа при невозможности регулярного контроля. К моменту анализа 2/18 пациенток перешли в фазу акселерации.

Выводы. Непрерывный прием ИТК во время беременности при ХМЛ продемонстрировал относительную безопасность: высокую долю живорождений и отсутствие увеличения частоты врождённых аномалий по сравнению с тактикой отмены терапии. При этом сохранение терапии обеспечивало контроль над заболеванием, тогда как прогрессия ассоциировалась именно с прерыванием лечения. Полученные данные свидетельствуют, что продолжение приема ИТК может рассматриваться как обоснованная тактика ведения беременности у отдельных пациенток с ХМЛ. Для подтверждения безопасности данного подхода требуются проспективные исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХМЛ, беременность, ингибиторы тирозинкиназы.

P268|

Experience with Long-Term Monitoring of Imatinib Therapy for Chronic Myeloid Leukemia in the Samarkand Region

Nuriddin N. Temirov

Republican Research Institute of Hematology, Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Contact: Nuriddin N. Temirov, nuriddi88n@gmail.com

INTRODUCTION

The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly altered the prognosis of chronic myeloid leukemia (CML), transforming the disease into a chronic, manageable condition. However, treatment efficacy depends on regular clinical and molecular monitoring, patient adherence to therapy, and the timely detection of drug resistance and adjustment of treatment. Until now, there has been no unified algorithm in the Samarkand region for the long-term monitoring of CML patients receiving imatinib therapy.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of the treatment outcomes for 278 patients with chronic myeloid leukemia who were monitored at the Hematology Center of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center, in collaboration with the Department of Hematology at Samarkand State Medical University, between 2021 and 2025.

The study population comprised 149 men (53.6%) and 129 women (46.4%). The mean age of the patients was 38 years. Treatment was primarily administered using imatinib at a mean dose of 400 mg/day, either on an outpatient basis at the patients' place of residence or, when necessary, in a specialized hematology inpatient setting. In addition to imatinib therapy, all patients received supportive care in accordance with current clinical guidelines.

Results. During the observation period, molecular-genetic remission was achieved in 84 (30.2%) patients. No fatal outcomes were recorded. However, 7 (2.5%) patients developed resistance to imatinib, followed by disease transformation into blast crisis, necessitating a revision of the therapeutic strategy. Three (3) patients (1.1%) developed pneumonia during treatment, requiring appropriate therapy. The results obtained demonstrate the high efficacy of imatinib, provided there is regular monitoring of patients' condition and timely detection of signs of treatment failure.

Conclusions. Long-term monitoring of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib therapy enables timely assessment of treatment efficacy, detection of emerging drug resistance, and prevention of disease progression. To optimize the delivery of specialized care in the Samarkand region, it is advisable to implement a unified algorithm for clinical follow-up that includes regular molecular monitoring, assessment of treatment adherence, early diagnosis of complications, and the maintenance of an electronic registry of patients with chronic myeloid leukemia.

Conflicts of interest. Long-term monitoring of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib therapy enables timely assessment of treatment efficacy, detection of emerging drug resistance, and prevention of disease progression. To optimize the delivery of specialized care in the Samarkand region, it is advisable to implement a unified algorithm for clinical follow-up that includes regular molecular monitoring, assessment of treatment adherence, early diagnosis of complications, and the maintenance of an electronic registry of patients with chronic myeloid leukemia.

Keywords: leukemia, tyrosine kinase inhibitors.

Опыт длительного мониторинга терапии иматинибом при хроническом миелолейкозе в Самаркандской области

Нуриддин Н. Темиров

Самаркандский Государственный Медицинский Университет, Самаркандский областной многопрофильный медицинский центр, Республиканский научно-исследовательский институт гематологии, Самарканд, Республика Узбекистан

Контактная информация: Темиров Нуриддин Нажмиддинович, nuriddi88n@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) существенно изменило прогноз хронического миелолейкоза (ХМЛ), превратив заболевание в хроническую контролируемую патологию. Однако эффективность терапии зависит от регулярного клинического и молекулярного мониторинга, приверженности пациентов лечению, своевременного выявления лекарственной резистентности и коррекции терапии. В Самаркандской области до настоящего времени отсутствовал единый алгоритм длительного наблюдения больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 278 пациентов с хроническим миелолейкозом, наблюдавшихся в Гематологическом центре Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра совместно с кафедрой гематологии Самаркандского государственного медицинского университета в 2021-2025 гг.

Среди обследованных было 149 мужчин (53,6%) и 129 женщин (46,4%). Средний возраст пациентов составил 38 лет. Лечение проводилось преимущественно иматинибом в средней дозе 400 мг/сут в амбулаторных условиях по месту жительства и при необходимости в условиях специализированного гематологического стационара. Все пациенты наряду с терапией иматинибом получали сопроводительное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Результаты. За период наблюдения молекулярно-генетическая ремиссия была достигнута у 84 (30,2%) пациентов. Летальных исходов зарегистрировано не было. Вместе с тем у 7 (2,5%) пациентов отмечено развитие резистентности к иматинибу с последующей трансформацией заболевания в бластный криз, что потребовало пересмотра терапевтической тактики. У 3 (1,1%) пациентов в процессе лечения развилась пневмония, потребовавшая проведения соответствующей терапии. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности иматиниба при условии регулярного контроля состояния пациентов и своевременного выявления признаков неэффективности лечения.

Выводы. Длительный мониторинг пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом, позволяет своевременно оценивать эффективность лечения, выявлять развитие лекарственной резистентности и предупреждать прогрессирование заболевания. Для оптимизации оказания специализированной помощи в Самаркандской области целесообразно внедрение единого алгоритма диспансерного наблюдения, включающего регулярный молекулярный мониторинг, оценку приверженности терапии, раннюю диагностику осложнений и ведение электронного регистра пациентов с хроническим миелолейкозом.

Конфликт интересов. Длительный мониторинг пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом, позволяет своевременно оценивать эффективность лечения, выявлять развитие лекарственной резистентности и предупреждать прогрессирование заболевания. Для оптимизации оказания специализированной помощи в Самаркандской области целесообразно внедрение единого алгоритма диспансерного наблюдения, включающего регулярный молекулярный мониторинг, оценку приверженности терапии, раннюю диагностику осложнений и ведение электронного регистра пациентов с хроническим миелолейкозом. Улучшение качества жизни пациентов с хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы.

P269|

Evaluation of Treatment Efficacy in Advanced Systemic Mastocytosis

Zarema K. Abdulkhalikova, Alim A. Ashimkhanov, Vadim V. Baykov, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Morozova

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Zarema K. Abdulkhalikova, zarema_qwert@mail.ru

INTRODUCTION

Advanced systemic mastocytosis (SM) encompasses aggressive SM (ASM), mast cell leukemia (MCL), and SM with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN). Treatment options in this group include targeted therapy, polychemotherapy, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. Diagnosis was established according to the WHO criteria (2022). The work-up included: complete blood count with peripheral smear microscopy, cytological and histological examination of bone marrow, serum tryptase level measurement, molecular genetic testing for C-KIT mutations, abdominal ultrasound, and bone computed tomography. Response assessment was performed according to the Russian National Clinical Guidelines (2026).

Results. Among 78 patients with mastocytosis: cutaneous mastocytosis – 18%, indolent and smoldering mastocytosis – 44%, advanced mastocytosis – 42%.

In the advanced mastocytosis subgroup (n=33): aggressive systemic mastocytosis (ASM) – 8 (24%) cases, mast cell leukemia (MCL) – 4 (12%), SM-AHN – 21 (64%). In the SM-AHN group: myelodysplastic syndrome with excess blasts-1/2 (MDS, n=5) and acute myeloid leukemia/myeloid sarcoma (AML, n=4), plasma cell dyscrasias (n=2), unclassifiable myeloproliferative neoplasm (n=3), non-Hodgkin lymphoma (n=2), chronic lymphocytic leukemia (n=1), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML, n=4).

Twenty-eight patients received therapy: midostaurin without allo-HSCT – 13 (46.4%), allo-HSCT – 6 (21.4%), and polychemotherapy – 9 (32.1%).

Median duration of midostaurin therapy without transplantation (n=13) was 14 months (range 1.7–48.5). By 12 months, partial response was registered in 1 patient, clinical improvement in 4, stable disease in 3. Progression was noted in 4 patients, loss of response in 1.

The allo-HSCT group included 6 patients: with MCL (n=2) and SM-AHN (n=4), where associated neoplasms were MDS (n=1), AML (n=1), and CMML (n=2).

Overall survival (OS) in the entire advanced-form group was 54%, with a median follow-up of 19.2 months.

Progression-free survival (PFS) at 24 months was 48% (95% CI 26–68), with a median time to progression of 20.8 months (4.3–68.6). Progression occurred in 19 patients, of whom 13 had SM-AHN.

24-month OS in the midostaurin group (n=13) was 46%, and in the allo-HSCT group (n=6) – 33%.

Conclusions. This analysis demonstrates unsatisfactory outcomes for both drug therapy and allo-HSCT in patients with advanced SM, primarily due to severe associated neoplasms and the performance of allo-HSCT outside remission.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: systemic mastocytosis.

Оценка эффективности терапии в группе продвинутого системного мастоцитоза

Зарема К. Абдулхаликова, Вадим В. Байков, Алим А. Ашимханов, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Морозова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Абдулхаликова Зарема Кайтмазовна, zarema_qwert@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Продвинутый системный мастоцитоз (СМ) объединяет в себе агрессивную форму (АСМ), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) и СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ). Лечение в этой группе представлено таргетной терапией, полимихимиотерапией и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (2022 г.). Обследование включало: клинический анализ крови с микроскопией мазка, цито- и гистологическое исследование костного мозга, определение уровня триптазы сыворотки, молекулярно-генетическое тестирование на мутации в гене C-KIT, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и компьютерную томографию костей. Оценка ответа на терапию проводилась по критериям Российских Национальных клинических рекомендаций (2026 г.).

Результаты. Среди 78 больных с мастоцитозом: кожный мастоцитоз 18%, индолентный и тлеющий мастоцитоз 44%, продвинутый мастоцитоз 42%.

В подгруппе продвинутого мастоцитоза (n=33): агрессивный системный мастоцитоз (АСМ)– 8 (24%) случаев, тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) – 4 (12%), СМ-АГЗ – 21(64%). В группе СМ-АГЗ: миелодиспластический синдром с избытком бластов 1\2 (МДС, n=5) и острый миелоидный лейкоз/миелоидная саркома (ОМЛ, n=4), плазмоклеточные дискразии (n=2), неклассифицируемое миелопролиферативное новообразование (n=3), неходжкинская лимфома (n=2), хронический лимфоцитарный лейкоз (n=1) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (n=4).

Терапию получали 28 пациентов: мидостаурин без алло-ТГСК 13 (46,4%), алло-ТКМ 6 (21,4%) и полихимиотерапия 9 (32,1%)

Медиана терапии мидостаурином без ТГСК (n=13) 14 мес (1,7-48,5), к 12-му месяцу частичный ответ зарегистрирован у 1 пациента, клиническое улучшение – у 4, стабилизация заболевания – у 3. Прогрессирование отмечено у 4 пациентов, потеря ответа – 1.

В группу алло-ТГСК вошли 6 пациентов: с ТКЛ (n=2) и СМ-АГЗ (n=4), где ассоциированными заболеваниями были МДС (n=1), ОМЛ (n=1) и ХММЛ (n=2).

ОВ во всей группе продвинутых форм 54%, медиана наблюдения 19,2 мес.

Выживаемость без прогрессии (ВБП) на 24 мес составила 48% (95% ДИ 26-68), медиана времени до прогрессирования составила 20.8 мес (4.3- 68.6). Прогрессия у 19, из них 13 СМ-АГЗ.

ОВ на 24 месяца в группе мидостаурина (n=13) составила 46%, в группе алло-ТКМ (n=6) 33%

Выводы. Проведенный анализ демонстрирует неудовлетворительные результаты как лекарственной терапии, так и алло-ТГСК у пациентов с продвинутым СМ, в связи с тяжелыми ассоциированными неоплазиями и проведением алло-ТГСК вне ремиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мастоцитоз, трансплантация костного мозга.

P270|

Allogeneic Transplant Outcomes and Mutational Profile of Patients with High Risk Myelodysplastic Neoplasms

Nikolai Y. Tsvetkov, Kseniia S. Tsvirko, Dmitrij S. Bug, Ildar M. Barkhatov, Julia J. Vlasova, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Nikolai Y. Tsvetkov, nikolai.tcvetkov@yandex.ru

INTRODUCTION

Despite impressive progress in treatment of many hematological malignancies optimal approach to myelodysplastic neoplasms (MDS) remains a clinical challenge. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative treatment. The study aimed to evaluate outcomes and the mutational profile in patients with high risk MDS in the HSCT setting.

Materials and methods. We retrospectively analyzed data from 118 adult patients with high risk MDS treated from 2008 to 2026 at our institution with median follow-up of 1055 days. We did not include in the analysis patients with MDS/MPN subtypes, patients with MDS secondary to acquired aplastic anemia or inherited bone marrow failure syndromes, and those patients with MDS who experienced AML transformation prior to HSCT. We evaluated 3-year overall survival (OS), progression-free survival (PFS), relapse incidence (RI), and non-relapse mortality (NRM) after HSCT. Acute graft-versus-host disease (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD) incidence were analyzed at 150 and 595 days post-HSCT, respectively. We also examined mutational status of 11 genes (*TP53, SRSF2, RUNX1, WT1, NRAS, ASXL1, SF3B1, DNMT3A, IDH2, CEBPA, CBL*) in a subset of 28 patients.

Results. The median age at diagnosis was 49 years (22–76). The median time from the diagnosis to HSCT was 315 days. The 3-year OS was 52.5% (42.4-61.6), the PFS was 47.1% (37.3-56.2), the RI was 19.9% (12.8-28.2), and the NRM was 32.9% (24.5-41.6). aGVHD incidence at day 150 was 32%, cGVHD at day 595 – 33%. Ten patients developed primary graft failure. Age or the time from the diagnosis to HSCT were not associated with any clinical outcome. The median number of mutations per patient (n=28) was 1 (0-4). Seven (7/28) patients did not bear any mutations within the panel. The most frequently mutated gene in the cohort was *TP53* – 31%.

Conclusions. HSCT remains the mainstay of high risk MDS treatment though relapses and HSCT-related mortality hamper the results from being optimal. Progress in the treatment of MDS requires clinical trials that distinguish between disease subtypes based on clinical, pathological, and molecular characteristics.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MDS, HSCT, outcomes, mutations.

Результаты аллогенной трансплантации и мутационный профиль пациентов с миелодиспластическими новообразованиями высокого риска

Николай Ю. Цветков, Ксения С. Цвирко, Дмитрий С. Буг, Ильдар М. Бархатов, Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Цветков Николай Юрьевич, nikolai.tcvetkov@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в лечении многих гематологических злокачественных новообразований, выбор оптимальной тактики ведения пациентов с миелодиспластическими новообразованиями (МДС) остается сложной клинической задачей. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается единственным методом, позволяющим достичь излечения. В рамках исследования планировалось оценить исходы и мутационный профиль у пациентов с МДС высокого риска в контексте ТГСК.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 118 взрослых пациентов с МДС высокого риска, получавших лечение в нашем центре в период с 2008 по 2026 гг. В анализ не включались пациенты с подтипами МДС/МПЗ, пациенты с МДС, развившимся в рамках предшествующей приобретенной апластической анемии или конституциональных форм недостаточности костного мозга, а также те пациенты с МДС, у которых произошла трансформация в острый лейкоз до этапа ТГСК. Медиана периода наблюдения составила 1055 дней. Анализировались показатели 3-летней общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты рецидивов (ЧР) и летальности, не связанной с рецидивом (ЛСР), после ТГСК. Частота острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ и хрРТПХ) оценивалась на 150-й и 595-й дни после ТГСК, соответственно. Также был изучен мутационный статус 11 генов (*TP53, SRSF2, RUNX1, WT1, NRAS, ASXL1, SF3B1, DNMT3A, IDH2, CEBPA, CBL*) в подгруппе из 28 пациентов.

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 49 лет (диапазон: 22-76 лет). Медиана времени от постановки диагноза до проведения ТГСК составила 315 дней. Трехлетняя ОВ составила 52,5% (42,4-61,6), ВБП – 47,1% (37,3-56,2), ЧР – 19,9% (12,8-28,2), а ЛСР – 32,9% (24,5-41,6). Частота оРТПХ на 150-й день составила 32%, хрРТПХ на 595-й день – 33%. У десяти пациентов произошло первичное неприживление трансплантата. Возраст или время от постановки диагноза до ТГСК не были ассоциированы ни с одним клиническим исходом. Медианное количество мутаций на пациента (n=28) составило 1 (0-4). У семи (7/28) пациентов в панели не было обнаружено ни одной мутации. В исследованной когорте наиболее часто мутации выявлялись в гене *TP53* – 31%.

Выводы. ТГСК остается основным методом лечения МДС высокого риска, хотя рецидивы и летальность, связанная с ТГСК, препятствуют достижению оптимальных результатов. Для достижения прогресса в лечении МДС необходимы клинические исследования, позволяющие различать подтипы заболевания на основе клинических, патологических и молекулярных характеристик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МДС, ТГСК, исходы, мутации.

P271|

Somatic mutations in chronic myeloid leukemia patients and their role in asciminib therapy efficacy

Elena A. Kuzmina, Ekaterina Y. Chelysheva, Bella V. Biderman, Oleg A. Shukhov, Elena A. Stepanova, Anna N. Velichko, Irina S. Nemchenko, Anastasiya V. Bykova, Margarita A. Gurianova, Alina V. Kokhno, Andrey B. Sudarikov, Anna G. Turkina

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Elena A. Kuzmina, 1110ekuzmina@gmail.com

INTRODUCTION

The mutational landscape in chronic myeloid leukemia (CML) patients is being studied worldwide. However, the role of somatic mutations in these patients remains unclear. In particular, there is a few data of how these mutations influence the asciminib treatment success. This study aimed to characterize the mutational profile of blood cells in CML patients who had previously failed several tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and to determine how these somatic mutations affect the efficacy of asciminib.

Materials and methods. Between 2019 and 2022, 82 patients participated in an asciminib Managed Access Program across three Russian centers. From this group, 20 patients receiving therapy in National Medical Research Center for Hematology, with available DNA samples taken at the start of asciminib therapy were selected for molecular genetic profiling. All participants had shown resistance to at least 2 prior TKIs. Eight patients carrying the T315I mutation *BCR::ABL1* received 400 mg of asciminib daily, while the twelve patients without this mutation were prescribed 80 mg daily.

To perform next generation sequencing, we designed a targeted panel of genes related to myeloid neoplasms, including *ASXL1, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF2, KIT, WT1, CEBPA, ZRSR2, JAK2, GATA2,* and *ABL1*.

Results. Excluding *ABL1*, somatic mutations were found in 10 patients (50%). *ASXL1* was the most common, identified in 7 cases (35%). *DNMT3A* mutations were detected in 4 patients (20%), while *RUNX1*, *CEBPA* and *TET2* mutations were detected in 1 patient each (5%). *ABL1* kinase domain mutations were detected in 8 of 20 patients (40%). Notably, 6 patients (30%) carried more than one mutation, with the most frequent combination being *ABL1* and *ASXL1*, observed in 4 cases (20%).

When reviewing baseline characteristics, the only significant difference between patients with and without somatic mutations was the initial *BCR::ABL1* level. Mutations were significantly more frequent in patients starting therapy with a *BCR::ABL1* level >10% (p=0.026).

The median follow-up for patients receiving asciminib was 3.5 years (range, 0.8-5 years). The 3-year probability of achieving complete cytogenetic and major molecular responses was lower in patients with somatic mutations: 20% vs. 70% (p=0.018), 0% vs. 50% (p=0.004), respectively. Three-year overall survival and progression-free survival were lower in patients with somatic mutations: 67% vs. 100% (p=0.06), 55% vs. 100% (p=0.024), respectively.

Conclusions. Somatic mutations were detected in 50% of CML patients who had previous therapy failure, with *ASXL1* being the most common (35%). Additionally, 20% of patients carried both *ASXL1* and *BCR::ABL1* mutations. The efficacy of asciminib therapy was significantly lower in patients with somatic gene mutations. Further research into these molecular markers could help optimize treatment strategies, including more timely decisions regarding allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CML, mutations, asciminib.

Соматические мутации генов миелоидной панели у больных хроническим миелолейкозом и их роль в эффективности терапии асциминибом

Елена А. Кузьмина, Екатерина Ю. Челышева, Белла В. Бидерман, Олег А. Шухов, Елена А. Степанова, Анна Н. Величко, Ирина С. Немченко, Анастасия В. Быкова, Маргарита А. Гурьянова, Алина В. Кохно, Андрей Б. Судариков, Анна Г. Туркина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация: Кузьмина Елена Андреевна, 1110ekuzmina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярно-генетический профиль клеток крови у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) активно изучается во всем мире. Однако связь соматических мутаций генов с эффективностью терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), в том числе асциминибом, окончательно не установлена. Целью нашего исследования было изучить мутационный профиль клеток крови у больных ХМЛ с предшествующей неудачей терапии несколькими ИТК и оценить влияние соматических мутаций генов на эффективность терапии асциминибом.

Материалы и методы. В программу управляемого доступа к асциминибу в трех центрах России с 2019 по 2021 гг. включено 82 пациента. Для проведения исследования по определению молекулярно-генетического профиля клеток крови было отобрано 20 больных, у которых образцы ДНК, полученные на момент начала терапии асциминибом, хранились в биобанке ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У всех пациентов в анамнезе была резистентность к ≥2 ИТК. У 8 больных в анамнезе была мутация T315I химерного гена *BCR::ABL1* – они получали асциминиб в дозе 400 мг в день. У 12 больных без мутации T315I суточная доза асциминиба составляла 80 мг. Для проведения высокопроизводительного секвенирования сформирована таргетная панель генов, ассоциированных с миелоидными неоплазиями (*ASXL1, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF2, KIT, WT1, CEBPA, ZRSR2, JAK2, GATA2, ABL1*).

Результаты. Соматические мутации генов миелоидной панели, без учета *ABL1*, выявлены у 10 (50%) из 20 больных. Наиболее часто определялись мутации гена *ASXL1* – у 7 (35%) больных. Мутации гена *DNMT3A* выявлены у 4 (20%) больных, мутации *RUNX1, CEBPA* и *TET2* выявлены у 1 больного каждая (5%). Мутации киназного домена *ABL1* обнаружены у 8 (40%) из 20 больных. У 6 (30%) больных из всей группы было более одной мутации. Наиболее часто – у 4 (20%) пациентов – встречалось сочетание мутаций генов *ABL1* и *ASXL1*.

При сравнительном анализе базовых характеристик между пациентами, у которых обнаружены и не обнаружены соматические мутации генов, различия отмечены только по уровню транскрипта *BCR::ABL1* на момент начала терапии асциминибом: соматические мутации генов значимо чаще выявлялись у больных с уровнем *BCR::ABL1* >10% (p=0,026).

Медиана наблюдения за больными, получающими асциминиб, составила 3,5 года (диапазон 0,8-5 лет). Вероятность достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответов к 3 годам терапии была ниже у больных с соматическими мутациями: 20% против 70% (p=0,018), 0% против 50% (p=0,004) соответственно. Трехлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессии были ниже у больных с мутациями генов: 67% против 100% (p=0,06), 55% против 100% (p=0,024) соответственно.

Выводы. Частота соматических мутаций генов среди больных ХМЛ с предшествующей неудачей терапии составила 50%, наиболее часто определялись мутации в гене *ASXL1* (35%). У 20% больных отмечалось сочетание мутаций *ASXL1* и *ABL1*. По нашим данным, у больных с соматическими мутациями генов наблюдается более низкая эффективность терапии асциминибом. Дальнейшее изучение роли молекулярных маркеров при ХМЛ может способствовать оптимизации терапевтических подходов, в том числе более своевременному выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мутации, асциминиб.

P272| Extramedullary Manifestations of Chronic Myeloid Leukemia

Yuliya S. Yakovleva, Ksenia S. Tsvirko, Yulia Y. Vlasova, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Yuliya S. Yakovleva, YakovlevaYuliyaS@yandex.ru

INTRODUCTION

Extramedullary involvement (EMI) in chronic myeloid leukemia (CML) occurs in up to 20% of cases. It may be associated with bone marrow blast crisis (BC) or may present as an isolated involvement with chronic phase (CP) in the bone marrow. The prognostic impact of EMI is not clearly defined. Standard therapeutic approaches have not been established.

Materials and methods. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory characteristics of patients with EMI in CML BC and the impact of EMI on prognosis. The study included 170 patients with CML BC from 2001 to 2025.

Results. Among the 170 patients with CML BC, 20 patients (11.8%) had EMI. The main characteristics of the 20 patients with EMI are presented in Table 1. In 15 patients (75%), EMI was associated with bone marrow BC. The most common sites of involvement were central nervous system (50%), lymph nodes (30%), soft tissues (15%), and bones (15%).

No statistically significant differences were found in overall survival (OS) of patients with CML BC depending on the presence of EMI (median OS of patients with EMI was 19.9 months (95% CI: 15.3-27.8) compared with a median OS of 13.6 months (95% CI: 7.83-20.1) in the group of patients without EMI, p = 0.3, Figure 1).

Table 1: Characteristics of 20 patients with EMI in CML

Characteristic		N (%)
Gender	Male	14 (70)
	Female	6 (30)
Bone marrow phase of the disease	CP	5 (25)
	BP	15 (75)
Additional chromosomal abnormalities	Yes	13 (65)
	No	6 (30)
	Unknown	1 (5)
BCR::ABL1 mutations	Yes	7 (35)
	No	4 (20)
	Unknown	9 (45)
EMI localization*	Central nervous system	10 (50)
	Lymph nodes	6 (30)
	Soft tissues	3 (15)
	Bones	3 (15)
	Mediastinum	1 (5)
	Pulmonary infiltrates	1 (5)

* Four patients had involvement of two extramedullary sites simultaneously

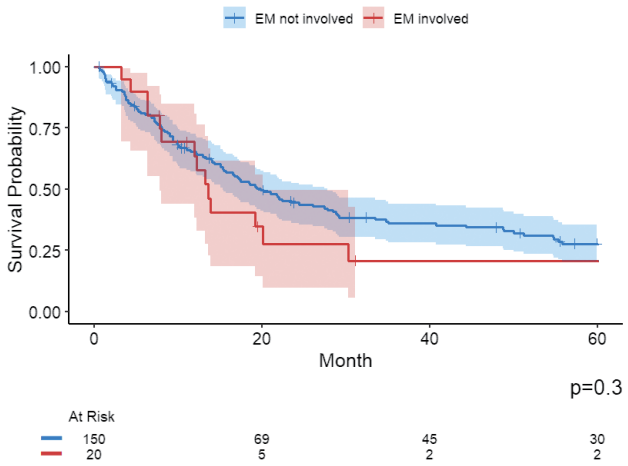


Figure 1: Overall survival of patients with CML BC according to the presence of EMI

Treatment approaches for EMI were heterogeneous and included systemic specific therapy, radiotherapy to the EMI site, and intrathecal drug administration.

Conclusions. EMI in CML is not a rare event. Standard therapeutic approaches for EMI have not been established. Further studies are needed to determine the optimal management strategy for this group of patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: extramedullary involvement.

Экстрамедуллярные проявления 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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Яковлева Юлия Сергеевна, YakovlevaYuliyaS@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Экстрамедуллярное поражение (ЭМП) при хроническим миелолейкозе (ХМЛ) встречается до 20% случаев, может сочетаться с костномозговым бластным кризом (БК) либо может быть изолированным поражением с хронической фазой в костном мозге. Влияние на прогноз ЭМП однозначно не определено. Стандартных подходов к терапии не разработано.

Материалы и методы. Целью данной работы было изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов с ЭМП при БК ХМЛ и влияние ЭМП на прогноз. В исследование включены 170 пациентов с БК ХМЛ за период с 2001 по 2025 года.

Результаты. Среди 170 пациентов с БК ХМЛ у 20 пациентов имело место ЭМП (11,8%). Основные характеристики 20 пациентов с ЭМП представлены в таблице 1. У 15 пациентов (75%) ЭМП сочеталось с костномозговым БК. Наиболее частыми локализациями были центральная нервная система (50%), лимфатические узлы (30%), мягкие ткани (15%) и кости (15%).

Не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости (ОВ) пациентов с БК ХМЛ в зависимости от наличия ЭМП (медиана ОВ пациентов с ЭМП составила 19,9 месяцев (95% ДИ: 15,3-27,8) по сравнению с медианой ОВ 13,6 месяцев (95% ДИ: 7,83-20,1) в группе пациентов без ЭМП, p=0,3, рисунок 1).

Варианты терапии ЭМП были гетерогенными, включали системную специфическую терапию, облучение на область ЭМП и интратекальное введение препаратов.

Выводы. ЭМП при ХМЛ является нередким событием. Не разработано стандартных подходов терапии ЭМП. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной тактики ведения данной группы пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: экстрамедуллярный бластный криз.

Table 1: Characteristics of 20 patients with EMI in CML

Характеристики		N (%)
Пол	Мужской	14 (70)
	Женский	6 (30)
Фаза заболевания в костном мозге	ХФ	5 (25)
	БК	15 (75)
Дополнительные хромосомные аберрации	Есть	13 (65)
	Нет	6 (30)
	Нет данных	1 (5)
BCR::ABL1 мутации	Есть	7 (35)
	Нет	4 (20)
	Нет данных	9 (45)
Локализация ЭМП*	Центральная нервная система	10 (50)
	Лимфатические узлы	6 (30)
	Мягкие ткани	3 (15)
	Кости	3 (15)
	Средостение	1 (5)
	Инфильтраты в легких	1 (5)

* У 4-х пациентов сочетание двух локализаций ЭМП

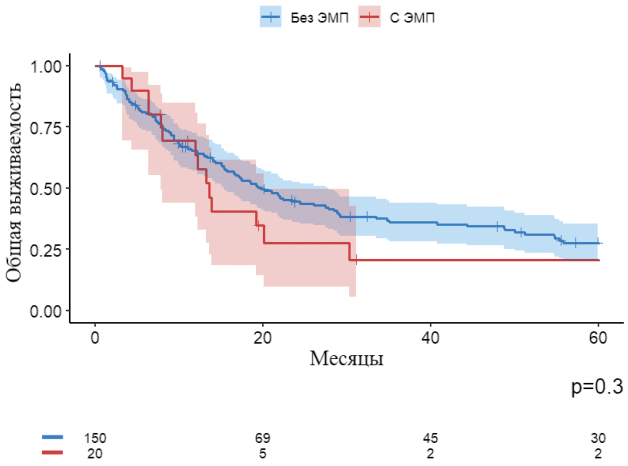


Рисунок 1: Общая выживаемость пациентов с БК ХМЛ в зависимости от наличия ЭМП

J273|

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myelomonocytic leukemia

Oksana M. Morozova, Natalia F. Milanovich, Yuri S. Strongin, Anatoly L. Uss, Oksana V. Nechay, Tatyana M. Talako, Elena V. Dzyuba, Mikhail A. Uss

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Oksana M. Morozova, o_morozova2305@mail.ru

INTRODUCTION

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a heterogeneous disorder manifesting with myeloproliferative or myelodysplastic features. The incidence of CMML is less than 1 case per 100,000 people per year, but is steadily increasing due to the demographic effects of an aging society [Br J Haematol. 2025 08; 207(2): 350-364. doi: 10.1111/bjh.20213]. Risk factors in the Mayo molecular model (MMM) include the presence of ASXL1 mutations, an absolute monocyte count > 10×10^9/L, hemoglobin level <100 g/L, a platelet count <100×10^9/L, and the presence of circulating immature myeloid cells. The resulting 4-level risk categorization includes high (≥3 risk factors), intermediate-2 (2 risk factors), intermediate-1 (1 risk factor), and low (no risk factors); The corresponding median survival rates were 16, 31, 59, and 97 months [Am J Hematol. 2024 06;99(6):1142-1165.doi: 10.1002/ajh.27271].

International consensus on patient selection and optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), particularly in CMML, failed to be reached in international guidelines of 2018. The key finding is that once a patient is identified as a transplant candidate, it is preferable to perform transplantation immediately, without prior disease-modifying treatment, to maximize the chances of alloHSCT, regardless of the bone marrow blast count [Blood. 30 May 2024.; 143(22):2227-2244. [doi: 10.1182/blood.2023023476].

Materials and methods. From 2013 to 2026, six allo-HSCTs for CMML were performed at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology (single cases in 2014, 2015, 2017, 2024, and 2 patients in 2026). Their age ranged from 32 to 48 years old. All patients were male. The median time from diagnosis to HSCT was 6 months (range, 5 to 8 mo). Allo-HSCT was preceded by specific therapy in 4 patients (venetoclax + azacitidine in 2 patients, "7 + 3" in 1 patient, and spleen irradiation in 1 case). Non-myeloablative conditioning regimens (TreFlu and TreFlu+ATG) were applied in 2 patients, and myeloablative regimens were used in 4 cases: BuCy (2 patients), extended-field radiation therapy (TMLI+ boost to spleen and/or bone marrow)+Flu (2 cases). Post-transplant cyclophosphamide was used in 1 patient due to a 9/10 partial donor match).

A related donor was found for 4 patients (1 syngeneic), and an unrelated donors were employed in 2 HSCTs (1 partially compatible 9/10). Prophylaxis against graft-versus-host disease in 2 patients consisted of cyclosporine A+methotrexate, or mycophenolate mofetil, and tacrolimus+mycophenolate mofetil in 4 patients.

Results. Three of the 6 patients are currently alive. Three patients died, respectively, at 5 months (graft rejection, infectious complications), 20 months (due to relapsed disease, secondary myelosarcomatous growths the the skull), and 39 months (with disease recurrence after syngeneic allo-HSCT). The longest overall survival among currently surviving patients is 18 months. The post-allo-HSCT survival time for the remaining two patients is 4 months and 3 weeks.

Conclusions. CMML is a rare hematopoietic disorder in adults. There are currently no clear guidelines for the treatment of these patients prior to HSCT, or choosing the conditioning regimens before allo-HSCT. Allo-HSCT results remain unsatisfactory, with a high relapse rate.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CMML, allo-HSCT.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при хронической миеломоноцитарной лейкемии

Оксана М. Морозова, Наталья Ф. Миланович, Юрий С. Стронгин, Анатолий Л. Усс, Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Елена В. Дзюба, Михаил А. Усс

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Морозова Оксана Михайловна, o_morozova2305@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) представляет собой гетерогенное заболевание проявляющееся миелопролиферативными либо миелодиспластическими признаками. Частота ХММЛ составляет менее 1 случая на 100 000 человек в год, но постоянно растет из-за демографического эффекта старения общества [Br J Haematol.2025 08;207(2):350-364.doi: 10.1111/bjh.20213].

Факторы риска в молекулярной модели Майо (МММ) включают наличие мутаций ASXL1, абсолютное количество моноцитов более 10×10^9/л, уровень гемоглобина менее 100 г\л, тромбоцитов менее 100×10^9/л и наличие циркулярующих незрелых миелоидных клеток. Результирующая 4-уровневая категоризация риска включает высокий (≥3 фактора риска), промежуточный-2 (2 фактора риска), промежуточный-1 (1 фактор риска) и низкий (отсутствие факторов риска); соответствующие медианные показатели выживаемости составили 16, 31, 59 и 97 месяцев [Am J Hematol.2024 06;99(6):1142-1165.doi: 10.1002/ajh.27271].

Международному консенсусу по отбору пациентов и оптимальным срокам проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), особенно при ХММЛ, не удалось достичь в международных рекомендациях, опубликованных в 2018 году. Ключевой вывод заключается в том, что после того, как пациент определен как кандидат на трансплантацию, предпочтительнее проводить трансплантацию сразу, без предварительного лечения, модифицирующего течение заболевания, чтобы максимально увеличить шансы на проведение алло-ТГСК, независимо от количества бластных клеток в костном мозге [Blood.30 may 2024.; 143(22):2227-2244. doi: 10.1182/blood.2023023476].

Материалы и методы. В Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии с 2013 по 2026 годы было выполнено 6 аллоТГСК при ХММЛ (2014, 2015, 2017, 2024, и 2 пациента 2026 гг). Возраст пациентов составил от 32 до 48 лет. Все пациенты были мужчины. Медиана времени от постановки диагноза до ТГСК составила 6 месяцев (от 5 до 8 месяцев). Алло-ТГСК предшествовала специфическая терапия у 4-х пациентов (венетоклакс+азацитидин у 2-х пациентов, “7+3” – у 1 пациента, лучевая терапия на область селезенки была выполнена 1 пациенту).

У 2-х пациентов были использованы немиелоаблативные режиммы кондиционирования (TreFlu и TreFlu+ATG), у 4-х миелоаблативные: BuCy – 2 пациента, лучевая терапия (TMLI+ bust на область селезенки и\или костного мозга)+Flu – 2 пациента (у 1 пациента плюс посттрансплантационный циклофосфамид по поводу частичной совместимости донора 9\10).

Родственный донор был найден 4-м пациентам (1 сингенный), неродственный – 2-м (1 частично совместимый 9\10).

Профилактика реакции трансплантат против хозяина у 2-х пациентов представляла собой использование циклоспорина А+метотрексат или микофенолата мофетил, у 4-х такролимус+микофенолата мофетил.

Результаты. В настоящее время живы 3 пациента из 6. 3 пациента умерли в сроки: 5 месяцев (отторжение трансплантата, инфекционные осложнения), 20 месяцев (рецидив заболевания, вторичные миелосаркомные разрастания костей черепа), и 39 месяцев (рецидив заболевания при сингенной аллоТГСК).

Наиболее длительная общая выживаемость среди живых на данный момент пациентов – 18 месяцев. Сроки после алло-ТГСК у остальных двоих пациентов составляют 4 месяца и 3 недели.

Выводы. ХММЛ редкое заболевание системы кроветворения у взрослых, в настоящее время нет четких рекомендаций по лечению таких пациентов до трансплантации, по выбору режимов кондиционирования перед алло-ТГСК.

Результаты алло-ТГСК остаются неудовлетворительными с высокой частотой рецидива забоолевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХММЛ, алло-ТГСК.

J274|

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Single-center experience. Republic of Belarus

Oksana M. Morozova, Natalia F. Milanovich, Yuriy S. Stronhin, Anatoliy L. Uss, Oksana V. Nechay, Tatiana M. Talako, Elena V. Dziuba, Michail A. Uss

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Contact: Oksana M. Morozova, o_morozova2305@mail.ru

INTRODUCTION

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a heterogeneous disease characterized by myeloproliferative or myelodysplastic features. The incidence of CMML is less than 1 case per 100,000 persons per year but is steadily rising due to the demographic effect of an aging population [Br J Haematol. 2025 Aug;207(2):350-364. doi: 10.1111/bjh.20213].

International guidelines published in 2018 failed to reach a consensus regarding patient selection and the optimal timing for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), particularly in cases of CMML. A key conclusion is that once a patient is identified as a transplant candidate, it is preferable to proceed with transplantation immediately – without prior disease-modifying therapy – to maximize the chances of undergoing allo-HSCT, regardless of the bone marrow blast count [Blood. 30 May 2024; 143(22):2227-2244. doi: 10.1182/blood.2023023476].

Materials and methods. Between 2013 and 2026, six allogeneic allo-HSCT for CMML were performed at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology (in 2014, 2015, 2017, 2024, and two patients in 2026). The patients ranged in age from 32 to 48 years; all were male. The median time from diagnosis to HSCT was 6 months (range: 5-8 months). 4 patients received specific therapy prior to allo-HSCT (venetoclax plus azacitidine in two patients, the "7+3" regimen in one patient, and splenic radiation therapy in one patient). Non-myeloablative conditioning regimens (TreFlu and TreFlu+ATG) were used for two patients, while myeloablative regimens were used for four: BuCy (two patients) and radiation therapy (TMLI + boost to the spleen and/or bone marrow) + Flu (two patients; one of whom also received post-transplant cyclophosphamide due to a 9/10 matched donor). A related donor was identified for 4 patients (including one syngeneic donor), and an unrelated donor for two patients (including one 9/10 partially matched donor). Graft-versus-host disease prophylaxis consisted of cyclosporine A combined with either methotrexate or mycophenolate mofetil for two patients, and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil for four patients.

Results. Currently, 3 of the 6 patients are alive. 3 patients died at the following intervals: 5 months (graft rejection, infectious complications), 20 months (disease relapse, secondary myelosarcoma growths in the skull bones), and 39 months (disease relapse following syngeneic allo-HSCT). The longest overall survival among currently living patients is 18 months. The time elapsed since allogeneic HSCT for the other two patients is 5 months and 1.5 months, respectively

Conclusions. CMML is a rare hematologic disorder in adults; currently, there are no clear guidelines regarding pre-transplant treatment or the choice of conditioning regimens prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Outcomes of allo-HSCT remain unsatisfactory, with a high rate of disease relapse.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CMML, allo-HSCT.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. Опыт одного центра. Республика Беларусь

Оксана М. Морозова, Наталья Ф. Миланович, Юрий С. Стронгин, Анатолий Л. Усс, Оксана В. Нечай, Татьяна М. Талако, Елена В. Дзюба, Михаил А. Усс

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Морозова Оксана Михайловна, o_morozova2305@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) представляет собой гетерогенное заболевание проявляющееся миелопролиферативными либо миелодиспластическими признаками. Частота ХММЛ составляет менее 1 случая на 100 000 человек в год, но постоянно растет из-за демографического эффекта старения общества [Br J Haematol.2025 08;207(2):350-364.doi: 10.1111/bjh.20213].

Международному консенсусу по отбору пациентов и оптимальным срокам проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), особенно при ХММЛ, не удалось достичь в международных рекомендациях, опубликованных в 2018 году. Ключевой вывод заключается в том, что после того, как пациент определен как кандидат на трансплантацию, предпочтительнее проводить трансплантацию сразу, без предварительного лечения, модифицирующего течение заболевания, чтобы максимально увеличить шансы на проведение алло-ТГСК, независимо от количества бластных клеток в костном мозге [Blood.30 may 2024.; 143(22):2227-2244. doi: 10.1182/blood.2023023476]

Материалы и методы. В Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии с 2014 года выполнены 6 аллоТГСК пациентам с ХММЛ. Медиана возраста составила 41 год (от 32 до 48 лет). 3-е пациентов получали предшествующую терапи терапию азацитидином с венетоклаксом до аллоТГСК (от 2-х до 6-ти циклов). Протоколами кондиционирования были выбраны: миелоаблативные у 4-х пациентов (BuCy у 2-х пациентов, еще у 2-х пациентов были использованы протоколы с лучевой терапией: TMLI 12Gr с бустом на костный мозг 8Gr+Flu90 и таргентное тотальное облучение (TMLI+ WB 12 Гр за 10 фракций с симультанным интегрированным бустом TMI до 18 Гр за 10 фракций) + флюдарарабел 25 мг\м^2 + посттрансплантационный эндоксан +3+4 в дозе 30 мг\кг), немиелоаблативные – у 2-х пациентов (Tre14Flu и Tre14Flu+ATG). Донорами ГСК были: родственный – у 4-х пациентов (в том числе 1 сингенный), неродственный – у 2-х пациентов (1 – 10\10 из DKMS, 1 – 9\10 из национального регистра доноров Республики Беларусь).

Результаты. Из 6-ти пациентов живы 3-е. Рецидив заболевания после аллоТГСК установлен у 2-х пациентов (18 и 24 мес. после алло-ТГСК), смерть от прогрессии заболевания наступила в течение 26 и 32 мес. после алло-ТГСК. 1 пациент умер от инфекционных осложнений на 118 день после алло-ТГСК.

3-е пациентов живы в сроки после алло-ТГСК 19 мес., 5 мес. и 1,5 мес., у этих же пациентов отсутствуют признаки прогрессии заболевания.

Выводы. Алло-ТГСК при ХММЛ – единственный метод радикального лечения. Однако, в связи с высоким риском рецидива заболевания после алло-ТГСК необходим поиск оптимальных режимов кондиционирования, протоколов специфического лечения до алло-ТГСК у пациентов высокого риска по шкале CPSSmol.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХММЛ, алло-ТГСК.

J275|

Bone marrow aplasia after long-term TKI therapy for CML: diagnostic challenge and allo-HSCT

Angelina O. Lyssenko, Maxim I. Selivanov, Svetlana F. Vetrova, Gulmira A. Alina

"Hematology Center" LLP, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Contact: Angelina O. Lyssenko, angelinalyssenko@gmail.com

INTRODUCTION

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have radically changed the prognosis of patients with chronic myeloid leukemia (CML); however, long-term therapy with sequential switching of agents due to resistance, combined with poor adherence, may lead to rare but life-threatening complications. Bone marrow aplasia (BMA) occurring during TKI therapy is an exceedingly rare condition that poses a serious diagnostic problem and requires reconsideration of the entire therapeutic strategy.

Materials and methods. We present a clinical case of a female patient with chronic-phase CML (low Sokal risk) followed for 15 years. During the observation period the patient sequentially received hydroxycarbamide and several lines of TKIs: imatinib, nilotinib, dasatinib, and ponatinib. Regular molecular monitoring, cytogenetic analysis, and morphological examination of the bone marrow were performed.

Results. At disease onset, cytoreductive therapy with hydroxycarbamide was administered. Imatinib was initiated in 2013. Throughout the entire follow-up, marked non-adherence was noted: the patient repeatedly interrupted therapy, including for prolonged periods. A complete hematologic response was achieved on therapy, but a molecular response was never attained. During treatment, a BCR::ABL1 mutation (G250E) associated with resistance to imatinib and bosutinib was identified, prompting a switch to nilotinib. Against a background of irregular treatment, accelerated phase was documented in 2020, with subsequent return to chronic phase after therapy was resumed. Repeat mutational analysis in 2022 revealed a Y253H mutation, and dasatinib was initiated. Therapy was accompanied by Grade IV hematologic toxicity, which repeatedly required treatment interruption; treatment failure was established after 6 months. In November 2024, therapy was switched to ponatinib at a dose of 45 mg/day. During treatment, trilineage cytopenia progressively worsened and was initially attributed to hematologic toxicity, requiring temporary drug discontinuation and subsequent dose reduction to 22.5 mg/day. Despite dose reduction, persistent profound Grade III-IV trilineage cytopenia continued, with increasing transfusion dependence and frequency of infectious episodes. The severity of cytopenia precluded reliable assessment of the hematologic response. No molecular response was achieved. Given the persistent pancytopenia in the absence of a molecular response, disease progression was suspected. At the same time, the absence of excess blasts on serial bone marrow aspirates made progression unlikely, although interpretation was hampered by the extreme hypocellularity of the marrow. To definitively resolve this diagnostic uncertainty, a bone marrow trephine biopsy was performed, which completely excluded neoplastic progression and confirmed a picture of bone marrow aplasia: markedly reduced cellularity, suppression of all hematopoietic lineages, and no evidence of fibrosis. Considering the refractory course of CML and the developed BMA, a decision was made to proceed with allogeneic HSCT.

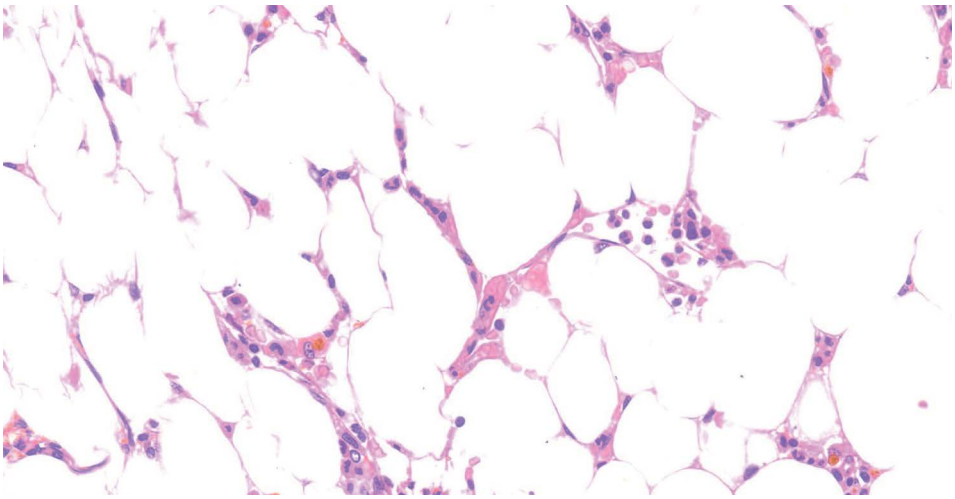


Figure 1: **Bone marrow histology**

Conclusions. This case illustrates a rare and potentially life-threatening complication of long-term TKI therapy for CML - bone marrow aplasia. The development of BMA is likely multifactorial: cumulative myelotoxicity of sequential TKI lines, exhaustion of normal hematopoiesis in the setting of a long-standing uncontrolled disease course, and the pronounced myelotoxic potential of ponatinib in a heavily pretreated patient. In the setting of refractory CML, resistance to TKIs of all generations, and established BMA, allogeneic HSCT is regarded as the only potentially curative treatment option.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: CML, TKI, aplasia, allo-HSCT.

Аплазия костного мозга как исход многолетней ИТК-терапии ХМЛ: диагностический вызов и обоснование аллогенной ТГСК

Ангелина О. Лысенко, Максим И. Селиванов, Светлана Ф. Ветрова, Гульмира А. Алина

ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Республика Казахстан

Контактная информация: Лысенко Ангелина Олеговна, angelinalyssenko@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) кардинально изменили прогноз пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), однако длительная терапия с последовательной сменой препаратов на фоне резистентности, нарушением комплаенса может приводить к редким, но жизнеугрожающим осложнениям. Аплазия костного мозга (АКМ) на фоне ИТК-терапии является казуистически редким состоянием, представляющим серьезную диагностическую проблему и требующим пересмотра всей терапевтической стратегии, включая рассмотрение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в качестве метода выбора.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациентки с ХМЛ хронической фазы (низкий риск по шкале Sokal), наблюдавшейся на протяжении 15 лет. За период наблюдения пациентка последовательно получала гидроксикарбамид, несколько линий ИТК: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и понатиниб. Проводился регулярный молекулярный мониторинг (BCR::ABL1 по международной шкале), цитогенетическое исследование, морфологическое исследование костного мозга.

Результаты. В дебюте заболевания циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом. С 2013 года начата терапия иматинибом. На протяжении всего периода наблюдения отмечался выраженный дефицит комплаенса: пациентка неоднократно прерывала терапию, в том числе на длительные сроки. На фоне терапии достигался полный гематологический ответ, однако молекулярного ответа достигнуто не было. В процессе лечения выявлена мутация BCR::ABL1 (G250E), ассоциированная с резистентностью к иматинибу и бозутинибу, ввиду чего проведена смена терапии на нилотиниб.

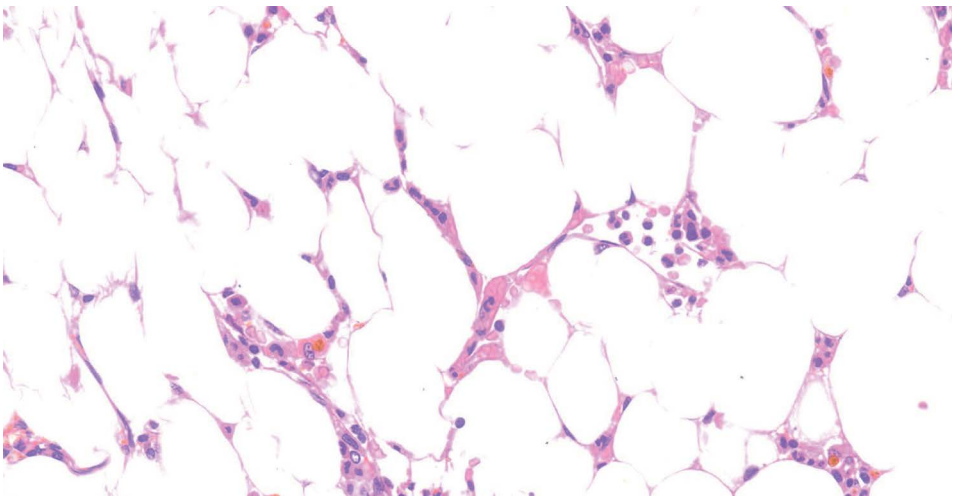


Рисунок 1: Гистологическая картина костного мозга

На фоне нерегулярного лечения в 2020 году зафиксирована фаза акселерации, с последующим возвратом в хроническую фазу после возобновления терапии. В ходе повторного исследования мутационного статуса в 2022 году выявлена мутация Y253H – инициирована терапия дазатинибом. Терапия сопровождалась гематологической токсичностью Grade IV, что неоднократно требовало приостановки лечения, через 6 месяцев констатирована неудача терапии. В ноябре 2024 года проведена смена терапии на понатиниб в дозе 45 мг/сутки. На фоне лечения нарастала трехростковая цитопения, что изначально расценивалось как гематологическая токсичность, требующая временной отмены препарата и последующей редукции дозы до 22,5 мг/сутки. Несмотря на снижение дозы, сохранялась стойкая глубокая трехростковая цитопения Grade III-IV с нарастанием трансфузионной зависимости и частоты инфекционных эпизодов. Выраженность цитопении не позволяла достоверно оценить гематологический ответ. Молекулярный ответ на протяжении всего периода лечения не был достигнут; уровень BCR::ABL1 сохранялся на уровне 22,48%. В связи с сохраняющейся панцитопенией на фоне недостигнутого молекулярного ответа имелась настороженность в отношении прогрессии заболевания. Вместе с тем отсутствие избытка бластов в серии миелограмм делало прогрессию маловероятной, хотя интерпретация результатов была затруднена ввиду крайней малоклеточности костного мозга. Для окончательного разрешения диагностической неопределенности была выполнена трепанобиопсия, которая полностью исключила опухолевую прогрессию и подтвердила картину аплазии костного мозга: выявлено резкое снижение клеточности (около 5%) с выраженным замещением жировой тканью, отмечено угнетение всех ростков гемопоэза при отсутствии признаков фиброза. С учетом рефрактерного течения ХМЛ и развившейся АКМ принято решение о проведении аллогенной ТГСК; в настоящее время осуществляется поиск и типирование потенциальных доноров.

Выводы. Представленный случай демонстрирует редкое и потенциально жизнеугрожающее осложнение длительной ИТК-терапии ХМЛ – аплазию костного мозга. Развитие АКМ, вероятно, носит многофакторный характер: кумулятивная миелотоксичность последовательных линий ИТК, истощение нормального гемопоэза на фоне длительного неконтролируемого течения заболевания и выраженный миелотоксический потенциал понатиниба у предлеченного пациента. В условиях сочетания рефрактерного ХМЛ, резистентности к ИТК всех поколений и развившейся АКМ аллогенная ТГСК рассматривается как единственный потенциально куративный метод лечения. Случай подчеркивает важность своевременного рассмотрения алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ при неэффективности последовательных линий ИТК – до развития тяжелых осложнений терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХМЛ, ИТК, аплазия, алло-ТГСК.

J276|

Clinical Case Report: Successful Treatment of Myelodysplastic Syndrome with Bone Marrow Stromal Fibrosis and Complex Chromosomal Abnormalities

Yulia V. Poliakova, Nikolai Yu. Tcvetkov, Elena V. Morozova, Yulia Yu. Vlasova, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Anna G. Smirnova

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Yulia V. Poliakova, dr_poliakova@mail.ru

INTRODUCTION

Myelodysplastic syndrome (MDS) with bone marrow stromal fibrosis is a rare yet exceptionally aggressive variant of the disease. According to the 5th edition of the WHO classification (2022), MDS with fibrosis (MDS-F) has been established as a distinct morphological entity. Bone marrow fibrosis itself constitutes an independent adverse prognostic factor and is frequently associated with complex karyotypic aberrations. Patients with MDS-F demonstrate significantly inferior overall survival compared to other MDS subtypes. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only potentially curative approach for this patient population.

Materials and methods. Clinical case.

Results. A 23-year-old female patient presented in December 2018 with progressive generalized weakness and severe pancytopenia: hemoglobin – 49 g/L, platelets – 65×10^9/L, leukocytes – 2.2×10^9/L, neutrophil granulocytes – 0.7×10^9/L, and peripheral blood blasts – 2%. A comprehensive diagnostic workup, including bone marrow aspiration (severely hypocellular aspirate), trepanobiopsy (myelofibrosis, MF-3), cytogenetic analysis (complex karyotypic aberrations), and molecular genetic testing (negative for driver mutations JAK2, CALR, MPL), led to the verification of the diagnosis in April 2019: MDS with multilineage

dysplasia and fibrosis, 48,XX,t(1;19)(q23;q13),+8,+der(19)t(1;19); WT1 overexpression; very high risk according to IPSS-R. A single course of decitabine therapy yielded no clinical or hematological response.

Given the patient's young age, refractoriness to hypomethylating therapy, and high risk of AML transformation, allo-HSCT was expedited. With no matched sibling or unrelated donor available, the haploidentical mother was chosen as the graft source. The first haplo-HSCT (August 8, 2019) employed reduced-intensity conditioning (FluBu10) and GVHD prophylaxis with cyclophosphamide, tacrolimus, and MMF, but resulted in primary graft failure on day +26.

A second haplo-HSCT from the same donor was performed in September 2019 as salvage, with a modified FluCy conditioning and GVHD prophylaxis consisting of bendamustine, tacrolimus, and MMF. The post-transplant course was complicated by cytokine release syndrome (skin and liver, grade 3), managed with tocilizumab and ruxolitinib, and severe acute gastrointestinal GVHD (grade 3) concurrent with polyresistant *K. pneumoniae* colitis. By day +20, engraftment was achieved with full donor chimerism and WT1 clone eradication.

Late complications included bilateral pneumonia (CMV/bacterial) and infiltrative pulmonary tuberculosis, requiring prolonged antimicrobial, antiviral, and antituberculous therapy under immunosuppression. One year post-transplant, complete hematologic and cytogenetic response was documented, with grade 1 neutropenia but no transfusion dependence. From July 2020, calcineurin inhibitor tapering began, and chronic cutaneous GVHD fully resolved. As of July 1, 2026, seven years post-transplant, the patient remains in complete remission, leads an active life, and shows no signs of chronic GVHD.

Conclusions. This clinical case illustrates a complex diagnostic journey (including differential diagnosis with primary myelofibrosis), the critical challenge of primary graft failure, and the efficacy of a second haplo-HSCT in a patient with MDS-F. Despite the presence of multiple highly unfavorable prognostic factors, the strategy of a second transplant, combined with a multidisciplinary approach to managing complications, enabled the achievement of a durable, long-term remission. This case underscores that an active approach involving repeat transplantation following the failure of the first HSCT is a viable and potentially life-saving option.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: MDS, fibrosis, allo-HSCT, haplo-HSCT.

Клинический случай успешного лечения миелодиспластического синдрома с фиброзом стромы костного мозга и комплексными хромосомными аномалиями

Юлия В. Полякова, Николай Ю. Цветков, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Анна Г. Смирнова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Полякова Юлия Владимировна, dr_poliakova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) с фиброзом стромы костного мозга – это редкий, но крайне агрессивный вариант МДС. Согласно 5-й редакции классификации ВОЗ (2022), МДС с фиброзом (МДС-Ф) выделен в отдельную морфологическую категорию. Фиброз костного мозга является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором, нередко ассоциированным с комплексными нарушениями кариотипа. Пациенты с МДС-Ф имеют значительно худшие показатели общей выживаемости по сравнению с другими подтипами МДС. Единственным потенциально излечивающим методом для данной категории пациентов остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Клиническое наблюдение пациентки с диагнозом МДС с фиброзом, которой была выполнена повторная гаплоидентичная ТГСК.

Результаты. Пациентка 23 лет с дебютом заболевания в декабре 2018 года в виде прогрессирующей общей слабости и тяжелой панцитопении: гемоглобин – 49 г/л, тромбоциты – 65×10^9/л, лейкоциты – $2{,}2\times10^9$/л, нейтрофильные гранулоциты – $0{,}7\times10^9$/л, бласты периферической крови – 2%. После серии обследований, включавших миелограмму (крайне гипоклеточный пунктат), трепанобиопсию (миелофиброз, МФ-3), цитогенетическое исследование (комплексные поломки кариотипа) и молекулярно-генетическое тестирование (отрицательные драйверные мутации JAK2, CALR, MPL), в апреле 2019 года был верифицирован диагноз: МДС с мультилинейной дисплазией и фиброзом, 48,XX,t(1;19)

(q23;q13),+8,+der(19)t(1;19); гиперэкспрессия WT1; очень высокий риск по IPSS-R. Проведен один курс терапии децитабином без клинико-гематологического эффекта.

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие эффекта от гипометилирующей терапии и крайне высокий риск трансформации в ОМЛ, было принято решение о выполнении алло-ТГСК в кратчайшие сроки. Совместимый родственный донор (сиблинг) отсутствовал, в российском регистре неродственных доноров совместимый донор не найден, в связи с чем в качестве источника трансплантата выбрана гаплоидентичная мать. Первая гаплоидентичная ТГСК выполнена 08.08.2019 (режим кондиционирования сниженной интенсивности FluBu10, профилактика РТПХ – циклофосфамид, такролимус, ММФ). Однако на Д+26 констатировано первичное неприживление трансплантата.

В сентябре 2019 года в рамках терапии спасения (salvage therapy) выполнена повторная гапло-ТГСК от того же донора со сменой режима кондиционирования на FluCy и профилактикой РТПХ бендамустином, такролимусом и ММФ. Посттрансплантационный период осложнился развитием синдрома выброса цитокинов с поражением кожи (3 ст.) и печени (3 ст.), купированных введением тоцилизумаба и руксолитиниба, а также тяжелой острой РТПХ кишечника 3 ст. на фоне бактериального колита (полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*). На Д+20 достигнуто приживление костного мозга, зафиксирован полный донорский химеризм, эрадикация WT1-позитивного клона.

Поздний посттрансплантационный период осложнился развитием двусторонней пневмонии смешанной этиологии (ЦМВ+бактериальной) и инфильтративного туберкулеза правого легкого (МБТ-отрицательный), что потребовало длительной комбинированной антибактериальной, противовирусной и специфической противотуберкулезной терапии на фоне иммуносупрессии. Через год после повторной ТГСК зафиксирован полный гематологический и цитогенетический ответ, гипофункция трансплантата (нейтропения 1 ст.) без трансфузионной зависимости. С июля 2020 года начато ступенчатое снижение дозы ингибитора кальциневрина, явления хронической РТПХ кожи полностью разрешились. Спустя 7 лет после трансплантации (на 01.07.2026) пациентка ведет активный образ жизни, у нее сохраняется полная ремиссия, признаки хронической РТПХ отсутствуют.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует сложный диагностический путь (дифференциальную диагностику с первичным миелофиброзом), критическую ситуацию первичного неприживления трансплантата и эффективность повторной гапло-ТГСК у пациентки с МДС-Ф. Несмотря на наличие множества факторов крайне неблагоприятного прогноза, применение повторной ТГСК и мультидисциплинарный подход к лечению осложнений позволило достичь стойкой многолетней ремиссии. Данный случай подчеркивает, что тактика активного повторного трансплантационного вмешательства при неудаче первой ТГСК является обоснованной и может быть жизнеспасающей даже в наиболее сложных когортах пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: МДС, фиброз, алло-ТГСК, гапло-ТГСК.

J277|

Clinical significance of pre-transplant characteristics of the telomere complex in patients with myelodysplastic syndrome

Ayrat M. Sadykov, Dmitrij S. Bug, Nikolaj Yu. Tsvetkov, Innokentij I. Potapenko, Margarita E. Petrova, Ildar M. Barhatov, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ayrat M. Sadykov, torosbabaj@rambler.ru

INTRODUCTION

It is well known that telomere complex dysfunction is observed in patients with hematological malignancies, including myelodysplastic syndrome (MDS). For high-risk patients, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the most effective treatment method. However, its efficacy may be limited by the toxicity of conditioning regimens and the patient's comorbidity status. The relationship between telomere dysfunction, genome instability, cell aging, and apoptosis suggests that the pre-transplant status of the telomere complex may influence the regenerative potential of tissues and their sensitivity to toxic exposures. In this regard, an important task is to identify novel biological markers for predicting allo-HSCT outcomes, which might help minimizing the risk of complications in MDS patients.

Aim. To evaluate the prognostic significance of pre-transplant telomere complex parameters (telomere length, expression levels of shelterin complex genes *TERF1, TERF2, TINF2, TERF2IP, POT1, TPP1, TERT,* and telomere shortening compared to reference values) for allo-HSCT outcomes, taking into account clinical and laboratory status of a patient, as well as graft characteristics.

Materials and methods. The retrospective study included 77 patients with a confirmed diagnosis of MDS who underwent allo-HSCT: 34 women and 43 men aged 22 to 64 years, with a median age of 48 years. The measurements of mean telomere length and relative mRNA expression levels of *TERF1, TERF2, TINF2, TERF2IP, POT1, TPP1,* and *TERT* genes were performed in bone marrow samples by real-time PCR (RT-PCR) at the restaging before allo-HSCT. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method with differences assessed by the log-rank test. Cumulative incidence curves were constructed accounting for competing risks, with differences evaluated using the Fine-Gray test and correction for multiple comparisons by the Benjamini-Hochberg method.

Results. When assessing hematopoietic recovery kinetics, telomere length was associated with faster platelet recovery to 20×10^9/L (p.adj = 0.008). In survival analysis, the most robust and reproducible association was found for the *TPP1* gene in the subgroup of patients with ferritin levels ≥1000 ng/mL (moderate to severe iron overload). In this cohort, low *TPP1* expression was associated with increased transplant-related mortality (p.adj = 0.015) and decreased overall survival (p.adj = 0.014) in the first 100 days after allo-HSCT. In other stratified subgroups (MDS therapy, age, sex, blast count, karyotype, HLA compatibility, type of transplant, graft source, conditioning regimen, CD34+ cell count), no statistically significant associations were identified after correction for multiple comparisons.

Conclusions. The study indicates an association between the pre-transplant telomere complex parameters and allo-HSCT outcomes in patients with MDS. The results suggest that assessment of telomere complex status may have prognostic value; however, most identified associations do not survive correction for multiple comparisons. The most promising marker is the *TPP1* gene expression, which is associated with early treatment-related mortality and overall survival in patients with high iron overload (ferritin ≥1000 ng/mL). Telomere length may also be considered a marker associated with the rate of platelet recovery after allo-HSCT. Further studies in larger independent patient cohorts are recommended to validate these findings and assess the feasibility of clinical implementation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: telomere length, MDS, allo-HSCT.

Клиническое значение предтрансплантационных характеристик теломерного комплекса у пациентов с миелодиспластическим синдромом

Айрат М. Садыков, Дмитрий С. Буг, Николай Ю. Цветков, Иннокентий И. Потапенко, Маргарита Е. Петрова, Ильдар М. Бархатов, Александр Д. Кулагин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Садыков Айрат Маратович, torosbabaj@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что дисфункция теломерного комплекса отмечается у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе с миелодиспластическим синдромом (МДС). Для категории пациентов высокого риска аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается наиболее эффективным методом лечения. Однако ее эффективность может быть ограничена вследствие токсичности режимов кондиционирования и коморбидного статуса пациента. Взаимосвязь между теломерными нарушениями, геномной нестабильностью, клеточным старением и апоптозом позволяет предположить, что предтрансплантационный статус теломерного комплекса может оказывать влияние на регенеративный потенциал тканей и их чувствительность к токсическим воздействиям. В связи с этим актуальной задачей является выявление новых биологических маркеров прогноза, позволяющих модифицировать стратификацию риска и персонализировать профилактику осложнений у пациентов с МДС.

Цель исследования. Оценить прогностическую значимость предтрансплантационных параметров теломерного комплекса (длины теломер и степени ее укорочения, уровня экспрессии генов шелтеринового комплекса *TERF1, TERF2, TINF2, TERF2IP, POT1, TPP1* и гена каталитической субъединицы теломеразы *TERT*) для исходов алло-ТГСК у пациентов с МДС с учетом клинико-лабораторных и трансплантационных характеристик.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование вошли 77 пациентов с установленным диагнозом МДС, которым была выполнена алло-ТГСК: 34 женщины и 43 мужчины в возрасте от 22 до 64 лет, медиана возраста – 48 лет. Измерение средней длины теломер и уровней относительной экспрессии мРНК генов *TERF1, TERF2, TINF2, TERF2IP, POT1, TPP1* и *TERT* проводилось в образцах костного мозга у пациентов перед алло-ТГСК методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Майера с оценкой различий при помощи лог-рангового критерия. Кривые кумулятивных частот строились с учетом конкурирующих рисков с оценкой различий при помощи теста Файна-Грея с коррекцией на множественные сравнения по методу Бенджамини-Хохберга.

Результаты. При оценке кинетики восстановления гемопоэза длина теломер ассоциировалась с более быстрым восстановлением тромбоцитов до 20×10^9/л (p.adj=0,008). При оценке выживаемости наиболее устойчивая и воспроизводимая ассоциация была выявлена для гена TPP1 в подгруппе пациентов с уровнем ферритина ≥1000 нг/мл (умеренная и тяжелая перегрузка железом). В этой когорте низкая экспрессия TPP1 была ассоциирована с увеличением трансплантационной летальности (p.adj=0,015) и снижением общей выживаемости (p.adj=0,014) в первые 100 дней после алло-ТГСК. В других стратифицированных подгруппах (терапия МДС, возраст, пол, уровень бластов, кариотип, HLA-совместимость, тип донора, источник трансплантата, режим кондиционирования, количество CD34+ клеток) статистически значимых ассоциаций после коррекции на множественные сравнения выявлено не было.

Выводы. Большинство исследованных ассоциаций между предтрансплантационными параметрами теломерного комплекса и исходами алло-ТГСК у пациентов с МДС не сохранили статистической значимости после коррекции на множественные сравнения. Наиболее перспективным маркером является экспрессия гена *TPP1*, ассоциированная с повышением ранней трансплантационной летальности и снижением общей выживаемости у пациентов с уровнем ферритина ≥1000 нг/мл. Большая длина теломер также ассоциирована с более быстрым восстановлением тромбоцитов. Для валидации полученных данных и оценки возможности внедрения в клиническую практику представляется целесообразным проведение дальнейших исследований на более крупных независимых когортах пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: длина теломер, МДС, алло-ТГСК.

J278|

Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Treatment of Anemia in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Neoplasms

Leila E. Dzhavadova, Ksenia S. Tsvirko, Nikolay Yu. Tsvetkov, Maria O. Ivanova, Elena V. Morozova

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Leila E. Dzhavadova, Leylawhate@gmail.com

INTRODUCTION

Anemia is the most common clinical manifestation of lower-risk myelodysplastic neoplasms (MDS) and has a significant impact on overall and event-free survival, as well as on patients' quality of life. One of the main approaches to anemia management is the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), whose efficacy depends, among other factors, on the endogenous erythropoietin level.

Objective. To evaluate the efficacy of erythropoiesis-stimulating agent (ESA) therapy in patients with lower-risk MDS and to identify factors associated with the achievement of a hematologic response.

Materials and methods. A retrospective analysis of 69 patients was performed. Hemoglobin levels, transfusion dependence, serum endogenous erythropoietin levels, bone marrow cellularity, and the proportion of the erythroid lineage has been assessed. Response to ESA therapy was evaluated according to the 2006 International Working Group (IWG) hematologic response criteria.

Results. A total of 69 patients received ESA therapy. The median time to treatment initiation was 122 days (4 months), and the median time to response assessment was 144 days (5 months). Before treatment initiation, 72.4% of patients (n = 50) were transfusion-dependent. The median serum erythropoietin level was 100 mIU/L. Among patients who did not respond to ESA therapy, the median time to treatment modification was 244 days (8 months).

The 1-year cumulative incidence of overall response to ESA therapy was 35.1% (95% CI, 24.1-49.3).

In univariate analysis, response rates were significantly associated with age (HR, 1.07; 95% CI, 1.01-1.14; $p < 0.02$), neutrophil count (HR, 1.51; 95% CI, 1.19-1.91; $p < 0.001$), serum erythropoietin level (HR, 0.995; 95% CI, 0.992-0.999; $p < 0.02$), and transfusion dependence (HR, 0.34; 95% CI, 0.14-0.80; $p < 0.02$).

The 1-year response rate was 27.2% (95% CI, 15.9-44.1) in the transfusion-dependent group and 58.3% (95% CI, 35.7-82.3) in the transfusion-independent group ($p < 0.02$).

In multivariate analysis, patient age remained significantly associated with response (HR, 1.23; 95% CI, 1.12-1.35; $p < 0.0001$).

Conclusions. The efficacy of ESA therapy was demonstrated by the achievement of a hematologic response in a proportion of patients, resulting in a reduction in transfusion burden. A key prerequisite for successful treatment is timely assessment of the response to ESA therapy and an appropriate transition to subsequent lines of therapy in the absence of efficacy. The endogenous erythropoietin level is a significant predictor of treatment response.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: myelodysplastic neoplasms, ESA.

Коррекция анемии у пациентов с миелодиспластическими новообразованиями низкого риска с использованием эритропоэз-стимулирующих препаратов

Лейла Э. Джавадова, Ксения С. Цвирко, Николай Ю. Цветков, Мария О. Иванова, Елена В. Морозова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Джавадова Лейла Эльдаровна, Leylawhate@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является наиболее частым клиническим проявлением миелодиспластических новообразований (МДС) низкого риска, что оказывает значимое влияние на общую и бессобытийную выживаемость и качество жизни. Одним из основных методов ее коррекции является применение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭПСП), эффективность которых зависит, в том числе, от уровня эндогенного эритропоэтина.

Цель. Оценить эффективность терапии ЭПСП у пациентов с МДС низкого риска и определить факторы, влияющие на достижение гематологического ответа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 69 пациентов. Оценивались показатели гемоглобина, трансфузионная зависимость, уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови, клеточность костного мозга, размер эритроидного ростка. Ответ на терапию ЭПСП оценивался по критериям гематологического ответа IWG 2006.

Результаты. Терапию ЭПСП получили 69 пациентов. Медиана времени до начала терапии составила 122 дня (4 месяца), медиана времени до оценки терапии – 144 дня (5 месяцев). До начала лечения доля трансфузионно-зависимых пациентов составляла 72,4% (50 пациентов). Медиана уровня эритропоэтина в сыворотке крови – 100 мМЕ/л. Медиана времени до смены терапии при отсутствии ответа на ЭПСП составила 244 дня (8 месяцев).

1-летняя кумулятивная частота общего ответа на ЭПСП составила 35,1% (95%ДИ 24,1-49,3).

В однофакторном анализе значимое влияние на частоту ответа имели возраст (HR 1,07 95%ДИ 1,01-1,14 p<0,02), уровень нейтрофилов (HR 1,51 95%ДИ 1,19-1,91 p<0,001), уровень эритропоэтина (HR 0,995 95%ДИ 0,992-0,999 p<0,02), наличие трансфузионной зависимости (HR 0,34 95%ДИ 0,14-0,80 p<0,02).

В группе с трансфузионной зависимостью 1-летняя частота ответов составила 27,2% (15,9-44,1), в группе без – 58,3% (35,7-82,3) (p<0,02).

В многофакторном анализе значимое влияние имел возраст пациентов (HR 1,23 95%ДИ 1,12-1,35 p<0,0001).

Выводы. Эффективность ЭПСП подтверждается достижением гематологического ответа у части пациентов, что позволяет снизить трансфузионную нагрузку. Ключевым условием успеха терапии является контроль сроков наступления ответа на ЭПСП и своевременный переход на последующие линии терапии при отсутствии эффекта. Уровень эндогенного эритропоэтина служит значимым предиктором ответа на лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, ЭПСП.

J279|

Cryptic Chronic Myeloid Leukemia

Behzodkhon B. Bakhodirov

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Contact: Behzodkhon B. Bakhodirov, logas33d@gmail.com

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the presence of the BCR::ABL1 fusion gene resulting from t(9;22), which is detected in 90–95% of cases. Atypical variants account for 5-10% of CML cases, including cryptic BCR::ABL1 translocations. These significantly complicate diagnosis because they may not be detected by conventional cytogenetic analysis (CCA) or real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). A 51-year-old woman was admitted to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan) with weakness, recurrent respiratory infections, nausea, and unexplained fever lasting two weeks. Owing to atypical laboratory findings, the final diagnosis was established only after comprehensive evaluation.

Materials and methods. Diagnostic work-up included review of outpatient and inpatient medical records, peripheral blood and bone marrow morphology, conventional cytogenetic analysis, RT-PCR for BCR::ABL1 transcripts (p190, p210, p230), fluorescence in situ hybridization (FISH) using a myeloproliferative neoplasm panel, and serial hematological and biochemical blood tests. On admission, splenomegaly was absent. Complete blood count (09.06.2026) showed: leukocytes 128.13×10^9/L, erythrocytes 3.19×10^{12}/L, hemoglobin 99 g/L, platelets 396×10^9/L, neutrophils 54.6%, monocytes 9%, lymphocytes 6.4%, metamyelocytes 16%, myelocytes 12%, band neutrophils 11%, and blasts 2%. Bone marrow examination demonstrated hypercellularity with suppression of erythropoiesis; blasts accounted for 3.8%. Immunophenotyping revealed no evidence of acute leukemia. RT-PCR for BCR::ABL1 (p190, p210, p230) was negative, and karyotyping showed a normal female karyotype (46,XX). FISH detected a single ABL1/BCR fusion signal in 95% of interphase nuclei with an atypical signal pattern, consistent with a cryptic t(9;22) translocation. Cytoreductive therapy with hydroxyurea (4 g/day for 6 days) reduced the leukocyte count to 47.65×10^9/L. Treatment was subsequently switched to imatinib 600 mg/day. At discharge, the leukocyte count had normalized to 5.72×10^9/L. Outpatient follow-up with serial FISH monitoring was recommended.

Results. The patient demonstrated a favorable response to first-generation tyrosine kinase inhibitor therapy. During 1.5 months of follow-up, no signs of disease progression were observed. Maintenance therapy with imatinib 400 mg/day was continued. Follow-up complete blood count (07.2026) showed: leukocytes 5.37×10^9/L, erythrocytes 3.36×10^{12}/L, hemoglobin 102 g/L, platelets 409×10^9/L, blasts 0%, neutrophils 55.9%, monocytes 11.3%, immature granulocytes 3%, and lymphocytes 31.6%.

Conclusions. Conventional cytogenetic analysis and RT-PCR may yield false-negative results in patients with cryptic CML, delaying diagnosis. FISH is a critical diagnostic tool for detecting atypical ABL1/BCR fusion signals even in patients with a normal karyotype and negative RT-PCR findings. In such cases, treatment response should be monitored primarily by FISH.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: atypical CML, cryptic translocation.

Криптическая форма хронического миелоидного лейкоза

Бехзодхон Б. Баходиров

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

Контактная информация: Бехзодхон Б. Баходиров, logas33d@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) характеризуется наличием химерного гена BCR-ABL t(9;22), который выявляется в 90–95% случаев. Атипичные варианты ХМЛ составляют 5-10%, одним из них является криптическая (скрытая) транслокация BCR-ABL. Она существенно затрудняет диагностику, поскольку может не выявляться при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) и полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR). Пациентка Д., 51 год, госпитализирована в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан) с жалобами на слабость, частые простудные заболевания, тошноту и необъяснимую лихорадку в течение двух недель. Из-за нетипичных результатов обследования окончательный диагноз был установлен только после комплексного исследования.

Материалы и методы. Использованы амбулаторная карта и выписка из отделения онкогематологии РСНПМЦГ. Диагностика включала морфологическое исследование крови и костного мозга, СЦИ, RT-PCR на транскрипты p190, p210 и p230, флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) панели миелопролиферативных новообразований, а также мониторинг общего и биохимического анализов крови.

При поступлении спленомегалия отсутствовала. В общем анализе крови от 09.06.2026: лейкоциты 128,13×10^9/л, эритроциты 3,19×10^{12}/л, гемоглобин 99 г/л, тромбоциты 396×10^9/л; нейтрофилы 54,6%, моноциты 9%, лимфоциты 6,4%, метамиелоциты 16%, миелоциты 12%, палочкоядерные нейтрофилы 11%, бласты 2%. Миелограмма: бласты 3,8%, миелоциты 19%, метамиелоциты 21,4%, палочкоядерные 20,6%, сегментоядерные 24,8%, лейкоэритробластное соотношение 54:1, гиперклеточный костный мозг, угнетение красного ростка. По данным иммунофенотипирования костного мозга: лимфоциты 1,6%, гранулоциты 83,4%, моноциты 6,5%, бласты 0,8%; данных за острый лейкоз не получено. RT-PCR на BCR::ABL p190, p210 и p230 отрицательная. При СЦИ кариотип 46,XX. FISH: В 95% интерфазных ядер обнаружено еденичное слияние генов ABL1 и BCR , два зеленых свободных сигнала (BCR), один красный свободный сигнал (ABL1), что может свидетельствовать о наличии атипичной (криптической) транслокации t(9;22). После консилиума начата циторедуктивная терапия гидроксимочевиной 4 г/сут в течение 6 дней, что снизило уровень лейкоцитов до 47,65×10^9/л. Затем назначен иматиниб 600 мг/сут. При выписке уровень лейкоцитов составил 5,72×10^9/л. Рекомендовано амбулаторное наблюдение с мониторингом BCR-ABL методом FISH.

Результаты. Полученные данные показали эффективность терапии ингибитором тирозинкиназы первого поколения у пациентки с криптической формой ХМЛ. За 1,5 месяца наблюдения признаков прогрессирования заболевания не отмечено. Продолжена терапия иматинибом 400 мг/сут. По данным общего анализа крови от 07.2026: лейкоциты 5,37×10^9/л, эритроциты 3,36×10^{12}/л, гемоглобин 102 г/л, тромбоциты 409×10^9/л, бласты 0%, нейтрофилы 55,9%, моноциты 11,3%, незрелые гранулоциты 3%, лимфоциты 31,6%.

Выводы. Стандартные методы диагностики, включая СЦИ и RT-PCR, могут быть отрицательными при криптических формах ХМЛ, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Метод FISH является ключевым инструментом выявления атипичного слияния генов ABL1 и BCR даже при нормальном кариотипе и отрицательных результатах ПЦР. Мониторинг эффективности терапии у пациентов с данной формой транслокации целесообразно проводить преимущественно методом FISH.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ХМЛ, криптический тип, атипичный.

J280|

Clinical Features of Systemic Mastocytosis Associated with Hematological Neoplasms: A Case Series

Elizaveta K. Notkina, Elena V. Morozova, Zarema K. Abdulkhalikova

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Elizaveta K. Notkina, betaliza03@gmail.com

INTRODUCTION

Systemic mastocytosis (SM) is a rare clonal hematologic disorder characterized by the proliferation and accumulation of mast cells in various organs and tissues. According to the World Health Organization (WHO) classification, several variants of SM are distinguished. A special place among them is occupied by systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN), a form in which mastocytosis coexists with another clonal myeloid or lymphoid neoplasm.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of four cases of SM-AHN managed at the First St. Petersburg State Medical University. Bone marrow samples from all patients were subjected to morphological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis. Clinical characteristics, therapeutic responses, and outcomes were assessed.

Results. Four clinical cases of SM-AHN are presented, each with different associated hematologic neoplasms.

Case 1 (51-year-old patient): Diagnosed with SM-AHN associated with myelodysplastic syndrome with excess blasts-2 (MDS-EB-2). The patient underwent two consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (allo-HSCT), achieving complete remission.

Case 2 (57-year-old patient): Diagnosed with KIT D816V-negative SM associated with oligosecretory multiple myeloma. Positive clinical response was achieved following polychemotherapy (PCT).

Case 3 (35-year-old patient): Diagnosed with myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and FIP1L1-PDGFRA rearrangement associated with SM. The patient was treated with imatinib followed by PCT, achieving morphological remission.

Case 4 (43-year-old female patient): Diagnosed with SM-AHN associated with acute myeloid leukemia (AML). Following polychemotherapy, the patient underwent allo-HSCT.

Conclusions. SM-AHN is characterized by significant clinical heterogeneity, necessitating an individualized approach to treatment. The therapeutic strategy is determined by the dominant component of the disease. Allo-HSCT remains the treatment of choice for patients with aggressive forms of SM-AHN; however, its implementation requires a personalized approach.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: systemic mastocytosis.

Особенности течения системного мастоциоза, ассоциированного с гематологическим заболеванием (на примере клинических случаев)

Елизавета К. Ноткина, Елена В. Морозова, Зарема К. Абдулхаликова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: Ноткина Елизавета Константиновна, betaliza03@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Системный мастоцитоз (СМ) – редкое клональное заболевание системы крови, характеризующееся пролиферацией и накоплением тучных клеток в различных органах и тканях. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют несколько вариантов СМ. Особое место среди них занимает системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ), – форма, при которой мастоцитоз сочетается с другим клональным миелоидным или лимфоидным новообразованием.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ четырех клинических случаев СМ-АГЗ, наблюдавшихся в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова». Всем пациентам выполнены морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования костного мозга. Оценены клинические особенности, результаты терапии и исходы.

Результаты. Представлены четыре клинических случая СМ-АГЗ с различными ассоциированными заболеваниями.

Случай 1 (пациент, 51 год): диагностирован СМ-АГЗ в сочетании с миелодиспластическим синдромом с избытком бластов-2. Проведены две последовательные аллогенные трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) с достижением полной ремиссии.

Случай 2 (пациент, 57 лет): выявлен KIT D816V-негативный СМ в сочетании с олигосекретирующей множественной миеломой. На фоне полихимиотерапии (ПХТ) достигнута положительная динамика.

Случай 3 (пациент, 35 лет): диагностировано миелоидное/лимфоидное новообразование с эозинофилией и реаранжировкой FIP1L1-PDGFRA, ассоциированное с СМ. Проведена терапия иматинибом с последующей ПХТ, достигнута морфологическая ремиссия.

Случай 4 (пациентка, 43 года): установлен СМ-АГЗ в сочетании с острым миелоидным лейкозом. После проведения ПХТ выполнена алло-ТКМ.

Выводы. СМ-АГЗ характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, что требует индивидуализированного подхода к лечению. Терапевтическая стратегия определяется доминирующим компонентом заболевания. Алло-ТКМ остается методом выбора у пациентов с агрессивными формами СМ-АГЗ, однако ее выполнение требует персонализированного подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: системный мастоцитоз.

J281|

Comparative characteristics of therapy of ruxolitinib and azacitidine and hydroxycardabime in patients with atypical chronic myelogenous leukemia

Ekaterina S. Khromova[1], Galina A. Dudina[1], Vasiliy A. Shuvaev[2]

[1] Moscow Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; [2] National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact: Ekaterina S. Khromova, ms.dr.katarina@mail.ru

INTRODUCTION

Atypical chronic myeloid leukemia is a clonal myeloproliferative disease characterized by neutrophilic leukocytosis with dysgranulopoiesis and circulating immature granulocytes. In cml, unlike in chronic myeloid leukemia there is no Philadelphia chromosome or the BCR-ABL1 fusion gene, as well as the reanging of the PDGFRA or PDGFRB genes. The purpose of the work. Comparison of the classical approach to the treatment of atypical chronic myeloid leukemia with hydroxycarbamide and oflabbel therapy with a combination of hypomethylating group drugs and janus kinase inhibitors for the period 2022-2026 at the Loginov MDSC.

Materials and methods. Between 2022 and 2026, treatment outcomes were analyzed for a total of 10 patients with atypical chronic myeloid leukemia at the Hematology Department of the MCNSC. The median age of the patients was 64.5 years; the cohort comprised 6 men and 4 women. The diagnosis was established based on bone marrow histology, NGS sequencing, and bone marrow morphology. Symptoms of a myeloproliferative disorder -specifically neutrophilic leukocytosis and anemia- predominated in 75% of the patients.

In 25% of cases, features of MDS predominated; however, morphological examination of the bone marrow did not reveal findings meeting the diagnostic criteria for MDS. All patients tested negative for *BCR-ABL*, *JAK2* V617F, *CALR*, and *MPL* mutations.Standard cytogenetic analysis revealed no complex karyotypes, Philadelphia chromosomes, 20q, 11q, or 12p deletions, or trisomy 21 in any of the patients. Molecular genetic analysis identified mutations in *ASXL* (25%), *SRSF2* (49%), and *CSF3R* (16%); data for one patient are currently pending. In addition to mutations characteristic of this disease, *FLT3* mutations were detected in one patient, and *EZH1* mutations in two patients.

Results. Hydroxycarbamide was the first-line therapy for all 10 patients, as the disease had presented with a leukocyte count exceeding 100,000. Six patients were switched to second-line therapy due to an excess of blast cells in the bone marrow and the presence of grade MF-1-2 myelofibrosis in bone marrow histological samples; they were transitioned to a regimen of azacitidine combined with ruxolitinib (starting dose: 15 mg). The remaining four patients continued on hydroxycarbamide. One of the patients on hydroxycarbamide remains on therapy to date and has achieved a hematological response – manifested by the normalization of blood counts – although splenomegaly persists.

A second female patient developed recurrent leukocytosis and brainstem herniation after nine months of hydroxycarbamide treatment, resulting in death ten months after the start of therapy. Two patients continue to receive hydroxycarbamide, with disease stabilization achieved. Four patients receiving combination therapy with ruxolitinib and azacitidine have shown a hematological response and a reduction in spleen size. An FLT3 mutation was detected in one patient via NGS panel testing; consequently, midostaurin was added to the treatment regimen based on the tumor's molecular-genetic profile, yielding a positive effect. One patient from the second group underwent allogeneic bone marrow transplantation

Conclusions. In the treatment of atypical chronic myeloid leukemia, it is important to base the choice of therapy on molecular genetic data, NGS sequencing results, and histological findings. Dual-agent therapy has demonstrated superiority over monotherapy with hydroxycarbamide.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: atypical chronic myeloid leukemia.

Сравнительная характеристика терапия терапии руксолитиниб и азацитидин и гидроксикардабима у пациентов с атипичным хроническим миелолейкозом

Екатерина С. Хромова[1], Галина А. Дудина[1], Василий А. Шуваев[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; [2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация: Хромова Екатерина Сергеевна, ms.dr.katarina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный хронический миелоидный лейкоз (аХМЛ) клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся нейтрофильным лейкоцитозом с дизгранулопоэзом и циркулиующими незрелыми гранулоцитами. При аХМЛ, в отличие от хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), отсутствует филадельфийская хромосома или слитный ген BCR-ABL1, а также реанжировка генов PDGFRA или PDGFRB.

Материалы и методы. За период с 2022 по 2026 г. в гематологическом отделении ГБУЗ МКНЦ им. Логинова ДЗМ МГЦ всего проанализированы результаты лечения 10 пациентов с атипичным хроническим миелолейкозом. Медиана возраста пациентов 64.5 лет, гендерное распределение 6 мужчин и 4 женщины. Диагноз установлен методом гистологического исследования костного мозга, проведения NGS – секвенирования, данных морфологического исследования костного мозга У 75 % пациентов преобладала симптоматика миелопролиферативного заболевания с нейтрофильным лейкоцитозом, анемией. У 25 процентов преобладали черты миелодиспластического синдрома, однако при морфологическом исследовании костного мозга данных, удовлетворяющим критериям постановки МДС не обнаружено. Все пациенты имели отрицательные bcr\abl, JAK2V617F, CALR, MPL мутации.

Цель исследования. Сравнение классического подхода к терапии атипичного хронического миелоидного лейкоза препаратом гидрокикарбамид и терапия комбинацией препаратов гипометилирующей группы и ингибиторами янускиназ за период 2022-2026 года в МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ.

По данным стандаратного цитогенетического исследования – комплексного кариотипа, филадельфийской хромосомы, делеция 20q, 11q, 12p и трисомия 21 не выявлено ни у одного пациента. По данным молекулярно-генетического исследования: ASXL 25% SRFR2 49% CSF3R 16%, данные одного пациента в работе. Помимо классических мутаций, характерных для данного заболевания были выявлены мутации FLT3 у одного пациента, EZH1 у 2 пациентов

Результаты. Первой линией терапии были препарат гидроксикарбамид у всех 10 пациентов, так как дебют заболевания с лейкоцитоза выше 100 тысяч. Переход на вторую линию осуществлен у 6 пациентов за счет наличия избытка бластных клеток в костном мозге и наличия миелофиброза MF-1-2 в гистологическом препарате костного мозга – были переведены на схему терапии азацитидин в сочетании с руксолитинибом в начальной дозе 15 мг. 4 других пациента оставлены на гидроксикарбамиде. Один из пациентов на гидроксикарбамиде до настоящего времени получает терапию, имеет гематологический ответ в виде нормализации показателей крови, однако сохраняется спленомегалия. Вторая пациентка на 9 месяцев приема гидроксикарбамида вышла в повторный лейкоцитоз с развитием вклинения ствола головного мозга – смерть через 10 месяцев от начала терапии. Два пациента продолжают прием гидроксикарбамида с достижением стабилизации заболевания.

4 пациента, получающие комбинированную терапию руксолитиниб и азацитидин имеют гематологический ответ, сокращение размеров селезенки. У одного из пациентов при проведении NGS – панели выявлена мутация FLT3, в терапию в связи с особенностями молекулярно-генетического строения опухоли добавлен препарат мидостаурин с положиельным эффектом. У одного из пациентов второй группы проведена аллогенная трансплантация костного мозга.

Выводы. В терапии атипичного хронического миелолейкоза важно основывать выбор терапии на данных молекулярно-генетического, NGS- секвенирования и данных гистологического исследований. Проведение двухкомпонентой терапии показало преимущество по отношению с монотерапией гидроксикарбамидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: атипичный хронический миелолейкоз.

J282|

Successful haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a hypoplastic neoplasm with a minor PNH clone: a clinical case

Balym R. Zhunussova[1], Lyudmila G. Turgunova[1], Aliya K. Baymurzina[2], Azaliya E. Turgunova[1]

[1] NCJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan; [2] Hematology Center LLP, Karaganda, Kazakhstan, Republic of Kazakhstan

Contact: Balym R. Zhunussova, kira.nitly09@gmail.com

INTRODUCTION

Hypoplastic myelodysplastic neoplasm is a rare subtype of MDS, occurring in 10-15% of patients and combining features of clonal hematopoietic dysfunction with immune-mediated bone marrow decellularization. In patients with low-risk MDS according to the IPSS-R score, allogeneic HSCT is typically deferred. However, this option may be considered in the presence of severe cytopenias, transfusion dependence, treatment failure, or development of unfavorable molecular genetic changes. We present a clinical case of a patient with hypoplastic MDS and a minor PNH clone who underwent treatment-induced course from immunosuppressive therapy to successful haploidentical HSCT, maintaining complete remission and complete donor chimerism 3 years after transplantation.

Materials and methods. A medical history was analyzed with diagnosis of myelodysplastic neoplasm with multilineage dysplasia and a minor PNH clone. IPSS-R low-risk group (2 points).

Results. In 2018, a 43-year-old female patient presented with a hemorrhagic syndrome, characterized by nosebleeds and bilinear cytopenia (platelets 27,000/μL, hemoglobin 98 g/L). An examination confirmed a hypoplastic myelodysplastic neoplasm with a minor PNH clone without signs of hemolysis. The IPSS-R risk score was 2 points. From July 2018 to September 2020, she received immunosuppressive therapy with cyclosporine, which resulted in stabilization of the cytopenia (platelets 30-70,000/μL, hemoglobin approximately 100 g/L) and no transfusion dependence. In 2021, thrombocytopenia progressed to 21-28×10^9/L with a hemoglobin of 101-105 g/L, which was assessed as a loss of response to immunosuppressive therapy. Given the low level of endogenous erythropoietin (104.55 mIU/mL), the patient was prescribed combination therapy with eltrombopag and erythropoietin, administered for a year with dose escalation to the maximum recommended dose.

However, bone marrow failure progressed, leading to hemorrhagic syndrome and transfusion dependence (up to 5 doses of platelet concentrate and 2 doses of red blood cell suspension monthly). Due to the progression of bone marrow failure and the ineffectiveness of the therapy, a decision was made to perform a haploidentical allogeneic HSCT from her son. At the time of transplantation, severe trilineage cytopenia persisted: hemoglobin 45 g/L, erythrocytes 1.81×10^{12}/L, platelets 4×10^9/L, leukocytes 3.2×10^9/L.

June 14, 2023, haploidentical allo-HSCT from the son was performed after conditioning with busulfan and fludarabine. Neutrophil engraftment was achieved on day +21. The post-transplant period was complicated by the development of grade IV acute GVHD of the gastrointestinal tract and chronic GVHD with lesions of the skin, mucous membranes, liver, eyes, requiring long-term immunosuppressive therapy. In 2024, a fecal microbiota transplant was performed. With the ongoing treatment, manifestations of chronic GVHD were controlled. At the observation period of +1084 days after transplantation, complete donor chimerism (100%) and complete clinical and hematological remission (hemoglobin 122 g/l, platelets 328×10^9/l, leukocytes 5.59×10^9/l) are maintained.

Conclusions. Presented case demonstrates the possibility of achieving long-term remission after haploidentical allo-HSCT in a patient with low-risk hypoplastic MDS according to the IPSS-R but an unfavorable clinical course characterized by progressive cytopenia and transfusion dependence. Despite the development of severe acute, chronic GVHD, complete donor chimerism and stable disease remission were maintained for more than three years after transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: haploidentical allo-HSCT, MDS.

Успешная гаплоидентичная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гипопластическом новообразовании с минорным ПНГ-клоном: клинический случай

Балым Р. Жунусова[1], Людмила Г. Тургунова[1], Алия К. Баймурзина[2], Азалия Е. Тургунова[1]

[1] НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан; [2] ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Республика Казахстан

Контактная информация: Жунусова Балым Ризабековна, kira.nitly09@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Гипопластическое миелодиспластическое новообразование представляет собой редкий подтип МДС, встречающийся у 10-15% пациентов и сочетающий признаки клонального поражения кроветворения с иммунно-опосредованным снижением клеточности костного мозга. У пациентов с МДС низкого риска по шкале IPSS-R аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток обычно откладывается. Однако эта опция может рассматриваться при наличии тяжелых цитопений, трансфузионной зависимости, неэффективности проводимой терапии, а также при появлении неблагоприятных молекулярно-генетических изменений. Представляем клинический случай пациентки с гипопластическим МДС и минорным ПНГ-клоном, прошедшей путь от иммуносупрессивной терапии до успешной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с сохранением полной ремиссии и полного донорского химеризма через 3 года после трансплантации.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни с диагнозом Миелодиспластическое новообразование с мультилинейной дисплазией, с минорным ПНГ-клоном. Группа низкого риска по IPSS-R (2 балла).

Результаты. У пациентки 43 лет в 2018 году заболевание дебютировало геморрагическим синдромом в виде носовых кровотечений и двухростковой цитопенией (тромбоциты 27 тыс/мкл, гемоглобин 98 г/л). В ходе обследования верифицировано гипопластическое миелодиспластическое новообразование с минорным ПНГ-клоном без признаков гемолиза. Риск по шкале IPSS-R составил 2 балла. С июля 2018 по сентябрь 2020 года проводилась иммуносупрессивная терапия циклоспорином, на фоне которой отмечалась стабилизация цитопении (тромбоциты 30-70 тыс/мкл, гемоглобин около 100 г/л) и отсутствовала трансфузионная зависимость.

В 2021 году зарегистрировано прогрессирование тромбоцитопении до 21-28×10^9/л при гемоглобине 101-105 г/л, расцененное как утрата ответа на иммуносупрессивную терапию. Учитывая низкий уровень эндогенного эритропоэтина (104,55 мМЕ/мл), пациентке была назначена комбинированная терапия элтромбопагом и эритропоэтином, проводившаяся в течение года с эскалацией доз до максимально рекомендуемых.

Несмотря на проводимую терапию, отмечалось прогрессирование костномозговой недостаточности с развитием геморрагического синдрома и формированием трансфузионной зависимости (до 5 доз тромбоцитарного концентрата и 2 доз эритроцитарной взвеси ежемесячно). В связи с прогрессированием костномозговой недостаточности и неэффективностью проводимой терапии принято решение о выполнении гаплоидентичной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от сына. К моменту трансплантации сохранялась выраженная трехростковая цитопения: гемоглобин 45 г/л, эритроциты 1,81×10^{12}/л, тромбоциты 4×10^9/л, лейкоциты 3,2×10^9/л.

14.06.2023 выполнена гаплоидентичная алло-ТГСК от сына после режима кондиционирования бусульфаном и флударабином. Нейтрофильное приживление достигнуто на +21 сутки. Посттрансплантационный период осложнился развитием острой РТПХ желудочно-кишечного тракта IV степени и хронической РТПХ с поражением кожи, слизистых оболочек, печени и глаз, потребовавших длительной иммуносупрессивной терапии; в 2024 году выполнена трансплантация фекальной микробиоты. На фоне проводимого лечения достигнут контроль проявлений хронической РТПХ. На сроке наблюдения +1084 дня после трансплантации сохраняются полный донорский химеризм (100%), полная клинико-гематологическая ремиссия (гемоглобин 122 г/л, тромбоциты 328×10^9/л, лейкоциты 5,59×10^9/л).

Выводы. Представленный случай демонстрирует возможность достижения длительной ремиссии после гаплоидентичной алло-ТГСК у пациентки с гипопластическим МДС низкого риска по IPSS-R, но неблагоприятным клиническим течением, характеризовавшимся прогрессирующими цитопенией и трансфузионной зависимостью. Несмотря на развитие тяжелой острой и хронической РТПХ, удалось сохранить полный донорский химеризм и стойкую ремиссию заболевания более трех лет после трансплантации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гаплоидентичная алло-ТГСК, МДС.

J283|

Asciminib as a Bridge to Allogeneic HSCT in High-Risk CML: Safety, Efficacy, and 3-Year Outcomes

Yuliya Yu. Vlasova[1], Nikita P. Volkov[1], Elena V. Morozova[1], Ksenia S. Tsvirko[1], Ksenia V. Muslimova[1], Tatiana A. Rudakova[1], Tatiana L. Gindina[1], Elza G. Lomaia[2], Anna G. Turkina[3], Ekaterina Yu. Chelysheva[3], Larisa A. Kuzmina[3], Ivan S. Moiseev[1], Alexander D. Kulagin[1], Valeria A. Katerina[1], Anna N. Petrova[3], Elena A. Kuzmina[3], Tamara V. Chitanava[4]

[1] RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; [2] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; [3] National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; [4] State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncology Dispensary No. 1" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia

Contact: Yuliya Yu. Vlasova, jj_vlasova@mail.ru

INTRODUCTION

Asciminib (ASC) is a highly selective STAMP inhibitor of BCR-ABL1, effective in patients with T315I mutation and resistance to ATP-competitive tyrosine kinase inhibitors (TKIs). In real-world clinical practice, ASC is increasingly used as bridge therapy prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with resistant CML; however, data on outcomes of this strategy are limited.

Aim. To evaluate overall survival, relapse rate, and graft-versus-host disease (GVHD) incidence in CML patients who received ASC as bridge therapy before allo-HSCT.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 17 patients (median age 37 years, 58.8% male) who underwent allo-HSCT with reduced-intensity conditioning. ASC was administered as bridge therapy. Primary endpoints were 3-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) and acute/chronic GVHD. Analysis was performed using Kaplan–Meier methods and competing risk regression.

Results. 90% of patients received ≥3 prior lines of TKI therapy, and 40% had been pretreated with ponatinib. Additional chromosomal aberrations were identified in 40% of patients. BCR-ABL1 mutations were detected in 11 of 17 patients, with T315I being the most frequent (8 patients). With a median follow-up of 825 days, the 3-year OS was 75% (95% CI 46-90%) and PFS was 62% (95% CI 34-81%). The 3-year cumulative incidence of NRM was 6.3% (95% CI 0.35-26%). The cumulative incidence of acute GVHD grades I-IV was 53% (95% CI 26-74%) and grades III-IV was 35% (95% CI 14-58%). Chronic GVHD occurred in 38% (95% CI 14-61%). A swimmer plot demonstrated heterogeneity of responses; however, disease control was achieved in the majority of patients on ASC therapy.

Conclusions. ASC is effective and safe as bridge therapy prior to allo-HSCT in patients with high-risk resistant CML. These findings support the use of this strategy; however, prospective studies with longer follow-up are warranted.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: asciminib, allogeneic transplantation, CML.

Bridge-терапия перед аллогенной ТГСК у пациентов с ХМЛ высокого риска: безопасность, эффективность и 3-летние результаты терапии асциминибом

Юлия Ю. Власова[1], Никита П. Волков[1], Елена В. Морозова[1], Ксения С. Цвирко[1], Ксения В. Муслимова[1], Татьяна А. Рудакова[1], Татьяна Л. Гиндина[1], Елза Г. Ломайа[2], Анна Г. Туркина[3], Екатерина Ю. Челышева[3], Лариса А. Кузьмина[3], Иван С. Моисеев[1], Александр Д. Кулагин[1], Валерия А. Катерина[1], Анна Н. Петрова[3], Елена А. Кузьмина[3], Тамара В. Читанава[4]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; [4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Клинический онкологический диспансер № 1" Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Контактная информация: Власова Юлия Юрьевна, jj_vlasova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Асциминиб (ASC) – высокоселективный STAMP-ингибитор BCR-ABL1, эффективный при мутации T315I и резистентности к АТФ-конкурентным ингибиторам тирозинкиназ (ИТК). В реальной клинической практике ASC все чаще используется в качестве bridge-терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с резистентным течением ХМЛ, однако данные об исходах такой стратегии ограничены.

Цель. Оценить выживаемость, частоту рецидивов и развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у пациентов с ХМЛ, получивших ASC в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное многоцентровое исследование включено 17 пациентов (медиана возраста 37 лет, 58,8% мужчин), которым выполнена алло-ТГСК со сниженной интенсивностью кондиционирования. ASC назначался в качестве bridge-терапии. Первичные конечные точки: общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 3 года. Вторичные: кумулятивная частота нерецидивной смертности (НРС) и острой/хронической РТПХ. Анализ проведен методами Каплана-Мейера и учета конкурирующих рисков.

Результаты. 90% пациентов получили ≥3 линий ИТК, 40% были предлечены понатинибом. У 40% выявлены дополнительные хромосомные аберрации. У 11 из 17 пациентов выявлены мутации BCR-ABL1, наиболее частой была T315I (у 8 пациентов). Медиана наблюдения составила 825 дней. 3-летняя ОВ – 75% (95% ДИ 46-90%), ВБП – 62% (95% ДИ 34-81%). Кумулятивная частота НРС через 3 года – 6,3% (95% ДИ 0,35-26%). Частота острой РТПХ I-IV степени – 53% (95% ДИ 26-74%), III-IV степени – 35% (95% ДИ 14-58%). Хроническая РТПХ зафиксирована у 38% (95% ДИ 14-61%). На индивидуальных треках (swimmer plot) отмечена гетерогенность ответов, однако у большинства пациентов достигнут контроль заболевания на фоне ASC.

Выводы. SC эффективен и безопасен в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК у пациентов с резистентным ХМЛ высокого риска. Полученные данные поддерживают использование данной стратегии, однако требуются проспективные исследования с длительным наблюдением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: асциминиб, алло-ТГСК, ХМЛ.

ТИБСОВО®
ивосидениб

SERVIER

НАЦЕЛЕН НА ПОВЫШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ

* Медиана общей выживаемости в исследовании AGILE в группе Ивосидениб+Азацитидин[2,3]

ОСТРЫЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Ивосидениб (ТИБСОВО®) — мощный ингибитор мутантного фермента изоцитратдегидрогеназы первого типа (IDH1)[6,7]. Мутации IDH1 диагностируются примерно в 6-16% случаев острого миелоидного лейкоза[4,5].

ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ AGILE[2,3]:

Улучшение медианы **ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ** на терапии ТИБСОВО®+АЗА

в 3 раза
29,3 месяца по сравнению с 7,9 месяца в группе контроля
ОР = 0,42 (95 % ДИ, 0,27–0,65)

88%
95% ДИ (67,5 - 96,2)
(у пациентов, достигших ПР)
по сравнению с 36% в группе контроля
(95 % ДИ: 5,3 – 70,6)

ВЕРОЯТНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ ПР ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ[3]: в группе ТИБСОВО® + АЗА

Терапия ТИБСОВО® + Азацитидин способствовала быстрой нормализации количества нейтрофилов в периферической крови[2,3]

Препарат ТИБСОВО® в комбинации с азацитидином показан к применению для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) R132, которым не показана стандартная индукционная химиотерапия[1].

Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше об эффективности и безопасности препарата ТИБСОВО® при остром миелоидном лейкозе

Краткая справочная информация по безопасности — ивосидениб

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИБСОВО® ЛП-№(012213)-(РГ-RU) от 23.10.2025.

2. De Botton et al. ASCO 2023, P142.

3. Montesinos P et al. N Engl J Med. 2022;386:1519- 1531. 4. Mondesir J, Wille-kens C, Touat M, de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. J Blood Med. 2016;7:171-180. doi:10.2147/JBM.570716. 5. DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. Am J Hematol. 2015;90(8):732-736. doi:10.1002/ajh.24072. 6. Dhillon S. Ivosidenib: first global approval. Drugs. 2018;78:1509–16. 7. Popovici-Muller J, et al. ACS Med Chem Lett. 2018;9:300–5.

Список сокращений:

Исследование AGILE — международное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы[2,3]; ПР — полная ремиссия; АЗА — азацитидин.

XX Raisa Gorbacheva Memorial Meeting

«HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. GENE AND CELLULAR THERAPY»

September, 2028, St. Petersburg, Russia

Welcome!

XX Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой

«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ГЕННАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ»

Сентябрь 2028, г. Санкт-Петербург

Добро пожаловать!