

ISSN 1866-8836

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Том 11
Номер 3
(Приложение)

Сентябрь-Октябрь 2022

Volume 11
Number 3
(Supplement)

September-October 2022

XVI Raisa Gorbacheva Memorial Meeting
**Hematopoietic
Stem Cell Transplantation.
Gene and Cellular Therapy**

ABSTRACT BOOK

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132

September 15-17, 2022
St. Petersburg, Russia

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Impact Factor (Citescore): 0.60 (2021)

Импакт-фактор (CiteScore): 0,60 (2021)

ISSN 1866-8836 (online)

ISSN 1867-416X (printed version)

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132

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:

Aleynikova O. V. (Minsk, Belarus)

Borset M. (Trondheim, Norway)

Chechetkin A. V. (St. Petersburg, Russia)

Fibbe W. (Leiden, Netherlands)

Gale R. P. (Los Angeles, USA)

Galibin O. V. (St. Petersburg, Russia)

Hehlmann R. (Mannheim, Germany)

Hölzer D. (Frankfurt a.M., Germany)

Klimko N. N. (St. Petersburg, Russia)

Kolb H.-J. (München, Germany)

Kröger N. (Hamburg, Germany)

Lange C. (Hamburg, Germany)

Mamaev N. N. (St. Petersburg, Russia)

Mikhailova N. B. (St. Petersburg, Russia)

Moiseev I. S. (St. Petersburg, Russia)

Nagler A. (Tel-Aviv, Israel)

Nemkov A. S. (St. Petersburg, Russia)

Paramonov I. V. (Kirov, Russia)

Roumiantsev A. G. (Moscow, Russia)

Smirnov A. V. (St. Petersburg, Russia)

Uss A. L. (Minsk, Belarus)

Zubarovskaya L. S. (St. Petersburg, Russia)

Volume 11 Number 3 (Supplement)

Том 11 Номер 3 (Приложение)

CTT Journal Archive

<http://cttjournal.com/archive.html>

Архив журнала КТТ

<http://cttjournal.com/archive.html?&L=1>

The Journal founders:

University Medical Center

Hamburg-Eppendorf (Germany),

First St. Petersburg I. Pavlov State

Medical University (Russia),

and Foundation for Development

of Bone Marrow Transplantation

(St. Petersburg, Russia)

Учредители журнала:

Университетский медицинский центр

Гамбург-Эппендорф (Германия),

Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский

университет им. И. П. Павлова (Россия)

и Фонд развития трансплантации

костного мозга, Санкт-Петербург

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

Изготовление оригинал-макета:

ООО «Дизайн-студия «М-Квадрат»,

г. Санкт-Петербург

М. Маликова, М. Булан, Ж. Карбутова.

Design and layout by

"Design Studio M-Kvadrat", LLC,

St. Petersburg

M. Malikova, M. Bulan, Zh. Karbutova.

Отпечатано в типографии «Светлица»,

г. Санкт-Петербург.

Бумага – мелованная глянцевая,

115 г/м²; обложка – мелованная

глянцевая, 250 г/м².

Тираж 500 экз.

Printing house "Svetlitsa",

Saint Petersburg.

Gloss paper, 115 g/m²; cover – gloss paper,

250 g/m².

This journal is published in 500 copies.

Главный редактор:

Кулагин А. Д. (Санкт-Петербург, Россия)

Со-редакторы:

Вагемакер 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:

Алейникова О. В. (Минск, Беларусь)

Борсет М. (Трондхейм, Норвегия)

Галибин О. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Гэйл Р. П. (Лос-Анжелес, США)

Зубаровская Л. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Климко Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Кольб Х. (Мюнхен, Германия)

Крёгер Н. (Гамбург, Германия)

Ланге К. (Гамбург, Германия)

Мамаев Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Михайлова Н. Б.

(Санкт-Петербург, Россия)

Моисеев И. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Наглер А. (Тель-Авив, Израиль)

Немков А. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Парамонов И. В. (Киров, Россия)

Румянцев А. Г. (Москва, Россия)

Смирнов А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Усс А. Л. (Минск, Беларусь)

Фиббе В. (Лейден, Нидерланды)

Хельманн Р. (Маннгейм, Германия)

Хельтцер Д.

(Франкфурт-на-Майне, Германия)

Чечеткин А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

The articles published in CTT

are provided under the following license:

Creative Commons Attribution 3.0

Unported, [http://creativecommons.org/](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

[licenses/by/3.0/](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

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).

Vol. 11, No 3 (Supplement),
September-October 2022

Contents

Editorial article

XVI Raisa Gorbacheva Memorial Meeting
*Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
Gene and Cellular Therapy* 3
Alexander D. Kulagin

Abstracts from the XVI R. Gorbacheva Memorial Meeting, classified:

Award Session: AW-01 – AW-04 5
Acute leukemias: AL-01 – AL-10 12
Lymphomas: LY-01 – LY-08 30
Chronic hematological malignancies:
CM-01 – CM-05 43
Hematopoiesis failure, anemias:
HA-01 – HA-05 51
Immune complications: IC-01 – IC-05 58
Posttransplant infections: PI-01 – PI-08 66
Pediatric oncology: PO-01 – PO-07 80
Posttransplant care and rehabilitation:
PC-01 – PC-03 91
Gene and cellular therapy: GC-01 – GC-07 94
Organizational issues, donorship:
OID-01 – OID-07 106
Index by keywords 117
Index by author name 123
Submission Guidelines for Authors 131

Том 11, № 3 (Приложение),
Сентябрь-Октябрь 2022

Содержание

Редакционная статья

XVI Симпозиум памяти Р.М. Горбачевой
«Трансплантация гемопоэтических стволовых
клеток. Генная и клеточная терапия» 4
Александр Д. Кулагин

Тезисы докладов XVI Симпозиума памяти Р. М. Горбачевой по разделам:

Награжденные доклады: AW-01 – AW-04 5
Острые лейкозы: AL-01 – AL-10 12
Лимфомы: LY-01 – LY-08 30
Хронические системные злокачественные
заболевания: CM-01 – CM-05 43
Недостаточность гемопоэза, анемии:
HA-01 – HA-05 51
Иммунные осложнения: IC-01 – IC-05 58
Инфекции после трансплантации:
PI-01 – PI-08 66
Онкология детского возраста:
PO-01 – PO-07 80
Посттрансплантационный уход
и реабилитация: PC-01 – PC-03 91
Генная и клеточная терапия:
GC-01 – GC-07 94
Организационные вопросы, донорство:
OID-01 – OID-07 106
Указатель ключевых слов 120
Авторский указатель 127
Правила оформления статей
для публикации в журнале СТТ 132

XVI Raisa Gorbacheva Memorial Meeting *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy*

Alexander D. Kulagin, Editor-in-Chief, *Cellular Therapy and Transplantation*

RM Gorbacheva Research Institute, BV Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Prof. Dr. Alexander D. Kulagin, e-mail: kulagingem@rambler.ru

The XVI Raisa Gorbacheva Memorial Meeting proceeded at the Pavlov University from 15 to 17 September 2022. Since 1990, we follow the tradition of holding this symposium as established by Prof. Boris V. Afanasyev. The present Meeting is attended by more than 150 clinicians from the numerous centers of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and hematological clinics from Russia, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Kazakhstan. A number of lectures and reports are presented online by the leading European specialists in HSCT and related fields. Many communications concerned advances in HSCT as a potentially curative approach in the patients with hematologic malignancies, especially, acute myeloid leukemia and aggressive lymphomas, as well as rational usage of targeted drugs able to improve prognosis and outcomes in malignant and non-malignant blood disorders.

A special scientific seminar was dedicated to cellular therapy and clinical aspects of CAR-T cell treatment in acute leukemias and lymphomas, as well as other gene-modified cell products, including future prospects for genome editing. As usually, a special clinical session contains a number of reports on advances in pediatric oncology and HSCT strategy in pediatric leukemias and lymphomas. Other specialized sessions concerned the crucial HSCT-related areas, i.e., Transfusion Medicine and Bone Marrow Registries as well as Supportive Care and Posttransplant Rehabilitation, including psychological support for the patients who underwent intensive chemotherapy and HSCT. The important activities of medical nurses during HSCT and further management of patients are reported and discussed at the distinct session devoted to role and duties of nursery in HSCT. The best communications in clinical and research areas were awarded in the course of poster session.

Over the last decade, our Memorial Symposium has become a representative platform for sharing the experience in the field of transplantation, treatment of complications, blood transfusion, different aspects of transplantation and bone marrow donation, rehabilitation, nursing practice in a transplant clinic and perspectives of gene therapy. The conference, as in previous years, brings together various scientists and specialists, including hematologists, oncologists, transfusionists, and specialists in laboratory diagnostics, clinical rehabilitation, biologists, social workers and charity foundations. Intensive clinical discussions at the Meeting attract a number of the specialists in the field, thus promoting its role for the multidisciplinary efforts for increasing efficiency and standardization of HSCT and cellular therapy.

We are much appreciated to all the experts in clinical and experimental hematology who agreed to share their latest data in the field of hematopoietic stem cell transplantation, gene and cell therapy. This Supplement to the Cellular Therapy and Transplantation includes a number of current studies presented as oral or poster communications at the XVI Raisa Gorbacheva Memorial Meeting.

XVI Симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

Александр Д. Кулагин, главный редактор, журнал «Клеточная Терапия и Трансплантация»

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. Б. В. Афанасьева с курсом детской онкологии; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

С 15 по 17 сентября 2022 года в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И. П. Павлова состоялся XVI Симпозиум памяти Р. М. Горбачевой. С 1990 года мы продолжаем традицию проведения этого симпозиума, заложенную профессором Б. В. Афанасьевым. В настоящем Симпозиуме принимали участие более 150 клиницистов из многих центров трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и гематологических клиник России, Армении, Азербайджана, Белоруссии, Казахстана. Ряд лекций и докладов был сделан в режиме он-лайн ведущими европейскими специалистами в области ТГСК и смежных областях медицины. Многие сообщения касались достижений ТГСК как потенциально излечивающей стратегии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, особенно – при остром миелоидном лейкозе и агрессивных лимфомах, а также рационального использования таргетных препаратов, способных улучшить прогноз и исходы при злокачественных и доброкачественных заболеваниях системы крови.

Специальный научный семинар был посвящен клеточной терапии и клиническим аспектам лечения CAR-T-клетками при острых лейкозах и лимфомах, а также изучению других генно-модифицированных клеточных продуктов, включая будущие перспективы редактирования генома. Как обычно, специальная клиническая сессия содержала ряд докладов о достижениях в детской онкологии и стратегии ТГСК при лейкозах и лимфомах у детей. Другие специализированные сессии касались важнейших областей, связанных с выполнением ТГСК, т.е. трансфузионной медицины и регистров доноров костного мозга, а также поддерживающей терапии и посттрансплантационной реабилитации, в том числе – психологической поддержки пациентов, перенесших интенсивную химиотерапию и ТГСК. Важные аспекты работы медицинских сестер в период ТГСК и последующего ведения пациентов были освещены и обсуждались на отдельном заседании, посвященном роли и обязанностям медицинской сестры при ТГСК. В ходе постерной сессии были отмечены лучшие доклады в области клинической науки и фундаментальных исследований.

За последнее десятилетие наш Симпозиум стал представительным форумом для обмена опытом в области трансплантации, лечения осложнений, переливания крови, различных аспектов трансплантации и донорства костного мозга, реабилитации, сестринской практики в клинической трансплантологии и перспектив генной терапии. Симпозиум, как и в предыдущие годы, собрал различных ученых и специалистов, в том числе гематологов, онкологов, трансфузиологов, специалистов в области лабораторной диагностики, клинической реабилитации, биологов, социальных работников и благотворительных фондов. Интенсивные клинические дискуссии на Симпозиуме привлекли многих специалистов в этой области, тем самым повышая его роль в междисциплинарных усилиях по повышению эффективности и стандартизации ТГСК и клеточной терапии.

Мы признательны всем специалистам в области клинической и экспериментальной гематологии, которые согласились поделиться своими последними данными в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии. Данное приложение к журналу *Cellular Therapy and Transplantation* включает в себя тезисы ряда текущих исследований, представленных в виде устных или постерных докладов на XVI Симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой.

AW-01

Transplantation of human hematopoietic stem cells with *CCR5* knock out by CCR5-Uco-TALEN nuclease to NBSGW mice: pilot study

Yaroslava V. Komarova ¹, Alena I. Shakirova ¹, Vladislav S. Sergeev ¹, Svetlana A. Osipova ², Ekaterina V. Shchelina ², Anatoliya V. Onopchenko ², Marina L. Vasutina ², Olga G. Bredneva ², Kirill S. Yakovlev ³, Yana R. Orshanskaya ³, Konstantin V. Sivak ³, Timofey E. Karpov ¹, Albert R. Muslimov ¹, Marina O. Popova ¹, Kirill V. Lepik ¹, Alexander D. Kulagin ¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² VA Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ³ AA Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, phone: +7 (911) 783-95-08, e-mail: lepikkv@gmail.com

Introduction

The method of hematopoietic stem cells (HSCs) transplantation to immunodeficient mice is an important component of the pre-clinical development of medicinal cell products. The traditional *in vivo* model used to study human hematopoiesis is NSG mice line, but currently the NBSGW is gaining interest [Adigbli, 2021]. Unlike NSG, NBSGW mice do not require pre-transplant conditioning due to the presence of a mutation of c-Kit, the SCF receptor, providing an advantage for transplanted cells. In the current study, for the first time in Russia, NBSGW line was used to study the engraftment and biodistribution of modified human HSCs after *in vitro* editing of the *CCR5* gene mediated by TALEN nuclease. Our objective was to assess the engraftment and biodistribution after transplantation of hHSCs with *CCR5* knockout mediated by TALEN nuclease.

Materials and methods

The production of CD34+ HSCs with *CCR5* gene knockout cell product prototype was performed according to described protocol [Shakirova Mol. Ther.2022 30;4S1]; prototype samples were cryopreserved. The procedure of transplantation, observation of animals and biomaterial harvesting was performed in the Almazov National Medical Research Centre animal facility. The study included six NBSGW mice (females) obtained from Jackson Laboratory (USA), the median age was 9(8-10) weeks. Pre-transplant conditioning was not performed. On day 0, three mice were transplanted with CD34+ cells at a dose of 1×10^6 , two mice at a dose of 2×10^6 , one control animal was mock-transplanted. Animals were kept in an SPF environment, under daily supervision, weekly veterinary examination and weight control. On day 56, mice were euthanized: samples of blood, bone marrow (BM) and spleen cells were used for donor chimerism assessment by immunophenotyping (FACS) (7AAD/hCD45). The proportion of *CCR5* alleles knock out was analyzed by ddPCR [Mock et al., 2015]. A histological examination of tissue samples of BM, spleen, heart, liver, kidneys, intestines, muscles and skin was performed.

Results

During the observation period, no lethal cases were registered. A weekly weight gain was recorded within the species norm. A chimerism level assessed by FACS was 3.8%-38.7% in BM with the maximum values in animal receiving higher HSC doses. In the blood and spleen, the level of chimerism reached 0.2%-3.8% and 0.5%-1.0%,

respectively. The frequency of *CCR5* gene knockout in spleen cells was 18.6% (13.4%-21.9%), in BM – 19.8%(5.6%-30.1%), in blood samples the alleles with knockout were not found. The histological structure of the skin and muscles, myocardium, intestine, liver, and kidney samples corresponded to the species norm. In the presented samples of the spleen of all animals, aplasia of the white pulp, extramedullary hematopoiesis were detected without significant differences. The histological structure of BM of the control animal was normal. Animals of the experimental group had foci of hematopoiesis formed by non-species-typical medium- and large-sized cells. Histological examination showed no signs of neoplasia.

Conclusion

In this pilot study, the method of transplantation of human HSCs to NBSGW mice was developed. In the absence of pre-transplant conditioning, the engraftment of human HSCs was demonstrated. The potential for multilineal recovery of hematopoiesis and biodistribution of HSCs after the *CCR5* gene editing procedure was confirmed.

Acknowledgement

The authors are appreciated for financial support from Russian Foundation for Fundamental Studies, grant №19-29-04025MK.

Keywords

Transplantation, hematopoietic stem cells, genome editing, TALEN, *CCR5*, model, NBSGW mice, NSG mice.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток человека с нокаутом гена *CCR5* нуклеазой *CCR5-Uco-TALEN* мышам линии *NBSGW*: пилотное исследование

Ярослава В. Комарова¹, Алена И. Шакирова¹, Владислав С. Сергеев¹, Светлана А. Осипова², Екатерина В. Щелина², Анатолия В. Онопоченко², Марина Л. Васютина², Ольга Г. Бреднева², Кирилл С. Яковлев³, Яна Р. Оршанская³, Константин В. Сивак³, Тимофей Е. Карпов¹, Альберт Р. Муслимов¹, Марина О. Попова¹, Кирилл В. Лепик¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ³ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Методика трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) иммунодефицитным мышам является ключевым компонентом в доклинических испытаниях биологически модифицированных медицинских клеточных продуктов. Традиционной *in vivo* моделью, используемой для исследования человеческого гемопоэза, является линия мышей NSG (NOD scid gamma), однако в последние годы все более популярна новая линия *NBSGW* [Adigbli et al., 2021]. В отличие от NSG, мыши *NBSGW* не нуждаются в предтрансплантационном кондиционировании благодаря наличию мутации *c-Kit* - рецептора фактора стволовых клеток, обеспечивающей преимущество трансплантированных клеток. В рамках настоящего исследования, впервые в России, мыши этой линии были использованы для исследования способности к мультилинейному восстановлению кроветворения и биораспределения модифицированных ГСК человека после *in vitro* редактирования гена *CCR5* с помощью сайт-специфической нуклеазы TALEN.

Цель

Оценить способность к мультилинейному восстановлению кроветворения и исходы трансплантации ГСК человека с нокаутом гена *CCR5 in vivo*.

Материалы и методы

Производство прототипов клеточного продукта CD34+ ГСК с нокаутом гена *CCR5* было осуществлено в соответствии с описанным ранее протоколом [Shakirova et al. Mol. Ther. 2022 30;4S1]; образцы прототипов криоконсервированы. Процедура трансплантации, наблюдение за животными и отбор биоматериала проводился в условиях вивария барьерного типа на базе ЦДТИ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». В исследование было включено шесть мышей (самки) линии *NBSGW*, полученные из Jackson Laboratory (США), медиана возраста составила 9 (8-10) недель. Кондиционирование не проводилось. На день 0 трем мышам была произведена трансплантация CD34+ клеток в дозе 1×10^6 , двум – в дозе 2×10^6 , одной особи трансплантация не проводилась (контроль). Животные содержались в условиях барьерного SPF вивария, под ежедневным наблюдением, ветеринарный осмотр и контроль веса – еженедельно. На день 56 мыши были выведены из эксперимента: образцы крови, костного мозга (КМ) и клеток селезенки, использовались для проведения иммунофенотипирования (ИФТ) (7AAD, CD45 человеческий) и последующего выделения ДНК с целью оценки донорского химеризма и доли аллелей с

нокаутом гена *CCR5* методом ddPCR [Mock et al., 2015]. Проведено гистологическое исследование образцов тканей КМ, селезенки, сердца, печени, почек, кишечника, мышц и кожи.

Результаты

За время наблюдения случаев гибели животных зарегистрировано не было, как и признаков неблагополучия. Зафиксирована еженедельная прибавка в весе в пределах видовой нормы, признаки РТПХ отсутствовали. В результате ИФТ образцов значимый уровень химеризма выявлен в КМ – 3,8%-38,7% с максимальными значениями у особей, получивших более высокую дозу ГСК. В крови и селезенке уровень химеризма достигал 0,2%-3,8% и 0,5%-1,0% соответственно. Частота нокаута гена *CCR5* в клетках селезенки составила 18,6% (13,4%-21,9%), в КМ f 19,8% (5,6%-30,1%), в образцах ДНК крови аллелей с нокаутом не выявлено. Гистоархитектоника образцов кожи и скелетных мышц, миокарда, кишки, печени, почек соответствовала видовой норме. В представленных образцах селезенки всех животных выявлена аплазия белой пульпы и выраженный экстрамедуллярный гемопоэз – трехлинейная миелолинейная пролиферация, без значимых различий. При исследовании костного мозга контрольного животного – нормальное строение костного мозга. У особей экспериментальной группы – очаги кроветворения, образованные не видотипичными средне- и крупноразмерными клетками. При гистологическом исследовании образцов тканей и органов признаков неоплазии не выявлено.

Выводы

В данном пилотном исследовании отработана методика трансплантации человеческих ГСК мышам линии *NBSGW*. При отсутствии предтрансплантационного кондиционирования зафиксированы признаки приживления ГСК человека. Подтверждено сохранение способности к мультилинейному восстановлению кроветворения и биораспределению ГСК после процедуры редактирования гена *CCR5*.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский Фонд Фундаментальных Исследований, грант №19-29-04025мк.

Ключевые слова

Трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, редактирование генома, TALEN, *CCR5*, модель, мыши *NBSGW*, мыши NSG.

AW-02

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of peripheral T-cell lymphomas: a multicenter experience

Elena E. Lepik¹, Vladislav V. Kovalik¹, Andrey V. Kozlov¹, Evgenia S. Borzenkova¹, Kirill V. Lepik¹, Elena V. Kondakova¹, Nikita P. Volkov¹, Vadim V. Baykov¹, Marina O. Popova¹, Ivan S. Moiseev¹, Tatiana V. Shneider², Olga S. Uspenskaya², Marina V. Demchenkova³, Vera V. Sergeevicheva⁴, Vadim M. Kemaikin⁵, Gayane S. Tumyan⁶, Anastasia A. Semenova⁶, Ilya S. Zyuzgin⁷, Natalia B. Mikhailova¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; ³ Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia; ⁴ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; ⁵ National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan; ⁶ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; ⁷ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Elena E. Lepik, e-mail: ee.dav@mail.ru

Introduction

Mature T/NK-cell lymphomas (TCL) are a group of rare, predominantly aggressive non-Hodgkin's lymphomas that are also characterized by the development of a refractory or relapsed disease during standard chemotherapy-based treatments. The introduction of new treatments, such as targeted immunotherapy, may help to achieve remission in some cases, but not a cure. The only method with a proven curative potential is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). We analyzed the results of allo-HSCT performed in several centers in Russia and Kazakhstan.

Patients and methods

Allo-HSCT data were analyzed for 24 patients with TCL, who were treated in 7 clinical centers in Russia and Kazakhstan from 2005 to 2022. Histological subtypes included: peripheral T-cell lymphoma, NOS (n=9); ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (n=10); nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic type (n=2) (WHO Classification, 2022). The remaining patients (n=3) have other rarer types of TCL. The median age was 37 years (1-58). Median number of lines prior to allo-HSCT was 3 (1-9). Pre-transplant treatment was mainly based on targeted immunotherapy (n=14): brentuximab vedotin (n=4); brentuximab vedotin+bendamustine (n=3); nivolumab (n=1); nivolumab+bendamustine (n=1); ceritinib/crizotinib (n=2); brentuximab vedotin + crizotinib (n=1); lenalidomide (n=1); lenalidomide+romidepsin (n=1). The conditioning regimens used were reduced intensity regimens (FluBe n=22; FluMel n=1; FluCy n=1). In all patients, the GVHD prophylaxis regimen was based on posttransplant cyclophosphamide.

Results

18 patients were alive at the time of analysis. Median follow-up was 27 months. The median overall survival (OS) was not reached, the 3-year OS rate was 72%. The median progression-free survival (PFS) was 17 months, 3-year PFS is 50%. The subgroup analysis showed that patients who underwent allo-HSCT in a complete response (CR) have an advantage over patients who underwent allo-HSCT with a partial response or with an active disease status (SD/PD) – (PFS 3-year 73% vs 20% vs 0%, p=0.019). The incidence of acute GVHD grade II-IV and severe GVHD grade III-IV was 25% and 21%, respectively. The frequency of chronic GVHD was 26%. 6 patients underwent anti-relapse treatment after allo-HSCT with CR achieved in 5 patients, these responses

persist at the time of follow up. Treatment in the post-transplant period was based on stimulation of the graft-versus-lymphoma (GVL) effects, i.e., donor lymphocyte infusions (n=3), nivolumab (n=1), or targeted treatment, e.g., brentuximab vedotin (n=2); crizotinib/ceritinib (n=3).

Conclusions

Our data provide additional evidence that allo-HSCT is an effective treatment option for patients with TCL. Conducting allo-HSCT in CR is associated with a better prognosis for patients with TCL. In our analysis, we also saw the feasibility of treating relapses after allo-HSCT using targeted antitumor effects and/or stimulation of GVL effects.

Keywords

T cell lymphoma, peripheral, diagnosis, therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении периферических Т-клеточных лимфом: многоцентровой опыт

Елена Е. Лепик¹, Владислав В. Ковалик¹, Андрей В. Козлов¹, Евгения С. Борзенкова¹, Кирилл В. Лепик¹, Елена В. Кондакова¹, Никита П. Волков¹, Вадим В. Байков¹, Марина О. Попова¹, Иван С. Моисеев¹, Татьяна В. Шнейдер², Ольга С. Успенская², Марина В. Демченкова⁴, Вера В. Сергеевичева³, Вадим М. Кемайкин⁵, Гаяне С. Тумян⁶, Анастасия А. Семенова⁶, Илья С. Зюзгин⁷, Наталья Б. Михайлова¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; ³ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия; ⁴ Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия; ⁵ Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Казахстан; ⁶ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия; ⁷ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Зрелоклеточные Т/НК-клеточные лимфомы (ТКЛ) – это группа редких, преимущественно агрессивных неходжкинских лимфом, которые также характеризуются развитием рефрактерного или рецидивирующего течения на фоне проведения стандартных методов лечения на основе химиотерапии. Внедрение новых методов лечения, таких как иммунотерапия, может помочь достигнуть ремиссии в отдельных случаях, но не излечения. Единственный метод с доказанным потенциалом излечения для ТКЛ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Мы проанализировали результаты выполнения алло-ТГСК нескольких центров России и Казахстана.

Пациенты и методы

Выполнен анализ данных алло-ТГСК у 24 пациентов с ТКЛ, наблюдавшихся в 7 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2022 годы. Гистологическое разнообразие в большинстве случаев представлено следующими подтипами: ПТКЛ, NOS (n=9); ALK позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (n=10); нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных Т-хелперов, ангиоиммунобластный тип (n=2) (WHO Classification, 2022). Остальные пациенты (n=3) имеют более редкие формы ТКЛ. Медиана возраста составила 37 лет (1-58). Медиана количества линий до алло-ТГСК 3 (1-9). Предтрансплантационное лечение преимущественно основывалась на проведении таргетной иммунотерапии (n=14): брентуксимаб ведотин (n=4); брентуксимаб ведотин+бендамустин (n=3); ниволумаб (n=1); ниволумаб+бендамустин (n=1); церитиниб/кризотиниб (n=2); брентуксимаб ведотин+кризотиниб (n=1). Применяемые режимы кондиционирования были режимами со сниженной интенсивностью (FluVe n=22; FluMel n=1; FluCu n=1). У всех пациентов режим профилактики РТПХ был на основе посттрансплантационного циклофосфида.

Результаты

Из 24 пациентов на момент анализа 18 были живы. Медиана наблюдения – 27 месяцев. Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, 3-летняя выживаемость составила 72%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) от алло-ТГСК – 17 мес., 3-летняя ВБП – 50%. Так же получены результаты, что пациенты, которым проведена алло-ТГСК в полном ответе (ПО), имеют преимущество перед пациентами, ко-

торым алло-ТГСК была выполнена при достижении частичного ответа или с активным статусом заболевания (СЗ/ПЗ) – (ВБП 3-летняя 73% vs 20% vs 0%, p=0.019). Частота возникновения острой РТПХ II-IV степени и тяжелой РТПХ III-IV степени составили 25% и 21% соответственно. Частота хронической РТПХ составила 26%. 6 пациентам проводили противорецидивное лечение после алло-ТГСК с достижением ПО у 5 пациентов, данные ответы сохраняются на момент follow up. Лечение в посттрансплантационном периоде основывалось на усилении реакции трансплантата против лимфомы (РТПЛ) (инфузия донорский лимфоцитов, ниволумаб) или на таргетном воздействии на опухолевые клетки (брентуксимаб ведотин; кризотиниб/церитиниб).

Выводы

Наши данные являются дополнительным доказательством того, что алло-ТГСК – эффективный метод лечения для пациентов с ТКЛ. Проведение алло-ТГСК в ПО при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов с ТКЛ. В нашем анализе мы также увидели целесообразность проведения лечения рецидивов после алло-ТГСК, применяя таргетное противоопухолевое воздействие и/или стимуляцию РТПЛ.

Ключевые слова

Т-клеточная лимфома, периферическая, диагноз, терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

AW-03

Prophylactic and preventive therapy with azacitidine and donor lymphocyte infusions after allo-HSCT in children with acute myeloid leukemia

Liubov A. Tsvetkova, Olesya V. Paina, Zhemal Z. Rakhmanova, Anna A. Osipova, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Liubov A. Tsvetkova, phone: +7 (921) 643-39-05, e-mail: tsvetliubov@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative option for patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML). Nevertheless, relapse of the disease develops in 30-40% of recipients. In recent years, combined immunotherapy with hypomethylating agents and donor lymphocyte infusions (DLI) has shown promising results. The effectiveness of this therapy has not been studied enough in children with AML. Our aim was to study the efficacy and safety of combined therapy with azacitidine and DLI for prophylaxis and relapse prevention after allo-HSCT in children with high-risk AML.

Patients and methods

The study group included 13 children with AML at the median age of 12 years (range, 1 to 7 years). Preventive DLI was performed in 10 patients (78%). Indications for the preventive therapy included evidence for minimal residual disease (MRD) in 6 patients (46%); cytogenetic relapse with mixed chimerism (MC) at 85% detected in one patient (8%); MC levels of 80 to 95% were registered in 3 patients (23%). Prophylactic DLI were performed in 3 patients (23%) due to the following reasons: absence of remission at HSCT (n=1), MRD positivity (n=1) before HSCT, AML evolving from myelodysplastic syndrome (n=1). In 6 patients (46%), allo-HSCT was performed from haploidentical donors; 4 patients (31%) were transplanted from a matched unrelated donor; one patient (8%), from mismatched unrelated donor; HSCT from sibling was performed in 2 cases (15%). Two patients received therapy after 2nd HSCT. 2 patients developed a clinically significant acute GVHD. Azacitidine therapy was initiated at a median of 124 days (D +42 to +1204) after HSCT. Azacitidine was administered for 5-7 days at a dose of 35-75 mg/m². The median number of azacitidine courses was 3 (1-6). The median number of DLI was 3 (1-8). DLI was administered at the end of azacytidine course. The first median DLI dose was 1.0×10^5 CD3+ cells/kg (1.0×10^4 - 1.0×10^6), the median total dose comprised 1.5×10^6 (1.0×10^4 - 6.8×10^7) CD3+ cells/kg. Clinical response to the therapy was defined as achievement of MRD-negative status, and decrease of aberrant transcript copies by 1 log or more, as well as conversion of MC to full donor chimerism (FDC). Overall (OS) and disease-free (RFS) survival were estimated from the time of the first azacitidine administration to death, or last follow-up/relapse, respectively. Kaplan-Meier curves were plotted to estimate OS and RFS levels. The Mann-Whitney U-test was used to compare incidence of response between the groups with different chimerism levels. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v 26 and EZR (Easy R) Free statistical software.

Results

At the median follow up of 12 months, OS was 69%, RFS was 62%. The incidence of response in patients with MRD-positive status reached 83%. Among patients who received preventive therapy, the incidence of response was higher in patients with full donor chimerism, i.e., 83% vs 0%, p=0.014. At the same time, RFS values were similar between these groups: 75% vs 50%, p=0.6. Three patients died from the leukemia progression (23%), one patient (7.6%) deceased from severe graft hypofunction. One patient developed grade III toxic hepatitis during the first course of azacitidine. Therefore, the second course of therapy was carried out at a reduced dose. Chronic GVHD was diagnosed in two patients (15%), i.e., with moderate-grade skin GVHD, and with severe lung GVHD in the patient with a history of severe skin GVHD. We did not observe acute GVHD after combination therapy. The patients received effective combined immunosuppressive therapy with JAK2 inhibitor and tyrosine kinase inhibitors.

Conclusions

Combination therapy with azacitidine and DLI proved to be effective in AML children with high risk for relapse after allo-HSCT. The best response to therapy was achieved in patients with MRD and full donor chimerism. This therapy did not increase risk of developing toxic complications, and may be performed in outpatient setting.

Keywords

Acute myeloid leukemia, azacytidine, donor lymphocyte infusions.

Профилактическая и превентивная терапия азациитидином в комбинации с инфузиями донорских лимфоцитов после алло-ТГСК у детей с острым миелоидным лейкозом

Любовь А. Цветкова, Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Анна А. Осипова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающей опцией для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) группы высокого риска. Тем не менее, рецидив заболевания развивается у 30-40% реципиентов. В последние годы появились данные, демонстрирующие эффективность комбинации инфузий донорских лимфоцитов (ИДЛ) с гипометилирующими препаратами для профилактики и лечения рецидива после алло-ТГСК. У детей с ОМЛ эффективность данной терапии изучена недостаточно. Целью нашей работы было изучение эффективности и безопасности комбинации азациитидина и ИДЛ для профилактики и превентивной терапии рецидива у детей с ОМЛ группы высокого риска.

Пациенты и методы

В анализ включены 13 детей с диагнозом ОМЛ с медианой возраста на момент начала терапии 12 лет (1-17 лет). Превентивное введение ИДЛ использовали у 10 пациентов (78%). Показаниями для начала были – детекция минимальной остаточной болезни (МОБ) у 6 пациентов (46%), цитогенетический рецидив со смешанным химеризмом 85% у 1 пациента (8%), смешанный химеризм от 80 до 95% у 3 пациентов (23%). Профилактическое введение ИДЛ проведено 3 пациентам (23%) ввиду выполнения алло-ТГСК вне ремиссии (n=1), персистенцией МОБ (n=1), диагнозом ОМЛ из миелодиспластического синдрома (n=1). Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора проведена 6 пациентам (46%), от совместимого неродственного – 4 (31%), частично совместимого неродственного – 1 (8%), совместимого сиблинга – 2 (15%). Из них 2 пациента получили терапию после повторной алло-ТГСК. Клинически значимую острую РТПХ до ИДЛ наблюдали у 2 пациентов. Медиана начала терапии азациитидином составила 124 день после алло-ТГСК (42 -1204 день). Введение азациитидина выполняли в течение 5-7 дней в дозе 35-75 мг/м². Медиана числа курсов азациитидина составила 3 (1-6). ИДЛ вводили после окончания курса азациитидина. Медиана – 3 (1-8) введений. Медиана стартовой дозы – 1,0×10⁵ (1,0×10⁴-1,0×10⁶) CD3+/кг, медиана суммарной дозы 1,5×10⁶ (1,0×10⁴-6,8×10⁷) CD3+/кг. Ответом на терапию считали достижение отрицательного статуса МОБ или уменьшение числа копий транскрипта на 1 log и более, а также достижение полного донорского химеризма. Общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость оценивали от момента первого введения азациитидина до смерти/последнего наблюдения/рецидива соответственно. Для расчетов данных показателей применяли метод Каплана-Мейера. Для сравнения частоты ответа между группами с различным уровнем химеризма использовали U-критерий Манна-Уитни. Все расчеты проводили с

помощью IBM SPSS Statistics v 26 и программного обеспечения EZR (Easy R).

Результаты

При медиане наблюдения 1 год ОВ составила 69%, БРВ – 62%. Частота ответа у МОБ (+) пациентов достигала 83%. Среди всех пациентов, получивших превентивную терапию, частота ответа значимо выше при наличии полного донорского химеризма: 83% vs 0%, p=0.014. При этом, БРВ не различалась между данными группами: 75% vs 50%, p=0,6. Из 3 пациентов, получивших профилактическую терапию – 2 остаются в ремиссии. Трое пациентов умерли ввиду прогрессии ОМЛ (23%), 1 пациент (7,6%) из-за тяжелой гипофункции трансплантата. Отмечены следующие осложнения: один пациент развил токсический гепатит 3 ст. на первом курсе азациитидина, в связи с чем второй курс был проведен в редуцированной дозе. Случаев развития острой РТПХ после начала комбинированной терапии не наблюдали. Хроническая РТПХ после ИДЛ диагностирована у 15% пациентов: у 1 пациента – РТПХ средней степени тяжести с поражением кожи, у 1 пациента с анамнезом острой РТПХ кожи III ст. – тяжелая хрРТПХ легких. Пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию JAK2 ингибитором с ингибиторами тирозинкиназы, с эффектом.

Выводы

Комбинированная терапия азациитидином с ИДЛ демонстрирует эффективность у детей с высоким риском развития рецидива ОМЛ после алло-ТГСК. Наивысший ответ на терапию продемонстрировали пациенты с МОБ (+) и полным донорским химеризмом. Данная терапия не повышает риск развития токсических осложнений у детей и может проводиться в амбулаторных условиях.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, 5-азациитидин, инфузии донорских лимфоцитов.

AW-04

Optimization of aseptic care techniques for central venous catheter in patients with hematological diseases

Tamara A. Gogoleva

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tamara A. Gogoleva, phone: +7 (911) 934-04-15, e-mail: tamaragogoleva@icloud.com

Introduction

Central venous access is a mandatory condition to perform allogeneic bone marrow transplantation and intensive therapy in patients with malignancies. Meanwhile, the central venous catheter (CVC) requires daily nursing care, like antiseptic treatment and changing of adhesive bandages. Painful skin irritation and catheter-associated infections are among the adverse events associated with changing these bandages. In order to reduce the severity of a pain syndrome, skin damage, and development of infectious complications, it is necessary to search and implement new methods of CVC care. ConvatecNiltac is a medical anti-adhesive spray which contains liquid silicone compounds for easier removal of adhesive bandages. Currently, there are no available studies representing its efficacy and safety in CVC care in the patients with hematological diseases.

Patients and methods

A total of 56 patients were included into the study with acute myeloid and lymphoblastic leukemia (n=31), chronic myelo- and lymphocytic leukemia (n=4), multiple myeloma (n=6), aplastic anemia (n=2), myelodysplastic syndrome (n=1), Hodgkin's lymphoma (n=1), myelofibrosis (n=1). All patients were treated at the Department of Bone Marrow Transplantation of the R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in 2021-2022. Their median age was 44 years (18-66). Self-adhesive bandages "Cosmopor" and "Tegaderm" were used as protective dressings for CVC. The Cosmopor patch was changed daily, the Tegaderm bandage was applied

every 6 days. Treatment of the CVC injection site was carried out using 3% hydrogen peroxide, and chlorohexidine bigluconate solution (0.05%). The patients were divided into 2 groups: in the 1st group (n=20), the ConvatecNiltac spray was used to remove the bandage. In the control group (n=26), EcoBreeze antiseptic solution with isopropanol was used to this purpose. During the hospitalization period, the incidence of skin irritation, inflammation of CVC injection site, as well as incidence of systemic infectious complications was assessed. Statistical analysis was determined by the Chi-square test.

Results

The incidence rates of skin irritation at the patch site were lower in the Niltac spray group compared to the controls (5% and 30.8%, p=0.03). There were no differences found in the incidence of infectious complications (febrile neutropenia (70% and 84.6%, p=0.4), sepsis (35% and 53.8%, p=0.33), as well as cases of inflammation at the CVC injection site (20% and 34.6%, p=0.44)) among the patients of both groups. There were no skin allergic reactions to ConvatecNiltac Spray in either case. Conclusion. Niltac spray for removing of CVC self-adhesive bandages causes significantly reduced incidence of skin irritation, but does not affect the risk of developing infectious complications in patients with malignancy.

Keywords

Niltac, skin irritation, central venous catheter.

Оптимизация методов ухода за центральным венозным катетером у гематологических больных

Тамара А. Гоголева

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Наличие центрального венозного доступа является необходимым условием для интенсивной терапии и выполнения аллогенной трансплантации костного мозга у онкогематологических больных. В свою очередь, центральный венозный катетер (ЦВК) требует ежедневного сестринского ухода, а именно антисептической обработки и смены пластырных повязок. К нежелательным явлениям, связанным со сменой данных повязок, относят болезненное раздражение кожи и катетер-ассоциированные инфекции. С целью снижения выраженности болевого синдрома, повреждения кожных покровов и развития инфекционных осложнений необходимы

новые средства ухода за ЦВК. Спрей ConvatecNiltac представляет собой медицинский антиклей на основе жидких силиконов и предназначен для удаления клеящегося перевязочного материала. Исследования его эффективности и безопасности применения при уходе за ЦВК у больных онкогематологического профиля на сегодняшний день отсутствуют.

Пациенты и методы

В исследование включены 56 пациентов с онкогематологическими заболеваниями (острые миелоидные и лимфобластные лейкозы (n=31), хронические миело- и лимфолейкозы (n=4) множественная миелома (n=6), апластическая анемия (n=2), миелодиспластический

синдром (n=1), лимфома Ходжкина (n=1), миелофиброз (n=1)), проходившие лечение в отделении трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в 2021 и 2022 году. Медиана возраста пациентов составила 44 года (18-66). В качестве защитной повязки использовали самоклеющиеся пластыри фирмы Cosmopor и Tegaderm. Смена пластыря фирмы Cosmopor выполнялась ежедневно, пластыря фирмы Tegaderm – 1 раз в 6 дней. Обработка места введения ЦВК проводилась с использованием 3% раствором перекиси водорода и 0.05% раствором хлоргексидина биглюконата. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ой группе (n=20) для снятия пластырной повязки использовали спрей ConvatecNiltac, а у пациентов 2-ой группы (n=26) – антисептический раствор «ЭкоБриз» на основе изопропанола. В период госпитализации оценивали частоту возникновения раздражения кожи, воспаления места входа ЦВК и системных инфекционных осложнений. Статистическая значимость оценивалась критерием Хи-квадрат.

AL-01

First experience in diagnosis and treatment of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia

Kseniia S. Afanaseva, Polina V. Sheveleva, Olga V. Pirogova, Anna G. Smirnova, Olesya V. Paina, Ildar M. Barkhatov, Tatiana L. Gindina, Elena V. Babenko, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Kseniia S. Afanaseva, phone: +7 (921) 185-80-48, e-mail: afanasevaksenya11@gmail.com

Background

Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a subtype of B-cell ALL with poor prognosis. Its prevalence in Russian population is unknown, mainly due to diagnostic challenges. At the same time, there is no standard approach to the diagnosis, and most diagnostic methods used are not financially and/or technically available in clinical laboratories. Moreover, an optimal treatment strategy, as well as relative role of JAK-inhibitors/tyrosine kinase inhibitors (TKI) and allo-HSCT is not defined so far. Here we present the screening diagnostic algorithm and description of examined and treated patients.

Materials and methods

Screening for Ph-like ALL is costly and time-consuming when applying direct search for distinct translocations with specific rearrangements and affected partner genes. Due to this reason, the screening algorithm used in our laboratory is based on determination of the signaling pathways involved in a particular case, in order to choose targeted therapy (TKI/JAK-inhibitors). The algorithm is based on measurement of TSLP levels on cell-surface of B-lymphoblasts using multicolor flow cytometry followed by screening for gene rearrangements by DNA-specific FISH probes (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB, JAK2, CRLF2), or qPCR (CRLF2). Sixty-five patients in active B-ALL disease at a median age of 20 (range 2-78 years), without exclusion criteria, were prospectively screened for Ph-like ALL from February 2020 to August 2022 according to the described diagnostic

Результаты

Частота случаев раздражения кожи в месте лейкопластырной повязки была ниже в группе пациентов с использованием спрея Niltac по сравнению с группой контроля (5% и 30,8%, p=0,03). Не было выявлено различий в частоте развития инфекционных осложнений (фебрильной нейтропении (70% и 84,6%, p=0,4), сепсиса (35% и 53,8%, p=0,33), а также случаев воспаления места входа ЦВК (20% и 34,6%, p=0,44) у пациентов в обеих группах. Кожные аллергические реакции на спрей ConvatecNiltac не были зафиксированы ни у одного пациента. Выводы. Использование спрея Niltac при частой смене самоклеющихся пластырных повязок значительно снижает риск возникновения раздражения кожи, однако не влияет на вероятность развития инфекционных осложнений у больных онкогематологического профиля.

Ключевые слова

Niltac, раздражение кожи, центральный венозный катетер.

algorithm at the RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Results and discussion

Most patients were examined in ≥ 1 relapse (n=37, 57%). According to the applied diagnostic algorithm, the incidence of Ph-like B-ALL was 21 of 65 cases (32.2%). The proportion of Ph-like patients in adult group (n=42) was 38%, versus 22% in pediatric group. CRLF2 gene rearrangement was the most frequent finding in the Ph-like cases (n=14, 66.6%), the non-CRLF2 group accounted for 10.7%. IKZF1 gene deletion was detected in 29% of Ph-like cases (n=6). Two patients with ABL1r and ABL2r were treated with dasatinib combined with chemotherapy/blinatumomab resulting into complete remission (CR). In 5 patients with CRLF2r, ruxolitinib was added to chemotherapy/blinatumomab/inotuzumab ozogamicin. Among them, 2 patients did not achieve CR and developed disease progression despite the combination therapy. Seven patients underwent allo-HSCT, only one of them remains in CR1. For the identified Ph-like group, the 5-year OS and RFS rates after ALL diagnosis were 52.2% (95%CI: 19.08%-85.32%), and 33.3% (95%CI: 6.65%-59.95%), respectively.

Conclusion

Diagnosis of Ph-like ALL may not rely on the definite gene expression profile, but rather on detecting aberrations of genes encoding the signaling pathways. A panel of FISH probes covering the most common translocations may be employed as a screening tool to define this unfavorable ALL

subgroup. Noteworthy, higher detection of Ph-like cases in our adult cohort compared with literature data could result from selection of relapsed/refractory ALL cases in our center. At the same time, our limited clinical experience demonstrated potential resistance even to the combination therapy with JAK inhibitors. Despite increased OS levels in this high-risk subgroup of ALL patients due to the new therapeutic options, the high rates of late relapses remain the

main challenge for this group of young patients. Apparently, Ph-like patients can benefit from allo-HSCT in CR1, but optimal strategies are yet to be determined.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia, Ph-like, tyrosine kinase inhibitors, ruxolitinib, allogeneic stem cell transplantation.

Первый опыт диагностики и лечения Ph-подобного острого лимфобластного лейкоза

Ксения С. Афанасьева, Полина В. Шевелева, Ольга В. Пирогова, Анна Г. Смирнова, Олеся В. Паина, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Бабенко, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Ph-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – подгруппа В-клеточного ОЛЛ, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и неизвестной распространенностью в российской популяции пациентов, прежде всего из-за диагностических сложностей. В то же время стандартный подход к диагностике данной нозологии отсутствует, а используемые методы финансово и технически недоступны для большинства клинических лабораторий. Одновременно с этим, оптимальная тактика лечения, а также роль JAK-ингибиторов/ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и алло-ТГСК в настоящее время не определены. В данной работе представлен алгоритм скрининговой диагностики и описание обследованных пациентов.

Материалы и методы

Поиск реаранжировок и определение конкретных генов-партнеров при диагностике Ph-подобного ОЛЛ требует больших финансовых затрат и времени. Поэтому в нашей лаборатории разработан алгоритм скрининга основанный на определении задействованных в конкретном случае сигнальных путей для дальнейшего выбора таргетной терапии (ИТК/JAK-ингибитор). Данный алгоритм основан на измерении уровня TSLP на В-лимфоцитах методом проточной цитофлуориметрии с дальнейшим поиском перестроек в исследуемых генах с помощью ДНК-специфичных FISH-зондов (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB, JAK2, CRLF2) или количественной ПЦР (CRLF2). С февраля 2020 г. по август 2022 г., в соответствии с описанным диагностическим алгоритмом, в исследование включены 65 пациентов с активным течением В-ОЛЛ и медианой возраста 20 лет (диапазон 2-78), удовлетворяющих критериям включения.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов было обследовано в соответствии с алгоритмом в ≥ 1 рецидиве (57%). Согласно диагностическому алгоритму, встречаемость Ph-подобного ОЛЛ в данной группе составила 21 случай из 65 (32,2%). Доля Ph-подобных больных во взрослой группе была 38%, в детской – 22%. Наиболее часто встречались перестройки в гене CRLF2 (n=14, 66,6% от Ph-подобных случаев), группа без реаранжировок CRLF2 составила 10,7%. Делеция гена IKZF1 определялась в 29% (n=6)

Ph-подобных случаев. 2 пациента с реаранжировкой в гене ABL1 и ABL2 получали дазатиниб в комбинации с химиотерапией/блинатумомабом с достижением полной ремиссии (ПР), 5 пациентам с реаранжировкой в гене CRLF2 к химиотерапии/блинатумомаб/инотузумаб озогамидин добавляли руксолитиниб. Среди них ПР не была достигнута у 2 больных даже в составе комбинированной терапии. Семи пациентам выполнена алло-ТГСК, и только один из них находится в ПР1. Для группы пациентов с диагностированным Ph-подобным ОЛЛ, 5-летняя ОВ и БВР от момента постановки ОЛЛ составили 52,2% (95%ДИ: 19,08% – 85,32%) и 33,3% (95%CI: 6,65% – 59,95%), соответственно.

Выводы

Диагностика Ph-подобного ОЛЛ может основываться не на определении профиля экспрессии генов, а на выявлении aberrаций в генах, ответственных за передачу сигналов в сигнальных путях. Панель FISH- зондов для определения перестроек наиболее часто вовлеченных генов может быть использована в качестве инструмента скрининга для выявления данной неблагоприятной подгруппы ОЛЛ. Стоит отметить, что в нашей группе более высокая выявляемость Ph-подобных случаев в когорте взрослых пациентов по сравнению с литературными данными может быть связана с включением пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (р/р) ОЛЛ. В то же время наш ограниченный клинический опыт продемонстрировал потенциальную резистентность к комбинированной терапии с добавлением JAK-ингибиторов у части пациентов. Несмотря на улучшение ОВ в данной подгруппе больных ОЛЛ высокого риска, преимущественно за счет появления новых терапевтических возможностей, основной проблемой для пациентов молодого возраста остается высокая частота поздних рецидивов. По-видимому, результаты терапии Ph-подобных пациентов могут быть улучшены при выполнении алло-ТГСК в ПР1, однако оптимальную стратегию терапии еще предстоит определить.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, Ph-подобный, ингибиторы тирозинкиназ, руксолитиниб, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

AL-02

Treatment options for adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia

Bella I. Ayubova¹, Sergey N. Bondarenko¹, Ivan S. Moiseev¹, Anna G. Smirnova¹, Olga S. Uspenskaya², Elena V. Karyagina³, Evgenia I. Zhelnova⁴, Elena V. Babenko¹, Ildar M. Barkhatov¹, Tatyana L. Gindina¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; ³ City Hospital No.15, St. Petersburg, Russia; ⁴ City Clinical Hospital No.52, Moscow, Russia

Contact: Dr. Bella I. Ayubova, e-mail: bella_ayubova@mail.ru

Introduction

Outcomes for patients (pts) with refractory/relapsed acute myeloid leukemia (r/rAML) are dramatic because of the low response rate, which reaches less than 30%. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as consolidation of second remission improves three-year overall survival (OS) from less than 10% to 50%. By this way, the search for new therapeutic options for pts with r/rAML is relevant so far. Our aim was to evaluate the outcomes after high-dose chemotherapy (HDChT) and immunochemotherapy in adult pts with r/rAML.

Patients and methods

92 pts with median age 34 (18-61) years were included in the analysis. Status of AML before therapy was as follows: relapsed (Rel) n=37, refractory (Ref) n=55. HDChT group included 40 pts treated with "FLAG" with or without anthracyclines – "FLAG" n=17 or "FLAG-Ida/Mito" n=23; another group of 52 pts received "FLAG" with gemtuzumab ozogamicin – "GO-FLAG". The groups were comparable for age (p=0.56), sex (p=0.31), genetic risk ELN2017 (p=0.97) and AML status (p=0.09). Special feature of "GO-FLAG" pts group were extramedullary disease (ED) in 16 (31%) cases.

Results

Overall response (OR) after HDChT was achieved in 25 (62.5%) pts: complete remission (CR) – 50%, CR with incomplete recovery (CRi/r) – 12.5%. OR after "GO-FLAG" therapy were in 38 (73.1%) pts: CR – 51.9%, CRi/r – 21.2%. The less rate OR were observed after "FLAG" 41.2% vs "FLAG-Ida/Mito" 78% (18 out of 23) vs "GO-FLAG" 73.1%, p=0.025. HSCT after HDChT was performed in 25 pts (62.5%), 19 pts were in remission and median time from OR to HSCT was 89 (19-336) days. Subsequent HSCT in the

"GO-FLAG" group was performed in 27 pts (51.9%) and 25 pts were in remission, with median time to HSCT was 40 (16-224) days. Median follow-up was 35 (18.4-52.2) months. Two-year OS in the HDChT and "GO-FLAG" groups was 8.7 (95% CI: 5.3 to 16.7) months and 6.4 (95% CI: 4.2 to 8.8) months, respectively (p=0.38). Two-year relapse-free survival: after HDChT-8.5 (95% CI: 4.3-18.3) months, "GO-FLAG"-5.1 (95% CI: 3.0-15.5) months, p=0.08. According to multivariable analysis, the risk of any event (EFS) was decreased after HSCT (HR 0.27; CI95%: 0.19-0.1; p<0.001), after "FLAG-Ida/Mito" (HR 0.2; CI95%: 0.09-0.46; p<0.001) and after "GO-FLAG" (HR 0.23; CI95%: 0.1-0.53; p<0.001), and increased with adverse genetic abnormalities (HR 2.4; CI95%: 1.0-5.5; p=0.048). Analysis of toxicity demonstrated no differences depending on the therapeutic groups. Therapy-related mortality: after HDChT – 10% (causes in 3 pts – cerebral hemorrhagic, 1 pts – sepsis); "GO-FLAG" – 9.6% (3 pts – infections, 1 pts – cerebral hemorrhagic, 1 pts – progression).

Conclusions

The "FLAG", "FLAG-Ida/Mito", and "GO-FLAG" demonstrated favorable outcomes in pts with r/rAML. After "FLAG-Ida/Mito" and «GO-FLAG» therapy, there was significant increase in remission rates when compared to "FLAG". A distinctive feature of "GO-FLAG" was the high response rate in patients with ED. The main predictors favorably influencing EFS were: the choice of "FLAG-Ida" and "GO-FLAG", subsequent HSCT.

Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, high-dose chemotherapy, gemtuzumab ozogamicin.

Варианты терапии взрослых пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным лейкозом

Белла И. Аюбова¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Иван С. Моисеев¹, Анна Г. Смирнова¹, Ольга С. Успенская², Елена В. Карягина³, Евгения И. Желнова⁴, Елена В. Бабенко¹, Ильдар М. Бархатов¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; ³ Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Городская клиническая больница №52, Москва, Россия

Введение

Драматичность исходов в группе пациентов (пц) с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным

лейкозом (р/рОМЛ) обусловлена невысоким шансом на достижение ремиссии, не превышающим 30%. Выполнение аллогенной ТГСК в качестве консолидации во второй ремиссии повышает показатель трехлетней

общей выживаемости (ОВ) с менее 10% до 50%. По этой причине, поиск новых терапевтических подходов для пациентов р/рОМЛ сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – оценить исходы высокодозных режимов химиотерапии (ВДХТ) и иммунохимиотерапии у взрослых пц с р/рОМЛ.

Материалы и методы

В анализ включено 92 пц. С медианой возраста 34 (18-61) года. Статус ОМЛ на момент начала терапии: рецидив (Рец) n=37, рефрактерный (Реф) n=55. ВДХТ получили 40 пц: «FLAG» n17, «FLAG+Ida/Mito» n23. Иммунохимиотерапия – «FLAG» с гемтузумабом озогамицином – «GO-FLAG» 52 пц. Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,56), полу (p=0,31), по генетическому риску ELN2017 (p=0,97), по статусу ОМЛ (p=0,09). Особенность пц из группы «GO-FLAG» – наличие экстрамедулярных очагов (ЭМ), n=16 (31%).

Результаты исследования

Общий ответ (ОО) после ВДХТ достигнут у 25 (62,5%): Полная ремиссия (ПР)-50%, ПР с неполным восстановлением (ПРн/в)-12,5%. После «GO-FLAG» ОО достигнут у 38 пц (73,1%): ПР – 51,9%, ПРн/в – 21,2%. Меньшая частота ОО наблюдалась у пц после «FLAG» 41,2% vs «FLAG+Ida/Mito» 78% (18 из 23) vs «GO-FLAG» 73,1%, p=0,025. Из 16 пц с ЭМ достигли ремиссии после «GO-FLAG» 14 (87,5%). ТГСК после ВДХТ выполнена у 25 пц, из них с ОО было 19 пц. Медиана сроков выполнения от ОО до ТГСК 89 (19-366) дн. После «GO-FLAG» ТГСК проведена у 27 пц, из них с ОО было 25 пц с медианой срока выполнения ТГСК 40 (16-224) дн. Медиана наблюдения всей когорты составила 35 (18,4-52,2)

мес. Двухлетняя ОВ в группе ВДХТ и «GO-FLAG» – 8,7 (95% ДИ: 5,3 – 16,7) мес. и 6,4 (95% ДИ: 4,2 – 8,8) мес., соответственно (p=0,38). Двухлетняя безрецидивная выживаемость: после ВДХТ – 8,5 (95% ДИ: 4,3-18,3) мес., «GO-FLAG»-5,1 (95% ДИ: 3,0-15,5) мес., p=0,08. По данным мультивариантного анализа, риск любого события (БСВ) снижался при выполнении ТГСК (HR 0,27; ДИ95%: 0,19-0,1; p<0,001), после «FLAG-Ida/Mito» (HR 0,2; ДИ95%: 0,09-0,46; p<0,001) и после «GO-FLAG» (HR 0,23; ДИ95%: 0,1-0,53; p<0,001), а повышался при неблагоприятных генетических изменениях (HR 2,4; ДИ95%: 1,0-5,5; p=0,048). Анализ токсичности не показал различий в зависимости от терапевтических групп. Летальность, связанная с терапией: после ВДХТ – 10% (причины у 3 пц – ОНМК, 1 пц – сепсис); «GO-FLAG» – 9,6% (3 пц – от инфекций, 1 пц – ОНМК, 1 пц – прогрессия).

Выводы

Протоколы терапии «FLAG», «FLAG-Ida/Mito» и «GO-FLAG» продемонстрировали благоприятные исходы у пц с р/рОМЛ. После терапии «FLAG-Ida/Mito» и «GO-FLAG» наблюдалось значимое повышение частоты ремиссий при сравнении с «FLAG». Особенность «GO-FLAG» высокая частота ответа у пациентов с наличием ЭМ. Основными предикторами, положительно влияющие на БСВ были: выбор протоколов «FLAG-Ida» и «GO-FLAG», выполнение ТГСК.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, высокодозная химиотерапия, таргетная терапия, гемтузумаб озогамицин.

AL-03

Gilteritinib as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia with FLT3 mutations

Bella I. Ayubova¹, Sergey N. Bondarenko¹, Anna G. Smirnova¹, Yulia Yu. Vlasova¹, Nikolay Yu. Tsvetkov¹, Michail M. Kanunnikov¹, Dmitry K. Zhogolev¹, Yuliya D. Oleynikova¹, Elena V. Karyagina², Ridvan K. Ilyasov³, Natalya A. Zorina⁴, Svetlana S. Belyaeva⁵, Yulia S. Neredko⁶, Irina A. Samorodova⁷, Yulia B. Chernih⁸, Mikhail Yu. Lazarev⁹, Anna P. Kochergina¹⁰, Anna A. Nasredinova¹, Ildar M. Barkhatov¹, Tatyana L. Gindina¹, Ivan S. Moiseev¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² City Hospital No. 15 of St. Petersburg, Russia; ³ Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary named after V. M. Efetov, Simferopol, Russia; ⁴ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia; ⁵ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia; ⁶ Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia; ⁷ City Hospital No. 31 of St. Petersburg, Russia; ⁸ Moscow M. F. Vladimirovsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁹ City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia; ¹⁰ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Contact: Dr. Bella I. Ayubova, e-mail: bella_ayubova@mail.ru

Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) with FLT3 mutations is associated as subtype of AML with higher relapse rate, shorter remission period, decreased survival. Mutations in FLT3 can be considered as a promising molecular target for the treatment of patients with FLT3-mutated AML, particularly refractory or relapsed (r/r) AML. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) as consolidation of

second remission improves three-year overall survival from less than 10% to 50%. Our aim was to evaluate the outcomes after gilteritinib therapy in adult pts with r/r AML.

Patients and methods

52 pts with median age 54 (18-79) years were included in the analysis, and 17 of pts were older 60 years old. Status of AML before therapy was as follows: primary refractory – 15 (28.8%), secondary-refractory – 5 (9.6%) and relapsed – 32

(61.5%). Pts with secondary AML were observed in 19.2%. The ITD mutation was detected in 88.5% and TKD – mutation in 11.5% of cases. Patients received gilteritinib 120 mg once daily, mostly 1 or 2 of the 28-day cycles of therapy (59.6% and 25%, respectively).

Results

Overall response (OR) rate was in 41 (78.8%) pts: complete remission (CR) was documented in 32.7%, remission with incomplete recovery (CRI/r) 23.1% and morphological leukemia-free state were also observed in 23.1%. Allo-HSCT was subsequently performed in 28.8% of all treated patients. The median age of this group of patients was 39 (18-68) years. The median time from OR after gilteritinib to allo-HSCT was 45 (8-156) days. Median follow up was 16.5 (7.0-26) months. Median of two-year overall survival (OS) was 6.9 (95% CI: 5.2-14.9) months and disease-free survival (DFS) in the group of patients who achieved remission was 19 (95% CI: 8,4 – ∞) months. By the multivariate analysis, event-free survival was significantly associated with successful bridging

to allo-HSCT (HR=0.3; CI 95%: 0.1-0.7; p=0.08). The most common complication was hematological toxicity: neutropenia 4 gr. – 78% with median duration 36 (4-325) days and thrombocytopenia 4 gr. – 56.1% with median duration was 55 (4-325). Sepsis/bacteremia was observed in 31.8% and bacterial pneumonia – 13.6%. Of the specific complications of Gilteritinib, the most frequently observed were edema (15.2%), myalgia/arthralgia (15.2%), dry skin/itching (12.1%). Therapy-related mortality: No unexpected toxicity was observed after therapy. Therapy-related mortality was 3.8% (2 causes – infections).

Conclusions

Gilteritinib in patients with r/r FLT3-mutated AML demonstrated favorable outcomes with satisfactory tolerance to therapy. Thus, gilteritinib can be used as a bridge to allo-HSCT in adult patients with r/r FLT3-mutated AML.

Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, gilteritinib.

Гилтеритиниб как «мост»-терапия перед аллогенной трансплантацией костного мозга у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным лейкозом с мутацией в гене FLT3

Белла И. Аюбова¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Анна Г. Смирнова¹, Юлия Ю. Власова¹, Николай Ю. Цветков¹, Михаил М. Канунников¹, Дмитрий К. Жоголев¹, Юлия Д. Олейникова¹, Елена В. Карягина², Ридван К. Ильясов³, Наталья А. Зорина⁴, Светлана С. Беляева⁵, Юлия С. Нередько⁶, Ирина А. Самородова⁷, Юлия Б. Черных⁸, Михаил Ю. Лазарев⁹, Анна П. Кочергина¹⁰, Анна А. Насрединова¹, Ильдар М. Бархатов¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Иван С. Моисеев¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия; ³ Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова, Симферополь, Россия; ⁴ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА, Киров, Россия; ⁵ Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, Белгород, Россия; ⁶ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия; ⁷ Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; ⁸ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; ⁹ Городская клиническая больница №40, Москва, Россия; ¹⁰ Краевая Клиническая больница, Барнаул, Россия

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с мутациями в гене FLT3 ассоциируется с коротким периодом ремиссии ОМЛ, высокой частотой рецидивов, низкими показателями выживаемости. FLT3-мутации можно рассматривать как перспективную молекулярную мишень для лечения пациентов с ОМЛ, в том числе с рефрактерным или рецидивирующим (р/р) ОМЛ. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в качестве консолидации во второй ремиссии повышает показатель трехлетней общей выживаемости (ОВ) с менее 10% до 50%. Целью работы была оценка исходов после терапии гилтеритинибом у взрослых пациентов с р/р ОМЛ.

Пациенты и методы

В анализ были включены 52 пациента (пц) медианой возраста 54 (18-79) года, из них 17 пц были старше 60 лет. Статус ОМЛ до начала терапии был следующим: первично-рефрактерный – 15 (28,8%), вторично-рефрактерный – 5 (9,6%) и рецидивный – 32 (61,5%).

Пациенты со вторичным ОМЛ наблюдались в 19,2%. Мутация ITD была выявлена в 88,5%, а ТКД-мутация – в 11,5% случаев. Пациенты получали гилтеритиниб 120 мг 1 раз в день, преимущественно 1 или 2 28-дневных циклов терапии (59,6% и 25%, соответственно).

Результаты

Общий ответ (ОО) был получен у 41 (78,8%) пц; полная ремиссия (ПР) была зафиксирована у 32,7%, ремиссия с неполным восстановлением (ПРн/в) – у 23,1%, морфологически свободный от лейкоза статус также был достигнут у 23,1%. В последующем алло-ТГСК была проведена у 28,8% из всей когорты. Средний возраст этой группы пациентов составил 39 (18-68) лет. Медиана времени от ОО после терапии гилтеритинибом до ТГСК составила 45 (8-156) дней. Медиана наблюдения – 16,5 (7,0-26) месяцев. Медиана двухлетней общей выживаемости составила 6,9 (95% ДИ: 5,2-14,9) месяцев, а двухлетняя безрецидивная выживаемость, в группе пц, достигших ремиссии, составила 19 (95% ДИ: 8,4-∞) месяцев. При выполнении многофакторного анализа, реализация алло-ТГСК была фактором значимо улуч-

шающим исход (HR=0,3; CI 95%: 0,1-0,7; p=0,08). Наиболее распространенным осложнением была гематологическая токсичность: нейтропения 4 ст. – 78% с медианой продолжительности 36 (4-325) дней и тромбоцитопения 4 ст. – 56,1% с медианой продолжительности 55 (4-325). Сепсис/инфекция кровотока наблюдалась у 31,8%, а бактериальная пневмония – у 13,6%. Из специфических осложнений гилтеритиниба наиболее часто наблюдались отеки (15,2%), миалгия/артралгия (15,2%), сухость кожи/зуд (12,1%). Смертность, связанная с терапией, составила 3,8% (2 причины смерти – инфекционные осложнения).

Выводы

Гилтеритиниб у пациентов с p/p FLT3-мутированным ОМЛ продемонстрировал благоприятные результаты при удовлетворительной переносимости терапии. Таким образом, гилтеритиниб может использоваться в качестве «мост»-терапии перед алло-ТГСК у взрослых пациентов с p/p ОМЛ с мутациями в гене FLT3.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гилтеритиниб.

AL-04

Midostaurin in adult patients with *de novo* diagnosed FLT3-positive acute myeloid leukemia

Sergey N. Bondarenko¹, Anna G. Smirnova¹, Bella I. Ayubova¹, Yulia Y. Vlasova¹, Elena V. Karyagina², Olga S. Uspenskaya³, Yulia S. Neredko⁴, Elena A. Pashneva⁵, Anna P. Kochergina⁶, Natalia B. Eseyeva⁷, Tatyana I. Brazkina⁸, Ridvan K. Ilyasov⁹, Yulia B. Chernih¹⁰, Yurii A. Dunaev¹¹, Irina A. Samorodova¹², Olesia G. Smykova¹, Ksenia S. Yurovskaya¹, Dmitrii K. Zhogolev¹, Michail M. Kanunnikov¹, Yulia D. Oleynikova¹, Ildar M. Barkhatov¹, Tatiana L. Gindina¹, Ivan S. Moiseev¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² City Hospital No. 15, St. Petersburg, Russia; ³ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; ⁴ Stavropol Regional Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia; ⁵ Volgograd Regional Clinical Oncology Center, Volgograd, Russia; ⁶ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia; ⁷ Regional Hospital, Ulyanovsk, Russia; ⁸ Regional Hospital, Ivanovo, Russia; ⁹ Crimean V.M. Efetov Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia; ¹⁰ Moscow M. F. Vladimirovsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ¹¹ Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia; ¹² City Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Sergey N. Bondarenko, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Introduction

Mutations in the FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene occur in 20-30% of adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Detection of FLT3 mutation is associated with a higher relapse rate (RR) and leads to worse overall (OS) and event-free (EFS) survival. Administration of midostaurin (Mido), a potent FLT3-kinase inhibitor, in AML FLT3+ in combination with chemotherapy (CT) and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) can reduce the relapse rates.

Objective

To evaluate the role of allo-HSCT in adults with FLT3+ AML treated with Mido in CT.

Patients and methods

The study included 74 patients who received CT with Mido in induction, consolidation and maintenance therapy. The median age was 48(18-74) years. Median follow-up period was 11.7 (1.1-36.8) months. The median level of leukocytes was 50.6 (1.6 to 469.0)×10⁹/L. FLT3-ITD mutation was detected in 61 (82%) patients. The favorable prognostic group ELN2017 (Fav-ELN2017) included 4 (5%) patients; intermediate (Int-ELN2017), 58 (78%) patients; unfavorable prognosis (Unfav-ELN2017) – was assessed in 12 patients (16%).

Results

Complete remission (CR) was achieved in 51 (69%) patients (Fav-ELN2017 – 100%; Int-ELN2017 – 79% and Unfav-ELN2017 – 50%). Early mortality was 8% (6 patients).

17 patients (23%) were primarily refractory. The median duration of CR in Int-ELN2017 was 7.5 (0.5-36) months compared to 4.7 (2.7-35) months in Unfav-ELN2017 group. In the total group, OS was 53 months (95% CI 37-69), and FFS, 37 months (95% CI 23-51). 17(33%) patients developed a relapse at a median of 7 months (2.7-13). The relapse rate was higher in Unfav-ELN2017, 67% compared with 29% in the Int-ELN2017 group. Allo-HSCT was performed in 21(28%) patients, 12 of them were in CR1. After allo-HSCT, Mido was restarted at a median of 75 (31-370) days. The disease-free survival (DFS) was longer when allo-HSCT was performed in CR1, compared with patients without HSCT, i.e., 81 (95% CI 57-99) vs 40 months (95% CI 17-63, p=0.06).

Conclusion

Disease-free survival in adult patients with FLT3+AML is higher after allo-HSCT performed in CR1 compared to the patients who received only CT in combination with Mido.

Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, midostaurin.

Мидостаурин в терапии взрослых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3

Сергей Н. Бондаренко¹, Анна Г. Смирнова¹, Белла И. Аюбова¹, Юлия Ю. Власова¹, Елена В. Карягина², Ольга С. Успенская³, Юлия С. Нередько⁴, Елена А. Пашнева⁵, Анна П. Кочергина⁶, Наталья Б. Есефьева⁷, Татьяна И. Бражкина⁸, Ридван К. Ильясов⁹, Юлия Б. Черных¹⁰, Юрий А. Дунаев¹¹, Ирина А. Самородова¹², Олеся Г. Смыкова¹, Ксения С. Юровская¹, Дмитрий К. Жоголев¹, Михаил М. Канунников¹, Юлия Д. Олейникова¹, Ильдар М. Бархатов¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Иван С. Моисеев¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия; ³ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия; ⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия; ⁶ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия; ⁷ Областная больница, Ульяновск, Россия; ⁸ Областная больница, Иваново, Россия; ⁹ Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова, Симферополь, Россия; ¹⁰ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; ¹¹ Областная клиническая больница, Архангельск, Россия; ¹² Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Выявление мутации FLT3 ассоциировано с более высокой частотой рецидивов, что приводит к ухудшению общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости данной группы пациентов. Назначение ингибитора FLT3-киназы мидостаурина (Мидо) при ОМЛ FLT3+ в сочетании с программной химиотерапией (ХТ), а также после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет уменьшить частоту рецидивов.

Цель работы – оценить роль алло-ТГСК у взрослых ОМЛ FLT3+, получавших Мидо в программной ХТ.

Пациенты и методы

В исследование включены 74 пациента, которые получали программную ХТ с Мидо на этапах индукции, консолидации и поддерживающей терапии. Медиана возраста составила 48 (18-74) лет. Медиана наблюдения 11,7 (1,1-36,8) мес. Медиана уровня лейкоцитов $50,6(1,6-469,0) \times 10^9/\text{л}$. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 61(82%) пациентов. В благоприятную прогностическую группу ELN2017 (БГ-ELN2017) вошли 4(5%) пациента, в промежуточную (ПГ-ELN2017) – 58(78%) пациента, в неблагоприятную (НБГ-ELN2017) – 12(16%) пациентов.

Результаты

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 51(69%) пациентов (БГ-ELN2017 – 100%; ПГ-ELN2017 – 79% и НБГ-ELN2017 – 50%). Ранняя летальность составила 8%(6 пациентов). Первично-рефрактерными оказались 17(23%) пациентов. Медиана продолжительности ПР в ПГ-ELN2017 составила 7,5 (0,5-36) мес., в НБГ-ELN2017 – 4,7(2,7-35) мес. В общей группе ОВ была 53(95%ДИ 37-69) и БСВ 37(95%ДИ 23-51). У 17(33%) пациентов в последствие развился рецидив с медианой 7(2,7-13) мес. Частота рецидивов была выше в НБГ-ELN2017 – 67% против 29% в ПГ-ELN2017.

Алло-ТГСК проведена 21 (28%) пациенту, из них 12 в ПР1. После алло-ТГСК Мидо был возобновлен с медианой 75 (31-370) дней. При выполнении алло-ТГСК в ПР1 безрецидивная выживаемость (БРВ) была выше по сравнению с пациентами без трансплантации, 81(95%ДИ 57-99) против 40 (95%ДИ 17-63) при $p=0,06$.

Заключение

БРВ у взрослых ОМЛ FLT3+ дольше после алло-ТГСК в ПР1 по сравнению с пациентами, получавшими только программную ХТ в сочетании Мидо.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, мидостаурин.

AL-05

First results of the "Cooperative Program for Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Russian Federation" implementation

Sergey N. Bondarenko¹, Dmitrii K. Zhogolev¹, Bella I. Ayubova¹, Anna G. Smirnova¹, Tatiana L. Gindina¹, Elena V. Babenko¹, Ildar M. Barkhatov¹, Natalia E. Ivanova¹, Tatiana S. Shchegoleva¹, Veronika V. Ermolina¹, Nikita P. Volkov¹, Varvara I. Bakhtina², Natalya N. Glonina³, Ksenia S. Dedyukhina⁴, Yuri A. Dunaev⁵, Tatiana S. Kaporokaya⁶, Elena G. Kirillova⁷, Vladimir A. Kobiyasov⁸, Tatiana S. Konstantinova⁹, Marina V. Kosinova¹⁰, Tatiana I. Ksenzova¹¹, Alexander A. Myasnikov¹², Irina A. Novokreshenova¹³, Olesya S. Kuznetsova¹⁴, Tatiana I. Olkhovik¹⁵, Elena A. Pashneva¹⁶, Anastasia G. Petukhova¹⁷, Andrey V. Proydakov¹⁸, Kirill V. Rytov¹⁹, Victoria V. Ryabchikova²⁰, Irina A. Samorodova²⁰, Olga S. Samoilova²¹, Irina V. Trukhan²², Ekaterina A. Ukrainchenko²³, Olga S. Uspenskaya²⁴, Maria V. Frolova²⁵, Yuri V. Shatokhin²⁶, Rada H. Ebzeeva²⁷, Angelina V. Talko²⁸, Konstantin P. Novoselov²⁹, Alina G. Karpova³⁰, Ivan S. Moiseev¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Regional Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia; ³ Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia; ⁴ Zabaikalsky regional oncological dispensary, Chita, Russia; ⁵ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia; ⁶ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ⁷ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; ⁸ Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov, Russia; ⁹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia; ¹⁰ Kuzbass S. V. Belyaev Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia; ¹¹ Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia; ¹² Republican V. A. Baranov Hospital, Petrozavodsk, Russia; ¹³ Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Smolensk, Russia; ¹⁴ Novokuznetsk A. A. Lutsik City Clinical Hospital №29, Novokuznetsk, Russia; ¹⁵ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №7, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁶ Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia; ¹⁷ Korolev City Hospital, Korolev, Russia; ¹⁸ Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia; ¹⁹ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia; ²⁰ City Clinical Hospital №31, St. Petersburg, Russia; ²¹ Nizhny Novgorod N. A. Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ²² Murmansk Regional P. A. Bayandin Clinical Hospital, Murmansk, Russia; ²³ Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia; ²⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; ²⁵ Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia; ²⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²⁷ Karachay-Cherkess S. P. Butov Oncological Dispensary, Cherkessk, Russia; ²⁸ Regional Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia; ²⁹ Novgorod Regional Clinical Hospital, Velikiy Novgorod, Russia; ³⁰ Republican N. A. Semashko Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

Contacts: Dr. Sergey N. Bondarenko, phone: +7 (921) 994-35-70, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com, Dr. Dmitrii K. Zhogolev, phone: +7 (911) 787-92-08, e-mail: dr.zhogolev@gmail.com

Introduction

Currently, the population data concerning treatment efficacy in adult patients with acute myeloid leukemia (AML) are virtually absent in Russian Federation. Moreover, according to some limited observation series, the survival rate for this disorder does not exceed 10-20%. To determine population characteristics and treatment results of AML patients in Russia, a Cooperative Program for the Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Russian Federation was initiated by the Tin'kov Family Foundation. The key parameters of the program include early immunophenotypic and molecular, as well as cytogenetic diagnostics and HLA typing, providing early access to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for the risk groups with intermediate and unfavorable genetic findings.

Patients and methods

This analysis was performed in an initial cohort of 200 patients enrolled from 29 participating centers since October 2021 to August 2022. After signing an informed consent form and evaluating compliance with inclusion criteria, the patients were subject to routine diagnostics, as well as to karyotyping, immunophenotyping, molecular genetic analyses of the bone marrow. HLA typing of the patients and potential donors was performed at the facilities of RM Gorbacheva Research Institute.

Results

The primary diagnosis of AML was confirmed in 82.5% of patients (n=165). Acute lymphoblastic leukemia was diag-

nosed in 6.5% (n=13); acute promyelocytic leukemia, in 4.5% (n=9); myelodysplastic syndrome, in 3.5% (n=7), and other diagnoses were established in 3% of cases (n=6). Further analysis was performed in the verified AML group. The median follow-up time for the living patients was 54.5 (18-307) days. The female-to-male ratio was 53.9% versus 46.1% (89 to 76 cases, respectively), with median age of 52 years old (18 to 83). When stratified by the ELN criteria, favorable risk was defined in 20% of patients (n=33), intermediate, in 50.3% (n=83); unfavorable, in 29.7% (n=49). AML with myelodysplasia-related changes was diagnosed in 18.8% (n=31) of patients, and 6.7% (n=11) have undergone prior chemotherapy due to another malignancies. According to the results of cytogenetic examination (n=114), aberrant karyotypes were found in 56% (n=64), complex karyotype was detected in 11.4% of cases (n=13). According to results of molecular genetic analysis, mutations were most often detected in FLT3 (35/141, 24.8%) and NPM1 (30/139, 21.6%) genes. In the group of patients who underwent induction therapy (n=110), complete remission was achieved in 47% (n=52) of cases, whereas 16% of the patients (n=17) were primarily refractory, early mortality was registered in 37% (n=41). In the group of patients who underwent allo-HSCT (n=12), the median time from the time of diagnosis to HSCT was 189 days (104 to 266). Allo-HSCT from matched related, matched unrelated, mismatched unrelated and haploidentical donors was carried out in 33.3% (n=4), 8.3% (n=1), 41.7% (n=5) and 16.7% (n=2) of patients, respectively. Allo-HSCT was performed in the first complete remission in

66.6% (n=8) of cases; in the state of active disease, in 33.4% (n=4). Early mortality was 12.5% among the patients who achieved remission (n=1), being 75% (n=3) in the active disease group. The median follow-up time after allo-HSCT for survivors was 60 days.

Conclusion

As seen from the first results of the Cooperative Program for the Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Russian Federation, a large proportion of genetically

unfavorable AML forms was revealed. We have also noted high percentage of early mortality and long median time before allo-HSCT were. During further development of the program, one should overcome these major barriers in order to improve the survival rates.

Keywords

Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cooperative program.

Первые результаты реализации «Кооперативной программы по диагностике и лечению острого миелобластного лейкоза в Российской Федерации»

Сергей Н. Бондаренко¹, Дмитрий К. Жоголев¹, Белла И. Аюбова¹, Анна Г. Смирнова¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Елена В. Бабенко¹, Ильдар М. Бархатов¹, Наталья Е. Иванова¹, Татьяна С. Щеголева¹, Вероника В. Ермолина¹, Никита П. Волков¹, Варвара И. Бахтина², Наталья Н. Гломина³, Ксения С. Дедухина⁴, Юрий А. Дунаев⁵, Татьяна С. Капорская⁶, Елена Г. Кириллова⁷, Владимир А. Кобиясов⁸, Татьяна С. Константинова⁹, Марина В. Косинова¹⁰, Татьяна И. Ксензова¹¹, Александр А. Мясников¹², Ирина А. Новокрещенова¹³, Олеся С. Кузнецова¹⁴, Татьяна И. Ольховик¹⁵, Елена А. Пашнева¹⁶, Анастасия Г. Петухова¹⁷, Андрей В. Пройдаков¹⁸, Кирилл В. Рытов¹⁹, Виктория В. Рябчикова²⁰, Ирина А. Самородова²⁰, Ольга С. Самойлова²¹, Ирина В. Трухан²², Екатерина А. Украинченко²³, Ольга С. Успенская²⁴, Мария В. Фролова²⁵, Юрий В. Шатохин²⁶, Рада Х. Эбзеева²⁷, Ангелина В. Талько²⁸, Константин П. Новоселов²⁹, Алина Г. Карпова³⁰, Иван С. Моисеев¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1», Красноярск, Россия; ³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1», Хабаровск, Россия; ⁴ ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита, Россия; ⁵ ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия; ⁶ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Россия; ⁷ БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ⁸ ГБУЗ «Псковская областная клиническая больница», Псков, Россия; ⁹ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ¹⁰ ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева», Кемерово, Россия; ¹¹ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия; ¹² ГБУЗ «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Петрозаводск, Россия; ¹³ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск, Россия; ¹⁴ ГБУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А. А. Луцка», Новокузнецк, Россия; ¹⁵ КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7», Красноярск, Россия; ¹⁶ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ¹⁷ ГБУЗ МО «Королевская городская больница», Королёв, Россия; ¹⁸ ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия; ¹⁹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия; ²⁰ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия; ²¹ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ²² ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина», Мурманск, Россия; ²³ СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия; ²⁴ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; ²⁵ БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Россия; ²⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ²⁷ РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесский онкологический диспансер им. С. П. Бутова», Черкесск, Россия; ²⁸ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия; ²⁹ ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород, Россия; ³⁰ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан-Удэ, Россия

Введение

В настоящий момент в Российской Федерации практически отсутствуют популяционные данные об эффективности лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых пациентов. Кроме того, по имеющимся ограниченными данным выживаемость при этой нозологии не превышает 10-20%. С целью определения популяционных характеристик пациентов с ОМЛ и результатов лечения в России «Фондом семьи Тиньковых» была инициирована «Кооперативная программа по диагностике и лечению острого миелобластного лейкоза в Российской Федерации». Ключевыми параметрами программы являются ранняя иммунофенотипическая, молекулярно-генетическая, цитогенетическая диагностика и HLA-типирование с ранним выходом на аллогенную

трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в промежуточной и неблагоприятной генетических группах.

Пациенты и методы

Данный анализ проведен на 200 первых пациентов, включенных в программу с октября 2021 по август 2022 из 29 участвующих центров. После подписания формы информированного согласия и оценки соответствия критериям включения, пациентам наряду с рутинной диагностикой выполнялись кариотипирование, иммунофенотипирование, молекулярно-биологические исследования костного мозга, а также HLA-типирование пациентов и потенциальных доноров в лабораториях НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой.

Результаты

Диагноз ОМЛ был подтвержден у 82,5% пациентов (n=165). У 6,5% (n=13) был установлен диагноз острый лимфобластный лейкоз, у 4,5% (n=9) – острый промиелоцитарный лейкоз, у 3,5% (n=7) – миелодиспластический синдром, у 3% (n=6) – прочие диагнозы. Дальнейший анализ выполнен в изолированной группе ОМЛ. Медиана наблюдения для живых пациентов составила 54,5 (18-307) дней. Соотношение пациентов женского и мужского пола – 53,9% (n=89) и 46,1% (n=76) соответственно, медиана возраста составила 52 года (18-83). При стратификации по риску ELN благоприятный риск был определен у 20% (n=33) пациентов, промежуточный – у 50,3% (n=83), неблагоприятный – у 29,7% (n=49). ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией был диагностирован у 18,8% (n=31) пациентов, предшествующую химиотерапию в анамнезе перенесли 6,7% (n=11). По результатам выполненных цитогенетических исследований (n=114), аномальный кариотип был обнаружен в 56% (n=64), комплексный кариотип был определен в 11,4% исследований (n=13). По результатам выполненных молекулярно-генетических исследований наиболее часто мутации определялись в генах FLT3 (35/141, 24,8%) и NPM1 (30/139, 21,6%). В группе пациентов, прошедших этап индукционной терапии (n=110), ремиссия была достигнута в 47% (n=52) случаев, первичная химиорефрактерность составила 16% (n=17), ранняя летальность – 37% (n=41). В группе пациентов, прошедших этап алло-ТГСК (n=12), медиана от момента постановки диагноза до трансплантации составила

189 (104-266) дней. Алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного, неродственного, частично HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного донора была выполнена в 33,3% (n=4), 8,3% (n=1), 41,7% (n=5) и 16,7% (n=2) случаев соответственно. В статусе первой клинико-гематологической ремиссии алло-ТГСК была выполнена у 66,6% (n=8) пациентов, в статусе активного заболевания – у 33,4% (n=4). В группе ремиссии ранняя летальность составила 12,5% (n=1), в группе активного заболевания – 75% (n=3). Медиана наблюдения после алло-ТГСК для живых пациентов составила 60 дней.

Выводы

По первым результатам реализации «Кооперативной программы по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза в Российской Федерации» выявлена большая доля генетически неблагоприятных форм ОМЛ, отмечен высокий процент ранней летальности и длительное время до проведения алло-ТГСК. Дальнейшее развитие программы требует преодоления этих основных препятствий для улучшения показателей выживаемости.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кооперативная программа.

AL-06

Influence of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on the treatment outcomes in patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia

Valeriia C. Luchkina, Olga A. Aleshina, Zalina T. Fidarova, Larisa A. Kuzmina, Galina A. Isinova, Ekaterina S. Kotova, Anastasia N. Vasileva, Sergey N. Bondarenko, Valerii A. Lapin, Zalina Kh. Akhmerzaeva, Mikhail Y. Drovok, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Valeriia C. Luchkina (Apartseva), e-mail: Apartsevavk@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has improved the results of treatment in patients with hematological malignancies. This option is included in Russian treating protocols of acute B-lymphoblastic leukaemia (B-ALL) from very high-risk group, in particular for Ph-positive variant. The aim of our work was to determine an importance of HSCT after the achieving of CR1 in adult patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia, to determine risk factors during an execution of program therapy.

Materials and methods

From 2012 to 2022, 68 patients with first identified Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia were included in retrospective analysis, median age is 35 y.o. (17-72), m/f=29(43%)/39(57%). Leukocytosis more than $30 \times 10^9/\text{l}$ was identified in 29 patients (43%). The type of chimeric

transcript was identified in 56 patients: p190/p190+p210/p210=33(59%)/9(16%)/14(25%). Patients were treated according to the research protocols RALL-2009+TKI (12 patients); RALL-2012+TKI (26), and RALL-2012m+TKI (24). An approach of low-dose constant chemotherapy was applied for the program therapy (CT), in combination with non-stop usage of imatinib being replaced by dasatinib in cases of lacking molecular remission on the 70th day of the protocol.

Results

Clinical and hematological remission (CR1) was achieved after 1st induction in 67 (98.5%) patients. Molecular complete remission (MolCR) on the 70th day was achieved in 25 patients (37%), dependent on the protocol used: RALL-2009+TKI/RALL-2012+TKI/RALL-2012m+TKI=4(33%)/13(50%)/8(33%). Allo-HSCT was performed in 31 patients (46%) with CR1. The 5-year overall survival (OS)

comprised 55%; relapse-free survival (RFS), 35%; mortality, 35%; early mortality was 3% (n=2). No statistically significant differences were found for OS and RFS, depending on age, treatment protocol, type of chimeric transcript, achievement of MolCR on 70th day. There were statistically significant differences of OS between patients with leukocytosis $>30 \times 10^9/l$ at the onset (32%), *versus* cases with lower leukocytosis (74%, $p=0.024$). Four subgroups of patients were discerned during the OS and RFS analysis: CT with or without allo-HSCT in the patients <45 y.o. (“CT+BMT”, “CT”); CT with, or without allo-HSCT over 45 y.o. («CT45+», «CT+BMT45+”). OS levels in all groups did not show significant differences (“CT+BMT” 68% *vs* “CT” 50% *vs* “CT45+” 67% *vs* “CT+BMT45+” 40%). Better RFS was revealed in the “CT45+” group (70%, $p=0.016$). RFS in “CT+BMT” group (43%) was significantly higher compared to the «CT» group (0%, $p=0.005$). There weren’t any significant differences between groups “CT45+” (70%) and “CT+BMT45+” (40%),

whereas RFS of “CT45+” reached 70%, RFS of “CT+BMT45+” reached 40%. Transplant-related mortality in “CT+BMT” group was 15% (n=4) (sepsis – 3, graft failure – 1), 12% (n=3) of patients died due to relapse of the disease. Transplant-related mortality in “CT+BMT45+” group (n=5) was 60% (graft failure, 1; graft-versus-host disease, 2 cases).

Conclusion

Allo-HSCT in CR1 improves the results of treatment in patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia due to reduced probability of relapse. There are controversial results of allo-HSCT in patients over 45 y.o. with CR1, due to high transplant-related mortality.

Keywords

Acute B-lymphoblastic leukaemia, Ph-positive, allo-HSCT.

Влияние трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения взрослых больных Ph-позитивным острым В-лимфобластным лейкозом

Валерия К. Лучкина, Ольга А. Алешина, Залина Т. Фидарова, Лариса А. Кузьмина, Галина А. Исинова, Екатерина С. Котова, Анастасия Н. Васильева, Сергей Н. Бондаренко, Валерий А. Лапин, Залина Х. Ахмерзаева, Михаил Ю. Дроков, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволило улучшить результаты терапии гемобластозов. Данный вид терапии включен в Российские протоколы лечения острых В-лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) из группы очень высокого риска, в том числе Ph-позитивного варианта заболевания. Цель работы состояла в определении значения алло-ТГСК в ПР1 у взрослых больных с Ph-позитивным В-ОЛЛ и факторы риска при выполнении программной терапии.

Материалы и методы

С 2012 по 2022 гг. в исследование включено 68 больных с впервые выявленным Ph-позитивным В-ОЛЛ, медиана возраста 35 лет (17-72), м/ж=29(43%)/39(57%). Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/l$ был выявлен у 29(43%) больных. Тип транскрипта определен у 56 больных: p190/p190+p210/p210=33(59%)/9(16%)/14(25%). Больные проходили лечение в рамках протокола Ph+ОЛЛ-2009 (12 больных), Ph+ОЛЛ-2012 (26) и Ph+ОЛЛ-2012m (24). В программной терапии (ХТ) применялся принцип низкодозной постоянной химиотерапии в сочетании с постоянным применением иматиниба, со сменой на дазатиниб в случае отсутствия молекулярной ремиссии на 70-й день терапии.

Результаты

Клинико-гематологическая ремиссия (ПР1) после 1 курса индукции достигнута у 67 (98,5%) пациентов. Молекулярную ремиссию (МР) на 70-й день достигли 25(37%) больных, в зависимости от протокола: Ph+ОЛЛ-2009/Ph+ОЛЛ-2012/Ph+ОЛЛ-2012m=4(33%)/13(50%)/8(33%). Алло-ТГСК в ПР1 была выполнена 31 больному (46%).

5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 55%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 35%. Ранняя летальность составила 3% (n=2). При оценке ОВ и БРВ не выявлено статистически значимых различий в зависимости от возраста, протокола терапии, типа химерного транскрипта, достижения МР на 70-й день. Достоверно хуже результаты терапии при оценке ОВ у больных с инициальным лейкоцитозом более $30 \times 10^9/l$ – составила 32%, в отличие от пациентов без лейкоцитоза – 74% ($p=0,024$). При анализе 5-летней ОВ и БРВ было выделено 4 группы: ХТ с и без алло-ТГСК моложе 45 лет («ХТ+ТКМ», «ХТ»), ХТ с и без алло-ТГСК старше 45 лет («ХТ45+», «ХТ+ТКМ45+»). Показатели ОВ во всех группах достоверно не различались («ХТ+ТКМ» 68% *vs* «ХТ» 50% *vs* «ХТ45+» 67% *vs* «ХТ+ТКМ45+» 40%).

Достоверно лучше результаты терапии были достигнуты в группе «ХТ45+» – 5-летняя БРВ составила 70% ($p=0,016$). В группе пациентов моложе 45 лет «ХТ+ТКМ» БРВ составила 43%, что значимо лучше в сравнении с группой «ХТ» (БРВ – 0%) ($p=0,005$). В группе пациентов старше 45 лет показано, что достоверных различий в группах с алло-ТГСК и без ее выполнения не получено, однако 5-летняя БРВ в группе «ХТ45+» составила 70%, а в группе «ХТ+ТКМ45+» – 40%. В группе «ХТ+ТКМ» (n=26) трансплантационная летальность составила 15% (n=4) (сепсис – 3, отторжение трансплантата – 1), 12% (n=3) погибло от рецидива. В группе «ХТ+ТКМ45+» (n=5) трансплантационная летальность – 60% (отторжения трансплантата – 1, РТПХ – 2).

Выводы

Выполнение алло-ТГСК в ПР1 больным Ph+ В-ОЛЛ моложе 45 лет улучшает результаты терапии за счет снижения вероятности развития рецидива. В группе

пациентов старше 45 лет результаты алло-ТГСК в ПР1 противоречивые, за счет высокой трансплантационной летальности.

Ключевые слова

Острый В-лимфобластный лейкоз, Ph-позитивный, алло-ТГСК.

AL-07

Modern approaches to predicting post-transplant relapse of acute myeloid leukemia in children

Zhemal Z. Rakhmanova, Olesya V. Paina, Ildar M. Barkhatov, Ilya V. Kazantsev, Ayrat M. Sadykov, Svetlana V. Razumova, Polina V. Kozhokar, Anastasiya S. Frolova, Liubov A. Tsvetkova, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Alexander L. Alyanskiy, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olesya V. Paina, phone: +7 (921) 747-04-32, e-mail: paina@mail.ru

Introduction

Relapse of acute myeloid leukemia (AML) after allo-HSCT remains one of the main causes of treatment failure. Classical approaches for predicting the risk of AML recurrence after allo-HSCT are based on detection of minimal residual disease (MRD) by flow cytometry and molecular biology studies of recurrent aberrations. Recent studies of gene characteristic of leukemic stem cells (LSCs) defined at the onset of the disease have shown independent prognostic value for children with AML. Data on the pre-transplant level of LSC expression can serve as an additional tool in assessing the risk of post-transplant AML relapse. The aim of our study was to evaluate the influence of MRD status on the results of allogeneic HSCT (allo-HSCT) in children with AML, being determined both by classical methods and according to the genes characteristic of LSCs.

Materials and methods

To assess the MRD by classical approaches, we analyzed data of 95 children with AML in the 1st and 2nd remission. Allo-HSCT was performed over the period of 2008 to 2021. The median age at the time of allo-HSCT was 8 years (5 months to 19 years). Negative MRD status was documented in 67 (70.6%) patients, 28 (29.4%) children had a positive MRD status according to molecular genetic studies and/or immunophenotyping results. Myeloablative conditioning (MAC) was given to 58 (61%) patients, reduced-intensity conditioning (RIC) was performed in 37 (39%) patients. Allo-HSCT from full-matched related donors was performed in 13 (15%) patients; from unrelated donors, in 48 cases (50%); from haploidentical donors, in 34 (35%) patients. All patients received GVHD prophylaxis including post-transplant cyclophosphamide (PtCy) in 59 cases (68%). For pre-transplant evaluation of the LSC gene expression, RT-PCR was performed for the bone marrow samples of 50 patients. At the time of allo-HSCT, 37 (74%) children with AML were in 1st or 2nd remission, whereas 13 (26%) exhibited active disease. The median age in this cohort was 6 (1-18) years. Among the patients in 1st or 2nd AML remissions, 3 children (8%) received allo-HSCT from a full-matched sibling donor; 15 (41%), from an unrelated donor; 19 (51%), from a haploidentical donor. GVHD prophylaxis based on PtCy was received by 29 patients (78%). The DNMT3B, GPR56, CD34, SOCS2, SPINK2, IL2RA, FAM30A, and ABL genes

were studied by real-time PCR, followed by calculation of the pLSC6 score using the following formula: $(DNMT3b \times 0.189) + (GPR56 \times 0.054) + (CD34 \times 0.0171) + (SOCS2 \times 0.141) + (SPINK2 \times 0.109) + (FAM30A \times 0.0516)$.

Results

At a 5-year median follow-up in MRD+ patients detected by standard methods, the OS is 67.9% vs 73.1% in MRD(-) patients ($p=0.83$). Relapse-free survival (RFS) was 53.6% vs 80.6%, respectively ($p=0.01$). When assessing expression levels of the genes characteristic of LSC, 18/37 patients (49%) were assigned the pLSC6 level above the median. Only 6/18 patients in 1st or 2nd remission with high pLSC6 were MRD-positive. The linear regression analysis included the patients with pre-transplant response, as well as patients with active disease. It did not show any association between blast counts/MRD and pLSC6 values (OR 1.002; 95% CI: 0.979, 1.025). The 1-year RFS in the CR patients was not significantly different between low-pLSC6 (78.9%) and high-pLSC6 (66.7%) cases ($p=0.62$). The early relapse rate in CR patients was significantly higher in high-pLSC6 subgroup compared to low-pLSC6 (22% and 0%, accordingly; $p=0.03$).

Conclusions

Minimal residual disease status before allo-HSCT does not exert a statistically significant effect upon OS. However, MRD-positivity negatively affects RFS values. The pre-transplant level of genes characteristic of LSC showed prognostic significance independent of classical methods for assessing MRD, with respect to early post-transplant AML relapse in children.

Keywords

Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual disease, leukemic stem cells.

Современные подходы к прогнозированию посттрансплантационных рецидивов острого миелоидного лейкоза у детей

Жемал З. Рахманова, Олеся В. Паина, Ильдар М. Бархатов, Илья В. Казанцев, Айрат М. Садыков, Светлана В. Разумова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Любовь А. Цветкова, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, Александр Л. Алянский, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Рецидив острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) после алло-ТГСК остается одной из основных причин неудач терапии. Современные методы прогнозирования риска рецидива ОМЛ после алло-ТГСК учитывают данные предтрансплантационного уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) методами проточной цитометрии и молекулярной биологии, которые в настоящее время широко распространены в клинической практике. В недавних исследованиях экспрессии генов лейкемических стволовых клеток (ЛСК) была показана независимая прогностическая значимость для детей с ОМЛ в отношении течения заболевания. Данные предтрансплантационного уровня экспрессии ЛСК могут служить дополнительным инструментом в оценке риска посттрансплантационного рецидива. Целью работы была оценка влияния статуса МОБ, как классическими методами, так и с учетом генов, характерных для ЛСК на результаты алло-ТГСК у детей с ОМЛ.

Материалы и методы

Для оценки МОБ стандартными методами диагностики проанализированы данные 95 детей с ОМЛ в 1-2 ремиссии, которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2008 по 2021 год. Медиана возраста на момент проведения алло-ТГСК была 8 лет (5 месяцев-19 лет). Отрицательный статус МОБ имели 67 (70,6%) пациентов, у 28 (29,4%) детей был выявлен позитивный статус МОБ по данным молекулярно-генетических исследований и/или по результатам иммунофенотипирования. Миелоаблативное кондиционирование (МАК) получили 58 (61%) пациентов, режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК) получили 37 (39%) пациентов. Алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора была выполнена 13 пациентам (15%), от неродственного донора в 48 случаях (50%), от гаплоидентичного донора – 34 (35%) больным. Всем пациентам проводилась профилактика РТПХ, посттрансплантационная профилактика РТПХ циклофосфамидом (ПтЦф) выполнена у 59 (68%) пациентов. Для предтрансплантационной оценки экспрессии генов, характерных для ЛСК, проводилась ПЦР-РВ материала из костного мозга у 50 пациентов. На момент алло-ТГСК 37 детей с ОМЛ (74%) имели 1 или 2 ремиссию заболевания, 13 (26%) находились вне 1-2 ремиссии. Медиана возраста в данной когорте была 6 (1-18) лет. Среди пациентов в 1-2 ремиссии ОМЛ, 3 больных (8%) получили алло-ТГСК от полностью совместимого сиблинга, 15 (41%) – от неродственного донора, 19 (51%) – от гаплоидентичного донора. Профилактику РТПХ на основе ПтЦф получили 29 пациентов (78%). Методом ПЦР-РВ исследовали гены DNMT3B, GPR56, CD34, SOCS2, SPINK2, IL2RA,

FAM30A и ABL с последующим подсчетом шкалы rLSC6 по формуле: $(DNMT3b \times 0.189) + (GPR56 \times 0.054) + (CD34 \times 0.0171) + (SOCS2 \times 0.141) + (SPINK2 \times 0.109) + (FAM30A \times 0.0516)$.

Результаты

При медиане наблюдения 5 лет в когорте пациентов с положительным статусом при оценке МОБ стандартными способами, ОВ составила 67,9% против 73,1% для пациентов с отрицательным статусом МОБ ($p=0,83$). Безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 53,6% против 80,6%, соответственно ($p=0,01$). При оценке уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК, 18/37 пациентов (49%) имели уровень rLSC6 выше медианы. Только 6/18 пациентов в 1-2 ремиссии с высоким rLSC6 были МОБ-позитивными. По результатам линейной регрессии было показано, что предтрансплантационный уровень rLSC6 не был ассоциирован с количеством blasts/МОБ (ОШ 1,002; 95% ДИ: 0,979, 1,025). Однолетняя БРВ у детей в 1-2 ремиссии ОМЛ значимо не различалась при уровнях rLSC6 ниже и выше медианы (соответственно, 78,9% и 66,7%, $p=0,62$). Частота раннего рецидива после алло-ТГСК в группе пациентов с ОМЛ и высоким уровнем rLSC6 значимо выше, чем у детей с низким rLSC6 перед алло-ТГСК (22% и 0%, соответственно; $p=0,03$).

Выводы

Минимальная остаточная болезнь не оказывает статистически значимого влияния на ОВ. Однако МОБ-позитивность перед алло-ТГСК отрицательно влияет на показатели БРВ. Предтрансплантационный уровень генов, характерных для ЛСК, показал независимую от МОБ (при ее стандартной оценке) прогностическую значимость в отношении раннего посттрансплантационного рецидива ОМЛ у детей.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, минимальная остаточная болезнь, лейкемические стволовые клетки.

AL-08

Heterogeneity of t(10;11) translocation with KMT2A-MLLT10 molecular product in patients with acute myeloid leukemia

Maria V. Stegantseva ¹, Darya R. Kapuza ¹, Julia A. Barouskaya ¹, Maria G. Naumovich ¹, Veronika A. Astramovich ¹, Olga V. Aleinikova ²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, v. Borovliany, Minsk District, Republic of Belarus;

² Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Maria V. Stegantseva, phone: +375 (293) 747-709, e-mail: stsegantsevam@gmail.com

Introduction

Detection of KMT2A (MLL) gene translocations in the diagnostics of acute myeloid leukemia (AML) is a mandatory procedure due to the high incidence of these aberrations as well as their impact on the patients stratification by risk groups. t(10;11) is among common chromosomal rearrangements after t(9;11). Its occurrence may be up to 8-9% in the AML structure (D. Steinhilber et al., 2018; T. Ksiazek et al., 2020). The main molecular product of t(10;11) is KMT2A-MLLT10 (MLL-AF10), although other gene products have been described. The chimeric KMT2A-MLLT10 transcript is produced by a variety of mechanisms (Klaus et al., 2003). The diagnostics of this translocation is difficult because of cryptic translocations that are not detected by cytogenetic tests or molecular genetics. This study presents four cases of t(10;11)(p12;q23) with the KMT2A-MLLT10 in the children with acute myeloid leukemia (AML) exhibiting different mechanism of its formation, including one case of cryptic translocation.

Materials and methods

The study includes four children with AML M5, whose median age was 11.3 months. RNA was isolated from the bone marrow (BM) mononuclear cells of the patients. The chimeric transcripts of KMT2A gene (AF4, AF6, AF9, MLLT10, ENL, ELL) were discerned by reverse-transcription PCR (RT-PCR) then being verified by direct Sanger sequencing (A. Andersson et al., 2001). Karyotyping of tumor cells was performed using differential G-staining of preparations from the 24-hour BM cell culture (RPMI-1640 supplemented with 15% fetal calf serum, 1% L-glutamine, 1% antimycotic antibiotic). FISH analysis was performed in interphase nuclei and metaphase plates using a locus-specific two-color DNA probe for the KMT2A gene (11q23) (LSI Dual-Color, Break Apart Rearrangement Probe, Vysis, USA), according to the manufacturer instructions. Analysis and registration of data were carried out in accordance with Guidelines of the International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN).

Results

103 patients with primary AML were diagnosed at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology over the period of 2010 to 2021. KMT2A gene rearrangements were detected in 14.6% of patients. KMT2A-MLLT10 was found in 26.6% of KMT2A-positive patients, and in 3.8% of all examined AML patients. Patient #1 (a boy, 4 months) had a complex rearrangement with the visible marker chromosome formed by fusion of chromosomes 10, 11 and 17, with the KMT2A gene involved.

The classic fusion product was detected at molecular level, and its sequencing demonstrated a fusion of exon 10 in KMT2A, and exon 9 of MLLT10. The clone of leukemic cells with t(10;11) translocation and inv(11)(q21q23)/KMT2A(+) inversion resulting into the chimeric KMT2A-MLLT10 gene was detected in patient #2 (a girl, 13.2 months). Of note, this rearrangement is the most common. In patient #3 (a girl, 16 years old), standard karyotyping revealed a complex karyotype with unbalanced translocation variant t(10;11), in which only a derivative of chromosome 10 was detected (der(10)t(10;11)(p12;q23q21)amp(5' KMT2A). RT-PCR revealed the KMT2A-MLLT10 product which involved exon 8 of the KMT2A gene and exon 9 of the MLLT10 gene. Cytogenetic analysis did not reveal chromosomal rearrangements associated with acute leukemia in patient #4 (girl, 9 months). At the same time, the KMT2A-MLLT10 chimeric transcript was detected by RT-PCR. Hence, similar molecular products have been detected in all patients, despite sufficient differences at the chromosomal level.

Conclusion

Thorough identification of rearrangements involving KMT2A gene is extremely important for the disease prognosis, and may succeed only by using a combination of standard karyotyping (G-staining) and molecular cytogenetic techniques (FISH and PCR).

Keywords

Acute myeloid leukemia, diagnostics, KMT2A-MLLT10.

Гетерогенность транслокации t(10;11) с молекулярным продуктом KMT2A-MLLT10 у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Мария В. Стёганцева¹, Дарья Р. Капуза¹, Юлия А. Баровская¹, Мария Г. Наумович¹, Вероника А. Астравич¹, Ольга В. Алейникова²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Республика Беларусь; ² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Введение

Определение транслокаций гена KMT2A (MLL) в диагностике острого миелоидного лейкоза является обязательной процедурой по причине высокой частоты встречаемости данных aberrаций, а также их влияния на стратификацию пациентов по группам риска. Одной из лидирующих перестроек после t(9;11) является t(10;11). Распространенность ее по разным оценкам может достигать до 8-9% в структуре острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (D.Steinhilber et al., 2018; T. Ksiazek et al., 2020). Основным молекулярным продуктом t(10;11) является KMT2A-MLLT10 (MLL-AF10), хотя описаны и другие гены. Особенность химерного транскрипта KMT2A-MLLT10 заключается в многообразии механизмов, приводящих к его формированию (Klaus et al., 2003). Диагностика данной транслокации затруднена тем, что могут формироваться криптические транслокации, не детектируемые цитогенетическими или молекулярно-генетическими методами. В данном исследовании представлены четыре случая t(10;11)(p12;q23) с молекулярным продуктом KMT2A-MLLT10 у детей с ОМЛ, но с разным механизмом его образования, включая один случай криптической транслокации.

Материалы и методы

В исследование включены 4 пациента с (ОМЛ) М5, медиана возраста которых составила 11,3 месяца. Материалом для исследования послужила РНК, выделенная из мононуклеаров костного мозга (КМ) пациентов с ОМЛ. Химерные транскрипты гена KMT2A (AF4, AF6, AF9, MLLT10, ENL, ELL) определяли методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с последующей верификацией методом прямого секвенирования по Сэнгеру (A. Andersson et al., 2001). Кариотипирование опухолевых клеток выполнялось методом дифференциального G-окрашивания 24-часовой культуры клеток КМ (RPMI-1640 с добавлением 15% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% L-глутамин, 1% антибиотика-антимикотика). FISH проводили на интерфазных ядрах и метафазных пластинках с использованием локус-специфического двухцветного ДНК-зонда для гена KMT2A (11q23) (LSI Dual-Color, Break Apart Rearrangement Probe, Vysis, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Анализ и регистрация данных осуществлялись в соответствии с рекомендациями Международной цитогенетической номенклатуры (International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN).

Результаты

В период с 2010 по 2021 год в РНПЦ ДОГ было диагностировано 103 пациента с первичным ОМЛ. У 14,6%

выявлены перестройки гена KMT2A. KMT2A-MLLT10 в структуре KMT2A-положительных пациентов занимает 26,6% и 3,8% среди всех обследованных пациентов с ОМЛ. У пациента №1 (мальчик, 4 мес.) цитогенетически обнаружена комплексная перестройка с визуализацией маркерной хромосомы, образованной от слияния хромосом 10, 11 и 17 с вовлечением KMT2A гена. Несмотря на сложность образования, на молекулярном уровне детектирован классический фьюжн-белок, который по результатам секвенирования продемонстрировал слияние 10 экзона гена KMT2A и 9 экзона гена MLLT10. У пациента №2 (девочка; 13,2 месяца) выявлен клон лейкоэмических клеток с транслокацией t(10;11) и инверсией inv(11)(q21q23)/KMT2A(+) с образованием химерного гена KMT2A-MLLT10. Данный вид перестройки является наиболее классическим. У пациента №3 (девочка, 16 лет) при проведении стандартного кариотипирования выявлен сложный кариотип с наличием несбалансированного варианта транслокации t(10;11), при котором выявлен дериват только 10 хромосомы (der(10)t(10;11)(p12;q23q21)amp(5' KMT2A)). Методом ОТ-ПЦР выявлен молекулярный продукт KMT2A-MLLT10 с участием 8 экзона гена KMT2A и 9 экзона гена MLLT10. У пациента №4 (девочка, 9 месяцев) цитогенетический анализ не выявил хромосомных перестроек, ассоциированных с острым лейкозом. При этом обнаружен химерный транскрипт KMT2A-MLLT10 методом ОТ-ПЦР. Таким образом, несмотря на различия на хромосомном уровне на уровне генов, у всех пациентов образуются практически идентичные молекулярные продукты.

Заключение

Тщательная идентификация перестроек с участием гена KMT2A чрезвычайно важна для прогнозирования заболевания и может быть обеспечена только с помощью комбинации стандартного кариотипирования (G-окрашивание) и молекулярно-цитогенетических (FISH и ПЦР) методов диагностики.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, диагностика, KMT2A-MLLT10.

AL-09

The experience with asciminib as a bridge-therapy before allogeneic bone marrow transplantation

Yulia Yu. Vlasova, Elena V. Morozova, Ksenia S. Yurovskaya, Tatiana A. Rudakova, Tatiana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Yulia Yu. Vlasova, phone: +7 (965) 041-55-05, e-mail: jj_vlasova@mail.ru

Introduction

Asciminib is a STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) inhibitor that has shown potential efficacy and a good safety profile according to the results of a phase I and III studies in patients with Ph-positive leukemia failing prior TKIs. In Russia, asciminib is available under the Managed Access Program (MAP) approved by Novartis. While pre-transplant use of 2nd generation TKIs (nilotinib/dasatinib) does not change the adverse events rate in allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipients (Niederwieser C., 2021, Masouridi-Levrat S., 2021), there is yet no data available for patients receiving asciminib. This study was aimed to evaluate the safety and effectiveness of pre- and post-transplant aciminib in allo-HSCT candidates.

Patients and methods

From April 2021 to April 2022, 11 patients (pts) with CML were enrolled in the MAP program. Six pts who received asciminib underwent allo-HSCT. Before allo-HSCT, 4 pts achieved a complete hematological response, 1 and 1 MMR and CMR, respectively. All pts received allo-HSCT with reduced dose intensity conditioning regimen including fludarabine 30 mg/m², busulfan 8-12 mg/kg. GVHD prophylaxis was PtCyTxMMF regimen, or monoCy (in case of bone marrow grafting from matched related donor). In 3 cases, (50%), bone marrow (n=1), or PBSC (n=2) from MRD were used. In 3 cases (50%) we used PBSC from unmatched (9/10, 8/10) unrelated donor.

Results

The median patients' age was 36 (28-52) years, 84% were males. The median time from CML diagnosis to asciminib therapy initiation was 5 (1-15) years. One patient was in

chronic phase (CP), 3 in accelerated phase (AP), and 2 had blast crisis (BC), respectively. Five (84%) pts had BCR/ABL1 mutations, 4 pts (66%) had *BCR/ABL1*^{t315i} genotype. One patient (16%) had additional chromosomal abnormalities. Four (66%) pts received ≥3 TKIs, 1 (16%) had a history of ponatinib treatment. In 2 pts (34%), the initial dose of the drug was 40 mg BID, 4 (66%) pts started with 200 mg BID. Five (84%) patients did not develop adverse events (AEs) of any grade and 1 (16%) developed 3-4 AEs, however being able to continue the treatment. No differences in toxicity were found between the doses of 80 and 400 mg/day. No toxic events associated with conditioning regimen were registered. One patient developed VOD. The median time of engraftment was D+19 (18-21). In the post-transplant period, 2 pts continued to receive asciminib on D+30/D+60, with development of liver aGVHD after 30 days of treatment, which did not require correction of the underlying immunosuppressive therapy. One patient developed stage 3 intestinal aGVHD requiring glucocorticosteroids and ruxolitinib, resolving at 2 weeks.

Conclusion

Asciminib is potentially effective as bridge therapy prior to allo-HSCT. In patients with advanced-phase disease, asciminib is an optimal drug to improve the disease status before allo-HSCT. More extensive data obtained on larger cohort are needed, in order to assess its impact on long-term survival.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, allo-HSCT, tyrosine kinase inhibitors, asciminib.

Опыт применения асциминиба в качестве bridge-терапии перед аллогенной трансплантацией костного мозга

Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Ксения С. Юровская, Татьяна А. Рудакова, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Асциминиб – первый препарат из класса ингибиторов STAMP, который продемонстрировал потенциальную эффективность и хороший профиль безопасности в соответствии с результатами исследований I и III фазы у пациентов с Ph+ ХМЛ. В России асциминиб доступен в рамках Программы управляемого доступа (MAP), одо-

бренной Novartis. В то время как предтрансплантационное использование ИТК 2-го поколения (нилотиниб/дазатиниб) не изменяет частоту нежелательных явлений у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (Niederwieser C., 2021, Masouridi-Levrat S., 2021), данных о пациентах, получающих асциминиб, пока нет. В рамках данного

исследования выполнена оценка безопасности и эффективности асциминиба до трансплантации у кандидатов на алло-ТГСК.

Пациенты и методы

С апреля 2021 г. по апрель 2022 г. в программу MAP было включено 11 пациентов с ХМЛ. У 6 пациентов, получавших асциминиб, выполнена алло-ТГСК. Перед алло-ТГСК 4 пациента достигли полного гематологического ответа (ПГО), у 1 больного – глубокий молекулярный ответ и в 1 случае – цитогенетический ответ. У всех пациентов применяли режим кондиционирования с пониженной интенсивностью доз, включающий флударабин 30 мг/м², бусульфан 8-12 мг/кг, профилактика РТПХ – PtCyTхMMF или PtCy (в случае полностью совместимого родственного донора и костного мозга как источника трансплантата). У 3-х пациентов (50%) – полностью совместимый родственный донор; источник трансплантата костный мозг (1), ПСКК (2). У 3-х пациентов (50%) – частично HLA-совместимый неродственный донор (9/10,8/10), источник трансплантата – ПСКК.

Результаты

Исходные характеристики: мужчины 84% случаев; медиана (Ме) возраста – 36 лет (диапазон 28-52); средняя продолжительность терапии ХМЛ до асциминиба – 5 лет (диапазон 1-15); 1 пациент находился в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, 3 и 2 пациента имели в анамнезе фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК), соответственно. 5 пациентов (84%) имели мутации BCR/ABL1; 4 пациента (66%) имели мутацию BCR/ABL1^{t(15)}. У 1 (16%) пациента выявлены дополнительные хромосомные аномалии. 4 (66%) пациента получали ≥3 ИТК, один

(16%) ранее лечился понатинибом. У 2 (34%) пациентов начальная доза асциминиба была 40 мг 2 раза в сутки, у 4 (66%) пациентов – 200 мг 2 раза в сутки. У пяти (84%) пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ) любой степени тяжести, а у 1 (16%) – развитие НЯ 3-4 ст., но он смог продолжить лечение. Различий в токсичности между дозами 80 и 400 мг/сут не обнаружено. Кондиционирование – без признаков токсичности. У одного пациента развитие ВОБ 1 ст., с разрешением во время терапии. Медиана сроков приживления трансплантата – на Д+19 (диапазон 18-21). В посттрансплантационном периоде 2 пациента продолжали получать асциминиб с Д+30/Д+60, с развитием оРТПХ печени 1 ст. через 30 дней лечения, что не потребовало коррекции базовой иммуносупрессивной терапии. У 1 пациента отмечено развитие оРТПХ кишечника 3 ст. (Д+75), потребовавшей назначения глюкокортикостероидов и руксолитиниба, которая разрешилась через 2 недели.

Заключение

Препарат потенциально эффективен в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК. У пациентов с продвинутыми фазами заболевания асциминиб является оптимальным препаратом для улучшения статуса заболевания перед алло-ТГСК. Необходимы дополнительные данные, полученные на более крупной когорте, чтобы оценить его влияние на долгосрочную выживаемость.

Ключевые слова

Хронический миелолейкоз, алло-ТГСК, ингибиторы тирозинкиназы, асциминиб.

AL-10

Clinical features of cytokine release syndrome in adult patients with acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: RM Gorbacheva Research Institute experience

Nikita P. Volkov, Julia V. Kotova, Maria D. Vladovskaya, Jaroslav B. Skiba, Dmitrii K. Zhogolev, Kseniia S. Afanaseva, Yulia Yu. Vlasova, Sergey N. Bondarenko, Marina O. Popova, Yuliya A. Rogacheva, Ivan S. Moiseev

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Nikita P. Volkov, phone: +7 (960) 876-04-44, e-mail: volkov.n.hem@gmail.com

Introduction

Cytokine release syndrome (CRS) is a complex of symptoms that can occur during severe infections, as a side effect of immunotherapy and allogeneic stem cell transplantation (ASCT). CRS is usually characterized by fever, vasodilatation and in severe cases can cause macrophage activation syndrome (MAS), multiple organ failure and death. The number of studies describing the impact of CRS on the outcomes of ASCT are limited. The aim of current study is to describe clinical features and significance for prognosis of CRS in patients after ASCT.

Patients and methods

The data was collected retrospectively by analysis of medical histories. Chi-square test and Mann-Whitney test were used to describe statistical differences between groups. Survival analysis was conducted using Kaplan-Meier method and

log-rank test. To describe cumulative incidence of GVHD and relapse, we used competing risk analysis and Grey test. The study enrolled 386 adult patients with acute leukemia who underwent allogeneic stem cell transplantation from January 2015 till December 2021 including 65 cases (16.8%) from matched related donors (MRD); 242 (62.7%), from matched unrelated donors (MUD), and 79 (20.5%), from haploidentical donors. 202 ASCT recipients were diagnosed with AML (52.3%); 184 (47.7%), with ALL. GVHD prophylaxis proceeded with PTBe (n=22, 5.7%), PTCy (n=340, 88.1%). 12 patients (3.1%) underwent TCR ab depletion. The CRS was defined as a fever occurring over the first 3 days after the transplant transfusion, without any signs of infection.

Results

CRS occurred in 16.8% of cases (n=65), with 12.4% (n=48) of grade 1-2. CRS of 3-4th grade was observed in 4.4% of

cases (n=17). CRS was documented more frequently after HaploSCT in 62.0% (n=49); after MRD, in 2 cases (3.1%); after MUD SCT, in 5.79% (n=14) of the cases (p<0.001). CRS mostly presented after ASCT of peripheral blood stem cells (19.3%, n=61), than after bone marrow grafts (5.71%, n=4) (p<0.001). The following laboratory abnormalities were observed more frequently in CRS group vs controls: median ferritin level was 3354 (132-135000) vs 1145 (351-40120), p<0.001; AST, 53 (13-1498) vs 29 (7-1004), p<0.001; ALT, 64 (7-1300) vs 36 (4.6-925), p<0.001; CRP, 128.6 (10.3-509) vs 30.5 (0.5-636), p<0.001; LDH, 241.7 (114-2253) vs 206.8 (91-3597), p<0.001. The median value of H-score (probability of MAS) was higher in CRS group: 77 (42-195) vs 61 (42-175), p<0.001, however, with relatively low specificity scores. Age, gender and conditioning intensity were not associated with CRS incidence. One-year overall survival in the CRS group was 45% (CI95% 30-59%) being 76% in the control group (CI95% 69-79%). Graft failure was also associated with CRS: 12.3% (n=8) vs 4% (n=13), p=0.014. Cumulative incidence

of grade II-IV aGVHD and grade III-IV GVHD by the day +125 in CRS group *versus* non-CRS patients was as follows: 37.1% (CI95% 25.4-48.8%) vs 12.1% (CI95% 8-16%), p<0.001; 26.4% (CI95% 16.3-37.6%) vs 6.3% (CI95% 4-9%), p<0.001; cGVHD incidence was 22% (CI95% 11-34%) vs 22.4% (CI95% 18-27%) p=0.77.

Conclusions

The study demonstrated that existing H-score at CRS scale has low specificity at early post-allograft terms. Significant elevation of ALT, AST, CRP, LDH and ferritin levels was documented in CRS patients. CRS negatively affects overall survival through high incidence of aGVHD and graft failure.

Keywords

Cytokine release syndrome, allogenic stem cell transplantation, acute graft-versus-host disease.

Клинические особенности пациентов с синдромом выброса цитокинов после аллогенной трансплантации костного мозга при острых лейкозах: опыт НИИ ДОГиТ

Никита П. Волков, Юлия В. Котова, Мария Д. Владовская, Ярослав Б. Скиба, Дмитрий К. Жоголев, Ксения С. Афанасьева, Юлия Ю. Власова, Сергей Н. Бондаренко, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Иван С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Синдром выброса цитокинов (СВЦ) – комплекс симптомов, которые могут развиваться вследствие влияния вирусных инфекций, после иммунотерапии или аллогенной трансплантации костного мозга. СВЦ характеризуется развитием лихорадки, вазодилатации, в тяжелых случаях может приводить к развитию синдрома активации макрофагов (САМ), полиорганной недостаточности и летальному исходу. Количество исследований, описывающих влияние СВЦ на исходы алло-ТГСК, ограничено. Целью настоящего исследования является описание клинических особенностей течения СВЦ, а также влияния СВЦ на исходы алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование включены 386 взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами 202 (52,3%), острыми лимфобластными лейкозами 184 (47,7%), которым выполнена алло-ТГСК с января 2015 года по декабрь 2021 года: 65 (16,8%) – от полностью совместимого донора, 242 (62,7%) – от неродственного и 79 (20,5%) – от гаплоидентичного донора. Профилактика РТПХ была следующей: 22 (5,7%) – РТВе, 340 (88,1%) – РТСу, 12 (3,11%) – ТCR ab. За СВЦ принимались случаи развития фебрильной лихорадки в первые 3-е суток после трансфузии трансплантата при исключении других причин. Различия в группах оценивали с применением критериев Хи-квадрат и Манна-Уитни. Анализ выживаемости произведен с помощью метода Каплана-Мейера. Кумулятивная частота развития РТПХ, рецидивов оценивались методом конкурирующих рисков. Статисти-

ческая значимость оценивалась критерием Лог-Ранк и Грея.

Результаты

Частота СВЦ составила 16,8% (n=65), из них 12,4% (n=48) 1-2 степени, 3-4 степени – у 4,4% (n=17) пациентов. Частота возникновения СВЦ была выше после ГаплогТГСК в 62,0% (n=49), чем после родственных ТГСК в 3,08% (n=2) и неродственных трансплантаций в 5,79% (n=14) (p<0.001). Высокая частота развития СВЦ ассоциирована с источником ГСК: после трансфузии стволовых клеток периферической крови СВЦ развивался в 19,3% (n=61), костного мозга в 5,71% (n=4) случаев (p<0,001). В группе СВЦ отмечалось повышение уровней биохимических маркеров в первые 10 дней после трансфузии ГСК против контрольной группы: медиана ферритина 3354 (132-135000) vs 1145 (351-40120) p<0,001, АСТ 53 (13-1498) vs 29 (7-1004) p<0,001, АЛТ 64 (7-1300) vs 36 (4,6-925) p<0,001, СРБ 128,6 (10,3-509) vs 30,5 (0,5-636) p<0,001, ЛДГ 241,7 (114-2253) vs 206,8 (91-3597) p<0,001. При оценке вероятности развития САМ, медиана H-score была выше в группе СВЦ: 77 (42-195) vs 61 (42-175) p<0,001. Пол, возраст, интенсивность режима кондиционирования не влияли на частоту развития СВЦ. Однолетняя общая выживаемость пациентов в группе с СВЦ составила 45% (ДИ95% 30-59%), в группе без СВЦ 76% (ДИ95% 69-79%). Кумулятивная частота оРТПХ II-IV ст. и III-IV ст. до 125 дня в группе СВЦ против контрольной группы: 37,1% (ДИ95% 25,4-48,8%) vs 12,1% (ДИ95% 8-16%) p<0,001; 26,4% (ДИ95% 16,3-37,6%) vs 6,3% (ДИ95% 4-9%) p<0,001; хр.РТПХ – 22% (ДИ95% 11-34%) vs 22,4% (ДИ95% 18-27%) p=0,77.

Частота первичного неприживания трансплантата также была связана с СВЦ – 12,3% (n=8) vs 4% (n=13) $p=0,014$.

Выводы

H-score имеет низкую специфичность в раннем периоде после алло-ТГСК. СВЦ чаще развивался при гаплоидентичных ТГСК и был связан с повышенной частотой первичного неприживания трансплантата. У пациентов

с СВЦ наблюдался значимый рост показателей трансминаз, СРБ, ЛДГ, а также уровня ферритина. Развитие СВЦ негативно влияет на общую выживаемость вследствие более высокой частоты развития ОРТПХ.

Ключевые слова

Синдром выброса цитокинов, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая реакция трансплантат против хозяина.

LY-01

Myeloid-derived suppressor cells and their suppressive potential after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Tatyana A. Aristova, Tamara V. Tyrinova, Egor V. Batorov, Vera V. Denisova, Svetlana A. Sizikova, Galina Yu. Ushakova, Ekaterina Y. Shevela, Alexander A. Ostanin, Elena R. Chernykh

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Tatyana A. Aristova, phone: +7 (383) 228-57-49, e-mail: taris06@mail.ru

Introduction

Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) represent a heterogeneous population of myeloid derived cells, which includes early (E-MDSC; Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺), neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived (PMN-MDSC; Lin⁻HLA-DR⁻CD66b⁺), and mature MDSCs (M-MDSC; CD14⁺HLA-DR^{low/-}), which, through various mechanisms of immunosuppression, are able to participate in the pathogenesis of multiple myeloma (MM) leading to tumor progression and antitumor therapy resistance mechanisms formation. We investigated the circulating MDSCs dynamics and arginase-1 suppressor molecule expression in patients with MM in the first 12 months after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and the relationship between the MDSC content and auto-HSCT outcomes.

Materials and methods

The study included 44 patients with MM who underwent auto-HSCT. The counts of granulocytic (G-MDSCs; Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁺), monocytic (M-MDSCs; CD14⁺HLA-DR^{low/-}) and early MDSCs (Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁻) were assessed by flow cytometry.

Results

After the patients underwent auto-HSCT, the relative amount of circulating M-MDSC ($pU=0.038$) and PMN-MDSC ($pU=0.003$) statistically significantly increased by the time engraftment. The absolute PMN-MDSC count also increased significantly ($pU=0.005$). Six months after auto-HSCT, the circulating M-MDSC and PMN-MDSC proportion significantly decreased ($pU=0.007$ and $pU=0.024$, respectively) to pre-transplant values and remained similar at 12 months after auto-HSCT. The relative and absolute number of E-MDSC at the time of engraftment, on the contrary, was reduced in comparison to similar values prior to auto-HSCT (for absolute values, it was statistically significant; $pU=0.004$). The circulating E-MDSC proportion among MNCs remained the same during the entire 12-month post-transplant period. While absolute number of MNCs increased, the absolute E-MDSC content also increased and

was significantly higher 12 months after auto-HSCT compared to the period of engraftment ($pU=0.032$).

The analysis of relapse-free survival based on the median relative PMN-MDSC value at engraftment (Me, 0.17%) showed that, in patients with PMN-MDSC counts of $>0.17\%$, the proportion of patients free of early relapse was $94\pm6\%$. Meanwhile, in cases of PMN-MDSC $\leq 0.17\%$, only $67\pm11\%$ patients were relapse-free, thus being significantly lower ($p=0.049$). In the group of patients with early recurrence, the proportion of M-MDSC expressing arginase -1 at the time of recovery from leukopenia showed a trend to lower values compared to the same index in the group of patients who maintained a response over the first 12 months of the post-transplant period.

Conclusion

The association of early MM recurrence after auto-HSCT with lower content of PMN-MDSC and reduced counts of arginase-1+ M-MDSC at the stage of recovery from leukopenia may suggest that MDSC is involved into restriction of homeostatic cell proliferation as a prerequisite for more effective immune reconstitution.

Keywords

Myeloid suppressors, autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, suppressor molecules, arginase-1.

Супрессорные клетки миелоидного происхождения и их супрессорный потенциал при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

Татьяна А. Аристова, Тамара В. Тыринова, Егор В. Баторов, Вера В. Денисова, Светлана А. Сизикова, Галина Ю. Ушакова, Екатерина Я. Шевела, Александр А. Останин, Елена Р. Черных

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

Введение

Миелоидные супрессоры (МС) представляют собой гетерогенную популяцию клеток миелоидного происхождения, в составе которой выделяют ранние МС (Lin⁻HLA-DR⁺CD33⁺), гранулоцитарные МС (Lin⁻HLA-DR⁺CD66b⁺) и моноцитарные МС (CD14⁺HLA-DR^{low/-}), способные посредством различных механизмов иммуносупрессии участвовать в патогенезе множественной миеломы (ММ), приводя к прогрессии опухоли и формированию механизмов устойчивости к противоопухолевой терапии. Целью данного исследования было изучение динамики содержания циркулирующих миелоидных супрессоров и экспрессии супрессорной молекулы аргиназа-1 у пациентов с ММ в первые 12 месяцев после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а также зависимости между содержанием МС и исходными ауто-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациента с ММ, которым была проведена ауто-ТГСК. Методом проточной цитометрии в периферической крови пациентов оценивали относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС), моноцитарных МС (М-МС) и МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС), а также экспрессию аргиназы-1 в каждой из субпопуляций МС.

Результаты

После проведения пациентам ауто-ТГСК к моменту восстановления количества лейкоцитов существенно и статистически значимо возросло относительное количество циркулирующих М-МС (pU=0,038) и Г-МС (pU=0,003), абсолютное количество Г-МС также существенно повышалось (pU=0,005). Через 6 месяцев после проведенной ауто-ТГСК доля циркулирующих М-МС и Г-МС статистически значимо снижалась (pU=0,007 и pU=0,024, соответственно) до предтрансплантационных значений и сохранялась на этом же уровне при исследовании через 12 мес. после ауто-ТГСК. Относительное и абсолютное количество Р-МС на момент восстановления количества лейкоцитов после ВХТ и ауто-ТГСК, наоборот, было снижено в сравнении с аналогичными показателями перед ВХТ и трансплантацией ГСК (для абсолютных значений статистически значимо, pU=0,004). При этом доля циркулирующих Р-МС среди МНК оставалось на том же уровне в течение всего 12-месячного посттрансплантационного периода, тогда как абсолютное содержание Р-МС на фоне возрастания абсолютного количества МНК также увеличивалось и было значимо выше через 12 месяцев после ауто-ТГСК в сравнении с периодом восстановления количества лейкоцитов после ауто-ТГСК (pU=0,032). Анализ безре-

цидивной выживаемости в зависимости от медианного значения относительного количества Г-МС на момент восстановления количества лейкоцитов (Me 0,17%) показал, что у пациентов с содержанием Г-МС>0,17 % доля пациентов, не развивших ранний рецидив, составила 94±6 %, тогда как при значениях Г-МС≤0,17% этот показатель был значимо ниже – 67±11% (p=0,049). Среди пациентов с ранним рецидивом доля М-МС, экспрессирующих аргиназу 1, на момент выхода из лейкопении характеризовалась тенденцией к более низким значениям по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов, сохраняющих ответ в первые 12 месяцев посттрансплантационного периода.

Выводы

Сопряженность раннего рецидива ММ после ауто-ТГСК с более низким содержанием Г-МС и меньшим количеством аргиназа-1+ М-МС на этапе выхода из лейкопении позволяет предполагать участие МС в ограничении гомеостатической пролиферации в качестве условия более эффективной иммунной реконституции.

Ключевые слова

Миелоидные супрессоры, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, супрессорные молекулы, аргиназа-1.

LY-02

Treatment strategy of patients with relapsed and refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma

Liudmila V. Fedorova, Olesya G. Smykova, Andrey M. Chekalov, Marina O. Popova, Vladislav V. Markelov, Elena V. Kondakova, Ivan S. Moiseev, Kirill V. Lepik, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Liudmila V. Fedorova, phone: +7 (921) 770-49-92, e-mail: Lucyfed3@gmail.com

Background

Up to 40-50% of patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) remain refractory to treatment, or develop relapse (r/r) after 1-2 lines of therapy. The prognosis of this patient's group remains unfavorable. However, the emergence of new methods of targeted drug and immunotherapy (polatuzumab vedotin, Pola; glofitamab) may improve both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates in the patients with r/r B-NHL. The aim of our study was to suggest the treatment strategy for this population of patients, as well as to determine place for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Patients and methods

The study included 28 patients (pts) with r/r B-NHL treated with a bispecific drug (anti-CD20/anti-CD3) glofitamab (G) within Russian Early Access Program. G was administered at escalated schedule, i.e., 2.5 mg D8C1, 10 mg D15C1, 30 mg D1C2-12. Anti-CD20 antibody was administered 1 week before the G therapy was started. Overall response rates (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) were estimated in the course of G therapy, with regard of prior treatment strategy. Treatment efficacy was assessed by PET-CT (Lugano criteria). Adverse events (AEs) were assessed by the NCI CTCAE 5.0.

Results

Median age at G initiation was 50 years (21-83); male/female ratio, 11/17 (39/61%). Median number of previous lines of therapy before G therapy was 3 (2-8). Autologous SCT was conducted in 7 pts (25%), polatuzumab vedotin (Pola) in 7 (25%) pts. ECOG status >1 before G initiation was registered in 7 cases (25%); B symptoms, in 6 pts (21%), and bulky disease was documented in 8 (29%) pts. Median follow-up was 6 (1-15.9) months. ORR was 67% in the total group: complete response (CR), in 15 (56%) pts; partial response (PR),

in 3 cases (11%); stable disease (SD), in one patient (4%); disease progression (PD), in 8 cases (30%). Eight patients died during G therapy including 5 pts (18%) who deceased due to disease progression. Eight patients died at the time of analysis, including PD in 5 cases (18%). Median OS was not reached, 6-month OS was 75.1% (95% CI, 52.0-88.2); median PFS was 10.7 months (95% CI, 5.4-NA); 6-month PFS comprised 58.8% (95% CI, 35.9-75.9). Other factors, e.g., number of previous lines of therapy, r/r clinical course, auto-HSCT, Pola therapy did not influence both OS and PFS, and development of response to G. In the course of analysis, 22 (79%) pts discontinued therapy due to PD (n=10, 36%); 5 pts (18%) had severe COVID-19 infection; 5 pts (18%) completed the scheduled therapy, and 2 pts (7%) cancelled their treatment by other reasons. The median number of G cycles was 6 (2-12). COVID-19 of any grade was revealed in 9 (32%) pts. Three pts (11%) died due to severe COVID-19. The group of patients who received Pola-BR (n = 7) before G therapy was also monitored: CR was achieved in 3 pts; PR, in 2 cases, and 2 pts developed PD. Among the patients who achieved CR during Pola-BR therapy (n=3), 2 pts had relapses during the therapy, and one patient, 11 months after Pola-BR completion. The achievement of response to Pola-BR did not influence clinical response to the G therapy.

Conclusion

New targeted and immunotherapeutic agents significantly improve clinical prognosis in the patients with r/r B-NHL. However, curative potential of such therapy has not yet been determined, thus requiring long-term observation, as well as selection of the patients who will benefit from allo-HSCT.

Keywords

Non-Hodgkin lymphoma, immunotherapy, targeted therapy, glofitamab, polatuzumab vedotin, adverse events.

Стратегия лечения пациентов с рефрактерными/рецидивирующими агрессивными В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Людмила В. Федорова, Олеся Г. Смыкова, Андрей М. Чекалов, Марина О. Попова, Владислав В. Маркелов, Елена В. Кондакова, Иван С. Моисеев, Кирилл В. Лепик, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

До 40-50% пациентов с агрессивными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) остаются рефрактерными или рецидивируют (р/р) после 1-2 линии терапии. Прогноз этой группы пациентов остается не-

благоприятным. Тем не менее, появление новых методов таргетной и иммунотерапии (полатузумаб ведотин, глофитамаб) в настоящее время позволяют улучшить как беспрогрессивную (БПВ), так и общую выживаемость (ОВ) пациентов с р/р В-НХЛ. Целью нашего исследования была оценка стратегии лечения этой популяции

больных, а также определение места для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Пациенты и методы

Исследование включило 28 пациентов с р/р В-НХЛ, получивших терапию биспецифическим агентом (анти-CD20/анти-CD3) глофитамабом (G) в рамках программы раннего доступа. Глофитамаб назначался в эскалированном режиме: 2,5 мг Д8Ц1, 10 мг Д15Ц1, 30 мг Д1Ц2-12. Перед началом терапии G проводилось однократное введение анти-CD20 антитела с целью снижения риска развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ). Были проанализированы: частота общего ответа (ОО), БПВ, ОВ на фоне терапии G в зависимости от стратегии предшествующего лечения. Эффективность на фоне терапии оценивалась методом ПЭТ-КТ (критерии Lugano). Нежелательные явления (НЯ) анализировались при помощи NCI CTCAE 5.0.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 50 лет (21-83). Соотношение мужчин и женщин составило 11/17 (39/61%). Медиана линий терапии до терапии G составила 3 (2-8). Ауто-ТГСК ранее проводилась 7 (25%) пациентам, полатузумаб ведотин (Pola) – 7 пациентам (25%). Статус ECOG >1 на момент начала G был зафиксирован у 7 пациентов (25%), В-симптомы – у 6 (21%) и массивное опухолевое поражение – у 8 (29%) пациентов. Медиана наблюдения от момента начала терапии G составила 6,0 (1-15,9) мес. В целом, частота общего ответа была 67%, в т.ч. полный ответ (ПО) в 15 случаях (56%), частичный ответ (ЧО) у 3 пациентов (11%), стабилизация заболевания (СЗ) в 1 случае (4%) и прогрессия заболевания (ПЗ) – у 8 (30%) пациентов. Восемь больных умерли на момент исследования, в том числе 5 (18%) – по причине ПЗ. Медиана ОВ не была достигнута,

6-месячная ОВ составила 75,1% (95% ДИ, 52,0-88,2), медиана БПВ 10,7 мес. (95% ДИ, 5,4-NA), 6-месячная БПВ – 58,8% (95% ДИ, 35,9-75,9). Такие факторы, как число линий предшествующей терапии, р/р течение, ауто-ТГСК, а также терапия Pola в анамнезе не влияли как на ОВ и БПВ, так и на достижение ответа на терапию G. На момент исследования 22 пациента (79%) прекратили терапию G в результате ПЗ (n=10, 36%), 5 (18%) – из-за тяжелого течения COVID-19, 5 (18%) – ввиду планового завершения терапии, и 2 пациента (7%) – по другой причине. Медиана циклов G составила 6 (2-12). Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 27 пациентов (96%), в том числе НЯ 3-4 ст. у 14 (43%) и НЯ 5 ст. у 3 (11%). Была также обследована группа пациентов, получавших терапию Pola-BR (n=7) до G: в качестве лучшего ответа ПО был достигнут 3 пациентами, ЧО – у 2 и ПЗ отмечена в 2 случаях. В группе пациентов, достигших ПО на фоне терапии Pola-BR (n=3), двое имели рецидив заболевания на фоне терапии, один пациент – через 11 мес. после ее завершения. Достижение ответа на Pola-BR не влияло на достижение ответа на фоне терапии G.

Заключение

Использование новых таргетных и иммунотерапевтических препаратов значительно улучшают клинический прогноз пациентов с р/р В-НХЛ. Однако в настоящее время не определен излечивающий потенциал подобной терапии, что требует продолжения наблюдений, а также выделения группы пациентов, для которых требуется рассмотрение вопроса о выполнении алло-ТГСК в случае достижения ответа.

Ключевые слова

Неходжкинские лимфомы, иммунотерапия, таргетная терапия, глофитамаб, полатузумаб ведотин, нежелательные явления.

LY-03

Long-term multicenter study of nivolumab efficacy and safety in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma

Yaroslava V. Komarova ¹, Ludmila V. Fedorova ¹, Marina V. Demchenkova ², Maria V. Grigorieva ², Polina V. Kotselyabina ¹, Andrey M. Chekalov ¹, Elena E. Lepik ¹, Elena V. Kondakova ¹, Evgenia S. Borzenkova ¹, Vadim V. Baykov ¹, Marina O. Popova ¹, Ivan S. Moiseev ¹, Kirill V. Lepik ¹, Natalia B. Mikhailova ¹, Alexander D. Kulagin ¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Regional Oncological Clinic, Irkutsk, Russia

Contact: Dr. Yaroslava V. Komarova, phone: +7 (918) 043-17-31, e-mail: komarova.yaroslava@yandex.ru

Introduction

Nivolumab (Nivo) showed its efficacy in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma (r/r cHL) in clinical trials. Continued accumulation of the long-term experience in PD-1 inhibitors treatment is required to support previous data. Our aim was to evaluate long-term data on the efficacy and safety of Nivo therapy in patients with r/r cHL.

Materials and methods

A retrospective cohort of 182 patients was analyzed: 36% of patients (n=66) were treated with Nivo (40 mg); 64% (n=116)

were treated with Nivo at a dose of 3 mg/kg in the RM Gorbacheva Research Institute and Regional Oncological Clinic in Irkutsk. Overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) were analyzed. PFS was censored upon initiation of additional therapy. The response was evaluated every 3 mo by PET-CT using LYRIC criteria. Adverse events (AE) were analyzed by NCI CTCAE 5.0.

Results

Patient characteristics included demographic parameters, data on previous therapy, chemoresistance, relapse rates, and disease stage at the time of Nivo initiation. Median follow-up

was 54.9 mo (0.5-77.7). ORR was 68%, e.g., complete response (CR), 33%; partial response, 35%; stable disease, 7%; indeterminate response, 18%; progressive disease, 7% of cases. Median OS was not achieved, 5-year OS was 94.3% [95% CI: NA-NA]; median PFS was 19.2 mo [95% CI: 15.4-23.5]; 5-year PFS was 25.6% [95% CI: 17.5-34.6]. Several factors, including patients' age, Nivo dose, number of previous therapy lines, prior auto-HSCT or brentuximab vedotin (BV) treatment have not had a statistically significant effect upon PFS. However, B-symptoms at Nivo initiation (median PFS, 35.6 mo [95% CI: 19.1-NA] vs 15.3 mo [95% CI: 11.5-19.3], $p=0.0006$); gender (median PFS in females was 23.4 [95% CI: 20.1-26.8] vs 13.7 in males [95% CI: 8.8-18.7], $p=0.018$), and early CR after 3 mo of Nivo therapy (median PFS 32 mo [95% CI: 20.4-NA] vs 17.9 mo [95% CI: 13.7-21.7], $p=0.008$) were significantly associated with PFS. Any grade of AE was detected in 72% of analyzed patients ($n=173$), including gr 3-4 AE in 21% of cases, and gr 5 AE in 2% of pts (2 secondary MDS, and one case of pneumonia). Additional therapy after Nivo was required in 78% of patients and included, e.g., Nivo monotherapy in 25%, chemotherapy (CT) in 7%,

BV monotherapy in 7%, Nivo combined with CT or BV in 57%, allo- and auto-HSCT performed in 3% and 1% of patients respectively. Allo-HSCT was carried out in a total of 15% of patients after initial Nivo monotherapy, either immediately, or after additional therapy.

Conclusion

The obtained data demonstrate high efficacy and acceptable toxicity profile of Nivo therapy in the patients with r/r cHL. Such prognostic factors as absence of B symptoms at the time of Nivo initiation, female gender and early CR achievement were significantly associated with increased PFS duration. Since the Nivo therapy does not allow curation of the disease in most patients, some additional therapy after Nivo, including PD1 inhibitors, as well as allo-HSCT, may increase the survival rate in this group of patients.

Keywords

Nivolumab, PD-1 inhibitors, immunotherapy, Hodgkin lymphoma, LYRIC criteria.

Отдаленные результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии ниволумабом у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина

Ярослава В. Комарова¹, Людмила В. Федорова¹, Марина В. Демченкова², Мария В. Григорьева², Полина В. Коцеябина¹, Андрей М. Чекалов¹, Елена Е. Лепик¹, Елена В. Кондакова¹, Евгения С. Борзенкова¹, Вадим В. Байков¹, Марина О. Попова¹, Иван С. Моисеев¹, Кирилл В. Лепик¹, Наталья Б. Михайлова¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Введение

Ниволумаб (Ниво) продемонстрировал свою эффективность в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) в рамках клинических исследований, однако требуется дальнейшее изучение отдаленных результатов терапии PD-1 ингибиторами в реальной клинической практике. Целью работы была оценка отдаленных результатов эффективности и безопасности терапии Ниво у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы 182 пациента с р/р кЛХ, получавших терапию Ниво в дозе 40 мг ($n=66$, 36%) и в дозе 3 мг/кг ($n=116$, 64%) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и Иркутском областном онкологическом диспансере.

Ответ оценивали каждые 3 месяца по ПЭТ-КТ, в соответствии с критериями LYRIC. Нежелательные явления (НЯ) оценивались после каждого введения Ниво на основании критериев NCI CTCAE 5.0. Были проанализированы: частота общего ответа (ОО), общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ, БПВ), а также частота НЯ. При анализе БПВ цензурировалась на момент старта дополнительной терапии.

Результаты

Характеристики группы больных включали возраст, пол, данные о предшествующей терапии, химиорезистентности, частоте рецидивов и стадии заболевания на момент начала терапии ниволумабом. Медиана наблюдения составила 54,9 (0,5-77,7) мес. Частота ОО составила 68%: полный ответ (ПО) достигнут у 33% пациентов, частичный ответ – у 35%, стабилизация заболевания – у 7%, неопределенный ответ – у 18%, прогрессирование заболевания – у 7%. Медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 94,3% [95%ДИ, NA-NA]; медиана БПВ составила 19,2 мес. [95%ДИ, 15,4-23,5], 5-летняя БПВ 25,6% [95%ДИ, 17,5-34,6]. Такие клинические факторы, как доза Ниво, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), брентуксимаб ведотин (БВ) в анамнезе, число линий терапии, возраст пациентов, не показали статистической значимости в отношении БПВ и достижения ОО. Наличие В-симптомов на момент начала Ниво (медиана БПВ 35,6 мес. [95%ДИ, 19,1-NA] против 15,3 мес. [95%ДИ, 11,5-19,3], $p=0,0006$), пол пациента (медиана БПВ у женщин 23,4 мес. [95%ДИ, 20,1-26,8] против мужчин 13,7 мес. [95%ДИ, 8,8-18,7], $p=0,018$), а также достижение ПО через 3 мес. от начала терапии Ниво (медиана БПВ 32 мес. [95%ДИ, 20,4-NA] против 17,9 мес. [95%ДИ, 13,7-21,7], $p=0,008$) были статистически значимо ассоциированы

с длительностью БПВ. У 173 пациентов была проведена оценка НЯ: любые НЯ были зарегистрированы у 72% пациентов, в том числе – НЯ 3-4 ст. у 21% и НЯ 5 ст. у 2% пациентов, включающих вторичный МДС у 2 пациентов и пневмонию у 1 пациента. Дополнительная терапия после Ниво потребовалась у 78% пациентов и включала: в 25% случаев – Ниво в монорежиме, у 7% – химиотерапию (ХТ), у 7% – БВ в монорежиме, у 57% больных – комбинацию Ниво с ХТ или БВ, аллогенную (алло-) и ауто-ТГСК – у 3% и у 1% пациентов, соответственно. Алло-ТГСК после первичной монотерапии Ниво или после дополнительной терапии проведена у 15% пациентов.

Выводы

Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности терапии Ниво у пациентов с р/р КЛХ. Среди прогности-

ческих факторов отсутствие В-симптомов на момент начала терапии, женский пол и достижение раннего ПО (через 3 мес.) статистически значимо увеличивали длительность БПВ. В то же время у большинства пациентов Ниво не позволяет достигнуть излечения заболевания. Применение в последующем терапии, включающей PD-1 ингибиторы, а также выполнение алло-ТГСК позволяют увеличить выживаемость в этой группе пациентов.

Ключевые слова

Ниволумаб, PD-1 ингибиторы, иммунотерапия, лимфома Ходжкина, критерии LYRIC.

LY-04

Prospective study: autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma

Marina O. Popova, Yuliya A. Rogacheva, Andrey M. Chekalov, Ivan V. Tsygankov, Kirill V. Lepik, Lilia V. Stelmakh, Vadim V. Baykov, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Background

Despite the widespread use of antiretroviral therapy (ART), human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with an increased incidence of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin lymphoma (HL). Concurrently, autologous stem cell transplantation (ASCT) becomes a feasible approach to either rescue or consolidate HIV-related lymphoma patients. However, there is only limited number of prospective matched case-controlled studies to prove the safety and efficacy of ASCT in HIV-related lymphoma.

Patients and methods

Between August 2014 and May 2022, fifteen patients with HIV-related lymphoma who underwent ASCT were included in prospective matched case-control study (study group, n=15). Sixty non-HIV-infected patients were enrolled into the control group (n=60, 1:4). Their median age was 35 (19-66) y.o. The underlying diseases in study group were as follows: 7 cases of HL (46.6%), and 8 patients with NHL (53.4%), with complete remission prior to ASCT (73.3%). Conditioning regimen was BEAM with BCNU replaced by Bendamustine (160 mg/m²/day on D-7, D-6). HIV viral load was undetectable, and the median number of CD4+ cells was 360 cells/mcL (133-715). All patients received HAART schedules. The median follow-up time was 2.9 years (1 day to 5.2 years). The primary endpoints were, as follows, overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and time-to-progression (TTP) 2 years after ASCT. Secondary endpoints included terms of hematopoietic recovery, organ toxicity and transplant-related mortality (TRM). Common

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) were used for the toxicity analysis.

Results

The 3-year OS (n=75) was 88%: 86.7% in the study group, 88.3% among control group, and did not significantly differ between the groups (p= 0.876). Progression-free survival (PFS) at 3 years was 66.7% in the study group, and was not different against the control group (76.7%, p=0.411). Time-to-progression (TTP) at 3 years was 20% in study group, versus 18.3% in controls (p=0.796). Complete remission at the time of ASCT was associated with better PFS levels (p=0.049) and TTP (p=0.052) in the total group. The median recovery terms for leukocytes, neutrophils, and platelets were, respectively, D+16 (10-25), D+15 (12-30), and D+15 (11-31) in study group compared with D+15 (10-22), D+14 (10-23), and D+14 (8-31) in control group. There was no intergroup difference in the rates of organ toxicities, according to CTCAE criteria.

Conclusion

Three-year overall survival in the patients with HIV-related lymphoma was 86.7%; PFS, 66.7%, and TTP, 20%. Complete remission at the moment of ASCT improved PFS and TTP levels in the total group. Our data provide further evidence that ASCT is a safe and effective option for the patients with HIV-related lymphoma.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, autologous, lymphoma, HIV-related.

Проспективное исследование: аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции

Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Андрей М. Чекалов, Иван В. Цыганков, Кирилл В. Лепик, Лилия В. Стельмах, Вадим В. Байков, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Распространенность ВИЧ-инфекции во всем мире на данный момент составляет 38,4 миллионов случаев. Несмотря на широкое использование антиретровирусной терапии (АРТ), пациенты, инфицированные ВИЧ, относятся к группе повышенного риска развития лимфом. Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТГСК) – является потенциально излечивающим методом терапии, однако исследования «случай-контроль» малочисленны и не позволяют судить об эффективности и безопасности данного метода терапии в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Пациенты и методы

В период с августа 2014 года по май 2022 года пятнадцать ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами, перенесшими ауто-ТГСК, были включены в проспективное исследование методом «случай-контроль» (группа исследования, n=15). В контрольную группу вошли 60 пациентов с лимфомами без ВИЧ-инфекции (n=60, 1:4). Медиана возраста составила 35 лет (19-66). Основными заболеваниями в группе исследования были лимфома Ходжкина (ЛХ) (n=7; 46,6%) и неходжкинская лимфома (НХЛ) (n=8; 53,4%). Из них 73,3 % пациентов были в полной ремиссии на момент ауто-ТГСК. У большинства пациентов в качестве режима кондиционирования применяли BEAM с заменой BCNU на бендамустин 160 мг/м² в день на Д-7, Д-6 и снижением дозы этопозида до 50%. Вирусная нагрузка ВИЧ у пациентов не выявлена; медиана количества CD4+ клеток составила 360 (133-715) клеток/мкл. Все пациенты получали лечение по схемам АРТ. Медиана времени наблюдения составила 2,9 лет (от 1 дня до 5,2 года).

Результаты

Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) для общей группы (n=75) составила 88%: 86,7% в группе исследования и 88,3% в контрольной группе (p=0,876). ВБП в течение 3 лет в группе исследования составила 66,7% и достоверно не отличалась от контрольной группы – 76,7% (p=0,411). ВДП в течение 3 лет составило 20% в группе исследования и 18,3% в контрольной группе (p=0,796). У пациентов в полной ремиссии лимфомы на момент проведения ауто-ТГСК отмечены достоверно лучшие показатели ВБП (p=0,049) и ВДП (p=0,052) при анализе общей группы (n=75). Медиана сроков восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила, соответственно, Д+16 (10-25), Д+15 (12-30), Д+15 (11-31) в группе исследования, и Д+15 (10-22), Д+14 (10-23), Д+14 (8-31) – в контрольной группе. Не было зарегистрировано различий между группами в частоте негематологической токсичности в соответствии с критериями СТСАЕ.

Заключение

Трехлетняя общая выживаемость для группы исследования составила 86,7%, выживаемость без прогрессирования – 66,7% и время до прогрессирования – 20%. Полная ремиссия улучшила показатели выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования в общей группе. Полученные данные являются очередным подтверждением, что ауто-ТГСК является безопасным и эффективным подходом для пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, лимфома, ВИЧ-ассоциированная.

LY-05

Comparison of toxicity and efficacy of BeEAC, LEAM, and CLV conditioning regimens before autologous stem cell transplantation for treatment of primary-refractory and relapsed forms of Hodgkin's lymphoma

Anastasiia A. Samoylova, Vladislav O. Sarzhevskiy, Vladimir Ya. Melnichenko, Nikita E. Mochkin, Anatoliy A. Rukavitsyn, Elena G. Smirnova, Vladimir S. Bogatyrev, Anna E. Bannikova

Department of Hematology and Chemotherapy, Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National N. I. Pirogov Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Contact: Anastasiia A. Samoylova, phone: +7 (905) 704-88-44, e-mail: samoylove03@gmail.com

Background

High-dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous transplantation of hematopoietic stem cells (ASCT) is the gold standard of treatment for patients with primary-refrac-

tory and relapsed forms of Hodgkin's lymphoma (R/R HL). There are several most commonly used conditioning regimens for HDCT followed ASCT. However, there are currently no data on the conduct of randomized studies that would compare the effectiveness and toxicity of different regimens.

Aims

Comparison HDCT (CLV, LEAM, BeEAC) as a conditioning regimen before ASCT for the treatment of R/R HL.

Patients and methods

In retrospective study were included 279 patients with HL, median age 30 years; 121 men and 158 women. All patients received HDCT and ASCT in National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov (2006-2018). Conditioning regimens: CLV (cyclophosphamide, lomustine, etoposide) – 78 patients, LEAM (lomustine, etoposide, cytarabine, melphalan) – 129 patients, BeEAC (bendamustine, cytarabine, etoposide, cyclophosphamide) – 72 patients.

Results

Efficiency of different conditioning regimens. Comparative analysis of overall survival (OS) showed lower OS rates in patients who received LEAM. 5-year overall survival: CLV – 82%, BeEAC – 78%, LEAM – 70% ($p=0.04$). 5-year progression-free survival (PFS) were comparable with LEAM (53%), BeEAC (50%) and CLV (50%) ($p=0.66$). Hematologic toxicity of different regimens (CLV, LEAM, BeEAC): All patients developed grade IV neutropenia, anemia with/without transfusion demands, severe thrombocytopenia with transfusion requirements in most cases. Duration of neutropenia was the same (median of 9 days). Duration of thrombocytopenia in CLV regimen was 9 days, LEAM and BeEAC – 11 days ($p=0.03$). Anemia Grade II (median) was registered in CLV, Grade III (median) in LEAM and BeEAC regimens ($p>0.05$). Non-hematologic toxicity was as follows: The incidence of oral mucositis and enteropathy was higher in the BeEAC (40.3%, $n=29$) and LEAM (56.6%, $n=72$) regimen compared to the CLV regimen (34.6%, $n=27$).

The development of cardiotoxicity was also more often noted in the BeEAC and LEAM groups, 6.9% and 2.3%, respectively. Indices of liver toxicity, pulmototoxicity and the incidence of infectious complications were comparable. Transplant-related mortality (until D + 30) was: CLV – 1.3%, LEAM – 3.1%, BeEAC – 2.8% ($p>0.05$). Efficiency of conditioning regimens was assessed as overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Comparative analysis of OS rates showed lower OS values in the patients who received LEAM treatment, with 5-year OS of 82% after CLV, 78% following BeEAC, and 70% after LEAM conditioning ($p=0.04$). The 5-year progression-free survival rates (PFS) were comparable for the patients treated according to LEAM (53%), BeEAC (50%) and CLV protocols (50%, $p=0.66$).

Conclusion

HDCT followed by ASCT is the best therapeutic approach for a R/R HL. BeEAC, LEAM and CLV conditioning regimens being considered as viable alternatives. Our results suggest a comparable efficacy of BeEAC, LEAM and CLV conditioning in terms of survival and disease control. However, we also observed higher rates of gastrointestinal and cardiac toxicities in patients transplanted after LEAM and BeEAC. The worst OS in patients received LEAM can be explained by the fact that the regimen was implemented at our hospital earlier than others schedules when such drugs as Brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors were not available to the patients with relapse after HDCT and ASCT.

Keywords

Transplantation, AHSCT, conditioning regimens, Hodgkin's lymphoma, BeEAC, CLV, LEAM.

Сравнение токсичности и эффективности режимов кондиционирования (BeEAC, LEAM, CLV) при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина

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

Отделение гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Введение

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) до сих пор является «золотым стандартом» лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ). Существует несколько наиболее часто используемых режимов кондиционирования, применяемых в качестве ВДХТ до ауто-ТГСК для лечения больных р/р ЛХ. Однако в настоящее время нет данных о проведении рандомизированных исследований, в которых бы сравнивалась эффективность и токсичность различных режимов кондиционирования.

Цель

Сравнение токсичности и эффективности схем ВДХТ (CLV, LEAM, BeEAC) в качестве режима кондиционирования

перед ауто-ТГСК для лечения пациентов с р/р течением ЛХ.

Пациенты и методы

В ретроспективный анализ были включены 279 пациентов с р/р течением ЛХ, медиана возраста составила 30 лет; 121 мужчина и 158 женщин. Все пациенты получили ВДХТ и ауто-ТГСК в ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова в период с 2006 по 2018г. Использовались следующие режимы кондиционирования: CLV (циклофосфамид, ломустин, этопозид) – 78 пациентов, LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) – 129 больных, BeEAC (бendamustin, цитарабин, этопозид, циклофосфамид) – 72 пациента.

Результаты

Гематологическую токсичность режимов кондиционирования (CLV, LEAM, BeEAC) оценивали по CTCAE 5.0

от 2017 г. У всех пациентов отмечалось развитие нейтропении IV степени, анемии II-III степени и тяжелой тромбоцитопении IV степени, в большинстве случаев требующей проведения заместительных гемотрансфузий. Продолжительность нейтропении (Neu <0,5 тыс./мкл) при данных режимах была одинаковой – 9 дней. Продолжительность тромбоцитопении (PLT <20 тыс./мкл) при использовании схемы CLV – 9 дней, LEAM and BeEAC – 11 дней ($p=0,03$). Развитие анемии II степени преимущественно наблюдалась при режиме CLV, III степени – при режимах LEAM и BeEAC ($p>0,05$). Выявлены следующие симптомы негематологической токсичности: частота встречаемости мукозита ротовой полости и энтеропатии была выше в группах пациентов, получивших режимы BeEAC (40,3%, $n=29$) и LEAM (56,6%, $n=72$), по сравнению с режимом CLV (34,6%, $n=27$). Развитие кардиотоксичности также чаще отмечалось в группах BeEAC и LEAM, 6,9% и 2,3%, соответственно. Показатели печеночной токсичности, пульмотоксичности и частоты случаев развития инфекционных осложнений были сопоставимы. Ранняя посттрансплантационная летальность (до Д+ 30) составила: при использовании CLV – 1,3%, LEAM – 3,1%, BeEAC – 2,8% ($p>0,05$).

Эффективность режимов кондиционирования была следующей. Сравнительный анализ общей выживаемости (ОВ) показал более низкие показатели ОВ у пациентов, получивших LEAM. 5 летняя общая выживаемость составила: CLV – 82%, BeEAC – 78%, LEAM – 70%

($p=0,04$). 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была сопоставима при LEAM (53%), BeEAC (50%) и CLV (50%, $p=0,66$).

Выводы

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК является лучшим терапевтическим подходом для лечения р/р форм ЛХ. В качестве режима кондиционирования перед ауто-ТГСК могут быть использованы BeEAC, LEAM или CLV. Полученные результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с р/р течением ЛХ, получавших ВДХТ и ауто-ТГСК, свидетельствуют о сопоставимой эффективности режимов кондиционирования BeEAC, LEAM и CLV. Однако следует отметить более высокие показатели желудочно-кишечной и кардиологической токсичности у пациентов, перенесших трансплантацию после использования схем LEAM и BeEAC. Более низкие показатели ОВ у пациентов, получавших LEAM, можно объяснить тем, что в нашем центре эта схема применялась раньше других, когда такие препараты, как брентуксимаб ведотин и ингибиторы иммунных контрольных точек еще не были доступны больным с рецидивом после ВДХТ и ауто-ТГСК.

Ключевые слова

Трансплантация, ауто-ТГСК, режим кондиционирования, лимфома Ходжкина, BeEAC, CLV, LEAM.

LY-06

Quality control of peripheral hematopoietic blood stem cells transplants obtained by G-CSF and plerixafor-induced mobilization in patients with multiple myeloma

Zarui K. Simavonyan, Anait D. Davtyan, Irina V. Kobzeva, Tatiana A. Astrelina, Yuliya B. Suchkova, Elena K. Sokolova

A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact: Dr. Zarui K. Simavonyan, phone: +7 (915) 368-91-18, e-mail: zarui@inbox.ru

Introduction

Autologous transplantation of peripheral hematopoietic stem cells (PHSC) significantly improves survival rates. Autologous PHSC transplants are included into standard therapy schedule of the patients with multiple myeloma (MM). The harvested transplants should meet the generally accepted quality criteria, in order to implement appropriate transplantation program. High-dose cytostatic therapy followed by PHSC transplantation is known to be performed after induction treatment. The risk of collecting low-quality PHSC transplants increases if the patients underwent several lines of therapy including melphalan, lenalidomide, fludarabine, and irradiation courses. This category of patients is referred to the group of “poor mobilizers”. To improve the quality of transplant preparations, a selective inhibitor of CXCR4 – plerixafor is used which blocks the CXCL12 ligand binding by inhibiting CXCR4, thus promoting release of PHSC with an ideal immunological profile: CD34+CD133+CD90+CD38-CD45+ from the bone marrow. The purpose of this study was to perform quality evaluation of autologous PHSC transplants obtained from MM patients with plerixafor used in the mobilization regimen.

Materials and methods

The study included 13 patients diagnosed with MM referred to the group of “poor mobilizers”, or with history of failure to mobilize PHSC using standard techniques. The treatment schedule was as follows: since the 1st day of mobilization, injections of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) were started at a dose of 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. Daily monitoring of CD45+/CD34+ cells was performed by means of flow cytometry (BD FACS Canto II). In the absence of target PHSC levels, plerixafor was administered on the 4th day (0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$), thus enabling initiation of apheresis on the next day.

Results

The number of collected CD34+/CD45+ cells averaged $5.3 \times 10^6/\text{kg}$ at the first apheresis, $8.3 \times 10^6/\text{kg}$ in the second session, thus being sufficient to perform two transplantations at the optimal cell numbers. Immunological tests (CD34+/CD45+ cell counts and cultural assays (assessment of CFU numbers) were used to assess the quality of the harvested transplant after cryostorage. All patients underwent double tandem courses of high-dose cytostatic therapy with autolo-

gous PHSC transplantation using conditioning regimen with melphalan (200 mg/m², or 140 mg/m² in the patients >65 years). Due to pegfilgrastim injections early post-transplant, we preferred platelet restoration in order to assess the engraftment terms. On day +13, the level of granulocytes in all patients was more than 0,5*10³ /μL, the level of platelets exceeded 20*10³ /μL (without transfusion support).

Conclusions

Hence, our experience has shown that the addition of plerixafor to the standard mobilization schedules in the patients

with a history of collection failure or poor prognosis for mobilization makes it possible to obtain a PHSC leukoconcentrate that meets all quality standards in terms of optimal amount of hematopoietic cells for two transplants.

Keywords

Hematopoietic stem cells, mobilization, multiple myeloma, plerixafor.

Оценка качества трансплантата периферических гемопоэтических стволовых клеток крови, полученных при мобилизации Г-КСФ + плериксафор, у больных множественной миеломой

Заруи К. Симавонян, Анаит А. Давтян, Ирина В. Кобзева, Татьяна А. Астрелина, Юлия Б. Сучкова, Елена К. Соколова

Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Введение

Аутологичная трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК) достоверно улучшает показатели выживаемости и входит в стандарт лечения больных множественной миеломой (ММ). Для реализации трансплантационной программы необходимо, чтобы заготовленный трансплантат соответствовал общепринятым критериям качества. Известно, что высокодозную цитостатическую терапию с трансплантацией ПГСК выполняют после индукционного лечения. Если пациентам было проведено несколько линий терапии с применением мелфалана, леналидомида, флударабина, лучевой терапии, то увеличивается риск сбора некачественных трансплантатов ПГСК. Данную категорию пациентов относят к группе «плохих мобилизаторов». Для улучшения качества заготовки трансплантата применяется селективный ингибитор CXCR4-плериксафор, который ингибируя CXCR4, блокирует связывание его лиганда CXCL12, тем самым высвобождая из костного мозга ПГСК с идеальным иммунологическим профилем: CD34+CD133+CD90+CD38-CD45+. Цель исследования – оценить качество ауто трансплантата ПГСК, полученного у больных ММ, включая в режим мобилизации плериксафор.

Материалы и методы

В исследование включено 13 пациентов с диагнозом ММ, которые были отнесены к группе «плохих мобилизаторов», либо имели в анамнезе неудачу мобилизации ПГСК при использовании стандартных методик. Схема мобилизации: в исследуемой группе пациентов в первый день мобилизации было начато введение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 12 мкг/кг/сут. Мониторинг CD45+/CD34+ клеток проводился ежедневно с помощью проточной цитофлуориметрии (BD FACS Canto II). При отсутствии целевого количества ПГСК в четвертый день мобилизации выполняли введение плериксафора в дозе 0,24 мкг/кг, что позволило на следующие сутки инициировать аферез.

Результаты

Количество собранных CD34+ / CD45+ клеток составило, в среднем, 5,3×10⁶/кг в первый аферез, 8,3×10⁶/кг во втором аферезе, что было достаточным для выполнения двух трансплантаций в оптимальном количестве. Для оценки качества заготовленного трансплантата после криохранения использовали иммунологические тесты (определение количества CD34+ \ CD45+ клеток) и культуральные методики (подсчет числа колониеобразующих единиц – КОЕ). Всем пациентам были выполнены двойные тандемные курсы высокодозной цитостатической терапии с аутологичной трансплантацией ПГСК. Режим кондиционирования: мелфалан 200 мг/м² (140 мг/м² у пациентов старше 65 лет). Учитывая введение пегфилграстима в раннем посттрансплантационном периоде, считаем более достоверным для оценки сроков приживления трансплантата ориентироваться на восстановление уровня тромбоцитов. В день +13 у всех пациентов уровень гранулоцитов более 0,5 тыс/мкл, уровень тромбоцитов был более 20 тыс/мкл (без трансфузионной поддержки).

Выводы

Таким образом, наш опыт показал, что добавление плериксафора к стандартным схемам мобилизации у пациентов с неудачей сбора в анамнезе или плохим прогнозом мобилизации, позволяет получить лейкоконцентрат ПГСК, соответствующий всем стандартам качества, в оптимальном количестве для проведения двух трансплантаций.

Ключевые слова

Гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, множественная миелома, плериксафор.

LY-07

Immunochemotherapy with nivolumab, bendamustine, gemcitabine and rituximab (BeGeRN) in relapsed or refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03259529

Olesya G. Smykova, Vladislav V. Markelov, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Lilia V. Stelmakh, Ivan S. Moiseev, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olesya G. Smykova, phone: +7 (981) 144-67-95, e-mail: olesya.gen@gmail.com

Background

There are only limited treatment options for the patients with relapsed/refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (r/r NHL). Tumor cells may exploit the programmed death-1 checkpoint pathway to evade immune surveillance. In the current study, we evaluated efficacy and safety of programmed cell death-1 blockade by nivolumab combined with bendamustine, gemcitabine and rituximab (BeGeRN) in the patients with r/r NHL.

Patients and methods

This prospective study included 42 patients with r/r NHL, among them 52.4% (n=22) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); 35.7% (n=15) with primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) and 11.9% (n=5) with follicular lymphoma grade 3 (FL). Their median age was 42 (range, 18 to 66) years. Most patients (76.2%, n=32) had a primary chemoresistant disease. The median number of prior therapies was 3 (range, 2-6) lines. Ann Arbor stage III-IV was established in 69% patients (n=29), and bulky disease was documented in 35.7% of cases (n=15). Six patients (14.3%) underwent autologous stem cell transplantation prior to BeGeRN treatment. Median number of BeGeRN cycles was 2 (range, 1-4).

Results

At median follow-up of 20.4 months (range, 2-60), the overall response rate (ORR) in the total group of patients was 41% (n=17), with complete response (CR) in 21% (n=9), and partial response (PR) in 20% of cases (n=8). Median duration of response for all patients with ORR (n=17) was 6.5 months (range: 0.8-59). The ORR value in patients with DLBCL was

45.5% (CR 18.1%), being 40% in PMBCL patients (CR 20%), and with ORR of 75% in the patients with FL (CR 50%). ORR in the patients with bulky disease was 33.3% (CR 20%) compared to ORR of 59.3% (CR 22.2%) in the patients without bulky disease. Four patients who achieved objective clinical response to the therapy underwent hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT n=2, allo-HSCT n=2). Two patients who received auto-HSCT developed a relapse, and both patients after allo-HSCT remained in CR (up to 60 and 58 months). Three patients with BeGeRN failure received CAR-T cell therapy, and four patients were treated with glofitamab. Two-year overall survival and progression-free survival were 30% and 16%, respectively. Most common adverse events (grade 3-4) were associated with hematological toxicities: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia developed in 22%, 62% and 37% patients, respectively. Non-hematologic toxicities grade 3-4 included febrile neutropenia in 36%, autoimmune cytopenia in 2% and Stevens-Johnson syndrome (response to glucocorticosteroids) was observed in 2% of patients.

Conclusions

Immunochemotherapy with nivolumab, bendamustine, gemcitabine and rituximab has a manageable toxicity profile and may lead to objective clinical response in the patients with r/r NHL. However, durability of the response to therapy is not long, and consolidation therapy is required, e.g., allo-HSCT, CAR-T, bispecific antibodies.

Keywords

B-cell non-Hodgkin lymphoma, immunochemotherapy, nivolumab.

Иммунохимиотерапия на основе ниволумаба в комбинации с бендамустином, гемцитабином и ритуксимабом (BeGeRN) у пациентов с резистентными и рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами NCT03259529

Олеся Г. Смыкова, Владислав В. Маркелов, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Лилия В. Стельмах, Иван С. Моисеев, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Опции терапии пациентов с резистентными и рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р НХЛ) ограничены. Опухолевые клетки могут использовать контрольные иммунные точки PD-1, чтобы уклониться от иммунного надзора. В текущем исследовании мы оценили эффективность и безопасность

блокатора контрольных иммунных точек ниволумаба в комбинации с бендамустином, гемцитабином и ритуксимабом (BeGeRN) у пациентов с р/р НХЛ.

Пациенты и методы

В проспективное исследование было включено 42 пациента с р/р НХЛ, из них 52,4% (n=22) с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), 35,7%

(n=15) с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ) и 11,9% (n=5) с фолликулярной лимфомой 3-й степени (ФЛ). Медиана возраста составила 42 года (от 18 до 66 лет). Большинство больных (76,2%, n=32) были первично-резистентны к химиотерапии. Медиана циклов предшествующей терапии составила 3 (2-6) линии. Стадия III-IV по Ann-Arbor была у 69% (n=29) пациентов, а объемное опухолевое образование – в 35,7% случаев (n=15). Шести пациентам (14,3%) была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до терапии BeGeRN. Среднее количество циклов BeGeRN составило 2 (диапазон 1-4).

Результаты

При медиане наблюдения 20,4 мес. (диапазон от 2 до 60) частота общего ответа (ЧОО) по всей группе пациентов составила 41% (n=17), при этом частота полного ответа (ПО) была 21% (n=9), а частичный ответ (ЧО) был отмечен в 20% случаев (n=8). Медиана продолжительности ответа для всех 17 пациентов с ЧОО составила 6,5 мес. (диапазон: 0,8-59 мес.). ЧОО у пациентов с ДВККЛ составила 45,5% (ПО – в 18,1% случаев), у пациентов с ПМВКЛ – 40% (ПО – 20%), а у пациентов с ФЛ – 75% (ПО – у 50% больных). ЧОО у пациентов с объемным заболеванием составила 33,3% (ПО – 20%), а ЧОО была 59,3% (ПО – 22,2%) у пациентов без объемного заболевания. Четырём пациентам, достигшим объективного ответа, выполнена трансплантация гемопоэтических

стволовых клеток (ауто-ТГСК – 2, алло-ТГСК – 2 случая). У двух пациентов, перенесших ауто-ТГСК, развился рецидив. У обоих пациентов с алло-ТГСК сохраняется полный ответ (до сроков 60 мес. и 58 мес.). Три пациента с неудачей BeGeRN получали терапию CAR-T-клетками, а четыре пациента получили терапию глофитамабом. Двухлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 30% и 16%, соответственно. Наиболее частые нежелательные явления 3-4 степени были связаны с гематологической токсичностью: анемия, нейтропения и тромбоцитопения развились у 22%, 62% и 37% пациентов, соответственно. Негематологическая токсичность 3-4 степени включала фебрильную нейтропению у 36%, аутоиммунную цитопению – у 2% и синдром Стивенса-Джонсона (ответ на глюкокортикостероиды) – у 2% пациентов.

Выводы

Иммунохимиотерапия ниволумабом, бендамустином, гемцитабином и ритуксимабом имеет управляемый профиль токсичности и может привести к объективному ответу у пациентов с p/r НХЛ. Однако длительность ответа на терапию невелика и необходима консолидирующая терапия (алло-ТГСК, CAR-T, биспецифические антитела).

Ключевые слова

Иммунотерапия, ниволумаб, В-клеточные неходжкинские лимфомы.

LY-08

First-line therapeutic strategy and clinical prognosis in the patients with marginal zone lymphoma: Pavlov University experience

Lina B. Surina, Polina V. Kotselyabina, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Liudmila V. Fedorova, Marina O. Popova, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, phone: +7 (911) 783-95-08, e-mail: lepikkv@gmail.com

Introduction

Marginal zone lymphoma (MZL) is the second most common subtype of indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. MZL comprises approximately 6% of all lymphoid malignancies. Based on the World Health Organization data MZL is subdivided into 3 major categories: extranodal MZL (EMZL), MALT, nodal MZL (NMZL), and splenic MZL (SMZL). Due to the lack of established standards of therapy and the limited amount of data on the results of treatment in the Russian Federation, the analysis of the histological, clinical and epidemiological characteristics of MZL is an urgent topic for study. The aim of this work is to analyze the strategy of first-line therapy for patients with MZL in real clinical practice at the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute, Pavlov University.

Patients and methods

A retrospective single center study included 77 patients (25m/52f) with a histologically confirmed diagnosis of MZL.

The primary endpoint was overall survival (OS) of patients with MZL, defined as the time from the start of first-line therapy to death from any cause. The secondary endpoint was progression-free survival (PFS), the time from the start of first-line therapy to disease progression, relapse, or death from any cause, PFS was censored at the time of initiation of second-line therapy. In assessing survival, data were censored according to the date of last contact if there was no event at the time of follow-up. Survival were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results

The median age of patients was 70 (28-97). Among the morphological subtypes, SMZL occurred in 42% (n=33), MALT in 29% (n=22), NMZL in 29% (n=22). At the time of diagnosis, stage I was observed in 13% (n=10), II – in 5% (n=4), III – in 1% (n=1), IV – in 77% (n=59), in 4% (n=3) no information available. At the time of diagnosis, ECOG0-1 in 87% (n=67), ECOG2-3 in 13% (n=10). B-symptoms were detected in 40% (n=31). FISH was performed in

29% (n=22), chromosomal rearrangements involving the p53 was detected in 23% (n=5). The 1st line therapy included: R-mono for 64%(n=49), R-CHOP for 12%(n=9), RB for 9% (n=7), surgical treatment for 5% (n= 4), CHOP-like regimens for 4%(n=3), other options of the therapy 4% (n=3), observation for 3% (n=2). Maintenance therapy with rituximab was performed in 40% (n=31). Among patients who received conservative treatment, complete response after the first line of therapy was observed in 21% (n=16), partial response in 39% (n=30), disease stabilization in 13% (n=10), progression in 21% (n=16), no data in 6% (n=5). The median follow-up from the start of first-line therapy was 29 months (2-101). Median OS not reached. Three-year PFS for the entire study group – 62.2%. The median progression-free survival was 45 months.

Тактика терапии первой линии и прогноз пациентов с лимфомой маргинальной зоны: опыт ПСПБГМУ им. И. П. Павлова

Лина Б. Сурина, Полина В. Коцеябина, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Людмила В. Федорова, Марина О. Попова, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением за исключением редких случаев агрессивных химиорезистентных вариантов. В связи с отсутствием установленных стандартов терапии и ограниченным количеством данных о результатах лечения в РФ анализ гистологических и клинико-эпидемиологических характеристик ЛМЗ является актуальной темой для изучения. Целью настоящей работы являлся анализ стратегии терапии первой линии у пациентов с ЛМЗ в реальной клинической практике в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И. П. Павлова.

Пациенты и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 77 пациентов (25 м и 52 ж) с гистологически подтвержденным диагнозом ЛМЗ. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) пациентов с ЛМЗ, определяемая как время от начала терапии 1 линии до смерти по любой причине. Вторичной конечной точкой была беспрогрессивная выживаемость (БПВ) – время от начала терапии 1 линии до прогрессирования заболевания, рецидива или смерти по любой причине, БПВ была цензурирована на момент начала второй линии терапии. При оценке выживаемости данные были подвергнуты цензуре согласно дате последнего контакта в случае отсутствия события во время наблюдения. ОВ и БПВ были оценены с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты

Все пациенты (n=77) были включены в анализ методов и эффективности терапии. Медиана возраста пациентов составила 70 (28-97). Среди морфологических подтипов ЛМЗ селезенки встречалась в 42% (n=33), MALT – в 29%

Conclusions

Analysis of clinical characteristics and first-line treatment strategy in patients with MZL in real clinical practice was performed. The basis of MZL therapy is rituximab therapy in combination with various regimens of mono- and polychemotherapy. Patients in the study population had a favorable clinical prognosis. For reliable identification of the dependence of outcomes and the chosen treatment regimen, it is necessary to increase the number of patients and the duration of observation.

Keywords

Marginal zone lymphoma, first-line therapy.

(n=22), нодальный вариант в 29% (n=22). На момент диагноза I стадия наблюдалась у 13% (n=10), II – у 5% (n=4), III – у 1% (n=1), IV – у 77% (n=59), у 4% (n=3) информация отсутствует. На момент диагноза ECOG 0-1 у 87%(n=67), ECOG 2-3 у 13% (n=10). В-симптомы были выявлены у 40% (n=31). Исследование мутационного статуса TP53 проводилось у 29% (n=22), из них мутация была обнаружена у 23% (n=5). Терапия 1 линии включала: R-моно у 64% (n=49), R-CHOP – у 12% (n=9), RB – у 9% (n=7), хирургическое лечение – у 5% (n=4), CHOP-подобные режимы – у 4% (n=3), другие варианты терапии – у 4% (n=3), наблюдение у – 3% (n=2). Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 40% (n=31). Среди пациентов, получивших консервативное лечение, полный ответ (ПО) после первой линии терапии наблюдался у 21% (n=16), частичный ответ (ЧО) – у 39% (n=30), стабилизация заболевания (СЗ) – у 13% (n=10), прогрессирование (ПЗ) – у 21% (n=16), отсутствие ответа на лечение – у 6% (n=5). Медиана наблюдения от начала первой линии терапии составила 29 месяцев (2-101). Медиана общей выживаемости не достигнута. Трехлетняя БПВ для всей группы исследования – 62,2%. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 45 месяцев.

Выводы

Проведен анализ клинических характеристик и стратегии лечения первой линии у пациентов с ЛМЗ в реальной клинической практике. Основой терапии ЛМЗ является терапия ритуксимабом в сочетании с различными режимами моно- и полихимиотерапии. Пациенты в исследованной популяции имели благоприятный клинический прогноз. Для достоверного выявления зависимости исходов и избранного режима терапии необходимо увеличение выборки и длительности наблюдения.

Ключевые слова

Лимфома маргинальной зоны, терапия первой линии.

CM-01

Comparison of prognosis between patients with therapy-related myelodysplastic syndrome after hematological malignancies and myelodysplastic syndrome *de novo*: retrospective cohort study

Polina V. Kotselyabina, Vladislav V. Kovalik, Vladislav V. Markelov, Nikita N. Burlov, Kirill V. Lepik, Natalia B. Mikhailova, Olga B. Kalashnikova, Nikolay Y. Tsvetkov, Ksenia S. Yurovskaya, Tatiana L. Gindina, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin, Elena V. Morozova

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Polina V. Kotselyabina, e-mail: polinakotselyabina@gmail.com

Background

Prognosis of patients with therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS), developing after previous chemotherapy or radiotherapy therapy for primary hematological malignancies, is not well described. It is not clear if the prior history of hematological malignancy contributes to prognosis beyond the IPSS-R score. The aims of our research were to compare overall survival for patients with *de novo* MDS (d-MDS) and t-MDS after primary hematological malignancy and evaluate the role of allo-HSCT in prognosis with patients with t-MDS.

Patients and methods

A retrospective cohort single-center study included 94 patients, i.e., 23 cases of t-MDS with history of primary hematological malignancy, and 71 with d-MDS. OS was assessed with Kaplan-Meier curves, and differences between the groups were assessed using log-rank test. A multivariate Cox proportional hazard model was constructed to adjust for IPSS-R prognostic group, age, and history of allo-HSCT.

Results

All patients were included into the analysis, with the median follow-up of 10 and 37 months for t-MDS and d-MDS, respectively. OS rate was significantly lower for t-MDS compared to d-MDS ($p=0.04$, log-rank test), with a median OS of 14 and 48 months, respectively. The treatment histories of primary hematological malignancy were associated with poor prognosis for patients, being independent on the IPSS-R and age (HR=1.9 [1.02; 3.37], $p=0.04$). At the same time, inclusion of allo-HSCT into the regression model made this factor not significant, with HR=1.2 [0.62; 2.27] ($p=0.6$). Allo-HSCT was performed in 30% of patients ($n=7$) with t-MDS and 73% of patients ($n=52$) with d-MDS. The frequency of transformation into acute myeloid leukemia (AML) and the median terms of AML transformation did not differ significantly for t-MDS and d-MDS groups ($p=0.06$ and $p=0.27$, respectively). Unfavorable cytogenetic risk, according to Armand risk score, was established in 20% ($n=14$) for d-MDS group and 70% ($n=16$) in the t-MDS group ($p<0.001$). The main characteristics of patients with t-MDS (primary diagnosis, stage of disease, durations of cytopenia, previous therapy) were also subject to analysis. Median time from cytopenia to the t-MDS diagnosis was 1.5 months. The structure of primary malignancies included classical Hodgkin's lymphoma 48% ($n=11$), non-Hodgkin's lymphomas 34% ($n=8$), acute leukemia 9% ($n=2$), and chronic lymphocytic leukemia 9% ($n=2$). The primary cancer status at

the time of t-MDS diagnosis showed complete remission in 78% ($n=18$). Therapy for previous malignant neoplasms included chemotherapy alone in 44% ($n=10$) as well as combined chemotherapy and radiation treatment in 56% of cases ($n=13$). The predictive value of risk stratification proposed by MD Anderson Cancer Center Group for t-MDS (TPSS) was demonstrated ($p=0.01$). Regarding the OS rate among the t-MDS group was significantly higher for the patients who underwent allo-HSCT ($p=0.02$, log-rank test).

Conclusion

History of treatment of primary hematological malignancy can be independently associated with poor prognosis for the patients with t-MDS, being independent on the IPSS-R and age. However, uneven distribution of allo-HSCT frequency among the groups may probably be a confounding factor which leads to differential prognosis between these groups, thus requiring further research.

Keywords

Secondary myelodysplastic syndrome, therapy-related, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Сравнение прогноза пациентов с миелодиспластическим синдромом, связанным с терапией гематологических злокачественных новообразований, и миелодиспластическим синдромом *de novo*: ретроспективное когортное исследование

Полина В. Коцелябина, Владислав В. Ковалик, Владислав В. Маркелов, Никита Н. Бурлов, Кирилл В. Лепик, Наталья Б. Михайлова, Ольга Б. Калашникова, Николай Ю. Цветков, Ксения С. Юровская, Татьяна Л. Гиндина, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин, Елена В. Морозова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Прогноз пациентов с миелодиспластическим синдромом, связанным с терапией (т-МДС), развивающимся после предшествующей химиотерапии или лучевой терапии первичных гематологических заболеваний, описан недостаточно. Неясно, влияет ли история гематологического злокачественного новообразования на прогноз пациентов с т-МДС вне зависимости от шкалы IPSS-R. Целью нашего исследования было сравнить общую выживаемость (ОВ) пациентов с МДС *de novo* (д-МДС) и т-МДС после первичного гематологического заболевания и оценить роль алло-ТГСК в прогнозе пациентов с т-МДС.

Пациенты и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование включало 94 пациента: 23 больных с т-МДС и анамнезом злокачественного гематологического заболевания, а также 71 пациент с д-МДС. ОВ пациентов оценивали с помощью кривых Каплана-Мейера, различия между группами сравнивали с помощью лог-ранк теста. Многомерная регрессия Кокса была построена для корректировки прогностической группы IPSS-R, возраста и алло-ТГСК в анамнезе.

Результаты

Все пациенты были включены в анализ с медианой наблюдения 10 и 37 месяцев для т-МДС и д-МДС, соответственно. Общая выживаемость была значительно ниже у пациентов с т-МДС по сравнению с д-МДС ($p = 0,04$, лог-ранк тест) с медианой ОВ, соответственно, 14 и 48 месяцев. Анамнез первичного гематологического злокачественного заболевания и связанного с ним лечения были независимо ассоциированы с неблагоприятным прогнозом пациентов с т-МДС, независимо от IPSS-R и возраста с показателем $HR=1,9$ [1,02; 3,37] ($p=0,04$). В то же время, включение алло-ТГСК в регрессионную модель сделало этот фактор незначимым $HR=1,2$ [0,62; 2,27] ($p=0,6$). Алло-ТГСК была выполнена у 30% пациентов ($n=7$) с т-МДС и у 73% пациентов ($n=52$) с д-МДС. Частота трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и медиана времени до трансформации в ОМЛ достоверно не различались в группах т-МДС и д-МДС ($p=0,06$ и $p=0,27$, соответственно). Неблагоприятный цитогенетический риск по ArmanD отмечен у 20% ($n=14$) в группе д-МДС и 70% ($n=16$) в группе т-МДС ($p<0,001$). Основные характеристики больных т-МДС (первичный диагноз, клинический статус, длительность цитопении, предыдущая терапия) были также включены в анализ.

В структуру предшествующих злокачественных новообразований входили: классическая лимфома Ходжкина 48% ($n=11$), неходжкинские лимфомы 34% ($n=8$), острые лейкозы 9% ($n=2$) и хронический лимфолейкоз 9% ($n=2$). При оценке статуса первичного гематологического заболевания на момент постановки диагноза т-МДС отмечена полная ремиссия в 78% случаев ($n=18$). Терапия первичного гематологического заболевания включала только химиотерапию в 44% ($n=10$) и химиолучевую терапию в 56% ($n=13$). Была продемонстрирована прогностическая ценность стратификации риска, предложенной MD Anderson Cancer Center для т-МДС (TPSS) ($p = 0,01$). ОВ пациентов с т-МДС была значительно выше у пациентов, перенесших алло-ТГСК ($p=0,02$, лог-ранк тест).

Выводы

Лечение первичного гематологического злокачественного заболевания может быть независимо связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с т-МДС вне шкалы IPSS-R и возраста. Однако неравномерное распределение частоты алло-ТГСК в группах, вероятно, является вмешивающимся фактором, который приводит к различному прогнозу между этими группами и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова

Вторичный миелодиспластический синдром, предшествующая терапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

CM-02

Inflammatory cytokines perturb NK cell cytotoxicity and gene signature in myeloid leukemia

Valeriya V. Kuznetsova, Amanda F. Costa, Sweta B. Patel, Francesca Luca, Victoria R. Matkins, Alana M. Franceschi, Paran Goel, Robert S. Welner

The University of Alabama at Birmingham, USA

Contact: Dr. Valeriya V. Kuznetsova, phone: +1 (205) 808-86-71, e-mail: lerak@uab.edu

Introduction

Natural killer (NK) cells have the capacity to eliminate malignant cells by releasing cytotoxic granules, which makes them a potent immunotherapeutic. NK cells' mature phenotype and abundance positively correlate with a favorable prognosis in acute myeloid leukemia (AML) and prolonged treatment-free survival in chronic myeloid leukemia (CML). However, NK cell maturation and cytotoxicity are suppressed during the disease, and the environmental drivers of this impairment are not fully characterized. Given the established role of inflammatory cytokines (e.g., IL-1 β , IL-6, TNF α) in the progression of myeloid malignancies, we hypothesize that leukemic inflammation impedes NK cell cytotoxicity shifting them toward a pro-tumor phenotype.

Materials and methods

To define the effect of leukemic cytokines on NK cells, we utilize BCR-ABL⁺ (CML) and Flt3-ITD/TET2^{-/-} (AML) chimeric mice, as well as peripheral blood and bone marrow mononuclear cells from AML and CML patients. We establish the mouse models by transplanting CD45.2⁺ C57BL/6 bone marrow cells carrying leukemic mutation(s) into CD45.1⁺ healthy hosts. Such chimeras represent a robust pre-clinical tool to study non-transformed immune cells during leukemia. Here, we profile CML- and AML-exposed NK cells using flow cytometry and single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq).

Results

Consistent with clinical observations, NK cells are reduced in AML and CML mice, display an immature phenotype, and decrease surface activating receptors while upregulating inhibitory molecules Lag-3, TIGIT, and NKG2A. Moreover, leukemia-exposed NK cells show impaired cytotoxicity measured by target-specific degranulation *ex vivo*. Next, we mapped the transcriptional landscape of NK cells from control and CML mice. The scRNA-seq confirms reduced expression of NK maturation and cytotoxicity markers

(*Itgam*, *Cx3cr1*, *Prf1*, *Gzma*) in leukemia. Among gene sets enriched in CML-exposed NK cells were those associated with cell division and inflammatory cytokine response; the latter include genes for cytokines (IL-1 β , TNF α , GM-CSF), cytokine receptors, and negative regulators of STAT3/5 signaling. Pathway enrichment analysis revealed activation of IL-6/STAT3 and NF- κ B signaling cascades – an effect likely triggered by inflammation. Thus, we next tested the impact of the leukemic environment on healthy NK cells. We found that serum from CML mice dampens NK cell degranulation *ex vivo*. Further ELISA identified elevated IL-6, IL-1 α/β , TNF α , and GM-CSF in CML serum. Many of these cytokines can be secreted by functionally skewed NK cells, as indicated by scRNA-seq. RT-qPCR on sorted NK cells confirmed increased IL-1 β , TNF α , and GM-CSF mRNA levels in CML suggesting NK cell secretory phenotype exacerbating leukemic inflammation. To validate the clinical relevance of our findings, we finally characterized NK cells from leukemic patients and healthy donors. In agreement with published data, NK cell frequencies are reduced in our cohort, along with altered expression of NK activating (NKG2D, DNAM-1) and inhibitory (KIR2DL1, NKG2A) receptors and diminished K562-dependent degranulation. Mirroring the mouse scRNA-seq data, patient NK cells possess a pro-inflammatory gene signature with the activation of TNF α , NF- κ B, and PI3K-Akt signaling. Thus, NK cells are sensitive to disease-associated inflammation that interferes with their anti-leukemic cytotoxicity.

Conclusions

We speculate that leukemic cytokines contribute to NK cell dysfunction and polarize them toward a pro-inflammatory phenotype, representing an optimal target for NK-boosting immunotherapies.

Keywords

NK cells, inflammation, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, immunotherapy.

Подавление цитотоксической функции NK-клеток провоспалительными цитокинами при остром и хроническом миелоидном лейкозе

Валерия В. Кузнецова, Аманда Ф. Коста, Света Б. Пател, Франческа Лука, Виктория Р. Маткинс, Алана М. Франчески, Паран Гоел, Роберт С. Велнер

Университет Алабамы, Бирмингем, США

Введение

Натуральные киллеры (NK-клетки) обладают противоопухолевой активностью, опосредованной секрецией цитотоксических гранул при взаимодействии с трансформированными клетками. Количество зрелых NK-клеток позитивно коррелирует с благоприятным прогнозом

при остром (ОМЛ) и хроническом (ХМЛ) миелоидном лейкозе. Однако, у пациентов с миелолейкозом созревание и цитотоксичность NK-клеток подавлены, причем роль внеклеточного окружения в данном нарушении мало изучена. Поскольку концентрации воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α) повышены в тканях

пациентов с ХМЛ и ОМЛ, мы предполагаем, что данные молекулы препятствуют нормальному функционированию НК-клеток.

Материалы и методы

Для выявления эффекта воспалительных цитокинов на функцию НК-клеток с помощью проточной цитометрии и секвенирования РНК, мы использовали химерные мышинные модели BCR-ABL⁺ (ХМЛ) и Flt3-ITD/TET2^{-/-} (ОМЛ) наряду с образцами мононуклеарных клеток периферической крови и костного мозга пациентов с миелолейкозом. Для получения химерных мышей, CD45.2⁺ клетки костного мозга, несущие онкогенную мутацию, были пересажены здоровым CD45.1⁺ мышам линии C57BL/6.

Результаты

Количество НК-клеток у мышей с обоими видами лейкоза было снижено по сравнению с контролями. Более того, наблюдалось нарушенное созревание НК-клеток, потеря ими активирующих рецепторов и повышенная экспрессия ингибиторных молекул Lag-3, TIGIT, NKG2A. Цитотоксическая функция НК-клеток (дегрануляция *ex vivo* в присутствии клеточной линии Yac-1) оказалась снижена. Данные результаты согласуются с известными клиническими наблюдениями, подчеркивая релевантность мышинных моделей. Для выявления процессов, специфичных НК-клеткам при миелолейкозе, мы охарактеризовали их транскриптом у здоровых мышей и мышей с ХМЛ. Секвенирование РНК единичных клеток подтвердило сниженную экспрессию маркеров созревания и цитотоксичности (*Ilgam*, *Cx3cr1*, *Prf1*, *Gzma*) при ХМЛ. Кроме того, НК-клетки при лейкозе сверхэкспрессировали гены, связанные с воспалительным ответом. Повышенная экспрессия РНК наблюдалась для таких цитокинов, как IL 1 β , TNF α , GM-CSF, а также рецепторов цитокинов и негативных регуляторов STAT3/5 сигнальных каскадов. Более того, анализ биологических путей выявил активацию IL-6/STAT3 и NF-kB сигналинга, что вероятно связано с повышенным уровнем воспалительных цитокинов в тканях при ХМЛ. Так, следующим шагом стало тестирование эффекта

тканевого окружения ХМЛ на функцию НК-клеток *ex vivo*. Мы обнаружили значительно сниженную дегрануляцию здоровыми НК-клетками после инкубации с сывороткой крови мышей с ХМЛ, по сравнению с сывороткой контрольных мышей. Чтобы определить возможные факторы, нарушающие функцию НК-клеток, мы сравнили концентрации ~200 молекул в данных сыворотках путем ИФА. Повышенными при ХМЛ оказались такие цитокины, как IL-6, IL-1 α/β , TNF α , и GM-CSF, часть из которых, по результатам РНК-секвенирования, могут секретировать НК-клетки. ОТ-кПЦР подтвердила повышение экспрессии мРНК, кодирующих IL-1 β , TNF α и GM-CSF, в НК-клетках при ХМЛ. Данные результаты указывают на возможный вклад НК-клеток в воспаление, что, в комбинации с нарушением их цитотоксической функции, усугубляет лейкоз. Для оценки применимости полученных результатов в клинической практике, мы охарактеризовали НК-клетки у здоровых доноров и пациентов с ХМЛ и ОМЛ. В соответствии с известными данными, у пациентов наблюдалось меньшее число НК-клеток, снижение способности НК-клеток к дегрануляции и экспрессии активирующих поверхностных рецепторов (например, NKG2D и DNAM-1 при ОМЛ). Уровень ингибиторных рецепторов (KIR2DL1, NKG2A) был повышен. Секвенирование РНК НК-клеток подтвердило результаты, полученные на мышинных моделях, и показало активацию NF-kB, TNF, и PI3K-Akt сигнальных каскадов при миелолейкозе. Последнее указывает на чувствительность НК-клеток к провоспалительным цитокинам, что может препятствовать их эффективному противоопухолевому ответу.

Выводы

Наши данные подчеркивают роль цитокинов, ассоциированных с ХМЛ и ОМЛ, в нарушении функционирования НК-клеток и указывают, что воспалительные процессы являются потенциальной мишенью при иммунотерапии миелолейкоза.

Ключевые слова

НК-клетки, воспаление, иммунотерапия, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз.

CM-03

Kidney function and survival of patients with chronic lymphocytic leukemia

Maria V. Markovtseva ¹, Ekaterina N. Zguralskaya ²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; ² Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Contact: Dr. Maria V. Markovtseva, phone: +7 (902) 356-54-72, e-mail: mmark7@yandex.ru

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), as well as chronic kidney disease (CKD), mainly occur in the elderly (60-75 years) and senile (over 75 years) age. It is also known that a decrease in glomerular filtration rate (GFR) and the CKD presence have drastic influence on long-term prognosis. The aim of the study was analyzing the CKD occurrence in CLL patients and assessment of their impact on survival.

Materials and methods

A total of 132 CLL patients (60 men and 72 women) with known overall survival observed in GUZ UOKB hematology department from 01.2010 to 02.2020 were included in this retrospective cohort. Patients with HIV infection, tuberculosis and other paraneoplastic processes were excluded from the study. At the time of CLL diagnosis the GFR was calculated by CKD-EPI formula and CKD presence was assessed in accordance with CKD stage classification and stratifica-

tion in accordance with GFR value. An end-to-end linear correlation analysis of the obtained Pearson indicators was carried out.

Results

The average patients' age was 66.0 ± 10.3 years. Among the studied cohort 64 (48.5%) patients had CKD with stage C2 found in 23 (17.4%), and stage C3a in 41 (31.1%) patients. This CKD rate in studied cohort significantly exceeds the one described by national epidemiological studies, which have detected CKD in 36% of studied patients older than 60 (Bikbov B.T. et al., 2009). The CKD structure depending on the CLL stage (Binet classification) was as follows: The CKD C2 stage was registered in 8.3%, 7.6%, and 1.5% of cases of CLL A, B, C, respectively. CKD C3a stage was diagnosed, respectively, in 9.8%, 18.9%, and 2.3% of CLL A, B, and C, respectively. It should be noted that there is no connection between CLL stage and CKD severity. However, this confirms the earlier published data stating no such relationship [Erten N. et al., 2005]. The studied cohort analysis showed only 43 (32.5%) patients to overcome estimated median survival rate

in accordance with Binet classification. Of particular interest is the fact that a strong inverse correlation was found between C3a CKD and survival ($p < 0.05$). We have previously found that initial GFR of more than $76.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ in newly diagnosed CLL patient may predict the survival exceeding one calculated by median survival according to Binet classification (Patent RU No. 2725877 C1; 2020). Patients with CKD C3a do not belong to this category. In study conducted there were no patients with CKD C3a at the CLL diagnosis who did not exceed estimated median survival according to Binet classification.

Conclusions

In the cohort studied, the CKD C3a stage had a significant impact on CLL patients' survival. Careful GFR monitoring starting at diagnosis will optimize the prognosis in this category of patients.

Keywords

Chronic lymphocytic leukemia, chronic kidney disease, overall survival.

Функция почек и выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом

Мария В. Марковцева¹, Екатерина Н. Згуральская²

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Университет», Ульяновск, Россия; ² ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Технический Университет», Ульяновск, Россия

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), как и хроническая болезнь почек (ХБП) – это заболевания, встречающиеся преимущественно в пожилом (60-75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте. Одновременно с этим известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие ХБП ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза. Целью данного исследования было проанализировать встречаемость ХБП у пациентов с ХЛЛ и оценить влияние этой патологии на выживаемость.

Материалы и методы

В рамках данного ретроспективного исследования обследовано 132 пациента с ХЛЛ (60 мужчин и 72 женщины) с известной общей выживаемостью, наблюдавшихся в гематологическом отделении ГУЗ УОКБ в период с 01.2010 по 02.2020 года. Из исследования исключались пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и иными паранеопластическими процессами. На момент постановки диагноза ХЛЛ у пациентов рассчитывалась СКФ по формуле СКД-ЕРІ и оценивалось наличие ХБП в соответствии с классификацией и стратификацией стадии ХБП по уровню СКФ. Проведен сквозной линейный корреляционный анализ полученных показателей по Пирсону.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 10,3$ лет. Среди исследованных пациентов у 64 (48,5%) была обнаружена ХБП: стадия С2 – у 23 человек (17,4%), стадия С3а – у 41 человека (31,1%). Полученная частота встре-

чаемости ХБП среди исследованных пациентов значительно превышает результаты эпидемиологических исследований нашей страны, в которых зафиксировано наличие признаков ХБП лишь у 36% лиц в возрасте старше 60 лет (Бикбов Б.Т. с соавт., 2009). Клиническая структура ХБП в зависимости от стадии ХЛЛ по Binet была следующей: ХБП С2 была зарегистрирована, соответственно, в 8,3%, 7,6% и 1,5% случаев ХЛЛ стадий А, В, С. ХБП стадии С3а была выявлена у 9,8%, 18,9% и 2,3% пациентов с ХЛЛ стадий А, В, и С, соответственно. Обращает на себя внимание факт отсутствия связи между стадией ХЛЛ и выраженностью ХБП. Однако это подтверждает опубликованные ранее зарубежными исследователями данные о том, что связь между стадией ХЛЛ и тяжестью почечной недостаточности не наблюдается [Erten N. et al., 2005]. Анализ выживаемости исследованных пациентов показал, что только 43 пациента (32,5%) преодолели расчетную медиану выживаемости в соответствие с классификацией Binet. Особый интерес представляет факт обнаруженной обратной корреляционной связи сильной степени между ХБП С3а и выживаемостью ($p < 0,05$). Ранее нами было установлено, что наличие у пациента с ХЛЛ на момент постановки диагноза СКФ более $76,5 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ можно рассматривать в качестве предиктора преодоления расчетного параметра медианы выживаемости по классификации Binet (Патент РФ № 2725877 C1; 2020). Пациенты с ХБП С3а не относятся к этой категории больных. В проведенном исследовании ни один пациент, имевший ХБП С3а на момент постановки диагноза ХЛЛ, не преодолел расчетную медиану выживаемости по классификации Binet.

Выводы

В проведенном исследовании показано, что ХБП С3а имеет значимое влияние на выживаемость больных с ХЛЛ. Тщательный контроль СКФ у пациентов с ХЛЛ уже на этапе постановки диагноза позволит оптимизировать прогноз у этой категории больных.

Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, хроническая болезнь почек, общая выживаемость.

CM-04

Characteristics and treatment of blast crisis in chronic myeloid leukemia

Julia S. Yakovleva, Ksenia S. Yurovskaya, Yulia Yu. Vlasova, Ivan S. Moiseev, Elena V. Morozova

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Julia S. Yakovleva, phone: +7 (911) 907-18-95, e-mail: YakovlevaYuliyaS@yandex.ru

Introduction

Blast crisis in chronic myeloid leukemia (CML BC) is a rare clinical and biologically heterogeneous condition often characterized by aggressive clinical course. Despite successful use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), some patients with CML still develop blast crisis. There is no standard approach to the BC treatment, and outcomes are, generally, unsatisfactory with long-term overall survival rarely exceeding 10% (Saxena K. et al.). The objective of this study was to evaluate treatment outcomes, in particular, overall survival (OS), in patients with CML BC.

Materials and methods

A total of 87 patients (65 males and 22 females) with verified CML treated at the RM Gorbacheva Research Institute for 1st or subsequent BC were included into this retrospective cohort. Therapeutic efficacy was evaluated according to the European LeukemiaNet (ELN) criteria.

Results

The median age at the time of diagnosis was 42 (18-62) years. In 66% of cases (n=57), the diagnosis was established in chronic phase (CP); in 19% of cases (n=17), in acceleration phase (AP). *De novo* occurrence of BC was revealed in 15% of cases (n=13) identified as myeloid in 9%, and lymphoid, in 6% of the patients. Cytogenetic data at diagnosis were available in 85 cases (98%). Additional chromosomal aberrations (ACAs) were present in 31 (37%) cases. The most frequent findings were, e.g., trisomy 8 (29%), 3q26 rearrangement (23%), monosomy 7 / 7q deletion (17%), trisomy 19 (13%), additional Ph-chromosome (13%), and complex karyotype (55%).

The median age at the first BC was 44.5 (21-76) years, with a median time since primary diagnosis of 39.5 (0-248.5) months. Most BC cases (79.3%) were myeloid; extramedullary lesions were seen in 8% of cases. Most patients received complex therapy regimens combining chemotherapy and TKIs (56%); only chemotherapy was applied in 30% cases, and in 14% cases TKI-only regimens were used, mostly, with dasatinib (in 75% of cases). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was not performed due to progression, severity of condition, presence of significant comorbidities, lack of donors, patient refusal. The response was evaluated in 78% of cases, with 47% of patients being resistant to 1st-line therapy and 31% of patients reaching CP (complete hematologic response in 100%, cytogenetic response in 30%, and molecular response in 19% of cases). In 22 % of cases, a 2nd BC developed, with median OS of 11.5 months since 1st BC. The median time from BC1 to BC2 or death evaluated in 72 patients was 7.8 (0.6-107.2) months. At the time of the last evaluation, 16% of patients were alive and 84% died of the disease progression (82%), other documented reasons (1.4%), or due to unknown cause (17.4%). The 2-year and 5-year OS were 28.7% and 18.4%, accordingly.

Conclusion

The outcomes in patients with CML BC remain poor, with a median time until BC2 development or death being less than 1 year. Prompt diagnosis and treatment initiation as well as timely transition to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are crucial to achieve a response.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, blast crisis, tyrosine kinase inhibitors.

Характеристика и лечение бластного криза хронического миелоидного лейкоза

Юлия С. Яковлева, Ксения С. Юровская, Юлия Ю. Власова, Иван С. Моисеев, Елена В. Морозова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Бластный криз (БК) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) является редким, агрессивным, гетерогенным по клиническим и биологическим характеристикам за-

болеванием. Несмотря на успехи при использовании ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), часть пациентов прогрессирует до БК. В настоящее время не существует стандартных подходов для терапии БК. Исходы данной

группы пациентов неудовлетворительные, общая 3-летняя выживаемость не превышает 10% (Saxena K. et al.). Целью нашей работы была оценка результатов терапии, в частности – общей выживаемости (ОВ) пациентов с БК ХМЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 87 пациентов (65 мужчин (75%) и 22 женщины (25%)) с верифицированным диагнозом ХМЛ, имеющих один и более БК в анамнезе и наблюдающихся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям European LeukemiaNet (ELN).

Результаты

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 42 года (18-62). У 66% пациентов (n=57) заболевание дебютировало с хронической фазы (ХФ), у 19% (n=17) – с фазы акселерации (ФА), у 15% (n=13) – с БК (8 – миелоидный БК, 5 – лимфоидный БК). Данные о цитогенетике доступны у 85 пациентов (98%), из них дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) присутствовали у 31 пациента (37%). Самыми частыми ДХА были трисомия 8 (29%), перестройки с участием 3q26 (23%), моносомия 7/делеция 7q (17%), трисомия 19 (13%), дополнительная Ph-хромосома (13%), комплексный кариотип (55%). Медиана возраста на момент развития 1-го БК составила 44,5 лет (21-76). Медиана времени от постановки ХМЛ до 1-го БК – 39,47 месяцев (0-248,47). Морфологически чаще наблюдался миелоидный вариант БК (79,3%), лимфоидный вариант БК – 17,3%, экстрамедуллярные очаги присутствовали у 8% пациентов. Большинство пациентов получили

комбинированную терапию БК – полихимиотерапию (ПХТ) в сочетании с ИТК (56%); 30% пациентов – только ПХТ, и 14% – только ИТК (наиболее часто применяли дазатиниб – 75%). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не была выполнена по причине прогрессирования, тяжести состояния, наличия значимой сопутствующей патологии, отсутствия доноров, отказа пациента. Данные об ответе на терапию проанализированы у 68 пациентов: 60% пациентов не ответили на 1-ю линию терапии БК, 40% пациентов достигли ХФ (полный гематологический ответ у 100%, полный цитогенетический ответ у 30%, большой молекулярный ответ у 19%). У 22% пациентов развился 2-й БК. Медиана ОВ составила 11,5 месяцев от развития 1-го БК. Медиана времени от 1-го БК до 2-го БК или смерти проанализирована у 72 пациентов и составила 7,8 месяца (0,6-107,2). На момент последнего контакта живы 16% пациентов, умерли 84% (от прогрессирования 82%, от других причин 1%, нет данных у 17%). 2-летняя и 5-летняя ОВ составили 28,7% и 18,4%, соответственно.

Заключение

Исходы пациентов с БК ХМЛ остаются неудовлетворительными. Медиана времени до развития 2-го БК или летального исхода – менее 1 года. Необходима ранняя диагностика и лечение БК ХМЛ. Своевременное направление пациентов с БК в трансплантационный центр может улучшить результаты терапии этой группы.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, бластный криз, ингибиторы тирозинкиназ.

CM-05

Determining predictors of unfavorable course in low- and intermediate-risk patients with myelodysplastic syndrome

Ksenia S. Yurovskaya, Elena V. Morozova, Maria V. Barabanshchikova, Nikolay Y. Tsvetkov, Yulia Yu. Vlasova, Tatiana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ksenia S. Yurovskaya, phone: +7 (923) 575-70-56, e-mail: Ksenia_Kud_@mail.ru

Introduction

Life expectancy of the patients with low- and intermediate-risk myelodysplastic syndrome (MDS) does not always correspond to the IPSS prognostic system (IPSS-R). According to the literature data, deterioration of clinical prognosis is associated with distinct factors, e.g., lack of response to therapy, infectious complications due to neutropenia, iron overload caused by blood transfusions, presence of the bone marrow fibrosis, development of secondary MDS after previous chemo- and radiotherapy. The predictors of potential transformation into refractory anemia 1-2 with blast excess and acute myeloid leukemia are insufficiently studied so far. Our study was aimed for determining the predictors of unfavorable course of myelodysplastic syndrome in the patients with low-to-intermediate risk of IPSS-R.

Materials and methods

We observed a cohort of 136 patients classified into the very low/low/intermediate risk group according to IPSS-R. The median age at the time of diagnosis was 49.5 years (18-76), with median follow-up period of 1019 days (42-9740). The male-to-female ratio was 62:74. A P-value of less than 0.05 was taken as statistically significant.

Results and discussion

Five-year overall survival was 59.5% (95% CI: 47.0-70.0, median not reached); 5-year progression-free survival was 44.6% (95% CI: 32.9-55.6, median 49.8 months). The five-year cumulative progression incidence was 40.7% (95% CI: 29.5-51.5), mortality without progression was 15.6% (95% CI: 8.4-24.8). Based on the results of univariate analysis of the five-year overall survival, the factors with a p-value of

less than 0.15 were selected: age at initial diagnosis, presence of bone marrow stromal fibrosis, serum ferritin level at the time of diagnosis. These factors were further included into the proportional risks model. According to the results of multivariate analysis, only age at the time of diagnosis provided a statistically significant effect on five-year overall survival ($p < 0.03$).

Conclusion

Comparable overall and non-progressive survival rates suggest a predominant effect of progression-free mortality on the clinical outcomes upon therapy in the patients with low-

risk MDS. The data obtained indicate the heterogeneity of the patient group with very low/low/intermediate risk MDS, along with absence of convincing clinical predictors of progression. It is necessary to search for additional molecular biology prognostic factors in order to identify the patients with low- and intermediate-risk MDS with higher probability of disease progression.

Keywords

Myelodysplastic syndrome, clinical outcomes, prognostic factors.

Определение предикторов неблагоприятного течения миелодиспластического синдрома у пациентов низкого и промежуточного риска

Ксения С. Юровская, Елена В. Морозова, Мария В. Барабанщикова, Николай Ю. Цветков, Юлия Ю. Власова, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Продолжительность жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) низкого и промежуточного риска не всегда соответствует прогностической системе IPSS (IPSS-R). Согласно литературным данным ухудшение прогноза связано с такими факторами как отсутствие ответа на терапию, инфекционные осложнения на фоне нейтропении, перегрузка железом на фоне гемотрансфузий, наличия фиброза в костном мозге, развитие вторичного МДС после предшествующей химиолучевой терапии. Возможна трансформация в рефрактерную анемию с избытком бластов 1-2 и острый миелоидный лейкоз, предикторы которой недостаточно изучены. Цель работы состояла в определении возможных предикторов неблагоприятного течения миелодиспластического синдрома у пациентов низкого и промежуточного риска IPSS-R.

Материалы и методы

Мы проанализировали когорту из 136 пациентов, которые относились к группе очень низкого/низкого/промежуточного риска согласно IPSS-R. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 49,5 лет (18-76), медиана наблюдения – 1019 дней (42-9740). Соотношение мужчин и женщин 62:74. Р-значение менее 0,05 принималось как статистически значимое.

Результаты и обсуждения

Пятилетняя общая выживаемость составила 59,5% (95% ДИ: 47,0-70,0, медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 44,6% (95% ДИ: 32,9-55,6, медиана 49,8 месяцев). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования составила 40,7% (95% ДИ: 29,5-51,5), летальность без прогрессирования – 15,6% (95% ДИ: 8,4-24,8). По результатам однофакторного анализа пятилетней общей выживаемости были отобраны факторы с р-значением менее 0,15: возраст на момент постановки диагноза, наличие фиброза стромы костного мозга, уровень ферритина сыворотки на момент постановки диагноза. Эти факторы далее были включены

в модель пропорциональных рисков. По результатам многофакторного анализа только возраст на момент постановки диагноза сохранил статистически значимое влияние на пятилетнюю общую выживаемость ($p < 0,03$).

Заключение

Сопоставимые общая и беспрогрессивная выживаемости свидетельствуют о преимущественном влиянии летальности без прогрессирования на клинические исходы терапии пациентов с МДС низкого риска. Полученные данные говорят о гетерогенности группы пациентов с МДС очень низкого/низкого/промежуточного риска, отсутствии убедительных клинических предикторов прогрессирования. Для выявления пациентов с МДС низкого и промежуточного риска с более высокой вероятностью прогрессирования заболевания необходимо поиск дополнительных молекулярно-биологических факторов прогноза.

Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, клинические исходы, факторы прогноза.

HA-01

The influence of conditioning regimen on recovery of fertility following allogeneic stem cell transplantation in aplastic anemia patients

Darya A. Chebykina, Irina K. Golubovskaya, Nikita P. Volkov, Ivan S. Moiseev

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Darya A. Chebykina, e-mail: daria.chebikina@yandex.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is currently considered the golden standard treatment for young patients with aplastic anemia. Recovery of fertility (FR) after allo-HSCT has a significant influence upon the quality of life in the transplant survivors. The aim of the study was to evaluate the impact of conditioning regimen on fertility recovery in AA patients.

Patients and methods

A total of 62 patients with AA who survived for, at least, 1 year following allo-HSCT was included in our study. Most patients received busulfan-based (Bu) conditioning regimen, i.e., 39 patients (64%, group 2), and other 22 patients (36%) received cyclophosphamide-based (Cy) regimen (group 1). The median follow-up period was 5.5 (0.82-20) years. Most patients in group 1 were males (n=13, 57%). Nineteen (82%) patients received allo-HSCT from matched related donor (MRD); 4 (17%), from matched unrelated donor (MUD). The median age at allo-HSCT was 25 (17-38) years. Severe chronic graft-versus-host disease (GVHD) was registered in 2 cases (10%). Most patients in group 2 were females (n=21, 55%). Twenty-one patient (54 %) received allo-HSCT from MUD, 18 (46%) were transplanted from MRD. Median age at allo-HSCT was 28 (17-50) years. Severe GVHD cases were registered in 3 cases (8%).

Results

Twenty-five patients (41%) had children before allo-HSCT. Twenty-three patients (38 %) did not plan to have children

in the near future. 7% of patients underwent hysterectomy before allo-HSCT. Recovery of the menstrual cycle after allo-HSCT has been reported in 46% of cases (14 patients). Median time period from allo-HSCT to the menstrual cycle recovery was 2.3 (0.24-4.48) months. In 17 patients (54%), the cycle was not restored. Among the females who underwent allo-HSCT, nine pregnancies were registered which resulted in healthy live births. In the Bu-based group, one spontaneous pregnancy was registered, and one patient underwent IVF with a donor egg (3%). The men from the first group (Cy-based conditioning) had 5 children after allo-HSCT, and 6 children were born of them in second group (Bu-based conditioning). One patient from group 2 had to use IVF twice. A total of 21 pregnancies were registered. When analysing possible risk factors, only busulfan-based conditioning was a significant risk factor for impaired FR ($p<0.03$) and menstrual cycle recovery ($p<0.03$). Neither age of patient, type of donor, nor chronic GVHD had significant impact on fertility.

Conclusion

In our study, usage of busulfan in the conditioning regimen had a statistically significant impact upon recovery of fertility and the menstrual cycle after allo-HSCT.

Keywords

Aplastic anemia, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen, fertility.

Влияние режима кондиционирования на фертильность пациентов с апластической анемией после аллогенной трансплантации костного мозга

Дарья А. Чебыкина, Ирина К. Голубовская, Никита П. Волков, Иван С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) является «золотым стандартом» лечения апластической анемии (АА) у пациентов молодого возраста. Сохранение фертильности после алло-ТГСК во многом определяет качество жизни пациентов. Цель исследования – оценить влияние препаратов режима кондиционирования на фертильность пациентов с апластической анемией после аллогенной трансплантации костного мозга.

Пациенты и методы

В исследование включены 62 пациента с АА, прожившие более 1 года после алло-ТГСК: большинство пациентов

получали бусульфан-содержащий режим кондиционирования 39 пациентов (63%) (группа 2), остальные 23 пациента (37%) получили режим кондиционирования на основе циклофосфана (группа 1). Медиана наблюдения составила 5,5 (0,82-20) лет. В группе 1 преобладали мужчины 13 (57%), 19 (82%) пациентов получили алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора, 4 (17%) – от полностью совместимого неродственного донора. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 25 (17-38) лет. Тяжелая хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) регистрировалась у 2 пациентов (10%). В группе 2 преобладали женщины 21 (55 %), 21 пациент (54%) получил алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного

донора, 18 (46%) – от полностью совместимого родственного донора. Медиана возраста на момент алло-ТГСК была 28 (17-50) лет. Тяжелая форма хрРТПХ регистрировалась у 3 (8%) пациентов.

Результаты

25 пациентов (41%) имели детей до алло-ТКМ. Не планируют заводить детей в ближайшее время 23 (38%) пациента. У 7 % пациенток была выполнена гистерэктомия до ТКМ. Восстановление менструального цикла зарегистрировано у 14 пациенток (46%) после ТКМ. Медиана времени от алло-ТГСК до восстановления менструального цикла составила 2,3 (0,24-4,48) мес. У 17 (54%) пациенток цикл не восстановился. Зарегистрировано 9 беременностей, закончившихся рождением здоровых детей. В группе пациенток, получавших бусульфана, зарегистрирована 1 спонтанная беременность и у одной (3%) пациентки было выполнено ЭКО с донорской яйцеклеткой. У мужчин из группы 2 родилось 6 детей, в группе 1 – 5 детей. Одному пациенту из группы

2 потребовалось прибегнуть к процедуре ЭКО дважды. Общее количество беременностей составило 21. Включение бусульфана в режим кондиционирования оказало достоверно значимое влияние на факт рождения ребенка ($p=0,03$) и восстановление менструального цикла у женщин ($p=0,03$) в нашем исследовании. Статистически незначимыми оказались такие факторы как возраст, вид алло-ТКМ, наличие хрРТПХ.

Заключение

В нашем исследовании включение бусульфана в кондиционирующую терапию оказало статистически значимое влияние на факт рождения ребенка и восстановления менструального цикла у пациентов после ТКМ.

Ключевые слова

Апластическая анемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирующий режим, фертильность.

HA-02

Genetic mutations in children with acquired aplastic anemia

Irma V. Yemialyanova, Tatiana A. Uglova, Alexander A. Migas, Olga V. Aleinikova

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

Contact: Dr. Irma V. Yemialyanova, phone: (+375) 29-861-7945; e-mail: dzamiko-koba@mail.ru

Introduction

The standard of treatment for pediatric patients with severe acquired aplastic anemia (SAA), who do not have an HLA-compatible related donor to perform allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is the combined immunosuppressive therapy (IST). An unsatisfactory result of IST motivates to search for factors that determine the need for allo-HSCT from an unrelated HLA-identical donor as first-line therapy. This retrospective study was designed in order to search for early unrelated donor allogeneic HSCT decision-making criteria in children with SAA.

Materials and methods

Full exome sequencing was carried out on archival initial BM samples of 58 patients younger than 18 years with SAA treated at the Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 1997-2018.

Results

Somatic mutations in 43 genes were detected in 32 out of 58 (55.2%) children with SAA. They formed a determined molecular genetic status (DMGS) group. Patients without DNA mutations were assigned to unknown molecular genetic status (UMGS) group. Only 46 patients receiving IST were included in the analysis aimed to determine genetic mutations of clinical significance in SAA. The overall survival rate for patients with mutations at the time of diagnosis and after immunosuppressive therapy is lower than for patients without mutations. ($75\% \pm 9\%$ and $81\% \pm 8\%$, respectively). All patients with mutations were divided into 2 subgroups based

on mutations identified. The overall survival of patients with mutations in genes associated with immunological dysregulation (*IL21R*, *CASP10*, *LYST*, *FAS*, *ADA2*, *XIAP*) was lower ($60\% \pm 22\%$) than in patients with other molecular changes ($80\% \pm 9\%$) and patients without mutations ($81\% \pm 8\%$). The overall survival of patients with mutations causing impaired DNA repair (*FANCB*, *FANCC*, *SOS1*, *NBN*, *RUNX1*, *ACD*, *TERT*, *POLD1*, *MSH3*, *BRCA2*, *POLE*, *ATR*, *BRCA1*, *MSH2*, *RAD54L*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *ATM*, *NABP2*, *NEIL1*) was also lower ($71\% \pm 11\%$) than in patients with other molecular genetic changes ($86\% \pm 13\%$) and patients without mutations ($81\% \pm 8\%$). The overall survival of patients with a single mutation was significantly lower ($56\% \pm 17\%$) compared to patients with multiple mutations ($86\% \pm 12\%$). The overall survival of patients with a mutation in the *MSH3* gene was 0%. The overall survival of patients with mutations in the *POLE*+*POLD1* genes was $33\% \pm 27\%$ and was significantly lower ($p=0.0093$) than in patients without these disorders ($81\% \pm 9\%$). All patients with mutations in the *MSH3* and *POLE*+*POLD1* genes were combined into a high risk group characterized by worse response to IST. The overall survival of patients in this group was $33\% \pm 19\%$ and was significantly ($p=0.0029$) lower than in patients without mutations in these genes ($89\% \pm 7\%$). It was found that when the number of colony forming units of granulocytes and monocytes (CFU-GM) is below 2.5×10^5 and the number of burst-forming units of the erythroid series (BFU-E) is below 0.1×10^5 with growth factors it is necessary to exclude the presence of mutations in the *MSH3*, *POLE* and *POLD* genes (sensitivity 100%).

Conclusions

The presence of mutations in the MSH3, POLE+POLD1 genes is an unfavorable predictor for long-term overall survival in patients with SAA. These patients require allo-HSCT from unrelated HLA-identical donor as first-line therapy.

Keywords

Severe aplastic anemia, stratification, molecular genetics, allo-HSCT.

Генетические мутации при приобретенной апластической анемии детей

Ирма В. Емельянова, Татьяна А. Углова, Александр А. Мигас, Ольга В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Боровляны, Республика Беларусь

Введение

Стандартом лечения пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией (тПАА), не имеющих HLA-совместимого родственного донора для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Неудовлетворительный результат ИСТ мотивирует к поиску факторов, определяющим необходимость проведения алло ТГСК от неродственного HLA идентичного донора в первой линии терапии. Данное ретроспективное исследование выполнено с целью поиска критериев раннего принятия решения об аллогенной ТГСК от неродственного донора у детей с тПАА.

Материалы и методы

Полноэкзомное секвенирование проведено на архивных инициальных образцах КМ 58 пациентов в возрасте до 18 лет с тПАА, находившихся на лечении в научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в 1997-2018 г.

Результаты

У 32 из 58 пациентов детского возраста с тПАА (55,2%) в общей совокупности выявлены соматические мутации в 43 генах. Данная группа была обозначена как группа с известным молекулярно-генетическим статусом (ИМГС). Пациенты, у которых не были выявлены мутации в ДНК, были отнесены в группу с неизвестным молекулярно-генетическим статусом (НМГС). В анализ клинического значения генетических мутаций при тПАА были включены только пациенты, которые получали ИСТ (46 человек). Общая выживаемость пациентов, получивших ИСТ группы ИМГС была ниже, чем пациентов группы НМГС (75%±9% и 81%±8% соответственно). С целью определения клинического значения различных идентифицированных генетических мутаций у детей с тПАА все пациенты группы ИМГС были разделены на 2 подгруппы. Общая выживаемость пациентов имеющих мутации в генах, предполагающих иммунологическую дисрегуляцию (*IL21R*, *CASP10*, *LYST*, *FAS*, *ADA2*, *XIAP*), была ниже (60%±22%), чем у остальных пациентов с ИМГС (80%±9%) и у пациентов с НМГС (81%±8%). Общая выживаемость пациентов имеющих мутации участвующих в репарации ДНК (*FANCB*, *FANCC*, *SOS1*, *NBN*, *RUNX1*, *ACD*, *TERT*, *POLD1*, *MSH3*, *BRCA2*, *POLE*, *ATR*, *BRCA1*, *MSH2*, *RAD54L*,

MSH6, *MLH1*, *MLH3*, *ATM*, *NABP2*, *NEIL1*) была ниже (71%±11%), чем у других пациентов с ИМГС (86%±13%) и у пациентов с НМГС (81%±8%). Общая выживаемость пациентов группы, имеющих мономутацию, была значительно ниже (56%±17%) по сравнению с пациентами, которые имели сочетание мутаций (86%±12%). Общая выживаемость пациентов, имевших мутацию в гене MSH3, составила 0%. Общая выживаемость пациентов с мутациями в генах POLE+POLD1 – 33%±27% и была достоверно ниже ($p=0,0093$), чем у пациентов, не имеющих данные нарушения (81%±9%). Все пациенты, имеющие мутации в генах MSH3 и POLE+POLD1, были объединены в группу высокого риска неблагоприятного ответа на ИСТ. Общая выживаемость пациентов данной группы составила 33±19%, и была достоверно ниже (0,0029), чем у пациентов, не имеющих мутаций в данных генах (89±7%). Выявлено, что при количестве КОЕ-ГМ ниже $2,5 \times 10^5$ и количестве БОЕ-Э ниже $0,1 \times 10^5$ в среде с ростовыми факторами необходимо исключить наличие мутаций в генах MSH3, POLE и POLD (чувствительность 100%).

Выводы

Наличие мутаций в генах MSH3, POLE+POLD1 является неблагоприятным фактором прогноза общей долгосрочной выживаемости пациентов с тПАА, определяющим необходимость проведения алло ТГСК от неродственного HLA идентичного донора в первой линии терапии.

Ключевые слова

Тяжелая апластическая анемия, стратификация, молекулярная генетика, аллогенная трансплантация.

HA-03

Allo-HSCT in sickle cell anemia and thalassemia: a case presentation

Lusine M. Krmoyan¹, Mane S. Gizhlaryan¹, Karen H. Meliksetyan¹, Narine A. Ghazaryan¹, Dianna R. Soghomonyan¹, Nelli O. Musayelyan¹, Armine A. Pepanyan¹, Andranik G. Shamilyan¹, Vahe A. Mayilyan¹, Inga V. Khalatyan¹, Taguhi J. Hovhannisyanyan¹, Melanya S. Sahakyan¹, Emma Tadevosyan¹, Gevorg N. Tamamyanyan¹, Samvel H. Danielyan¹, Lawrence Faulkner²

¹ R. H. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia; ² Cure2Children Foundation, Florence, Italy

Contact: Dr. Lusine M. Krmoyan, phone: (+374) 948 09427, (+374) 913 87474, e-mail: lusinekrmoyan3@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment option for many children hereditary diseases of the immune or hematopoietic system, as well as ones with malignant neoplasms. The organization and conduct of HSCT are difficult and costly and not all countries have the resources and trained personnel to establish a HSCT program. Nevertheless, in 2016, a HSCT department with 7 beds was opened at the Hematology Center named after Prof. R. Yeolyan (HC), where auto-HSCT was performed up until 2021. A total of 75 auto-HSCTs were performed, 19 of which were in children. In April 2021, an allogeneic HSCT project was launched at the HC in the framework of cooperation with the Ministry of Health, the City of Smile Foundation (Armenia), DKMS (Germany) and Cure2Children (Italy). The main goal of the project is to develop allogeneic HSCT in Armenia and offer free or highly subsidized HSCT to African children with Sickle cell anemia (SCA) under the supervision of international HSCT experts.

Materials and methods

SCA with frequent crises and severe thalassemia is curable with HSCT resulting in normalization of hematopoiesis and disease symptoms attenuation resulting in quality of life improvement. The first two patients who underwent HSCT at HC were SCA patients with HLA-matched related donors. Prior to starting the conditioning regimen and placing a central catheter, exchange transfusions were performed in order to reduce HbS to <30%. Also, 10 ml/kg of the patient's blood was removed within 1 hour, followed by an exchange transfusion at the rate of 15 ml/kg within the next three hours. Myeloablative conditioning regimen including Fludarabine 30 mg/m²/day from day -18 to -13 (total 180 mg/m²), ATG (Rabbit) at total dose of 4 mg/kg on day -12 to -10, Busulfan 14 mg/kg given on day -9 to -6, Cyclophosphamide

200 mg/kg/day from day -5 to -2 followed by the infusion of freshly harvested HLA-compatible G-CSF-primed marrow on day 0. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis consists of Cyclosporine A and Methotrexate. Chimerism is evaluated on D+30, D+60, and D+90. In order to evaluate the results of transplantation, hemoglobin electrophoresis is also performed.

Results

The patient is a 9 years old girl from Nigeria with SCA who was admitted to the HC in September 2021 with complaints of frequent abdominal pain, mucosal icterus. The patient's donor was a match related sibling. The child received hydroxyurea prior to admission to the HC at a dose of 20-30 mg/kg/day, considering hepatosplenomegaly. During the examination in the HC, before HSCT, was diagnosed with bilirubinemia (total bilirubin 60.0-80.0 μmol/l, indirect bilirubin 54.0-70.0 μmol/l). A blood test was conducted at the Genetic Center and a diagnosis of Gilbert's syndrome was made. After consultation with experts it was decided to perform HSCT according to the protocol without reducing drug doses or changing conditioning regimen. The transplantation proceeded without complications. Engraftment was on D +20. Bilirubin began to decrease immediately after D0. The patient developed grade 1 aGVHD of the skin and GIT, which resolved without further treatment. Currently, the child's condition is stable; the dose of Cyclosporine is tapered.

Conclusions

This case illustrates our experience of allo-HSCT performed in a patient with SSA.

Keywords

Sickle-cell anemia, thalassemia, children, allo-HSCT, Armenia.

Алло-ТГСК при серповидноклеточной анемии и талассемии. Случай из практики.

Лусине М. Крмоян¹, Мане С. Гижларян¹, Карен Г. Меликсетян¹, Нарине А. Газарян¹, Дианна Р. Согомонян¹, Нелли О. Мусаелян¹, Арmine А. Пепанян¹, Андраник Г. Шамялян¹, Вахе А. Маилян¹, Инга В. Халатян¹, Тагуи Х. Хованесян¹, Мелания С. Саакян¹, Эмма Тадевосян¹, Георг М. Тамамян¹, Самвел Г. Даниелян¹, Лоренс Фолкнер²

¹ Гематологический центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения; ² Фонд Cure2Children, Флоренция, Италия

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей является эффективным методом лечения многих наследственных заболеваний иммунной или кроветворной системы, а также злокачественных новообразований. Организация и проведение ТГСК

является сложным и дорогостоящим, и, к сожалению, из-за экономических и/или финансовых ограничений не все страны имеют ресурсы и подготовленные кадры для создания программы ТГСК. Несмотря на это, в 2016 году в Гематологическом центре им. проф. Р. Еоляна (ГЦ) было открыто отделение ТГСК с 7 койками

(4 для взрослых, 3 для детей). До 2021 года проводились только ауто-ТГСК, но на сегодняшний момент проведено уже 75 ауто-ТГСК, 19 из которых выполнено у детей. В апреле 2021 года в ГЦ стартовал проект аллогенной ТГСК в рамках сотрудничества с Министерством здравоохранения и благотворительными организациями City of Smile Foundation (Армения), DKMS (Германия) и Cure2Children (Италия). Основная цель проекта состоит в развитии аллогенной ТГСК в Армении с возможностью предложить бесплатную или высокосубсидируемую процедуру ТГСК детям из африканских стран с СКА в Армении под наблюдением международных экспертов по ТГСК.

Материалы и методы

Серповидноклеточная анемия (СКА) с частыми кризами и тяжелая талассемия излечимы с помощью ТГСК, после которой восстанавливается нормальное кроветворение, ослабевают симптомы заболевания и, соответственно, улучшается качества жизни. Первым двум пациентам, которым в ГЦ провели ТГСК, стали пациенты с СКА, у которых были HLA-совместимые родственные доноры. Перед началом режима кондиционирования и постановкой центрального катетера проводятся заменные переливания крови для снижения уровня HbS <30%. Удаляется 10 мл/кг крови пациента в течение 1 часа с последующим заменным переливанием из расчета 15 мл/кг в течение 3 часов. Режим кондиционирования миелоаблативный и включает в себя Флюдарабин в суммарной дозе 180 мг/м² с -18 по -13 день (30 мг/м²/сут), кроличий Антитимоцитарный иммуноглобулин (Genzyme) в суммарной дозе 4 мг/кг с -12 по -10 день, пероральный Бусульфид в суммарной дозе 14 мг/кг с -9 по -6 день и Циклофосфамид в суммарной дозе 200 мг/кг с -5 по -2 дни. Профилактика реакции трансплантата-против-хозяина (РТПХ) проводится Циклоспорином А в стартовой дозе 20 мг/кг/сут с -2 по +2 день (затем доза регулируется согласно концентрации) и Метотрексатом (начальная доза 10 мг/м² в Д+1, затем 8 мг/м²

в Д +3 и Д+6). Миелоинфузия проводится в Д 0. Хирургизм оценивается в Д+30, Д+60 и Д+90. Для оценки результатов трансплантации проводится также электрофорез гемоглобина. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток донора проводится с использованием Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/сут с -5 по -1 день.

Результаты

Пациентка из Нигерии 9 лет поступила в ГЦ в сентябре 2021 года с жалобами на частые боли в животе, иктеричность слизистых. Диагноз серповидно-клеточной анемии был поставлен в возрасте 4 лет. HLA-совместимым (12/12) родственным донором стал брат пациентки. С учетом спленомегалии ребенок получал гидроксимочевину (Hu) в дозе 20-30 мг/кг/день в течение 4 месяцев перед поступлением в ГЦ. При обследовании в ГЦ перед ТГСК у пациентки была выявлена билирубинемия (общий билирубин 60-80 мкмоль/л, непрямой билирубин 54-70 мкмоль/л). Дополнительно провели исследование в Генетическом центре и был диагностирован синдром Жильбера. После проведения консилиума с экспертами было принято решение осуществить ТГСК согласно протоколу без снижения доз препаратов и изменения режима кондиционирования. Трансплантация прошла без осложнений. Приживление было зафиксировано на Д+20. Билирубин начал снижаться сразу же после Д0. У пациентки наблюдалась оРТПХ кожи и ЖКТ I степени, лечение не проводилось. В настоящее время состояние ребенка стабильное, доза Циклоспорина снижается.

Вывод

Представленный случай демонстрирует опыт использования алло-ТГСК у пациентки с СКА.

Ключевые слова

Серповидноклеточная анемия, талассемия, дети, алло-ТГСК, Армения.

HA-04

Effects of immunopeptidome diversity on the development of graft failure in patients with acute leukemia

Feruz A. Omarova, Mikhail Yu. Drovkov, Ekaterina G. Khamaganova, Natalia N. Popova, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Zoya V. Konova, Elmira I. Kolgaeva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Mobil I. Akhmedov, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Feruz A. Omarova, phone: +7 (977) 992-97-17, e-mail: firaom@mail.ru

Introduction

Graft failure is among the key problems of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). This issue is extremely important in case of reduced-intensity conditioning regimens, when a great number of host T-cells still retains in the body. The evolutionary divergence of HLA seems to be interesting, due to its translation to the peptide diversity (including donor ones) which can be presented to residual host T cells. The Grantham distance is a measure

for the evolutionary divergence, with its higher levels reflecting the larger number of peptides potentially presented to T-cells *via* the HLA system. Our aim was to evaluate the impact of immunopeptidome diversity upon development of graft failure in the patients with acute leukemia.

Patients and methods

The present study included 118 patients with acute leukemia, who underwent allo-HSCT at the National Research

Center for Hematology (Moscow, Russia). We calculated the Grantham distance for the donor class I HLA determined by the high-resolution HLA-typing using a next-generation sequencing platform. Then we evaluated effects of the Grantham distance on the probability of the post-transplant graft failure. ROC analysis showed that the Grantham distance of >7.4 for HLA-A was associated with higher risk of graft failure. A multivariate analysis was carried out using Cox proportional hazards model, to assess the influence of different factors upon the risks of graft failure. The model included all known factors potentially affecting the graft failure (gender, age, type of conditioning, type of donor, graft source) as well as the Grantham distances for HLA-A.

Results

When analyzing possible effects of different demographic and transplantation-associated factors upon clinical course

of the post-transplant period, we have shown that the Grantham distance >7.4 for the donor HLA-A, along with the type of donor, was associated with increased risks of the graft failure (HR, 5; $p=0.043$).

Conclusions

One may presume that higher diversity of the donor peptide numbers presented to residual host T cells may cause increased risks of immune response against donor cells, thus potentially leading to development of graft failure.

Keywords

Graft failure, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HLA system.

Влияние разнообразия иммунопептидома на развитие несостоятельности трансплантата у пациентов с острыми лейкозами

Феруза А. Омарова, Михаил Ю. Дроков, Екатерина Г. Хамаганова, Наталья Н. Попова, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Зоя В. Конова, Эльмира И. Кольгаева, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрива, Дарья С. Дубняк, Мобил И. Ахмедов, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Научный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение

Одной из ключевых проблем трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является риск несостоятельности трансплантата. Эта проблема особенно значима для больных после режимов пониженной интенсивности, когда сохраняется значительное число Т-клеток хозяина. Большой интерес представляет эволюционная дивергенция генов системы HLA, которая отражает степень разнообразия пептидов (в том числе донорских), которые могут быть представлены остаточным Т-клеткам хозяина. Мерой эволюционной дивергенции является расстояние Грентема. Чем оно больше, тем большее число пептидов может быть представлено Т-клеткам через систему HLA. Цель нашей работы состояла в оценке влияния разнообразия иммунопептидома на развитие несостоятельности трансплантата у пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы

В работу было включено 118 пациентов с острыми лейкозами, которым алло-ТГСК была выполнена в НМИЦ гематологии Минздрава РФ. На основании HLA-типирования с высоким разрешением нами было рассчитано расстояние Грентема между гомологичными аллелями для всех генов системы HLA I класса доноров. Далее мы оценили влияние расстояния Грентема на вероятность развития несостоятельности. С помощью ROC-анализа было показано, что значение расстояния Грентема для HLA-A более 7,4 ассоциировано с большей вероятностью развития несостоятельности. Был проведен многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, где мы оценили влияние факторов на вероятность развития несостоятельности трансплантата. В модель были включены все известные

факторы, оказывающие влияние на развитие несостоятельности трансплантата (пол, возраст, вид кондиционирования, вид донора, источник трансплантата), а также расстояние Грентема для HLA-A.

Результаты

При анализе влияния различных демографических и ассоциированных с ТГСК факторов на течение посттрансплантационного периода мы показали, что, наряду с видом донора, именно расстояние Грентема >7.4 для гена HLA-A донора ассоциировано с увеличением вероятности развития несостоятельности трансплантата (HR=5; $p=0,043$).

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что презентация более разнообразного числа пептидов донора остаточным Т-клеткам хозяина увеличивает вероятность развития иммунного ответа на клетки донора, что потенциально может приводить к развитию несостоятельности трансплантата.

Ключевые слова

Несостоятельность трансплантата, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, система HLA.

HA-05

Long-term results of immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia

Irina A. Tsopova, Erbol M. Sadabaev, Sagynaly M. Mamatov, Irina E. Kononets

Kyrgyz State I. K. Akhunbaev Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Contact: Dr. Irina A. Tsopova, phone: +996 (555) 932334, e-mail tsopovaira@yandex.ru

Introduction

Aplastic anemia (AA) is a rare severe blood disease characterized by pancytopenia and aplasia of bone marrow due to profound deficiency and functional defects of hematopoietic stem cells. In Kyrgyzstan, immunosuppressive therapy (IST) with equine antithymocytic globulin (ATGAM)+ Cyclosporine A is used to treat aplastic anemia since 2010. The incidence of AA in Asia is 2-3 times higher than in Western countries, where it is 1-2 cases *per* 1 million population *per* year. Our purpose was to assess results of long-term treatment in the patients over 60 years old with severe aplastic anemia against IST (ATGAM+Cyclosporine A).

Materials and methods

18 patients with severe aplastic anemia (SAA). Of these, there were 11 males and 7 females. The median age was 64 years (60-74 years). IST treatment protocol (ATG+Cyclosporine A) was as follows: 20 mg ATG *per* 1 kg body weight for 1-5 days, 10 mg Cyclosporine A \ kg body weight on day 20. The median follow-up time for patients was 36 (3-72) months.

Results

Clinical and hematologic improvement after the first course of IST was observed in 13 patients (72.2%), response was

absent in the remaining 5 (27.8%) patients, including one patient with extra-severe AA. None of the patients had complete or partial remission. After 12 months of the first course of IST, complete remission occurred in 3 (16.6%) patients, partial remission in 5 (27.7%) patients, clinical and hematological improvement was observed in 5 (27.7%) patients. In four patients (22.2%) out of 5 among those where there was no effect after the first course, the situation did not change. Event-free survival within the next 12 months was observed in 13 patients (72%).

Conclusion

Pathogenetic therapy of ATG + Cyclosporine A in patients over 60 years old has been implemented in Kyrgyzstan. It has shown good results being recommended for usage in AA treatment protocols in the Kyrgyz Republic.

Keywords

Aplastic anemia, elderly, immunosuppressive therapy, antithymocytic globulin, cyclosporine A.

Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных с апластической анемией

Ирина А. Цопова, Эрбол М. Садабаев, Сагыналы М. Маматов, Ирина Е. Кононец

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика***Введение**

Апластическая анемия (АА) – редкое тяжелое заболевание крови, характеризующееся панцитопенией и аплазией костного мозга вследствие глубокого дефицита и функциональных дефектов стволовых кроветворных клеток. В Кыргызстане с 2010 г. применяется иммуносупрессивная терапия (ИСТ) лошадиным антигитотитарным глобулином (АТГАМ)+Циклоспорин А для лечения апластической анемии, заболеваемость которой в Азии в 2-3 раза выше, чем в западных странах, где она составляет 1-2 случая на 1 млн населения в год. Цель работы – изучить отдаленные результаты лечения пациентов старше 60 лет с тяжелой апластической анемией на фоне ИСТ (АТГАМ+Циклоспорин А).

Материалы и методы

Мы обследовали 18 пациентов с тяжелым течением апластической анемии (ТАА). Из них лиц мужского пола было 11, женского – 7 человек. Медиана возраста составляла 64 года (60-74 года). Протокол ИСТ был следующим: АТГАМ+Циклоспорин А, т.е. 20 мг АТГАМ на 1 кг массы тела на 1-5 день; Циклоспорин А (10 мг на кг массы тела) – на 20 день. Медиана времени наблюдения за больными составила 36 (3-72) месяцев.

Результаты

Клинико-гематологическое улучшение после первого курса ИСТ наблюдалось у 13 больных (72,2%), ответ отсутствовал у остальных 5 (27,8%) пациентов, включая одного больного со сверхтяжелой АА. Пациентов с полной и частичной ремиссией не наблюдалось. Через 12 месяцев первого курса ИСТ полная ремиссия наступила у 3 (16,6%) пациентов, частичная ремиссия – у 5 (27,7%) больных, клинико-гематологическое улучшение отмечалась у 5 (27,7%). У четырех пациентов (22,2%) из 5 среди тех, где эффект отсутствовал после первого курса, ситуация не изменилась. Бессобытийная выживаемость в течение следующих 12 месяцев констатирована у 13 пациентов (72%).

Выводы

Патогенетическая терапия АТГАМ+ Циклоспорин А у пациентов старше 60 лет прошла адаптацию в Кыргызстане, показала хорошие результаты и рекомендована к внесению в протоколы лечения АА в КР.

Ключевые слова

Апластическая анемия, пожилой возраст, иммуносупрессивная терапия, антигитотитарный глобулин, циклоспорин А.

IC-01

The role of NK-cells associated factors in outcomes of haploidentical hemopoietic stem cells transplantation performed after selective depletions

Svetlana Yu. Glushkova, Viktoria A. Vedmedskaya, Dmitriy E. Pershin, Yakov O. Muzalevskii, Alexei S. Kazachenok, Elena E. Kurnikova, Svetlana A. Radygina, Maria A. Ilushina, Rimma D. Khismatullina, Larisa N. Shelikhova, Dmitriy E. Balashov, Alexei A. Maschan, Michael A. Maschan

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

Contact: Dr. Svetlana Yu. Glushkova, phone: +7 (963) 672-72-19, e-mail: RizoIU.svetlana@gmail.com

Introduction

TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ cells depletion allows reducing the risks of severe complications after haplo-HSCT and also retains NK-cells in the graft. In this retrospective analysis we attempt to focus on the relationship between simple NK-related factors, namely KIR mismatch, NK graft content, peripheral blood NK cells counts on day +30 after HSCT and transplant outcomes, such as relapse or transplant-related mortality (TRM) incidence, in a cohort of children with acute leukemia transplanted in complete remission.

Materials and methods

The study cohort includes 296 patients diagnosed with ALL (acute lymphoblastic leukemia) in 190, AML (acute myeloblastic leukemia) in 94, and ABL (acute biphenotypic leukemia) in 12 cases, accordingly. All patients received their first haplo-HSCT with $\alpha\beta$ T cell depletion from January 2012 to April 2021. KIR match or mismatch was predicted based on ligand-ligand model for all patients. Patients cohorts were divided by median absolute count of graft NK cells subpopulation and peripheral blood NK cells count on day +30 after the HSCT. The relapse and TRM risks were calculated for each group by cumulative risk method, groups were compared by Gray test.

Results

The cumulative relapse incidence was 28.6% (23.5%-34.9%) in the whole cohort, 28.6% (22.6%-36.3%) among patients with ALL, 26.8% (18.3%-39.4%) among patients with AML, and 42.7% (19.6%-93.2%) in the small ABL cohort. There were 16 non-relapse mortality cases in the whole cohort. The cumulative TRM incidence was 5.9% (3.7%-9.6%) in the whole cohort, 8.1% (4.9%-13.5%) for ALL, and 2.1%

(0.5%-8.4%) for AML patients. KIR mismatch was predicted for 32.7% donor-recipient pairs. We failed to detect a correlation of KIR mismatch and relapse or TRM incidence either in whole cohort or in smaller ALL and AML cohorts. There were only 2 TRM cases in the AML group, both of them inside KIR-mismatched cohort. No correlation was detected between NK cells dose in the graft and leukemia relapse incidence in the whole cohort, while there was a trend for lower relapse rate in ALL patients receiving higher NK-cells dose ($p=0.140$). There was also a trend to higher TRM in patients with receiving higher than median NK-cells dose ($p=0.135$ for total cohort, $p=0.087$ for ALL cohort). The higher dose of NK cells has a trend to correlate with lower leukemia relapse risk in the group with donor-recipient KIR mismatch ($p=0.06$) and there was no correlation in the KIR-matched patients' cohort. Among patients with AML without KIR mismatch, surprisingly, higher relapse incidence was seen among patients with higher dose of NK cells in the graft ($p=0.002$). In the whole AML patients' cohort higher peripheral blood NK cells counts on day +30 also correlated with higher relapse risk ($p=0.025$).

Conclusions

A higher dose of NK cells in the graft was associated with a lower relapse risk for KIR mismatch patients with acute leukemia, both ALL and AML. Paradoxically, higher dose of graft NK cells was associated with higher relapse risks in patients with AML receiving KIR-matched HaploHSCT.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ depletion, acute leukemia, immune reconstitution, HSCT complications.

Роль NK-ассоциированных факторов в исходах гапло-ТГСК на платформе селективной деплеции

Светлана Ю. Глушкова, Виктория А. Ведмедская, Дмитрий Е. Першин, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченко, Елена Е. Курникова, Светлана А. Радыгина, Мария А. Илюшина, Римма Д. Хисматуллина, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Е. Балашов, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Введение

Применение метода деплеции клеток TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ позволяет снизить риск развития тяжелых посттрансплантационных осложнений после гапло-ТГСК, при этом в трансплантате сохраняются NK-клетки. В данном ретроспективном исследовании мы сконцентриро-

вались на факторах, ассоциированных с NK-клетками, таких как: наличие KIR-ассоциированной аллореактивности в паре донор-реципиент, дозе NK-клеток в трансплантате, количестве NK-клеток в периферической крови на +30 день от ТГСК. Целью данного исследования является выявление взаимосвязи этих факторов с ос-

новными исходами ТГСК в когорте детей с острым лейкозом, трансплантированных в полной ремиссии.

Материалы и методы

В исследование вошло 296 пациентов: 190 с ОЛЛ (острым лимфобластным лейкозом), 94 с ОМЛ (острым миелобластным лейкозом) и 12 с ОБЛ (острым бифенотипическим лейкозом). Все пациенты получили свою первую трансплантацию с применением метода деплеции TCRαβ+/CD19+ клеток в период с января 2012 года по апрель 2021 года. KIR-ассоциированная аллореактивность NK-клеток предсказывалась по модели лиганд-лиганд (KIR, killer cell immunoglobulinlike-receptors, иммуноглобулин-подобные рецепторы NK-клеток; KIR-лиганды – молекулы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)). Для подсчета кумулятивных рисков развития рецидива и трансплантат-ассоциированной смертности (ТАС), когорта пациентов была разделена относительно медианы дозы NK-клеток в трансплантате, а также относительно медианы количества NK-клеток в периферической крови на +30 день от ТГСК, далее группы сравнивались при помощи критерия Грея.

Результаты

Кумулятивный риск рецидива составил 28,6% (23,5%-34,9%) в общей когорте пациентов, 28,6% (22,6%-36,3%) среди пациентов с ОЛЛ, 26,8% (18,3%-39,4%) среди пациентов с ОМЛ и 42,7% (19,6%-93,2%) в небольшой группе пациентов с ОБЛ. Кумулятивный риск трансплантат-ассоциированной смертности составил 5,9% (3,7%-9,6%) – всего 16 случаев в общей когорте пациентов, 8,1% (4,9%-13,5%) для группы ОЛЛ и 2,1% (0,5%-8,4%) для группы ОМЛ. KIR-ассоциированная аллореактивность NK-клеток была предсказана для 32,7% пар донор-реципиент. При этом не было обнаружено корреляции наличия возможной KIR-аллореактивности ни с риском развития рецидива, ни с риском ТАС как в общей когорте пациентов, так и для групп с ОЛЛ и ОМЛ отдельно.

При этом, в группе пациентов с ОМЛ было всего два случая ТАС, оба в подгруппе без потенциальной KIR-аллореактивности. Не было выявлено достоверной связи дозы NK-клеток в трансплантате с риском рецидива для общей когорты пациентов, но для группы с ОЛЛ был выявлен тренд снижения риска развития рецидива при дозе NK-клеток в трансплантате выше медианы ($p=0,140$). Кроме этого был выявлен тренд увеличения риска ТАС при получении дозы NK-клеток выше значения медианы ($p=0,135$ для общей группы, $p=0,087$ для группы ОЛЛ). Более высокая доза NK-клеток в трансплантате связана со снижением риска развития рецидива в группе с NK-клеточной KIR-ассоциированной аллореактивностью ($p=0,06$). В общей группе без предсказанной KIR-аллореактивности корреляции нет, но, при этом, среди пациентов с ОМЛ, более высокая доза NK-клеток в трансплантате, неожиданно, коррелирует с достоверным увеличением риска рецидива ($p=0,002$). Количество NK-клеток в периферической крови на +30 день от ТГСК достоверно ассоциировано с увеличением риска развития рецидива ($p=0,025$) для всей группы пациентов с ОМЛ.

Выводы

Для группы пациентов, имеющих потенциальную KIR-аллореактивность, более высокая доза NK-клеток в трансплантате коррелирует со снижением риска рецидива, как для пациентов с ОЛЛ, так и с ОМЛ. При этом, неожиданно более высокая доза NK-клеток была достоверно связана с увеличением риска рецидива для группы пациентов с ОМЛ при отсутствии KIR-аллореактивности в паре донор-реципиент.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCRαβ+/CD19+ деплеция, острый лейкоз, иммунореконституция, осложнения ТГСК.

IC-02

The use of ruxolitinib in combination with extracorporeal photopheresis in patients with steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease

Nune A. Kambaryan, Anna A. Dotsenko, Tatiana A. Bykova, Yulia Yu. Vlasova, Anna A. Osipova, Olesya V. Paina, Anna G. Smirnova, Elena V. Morozova, Ludmila S. Zubarovskaya, Ivan S. Moiseev

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Nune A. Kambaryan, e-mail: nkambaryan@mail.ru

Introduction

The REACH III trial completed in May 2020 has shown ruxolitinib to be the best graft-versus-host disease (GVHD) therapy option currently available. Still, up to 30% of patients with GVHD are refractory to this therapy and are left without standard-of-care options.

Materials and methods

We conducted a retrospective, single-centered study in a cohort of patients refractory to ruxolitinib as monotherapy. A total of 26 patients were then treated by ruxolitinib in

combination with extracorporeal photopheresis. The median age was 20 (3-46) years with 57.7% (n=15) of patients being adults and 42.3% (n=11) being children. M/F ratio was 13/13. Most patients with acute GVHD had Gr 3 (76.9%, n=20) or Gr 4 (7.7%, n=2) disease at therapy initiation. Also, 61.5% (n=16) of patients had moderate to severe chronic GVHD. In 92.3% (n=24) there was skin, in 73.1% mucosa, in 61.5% eyes, in 53.8% liver, and in 23% joints involvement.

Results

During the treatment, 61.5% (n=16) patients achieved a partial response. The overall survival (OS) rate was 92.3%

(n=24), progression-free survival was 88.5% (n=23). In 19.2% of patients (n=5) immunosuppressive therapy (IST) was successfully withdrawn. The median time to partial response (PR) was 42 (4-730) days and median therapy duration was 61 (7-1095) days. The best response rate was seen in patients with GVHD of the mucosa (30.8%, n=8). Skin and liver GVHD had the same response rate of 23.1% (n=6 for each). Patients with gastrointestinal tract (GIT) GVHD had a response rate of 26.9% (n=7). Patients with joint and genital GVHD had the same response rate of 11.5% (n=3). Only 15.4% (n=4) responses were seen in lung GVHD cases. Patients with ocular GVHD had shown disease progression in 19.2% (n=5). The patients with skin, joint, mucous membranes, and gastrointestinal tract GVHD, exhibited the disease progression in 7.7% of cases (n=2), accordingly. In patients with genital and pulmonary GVHD, disease progression was observed in only 3.8% cases (1 person).

The vast majority of patients had no complications. In 11.5% (n=3) patients there was CMV reactivation, 7.7% of patients (n=2) developed hemorrhagic cystitis.

Conclusions

In total, 61.5% of patients respond to combined therapy with ruxolitinib and extracorporeal photopheresis. The vast majority of cases the symptoms show no signs of worsening. Thus, ruxolitinib combined with extracorporeal photopheresis seems to be a feasible therapy approach in patients with resistant GVHD. Due to the small sample size, validation on larger patient groups is necessary.

Keywords

Graft-versus-host disease, ruxolitinib, extracorporeal photopheresis, steroid resistance.

Применение комбинации руксолитиниба и экстракорпорального фотофереза в терапии стероид-рефрактерной острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Нуне А. Камбарян, Анна А. Доценко, Татьяна А. Быкова, Юлия Ю. Власова, Анна А. Осипова, Олеся В. Паина, Анна Г. Смирнова, Елена В. Морозова, Людмила С. Зубаровская, Иван С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

В мае 2020 года было завершено исследование REACH III, в результате которого было выявлено, что руксолитиниб является лучшей доступной терапией реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) на сегодняшний день. С другой стороны, до 30% пациентов, страдающих РТПХ, рефрактерны к данной терапии, и на сегодняшний день для таких пациентов нет стандарта лечения.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное одноцентровое исследование в группе пациентов, рефрактерных к терапии руксолитинибом. Была собрана база данных из 26 пациентов, получавших комбинацию руксолитиниба с экстракорпоральным фотоферезом. Медиана возраста составила 20 лет (3-46), мужчины – 50% (13), женщины – 50% (13), 57,7% (15) – взрослые, 42,3% (11) – дети. РТПХ III степени тяжести наблюдалась у 76,9% (20) пациентов, РТПХ IV степени тяжести – у 7,7% (2). Органная вовлеченность: 92,3% имели РТПХ кожи (24), из них 61,5% – РТПХ средней и тяжелой степени тяжести (16); 73,1% – РТПХ слизистых; 61,5% РТПХ глаз; 53,8% – РТПХ печени; 23% имели РТПХ суставов тяжелой и средней степени тяжести.

Результаты

В процессе лечения 61,5% (16) достигли частичного ответа. Общая выживаемость (ОВ) составила 92,3% (24), беспрогрессивная выживаемость составила 88,5% (23), у 19,2% пациентов (5) была отменена иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Медиана наступления частичного ответа (ЧО) 42 дня (4-730). Длительность комбинированной терапии: медиана 61 день (7-1095). Органные особенности: чаще всего ответ на терапию ре-

гистрировался у пациентов с РТПХ слизистых оболочек (СО) – 30,8% (8). РТПХ кожи и печени дали одинаковый процент ответов – 23,1% (6) чел. У пациентов с РТПХ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ответ наблюдался в 26,9% (7). У пациентов с РТПХ суставов и гениталий ответ на терапию встречался с одинаковой частотой – 11,5% (3), а при РТПХ легких – в 15,4% (4).

У пациентов с РТПХ глаз чаще всего наблюдалась прогрессия заболевания на фоне терапии – 19,2% (5). РТПХ кожи, суставов, слизистых оболочек и ЖКТ прогрессировала с одинаковой частотой – 7,7% (2). У пациентов с РТПХ гениталий и легких прогрессия заболевания наблюдалась только в 3,8% (1). Подавляющее большинство пациентов не столкнулось с осложнениями. У 11,5% (3) пациентов была зарегистрирована реактивация ЦМВ. 7,7% (2) – геморрагический цистит.

Вывод

У 61,5% пациентов можно получить ответ на комбинированную терапию руксолитинибом и экстракорпоральным фотоферезом. Подавляющее большинство пациентов не имеют ухудшения и прогрессирования РТПХ. Это говорит о том, что комбинация руксолитиниба с экстракорпоральным фотоферезом является успешным подходом для терапии РТПХ у резистентных пациентов. В связи с небольшим объемом выборки, необходима валидация на более широких группах пациентов.

Ключевые слова

Реакция трансплантат против хозяина, руксолитиниб, экстракорпоральный фотоферез, стероид-резистентность.

IC-03

Combination of bendamustine and cyclophosphamide in graft-versus-host disease prophylaxis in refractory myeloid neoplasms: promising approach to augmentation of graft-versus-leukemia effect

Ivan S. Moiseev, Yulia Yu. Vlasova, Elena V. Morozova, Olga S. Epifanovskaya, Ksenia S. Afanaseva, Anastasia V. Beynarovich, Dmitry K. Zhogolev, Mikhail M. Kanunnikov, Yulia A. Rogacheva, Tatiana N. Rudakova, Nikita P. Volkov, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev, phone: +7 (921) 796-19-51, e-mail: moisiv@mail.ru

Introduction

Efficacy of salvage allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in myeloid neoplasms not responding to chemotherapy and targeted drugs remains limited. Our group have recently demonstrated augmented graft-versus-leukemia (GVL) effect with substituting cyclophosphamide with bendamustine in graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis regimen (Moiseev et al., TCT, 2021). Nonetheless, this original regimen was associated with significant toxicity due to poorly controlled cytokine release syndrome (CRS). To overcome this limitation we conducted a pilot single-center study of GVHD prophylaxis with a combination of cyclophosphamide with bendamustine in refractory myeloid malignancies.

Materials and methods

The prospective (NCT04943757) Phase I single-arm study evaluated GVHD prophylaxis regimen consisting of bendamustine 50 mg/m²/day on days +3,+4, cyclophosphamide 25 mg/kg/day on days +3,+4 (PTCBCy), tacrolimus 0.03 mg/kg from day+5 to day+100 and mycophenolate mofetil 30 mg/kg/day on days 5-35. Patients received reduced intensity FB2 or FB3 conditioning according to performance status. Main inclusion criteria were: diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) or blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML) or other myeloid neoplasms (MPN) with high tumor burden, no hematological response to previous therapies, absence of severe organ dysfunction. Thirty patients were included into the interim analysis. The median age was 42 years (range 18-69). AML was an indication for HSCT in 22; MDS, in 6, and 2 patients had CML and MPN.

Results

Median follow-up at the time of the analysis was 5 months (range 2-18). Engraftment was documented in 87% of patients. Median time to engraftment was 18 days (range 12-35). Complete response (CR) was achieved in 83% of patients and 73% were minimal residual disease (MRD)-negative. With the limited follow-up, overall survival was 67% (95%CI 43-82%), while event-free survival (including graft failure as event) was 36% (95%CI 14-58%). Disease progression or relapse was the major cause of failure and was documented in 55% of patients (95%CI 26-76%). On the other hand, the combination regimen was associated with low toxicity and GVHD incidence. The cumulative incidence of Grade II-IV acute GVHD was 3% and observed in one patient. Additionally, 5 patients had grade 1 acute GVHD. In landmark analysis at 100 days, the incidence of chronic GVHD was 24%

(95%CI 5-50%). Chronic GVHD manifested as liver overlap syndrome in the majority of these patients. CRS was documented in 20% of patients, with grade 4-5 in only 2 cases. Most common target of CRS was liver (17%), pancreas (10%) and kidneys (7%). CRS was effectively controlled by tocilizumab, ruxolitinib and high dose steroids in all cases, except of one patient. All CRS cases were associated with increased serum ferritin (median, 26400 ng/ml; range 12570-206500). Non-relapse mortality was 7% (95%CI 1-19%). Preliminary flow cytometry analysis demonstrated the same pattern of early immunological recovery, preservation of central memory T-cells and induction of tolerance by PD-1L positive monocytes as in the single-agent bendamustine study.

Conclusions

This pilot trial demonstrated that PTBCy combination prophylaxis provides the level of safety compared to conventional GVHD prophylaxis regimens with maintenance of GVL patterns. The study continues enrollment of patients.

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords

Myeloid malignancies, allo-HSCT, graft-versus-host disease, posttransplant cyclophosphamide, posttransplant bendamustine.

Комбинация бендамустина и циклофосфида в профилактике реакции «трансплантат-против-хозяина» при рефрактерных миелоидных новообразованиях: перспективный подход к усилению противоопухолевого эффекта трансплантации

Иван С. Моисеев, Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Ольга С. Епифановская, Ксения С. Афанасьева, Анастасия В. Бейнарович, Дмитрий К. Жоголев, Михаил М. Канунников, Юлия А. Рогачева, Татьяна Н. Рудакова, Никита П. Волков, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в прогрессии заболевания при миелоидных новообразованиях, не отвечающих на химиотерапию и таргетную терапию, остается ограниченной. Наша группа недавно продемонстрировала усиление эффекта «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ) при замене циклофосфида бендамустином в режиме профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) (Moiseev et al., ТСТ, 2021). Тем не менее, применение этого режима было связано со значительной токсичностью из-за плохо контролируемого синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ). Чтобы преодолеть это ограничение, мы оценили эффект комбинации циклофосфида с бендамустином при рефрактерных миелоидных злокачественных опухолях.

Материалы и методы

В проспективном (NCT04943757) исследовании I фазы была применена схема профилактики РТПХ, состоящая из бендамустина 50 мг/м²/сутки в дни +3, +4, циклофосфида 25 мг/кг/сутки в дни +3, +4 (РТСВСу), такролимус 0,03 мг/кг с дня +5 по +100 день и мофетил микофенолата 30 мг/кг/день в дни 5-35. Пациенты получали кондиционирование флударабином и бусульфамом 8-12 мг/кг в зависимости от соматического статуса. Основными критериями включения были: диагноз острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС), или бластного криза хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), или других миелоидных новообразований (МПН) с большой опухолевой массой, отсутствие гематологического ответа на предшествующую терапию, отсутствие выраженной органной дисфункции. В промежуточный анализ были включены 30 пациентов. Средний возраст составил 42 года (от 18 до 69 лет). ОМЛ был показанием для ТГСК у 22, МДС у 6 и у 2 пациентов был ХМЛ и МПН.

Результаты

Медиана наблюдения на момент проведения анализа составила 5 месяцев (от 2 до 18). Приживление трансплантата зафиксировано у 87% пациентов. Среднее время до приживления составило 18 дней (от 12 до 35 дней). Полный ответ (CR) был достигнут у 83% пациентов, а 73% не имели минимальной остаточной болезни после приживления. При ограниченном периоде наблюдения общая выживаемость составила 67% (95% ДИ 43-82%), тогда как бессобытийная выживаемость (включая отторжение трансплантата как событие) составила 36% (95% ДИ 14-58%). Прогрессирование заболевания были основной причиной неудачи и было зарегистрировано

у 55% пациентов (95% ДИ 26-76%). С другой стороны, комбинированный режим был связан с низкой токсичностью и частотой РТПХ. Кумулятивная частота острой РТПХ II-IV степени составила 3% и наблюдалась у одного пациента. Дополнительно у 5 пациентов была острая РТПХ I степени. При лэндмарк-анализе через 100 дней частота хронической РТПХ составила 24% (95% ДИ 5-50%). Хроническая РТПХ у большинства этих больных проявлялась overlap синдромом с поражением печени. СВЦ был документирован у 20% больных и только у 2 – 4-5 степени. Наиболее частыми проявлениями СВЦ были поражение печени (у 17%), поджелудочной железы (у 10%) и почки (у 7%). СВЦ эффективно контролировался тоцилизумабом, руксолитинибом и высокими дозами стероидов у всех, кроме одного пациента. Все случаи СВЦ сопровождалась повышенным уровнем ферритина в сыворотке (медиана 26400 нг/мл, диапазон 12570-206500). Смертность без рецидивов составила 7% (95% ДИ 1-19%). Предварительный анализ методом проточной цитометрии продемонстрировал ту же картину раннего иммунологического восстановления, сохранения центральных Т-клеток памяти и индукции толерантности PD-1L-позитивными моноцитами, что и в исследовании бендамустина с применением одного агента.

Выводы

Это пилотное исследование показало, что комбинированная профилактика РТСВСу обеспечивает уровень безопасности, сравнимый с традиционными схемами профилактики РТПХ, при этом сохраняет иммунологическую подпись РТПЛ, характерную для бендамустина в монорежиме. В исследование продолжается набор пациентов.

Раскрытие информации

Авторы не заявляют никакого конфликта интересов.

Ключевые слова

Миелоидные новообразования, алло-ТГСК, реакция «трансплантат-против-хозяина», посттрансплантационный циклофосфан, посттрансплантационный бендамустин.

IC-04

Comparison of different T-helper cell populations in patients with and without chronic graft-versus-host disease after allo-HSCT for acute leukemia

Olga S. Starikova, Mikhail Y. Drovok, Nikolai M. Kapranov, Irina V. Galtseva, Ekaterina G. Khamaganova, Ksenia A. Nikiforova, Yulia O. Davydova, Vera A. Vasilyeva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Daria S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Maria V. Dovydenko, Uliana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Mironova D.A., Inara S. Saidullaeva, Luiza A. Karaseva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, **Valery G. Savchenko**

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Y. Drovok, e-mail: mdrovok@gmail.com

Introduction

Chronic GVHD (cGVHD) is one of the most common late complications of allo-HSCT that affects relapse-free survival rates and quality of life in the patients. T-helper cells (Th) play one of the key roles in the pathogenesis of cGVHD. Our objective was to compare the amounts of Th cell subpopulations in peripheral blood (PB) of the patients with cGVHD and those without this complication at +180 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods

49 patients who underwent allo-HSCT for acute leukemia (27 AML, 22 ALL) were included into the study. Their median age is 40 years (20 to 58). Allo-HSCT was performed from related haploidentical donor in 32 patients (65%), the rest, others received grafts from compatible unrelated donors. cGVHD was developed in 18 (37%) patients. PB samples were taken at the day +180 after allo-HSCT and were analyzed by multicolor flow cytometry by means of "CytoFLEX" device (Beckman Coulter). As based on expression of CD25, CD3, CD4, CD8, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5, the following cell populations have been identified: Th type 1 (Th1), Th type 2, Th type 17, Th22 type (Th22), T-follicular helpers, T-regulatory cells. When measuring expression of CD45RA, CCR7 and CD45RA, these populations were discerned according to their degree of maturation, e.g., naive cells, central memory (CM) cells, transient memory, effector memory (EM) and terminally differentiated cells.

Results

On day +180 after allo-HSCT, blood samples from the patients suffering from cGVHD contained significantly higher

absolute counts of Th cells (in cGVHD cases, 104 cells/ μ l; in cGVHD-free patients, 62 cells/ μ l, $p=0.005$), as well as Th1 CM-phenotype (in cGVHD patients, 1.91 cells/ μ l; without cGVHD, 0.88 cells/ μ l, $p=0.021$), and Tx22 CM cell phenotype (in cGVHD, 1.03cells/ μ l; without cGVHD, 0.44 cells/ μ l, $p=0.042$). However, we revealed lower absolute counts of Th EM phenotype (cGVHD, 6 cells/ μ l; cGVHD-free, 16 cells/ μ l, $p=0.023$), and of Th1 EM phenotype (in cases of cGVHD, 1 cell/ μ l; without cGVHD, 6 cells/ μ l, $p=0.004$).

Conclusion

The role of both Th1 and Th22 cells in pathogenesis of cGVHD has been highlighted. IFN γ is the main product of Th1 population. IFN γ induces the synthesis of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 chemokines which are recognized as plasma markers of cGVHD, i.e., their levels are increased at the time of diagnosis and remain high throughout active phase of the disorder. The CXCL9 level also correlates with cGVHD severity and shows a prognostic potential. Interleukin-22 (IL-22) is the main product of Th22 activity. The IL-22 contents correlate with severity of skin lesions in cGVHD. Some "shift" of the phenotype to the central memory pattern may be associated with both damage to the thymus and the applied immunosuppressive therapy. This question seems to us extremely interesting and requires further study in larger samples.

Keywords

T-helpers, allo-HSCT, chronic GVHD.

Сравнение содержания различных популяций Т-хелперов у пациентов с хронической реакцией «трансплантат-против-хозяина» и без нее после алло-ТГСК по поводу острого лейкоза

Ольга С. Старикова, Михаил Ю. Дроков, Николай М. Капранов, Ирина В. Гальцева, Екатерина Г. Хамаганова, Ксения А. Никифорова, Юлия О. Давыдова, Вера А. Васильева, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрива, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Mobil И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Миронова Д.А., Инара С. Сайдуллаева, Луиза А. Карасева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, **Валерий Г. Савченко**

Научный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение

Хроническая РТПХ (хРТПХ) – одно из самых частых поздних осложнений алло-ТГСК, ухудшающее показатели безрецидивной выживаемости и качество жизни.

Одну из ключевых ролей в патогенезе хРТПХ играют Т-хелперы (Тх). Целью работы было сравнение содержания субпопуляций Тх в периферической крови (ПК) пациентов с хРТПХ и без нее на +180 день после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включено 49 пациентов с медианой возраста 40 лет (от 20 до 58), перенесших алло-ТГСК по поводу острого лейкоза (27 – ОМЛ, 22 – ОЛЛ). 32 пациентам (65%) алло-ТГСК выполнялась от родственного гаплоидентичного донора, остальным – от неродственного. У 18 (37%) было констатировано развитие хрРТПХ. Образцы ПК, взятые на +180 день после алло-ТГСК анализировались методом многоцветной проточной цитометрии на приборе «CytoFLEX» (Beckman Coulter). На основании экспрессии CD25, CD3, CD4, CD8, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5 выделялись популяции Тх 1 типа (Тх1), Тх 2 типа, Тх 17 типа, Тх22 типа (Тх22), Т-фолликулярные хелперы, Т-регуляторные клетки. На основании экспрессии CD45RA, CCR7 и CD45RA указанные популяции делились по степени зрелости на наивные клетки, клетки центральной памяти (ЦП), транзиторной памяти, эффекторной памяти (ЭП) и терминально-дифференцированные клетки.

Результаты

На +180 день после алло-ТГСК в периферической крови пациентов, страдающих хрРТПХ, выявлено значимо большее абсолютное содержание Тх (у пациентов с хрРТПХ – 104 кл/мкл, без хрРТХ – 62 кл/мкл, $p=0,005$), а также Тх1 фенотипа ЦП (у пациентов с хрРТПХ – 1,91 кл/мкл, без хрРТХ – 0,88 кл/мкл, $p=0,021$) и Тх22 фенотипа ЦП (у пациентов с хрРТПХ – 1,03 кл/мкл,

без хрРТХ – 0,44 кл/мкл, $p=0,042$). При этом, однако, выявлено меньшее абсолютное содержание Тх клеток фенотипа ЭП (у пациентов с хрРТПХ – 6 кл/мкл, без хрРТХ – 16 кл/мкл, $p=0,023$) и Тх1 фенотипа ЭП (у пациентов с хрРТПХ – 1 кл/мкл, без хрРТХ – 6 кл/мкл, $p=0,004$).

Заключение

Описана роль как Тх1, так и Тх22 в патогенезе хрРТПХ. Так, IFN γ – основной продукт, вырабатываемый Тх1, индуцирует синтез хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11: эти хемокины признаны плазменными маркерами хрРТПХ – они повышены при установлении диагноза, и остаются такими на фоне активности процесса, а уровень CXCL9 коррелирует с тяжестью хрРТПХ и обладает прогностическим потенциалом. Основным продуктом клеток Тх22 является интерлейкин-22: было продемонстрировано, что тяжесть поражения кожи при хрРТПХ коррелирует с его содержанием в ПК. Некоторый «сдвиг» фенотипа изученных популяций в сторону популяций центральной памяти может быть связан как с повреждением тимуса, так и с применяемой иммуносупрессивной терапией. Данный вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей клинической выборке.

Ключевые слова

Т-хелперы, алло-ТГСК, хроническая РТПХ.

IC-05

Ruxolitinib as a treatment of steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease in children

Anna A. Zvyagintseva, Ivan S. Moiseev, Tatyana A. Bykova, Olesya V. Paina, Anna A. Osipova, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anna A. Zvyagintseva, phone: +7 (931) 211-64-04, e-mail: aa.zvyagintseva@mail.ru

Introduction

Acute and chronic steroid-refractory “graft-versus-host disease” (srGVHD) is one of the most severe complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), indicating the inefficiency of glucocorticosteroids, which are the standard of the first line therapy. There are no standards of 2nd-line therapy for srGVHD. There is evidence of the successful use of JAK-inhibitors as a treatment for GVHD in adults and in children over 12 y.o. There are no data of the use the Ruxolitinib in the pediatric cohort up to 12 y.o. Our objective was to evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of srGVHD after allo-HSCT in children.

Patients and methods

The study included 68 patients (49 boys and 19 girls) with srGVHD who received ruxolitinib in the second or subsequent lines of therapy. The median age – 5.5 y.o. (1-18). The largest number of patients were diagnosed with acute leukemia (ALL – 25, AML – 14, JMML – 5), MPS I type – 6, aplastic anemia – 5, and 7 patients had non-malignant

diseases. Allo-HSCT from match related donor was performed in 3 patients, match unrelated donor – 22, haploidentical – 43. Myeloablative and non-myeloablative conditioning regimens were performed in an equal number of patients. All patients received cyclophosphamide-containing GVHD prophylaxis. Thirty-seven patients had acute GVHD (aGVHD), 31 – chronic GVHD (cGVHD). At the time of inclusion in the study, 10 patients had grade II aGVHD, 15 – grade III, and 12 grade IV aGVHD. Skin lesions 2-4 gr. observed in 89%, gastrointestinal tract 2-4 gr. – 48%, liver 3-4 gr. – 8%. Eight patients had moderate cGVHD and 22 – severe. The most frequently was the skin lesion of 2-3 (87%), mucous membranes of 2-3 (41%) and eye damage of mild severity (48%). The median dose of ruxolitinib was 0.3 mg/kg for aGVHD and 0.25 mg/kg for cGVHD. Median intake was 122 days for aGVHD, 341 days for ccGVHD.

Results

Complete response rate in patients with aGVHD was 64%, partial – 18%. The complete response rate for cGVHD was 35%, partial – 51%. No response or disease progression oc-

curs in 15% with aGVHD and 12% with cGVHD. Median time to overall response was 32 days (6-110) for aGVHD and 50 days (7-496) for cGVHD. The most common complication was the development of hematological toxicity in the form of thrombocytopenia 3-4 degrees (50%) and neutropenia 3-4 degrees (59%). Long-term use of IST led to an isolated increase in liver transaminases of 3-4 degrees was in 33% of patients. Due to the long-term use of immunosuppressive therapy 63% of patients with aGVHD and 54% of patients with cGVHD had viral infections, which required systemic antiviral therapy. The overall survival of patients with aGVHD was 59%, with cGVHD – 86% ($p=0.07$). The severity of GVHD, the time to achieve an overall response, the type of allo-HSCT didn't significantly affect

the overall survival in both acute and cGVHD ($p>0.1$). Also, there was no effect on the overall survival of the fact of the addition of bacterial, viral or fungal infections during therapy with Ruxolitinib.

Conclusion

Ruxolitinib showed good efficacy with relatively low toxicity and can be used as an option for the treatment of acute and chronic GVHD as a 2nd or subsequent line of therapy in a pediatric cohort of patients.

Keywords

Graft-versus-host disease, steroid-refractory, ruxolitinib, hematopoietic stem cell transplantation.

Руксолитиниб в лечении стероид-рефрактерной острой и хронической реакции «трансплантат-против-хозяина» у детей

Анна А. Звягинцева, Иван С. Моисеев, Татьяна А. Быкова, Олеся В. Паина, Анна А. Осипова, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Острая и хроническая стероид-рефрактерная реакция «трансплантат-против-хозяина» (срРТПХ) – одно из наиболее тяжелых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), свидетельствующее о неэффективности глюкокортикостероидов, являющихся стандартом для 1-ой линии терапии. Стандарты 2-ой линии терапии срРТПХ не разработаны. Имеются данные об успешном использовании JAK-ингибиторов в качестве лечения РТПХ у взрослых пациентов и у детей, старше 12 лет. Данные о применении Руксолитиниба в детской когорте младше 12 лет, отсутствуют. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения руксолитиниба в лечении срРТПХ после алло-ТГСК у детей.

Пациенты и методы

В исследование включены 68 пациентов (49 мальчиков и 19 девочек) со срРТПХ, которые получали Руксолитиниб во второй или последующих линиях терапии. Медиана возраста – 5,5 лет (1-18). Наибольшее количество пациентов имели диагноз острый лейкоз (ОЛЛ – 25, ОМЛ – 14, ЮММЛ – 5), МПС I типа – 6, апластическая анемия – 5, у 7 пациентов – врожденные заболевания системы крови. Алло-ТГСК от совместимого родственного донора выполнена 3 пациентам, от HLA-совместимого неродственного донора – 22, от гаплоидентичного – 43. Миелоаблативный и немиелоаблативный режим кондиционирования был проведен у равного количества пациентов. Все пациенты получили циклофосфан-содержащую профилактику РТПХ. У 37 пациентов была острая РТПХ (орРТПХ), у 31 – хроническая (хрРТПХ). На момент включения в исследование 10 пациентов имели орРТПХ II степени, 15 – III степени и 12 – IV степени. Поражение кожи 2-4 ст. наблюдали у 89%, ЖКТ 2-4 ст. у 48%, печени 3-4 ст. у 8% пациентов. Среди больных

хрРТПХ 8 имели среднетяжелое течение заболевания и 22 – тяжелое. Наиболее часто наблюдали поражение кожи 2-3 степени (87%), слизистых 2-3 степени (41%) и поражение глаз легкой степени тяжести (48%). Средняя доза руксолитиниба составила 0,3 мг/кг для лечения орРТПХ и 0,25 мг/кг для хрРТПХ. Медиана приема была 122 дня при орРТПХ, 341 день при хрРТПХ.

Результаты

Частота полного ответа у пациентов с орРТПХ составила 64%, частичного – 18%. Полный ответ при хрРТПХ составил 35%, частичный – 51%. Отсутствие ответа или прогрессирование заболевания – у 15% пациентов с орРТПХ и 12% с хрРТПХ. Медиана времени до достижения общего ответа составила 32 дня (6-110) при орРТПХ и 50 дней (7-496) при хрРТПХ. Наиболее частым осложнением было развитие гематологической токсичности в виде тромбоцитопении 3-4 степени (50%) и нейтропении 3-4 степени (59%). На фоне длительного применения комбинированной иммуносупрессивной терапии изолированное повышение трансаминаз печени 3-4 степени наблюдали у 33% больных. В связи с длительным назначением иммуносупрессивной терапии у 63% больных с орРТПХ и у 54% больных с хрРТПХ имели место вирусные инфекции, что потребовало системной противовирусной терапии. Общая выживаемость пациентов с орРТПХ составила 59%, с хрРТПХ – 86% ($p=0,07$).

Степень тяжести РТПХ, время до достижения общего ответа, тип алло-ТГСК значимо не влияли на общую выживаемость как при острой, так и при хрРТПХ ($p>0,1$). Также не выявлено влияния на общую выживаемость факта присоединения бактериальных, вирусных или грибковых инфекций на фоне терапии Руксолитинибом.

Заключение

В соответствии с полученными данными руксолитиниб показал хорошую эффективность при относительно

низкой токсичности и может быть использован как опция для лечения острой и хронической РТПХ в качестве 2-ой или последующих линий терапии в детской когорте пациентов.

Ключевые слова

Реакция «трансплантат-против-хозяина», стероид-рефрактерная, руксолитиниб, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

PI-01

Invasive fungal diseases of the maxillofacial region, nasal cavity and paranasal sinuses in hematological patients and patients with post-COVID syndrome

Irina B. Baranova^{1,2}, Andrey I. Yaremenko¹, Marina O. Popova², Yulia A. Rodneva^{2,3}, Oleg I. Dolgov^{2,3}, Anna A. Zubareva³, Ilya Yu. Nikolaev², Olga N. Pinegina⁵, Margarita V. Malyarevskaya⁶, Sergey A. Karpishchenko³, Alena N. Zaitseva², Alexander N. Shvetsov², Tatyana A. Bykova², Olesya V. Paina², Oleg V. Goloshchapov², Sergey N. Bondarenko², Ludmila S. Zubarovskaya², Nikolay N. Klimko⁴, Alexander D. Kulagin²

¹ Oncological Department N8 (Maxillofacial Surgery) Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ³ Department of Otorhinolaryngology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

⁴ NP Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia; ⁵ Department of Clinical Microbiology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ⁶ Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Irina B. Baranova, phone: +7 (921) 770-00-66, e-mail: irina@acstom.ru

Introduction

The incidence of invasive fungal disease (IFD) with involvement of the maxillofacial region, nasal cavity and paranasal sinuses has increased over years. Traditional background immunodeficiency conditions were supplemented by post-COVID syndrome, a disorder complicating the SARS-CoV-2 infection – COVID-19, where glucocorticosteroid treatment (GCS) and high-flow oxygen therapy were used for a long time. Our aim was to evaluate the risk groups, course of the disease, diagnosis and surgical treatment of patients with IFD which affected the maxillofacial region.

Patients and methods

From 2010 to 2022, 6 hematological patients from RM Gorbacheva Research institute (5 children, 1 adult) and 12 patients treated at other clinics of the Pavlov University, were observed, including 11 post-COVID-19 patients with IFD of the maxillofacial region. The IFD diagnosis was based on objective examination of maxillofacial region, endovideoscopic examination of the nasal cavity, nasopharynx, bacteriological, mycological examination of affected tissues, cone beam computed tomography (CBCT) of dental and alveolar system, multi-slice computed tomography (MSCT) of the chest organs and facial portion of the skull, performed in angio-contrast mode, magnetic resonance imaging of brain, spirometry, examination by appropriate specialists. The pathogen identification was based on the microbial morphology, as well as on MALDI-TOF mass spectrometry with a VITEK MS instrument (bioMérieux), model 1.0.0.46. IFD was diagnosed according to EORTC/MSGERC criteria, 2020.

Results

The incidence of IFD affecting the bones of facial area and adjacent soft tissues in allo-HSCT recipients was less than 0.1% during the follow-up period. The aggravating conditions in hematological patients were as follows: agranulocytosis caused by antitumor chemotherapy for acute leukemia was observed in 2 patients (33%); allogeneic HSCT was performed in cases (50%) with acute leukemia and muco-

polysaccharidosis type I (MPS I), and the drug-induced immune agranulocytosis has been developed in 1 patient after NSAID therapy. The following comorbidities were found in post-COVID syndrome: arterial hypertension, 92% (n=11); diabetes mellitus, 50% (n=6); chronic kidney disease 67% (n=4); acute liver failure (chemical poisoning), 8% (n=1). Clinical manifestations of IFD were as follows: disturbed nasal breathing, 100%; pain in the upper jaw, 89%; numbness of the jaw and face, 94%; ptosis, 39%; necrosis of the upper jaw mucosal membrane, 44%; swelling of the face and hyperemia, 50%; ophthalmoplegia, 28%; mycotic lung disease, 22%; odontogenic diseases, 50%. In one patient involvement of the lower jaw and neck was revealed; in 17, upper jaw was affected; in 5, zygomatic bone was involved; in 7, nasal structures; in 18, the paranasal sinuses. The CT signs of IFD were as follows: complete reduction of pneumatization of the single or both nasal sinuses, 100% of cases, destruction of the bones at the facial skull portion, 100%. IFD was confirmed by mycological examination in all the studied patients: mucormycosis (n=12), aspergillosis (n=3), a combination of mucormycosis and aspergillosis (n=3). Timing of diagnosis from the onset of local manifestations in the maxillofacial region was as follows: in hematological patients, 7±3 days; in the patients with post-COVID syndrome, from 40 to 270 days. In 83% of cases (n=15), systemic antifungal therapy was used, in accordance with international guidelines and with respect to drug sensitivity of the pathogens. Surgical treatment included necrectomy, resection of affected facial bones, 94% (n=17).

Conclusion

Invasive fungal diseases of the maxillofacial region, nasal cavity and paranasal sinuses are a rare complication in hematological patients, mainly, after allo-HSCT, more often in pediatric patients and occur at a frequency of <0.1%. However, a novel group of immunocompromised patients with post-COVID syndrome has emerged recently. Mandatory conditions for the successful treatment of mucormycosis are early diagnosis and antifungal therapy, surgical removal of

affected tissues, control of the underlying disease, and decreased severity of immunosuppression. Surgical treatment leads to occurrence of defects that worsen the quality of life, e.g., requiring complex dento-maxillofacial prosthetics.

Keywords

Mucormycosis, maxillofacial necrosis, osteonecrosis, COVID-19-associated mucormycosis, CAM, COVID-M.

Инвазивный микоз челюстно-лицевой области, полости носа и околоносовых пазух у гематологических пациентов и пациентов с постковидным синдромом

Ирина Б. Баранова^{1,2}, Андрей И. Яременко¹, Марина О. Попова², Юлия А. Роднева^{2,3}, Олег И. Долгов^{2,3}, Анна А. Зубарева³, Илья Ю. Николаев², Ольга Н. Пинегина⁵, Маргарита В. Маляревская⁶, Сергей А. Карпищенко³, Алена Н. Зайцева², Александр Н. Швецов², Татьяна А. Быкова², Олеся В. Паина², Олег В. Голощапов², Сергей Н. Бондаренко², Людмила С. Зубаровская², Николай Н. Климов^{2,4}, Александр Д. Кулагин²

¹ Онкологическое отделение N8 (челюстно-лицевой хирургии), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³ Отделение оториноларингологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашикина, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ Отделение клинической микробиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ Кафедра рентгенологии и радиационной медицины, Научно-клинический центр лучевой диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

За последние годы увеличилась частота инвазивных микозов с поражением челюстно-лицевой области, полости носа и околоносовых пазух. Традиционные фоновые иммунодефицитные состояния дополнил постковидный синдром – состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, в лечении которой были использованы длительное время глюкокортикоидные (ГКС) препараты и высокопоточная оксигенотерапия. Целью нашей работы был анализ группы риска, течения, диагностики и хирургического лечения пациентов с ИМ с поражением челюстно-лицевой области.

Пациенты и методы

С 2010 по 2022 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой – 6 случаев ИМ у гематологических пациентов (5 детей, 1 взрослый). 12 случаев в клиниках ПСПбГМУ им. И.П Павлова, из них 11 случаев ИМ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Диагностика ИМ включала в себя объективный осмотр челюстно-лицевой области, эндовидеоскопический осмотр полости носа, носоглотки, бактериологическое, микологическое исследование пораженных тканей, конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) зубочелюстной системы, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) лицевого отдела черепа и органов грудной полости, в ангиорежиме, магнитно-резонансная томография головного мозга, спирометрия, осмотр профильными специалистами. Идентификацию возбудителей осуществляли на основании морфологических признаков, а также методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе VITEK MS (bioMérieux), версия системы 1.0.0.46. Диагноз ИМ устанавливали на основании критериев EORTC/MSGERC, 2020.

Результаты

Частота ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа и окружающих их мягких тканей у реципиентов алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

с учетом количества алло-ТГСК в период наблюдения составила менее 0,1%. Отмечались следующие фоновые состояния у гематологических больных: агранулоцитоз в результате противоопухолевой химиотерапии по поводу острых лейкозов – 33% (n=2), алло-ТГСК – 50% (n=3) с острым лейкозом и синдромом Гурлер, и лекарственный агранулоцитоз в результате приема НПВС – 17% (n=1). Сопутствующие состояния у больных с постковидным синдромом: артериальная гипертензия – 92% (n=11), сахарный диабет – 50% (n=6), хроническая болезнь почек 67% (n=4), острая печеночная недостаточность (отравление химическим веществом) – 8% (n=1). Клинические проявления ИМ наблюдались в виде нарушения носового дыхания – 100%, боли в верхней челюсти – 89%, онемение челюсти и лица – 94%, птоз – 39%, некроз слизистой оболочки верхней челюсти – 44%, отек лица и гиперемия – 50%, офтальмоплегия – 28%, микотическое поражение легких – 22%, одонтогенные заболевания – 50%. У 1 пациентки выявлено поражение нижней челюсти и шеи; у 17 – верхней челюсти, у 5 – скуловой кости, у 7 – структур носа, у 18 – придаточных пазух носа. КТ-признаки ИМ: полное снижение пневматизации той или иной пазух носа – 100%, деструкция костей лицевого отдела черепа – 100%. В 100% случаев подтвержден микологическим исследованием: мукормикоз (n=12), аспергиллез (n=3), сочетание мукормикоза и аспергиллеза (n=3). Сроки установки диагноза от начала клинических проявлений в челюстно-лицевой области составили: у гематологических больных – 7 ± 3 дня, у больных с постковидным синдромом – от 40 до 270 дней. У 83% (n=15) пациентов применялась системная противогрибковая терапия в соответствии международными рекомендациями и с учетом чувствительности возбудителей. Хирургическое лечение: некрэктомия, резекция костей лицевого отдела черепа – 94% (n=17).

Заключение

Инвазивные микозы с поражением челюстно-лицевой области, полости носа и околоносовых пазух являются

редким осложнением у гематологических пациентов, преимущественно после алло-ТГСК, чаще у пациентов детского возраста и встречаются с частотой менее 0,1%. Однако появилась новая группа иммунокомпрометированных пациентов с постковидным синдромом. Обязательные условия успешного лечения мукормикоза – ранняя диагностика и антимикотическая терапия, хирургическое удаление пораженных тканей, контроль фонового заболевания и уменьшение выраженности

иммуносупрессии. Хирургическое лечение приводит к возникновению дефектов, ухудшающих качество жизни, требующих сложное зубо-челюстно-лицевое протезирование.

Ключевые слова

Мукормикоз, челюстно-лицевой некроз, остеонекроз, COVID-19-ассоциированный мукормикоз, САМ, COVID-М.

PI-02

Conducting allo-HSCT in children under the conditions of COVID-19 pandemic

Natalia P. Gusleva, Olga O. Molostova, Olga V. Pimenova, Larisa N. Shelikhova, Michael A. Maschan

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

Contact: Natalia P. Gusleva, phone: +7 (929) 594-24-62, e-mail: natalja-leshuk@rambler.ru

Introduction

Coronavirus infection (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome virus, SARS-CoV-2, is among the most serious problems in the 21st century, a threat to public health worldwide. The COVID-19 pandemic is still active in the vast majority of countries. Based on WHO statistics, children are less susceptible to COVID-19 than adults. However, pediatric patients with oncological and hematological diseases are at risk due to a pronounced weakening of immunity caused by chemotherapy or bone marrow transplantation. The objective of our study was to analyze the data of patients who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) over 2020-2022 and had a coronavirus infection, in order to assess the role of medical nurses in prevention of the infection spread, and in treatment of HSC recipients during the COVID-19 pandemic as well as to consider clinical cases of HSCT recipients who contracted the COVID-19.

Materials and methods

From January 2020 to September 2022, 400 allogeneic transplants of hematopoietic stem cells were performed at the Dmitry Rogachev Centre. Sixteen patients (14 diagnosed with ALL; 2, with acquired aplastic anemia) experienced coronavirus infection at early or late terms after HSCT. Two patients with acute lymphoblastic leukemia with positive PCR tests in bronchoalveolar lavage without clinical signs of COVID-19 still underwent allogeneic HSCT for urgent indications. During the pandemic, the center developed recommendations for the prevention of coronavirus infection, as well as introduced a special monitoring regimen for the COVID patients. The patients with positive PCR test were isolated in separate boxes with a special nursing station. The nursing shifts were arranged in compliance with individual staff protective measures. Thus, the nurses working with these patients did not contact with the COVID-free patients. In turn, the compliance with individual protection measures, separate staying of the nurses at the workplace, as well as timely vaccination, ensured the safety of medical personnel.

Results

During the COVID-19 pandemic, our center performed 400 HSCT, thus fully maintaining their activities. In the absence of clear recommendations for the management of immunocompromised patients with coronavirus infection, we were able to prevent the mass spread of infection, due to the rules developed inside the center and strict compliance with these measures. Only 4% of patients (16 cases before HSCT and 2, after HSCT) suffered with COVID-19.

Conclusion

The COVID-19 pandemic has become a challenge to medical staff, in particular, to nurses who daily provided care to the patients with acquired immunodeficiencies. Over 2.5 years, the nurses have studied recommendations for the prevention of COVID-19 spread, mastered new working skills, i.e., strict contact-aerosol isolation of patients, COVID-19 monitoring, work in the pre-hospital area and the sick patient's boxes, monitoring the vital parameters in the patients. Nurses were also given an important role in explaining and clearly observing all cautions and hygienic rules to the patient caregivers.

Keywords

COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, HSCT, HSC recipients, nurses.

Проведение алло-ТГСК у детей в условиях пандемии COVID-19

Наталья П. Гуслева, Ольга О. Молостова, Ольга В. Пименова, Лариса Н. Шелихова, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2, представляет собой одну из самых серьезных проблем 21 века, угрожающую общественному здравоохранению во всем мире. Пандемия COVID-19 по-прежнему активно протекает в подавляющем большинстве стран. Исходя из полученных статистических данных ВОЗ, дети подвержены COVID-19 в меньшей степени, чем взрослые. Однако, дети с онкологическими и гематологическими заболеваниями находятся в группе риска из-за выраженного ослабления иммунитета, вызванного химиотерапией или трансплантацией костного мозга. Цель работы включала анализ данные пациентов, получивших аллогенную ТГСК за 2020-2022 гг. и перенесших коронавирусную инфекцию, оценку роль медицинской сестры в профилактике распространения инфекции и в лечении реципиентов ГСК в период пандемии COVID-19, а также рассмотрение клинических случаев реципиентов ТГСК, заболевших COVID-19.

Материалы и методы

Начиная с января 2020 года по сентябрь 2022 года, в НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева было выполнено 400 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Шестнадцать пациентов (14 с диагнозом ОЛЛ, 2 с диагнозом приобретенная апластическая анемия) столкнулись с коронавирусной инфекцией на ранних или поздних сроках после ТГСК, 2 пациентам с острым лимфобластным лейкозом, положительным ПЦР-тестом при исследовании бронхоальвеолярного лаважа и отсутствием клинических проявлений коронавирусной инфекции, была проведена аллогенная ТГСК по неотложным показаниям. В период пандемии в центре были разработаны рекомендации по профилактике коронавирусной инфекции, а также внедрен особый режим наблюдения за заболевшими пациентами. Пациенты с положительным ПЦР-тестом изолировались в отдельных боксах с выделенным сестринским

постом. Были организованы посменные дежурства с соблюдением мер индивидуальной защиты сестер. Таким образом, медицинские сестры, работающие с данными пациентами, не контактировали с пациентами без признаков инфекции. В свою очередь, соблюдение мер индивидуальной защиты, отдельное пребывание сестер в течение смены и в том числе, своевременная вакцинация, обеспечили безопасность медицинского персонала.

Результаты

В целом, в период пандемии COVID-19 НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева продолжал выполнять ТГСК в прежнем режиме (всего ок. 400 ТГСК за этот период). В условиях отсутствия четких рекомендаций по ведению иммунокомпрометированных больных с коронавирусной инфекцией, благодаря разработанным внутри центра правилам и их четкому соблюдению, удалось предотвратить массовое распространение инфекции. Новая коронавирусная инфекция была диагностирована лишь у 4% больных (16 случаев заболевания до ТГСК и 2 случая после трансплантации).

Заключение

Пандемия COVID-19 стала вызовом для работы медицинского персонала, в частности, для медицинских сестер, работающих с пациентами с приобретенным иммунодефицитом. За 2,5 года медицинскими сестрами были изучены рекомендации по профилактике распространения коронавирусной болезни, освоены новые принципы работы – строгая контактно-аэрозольная изоляция пациентов, мониторинг COVID-19, работа в предбоксы и боксе с болеющим пациентом, мониторинг состояния всех жизненно важных функций. Также медицинским сестрам уделялась важная роль в разъяснении и четком соблюдении всех предостережений и правил лицам, осуществляющим уход за пациентом.

Ключевые слова

COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, ТГСК, реципиенты ГСК, медицинские сестры.

PI-03

Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies due to cryptic pathogens

Vladislav V. Markelov¹, Marina O. Popova¹, Yuliya A. Rogacheva¹, Olga N. Pinegina¹, Alisa G. Volkova¹, Ilia Y. Nikolaev¹, Nikita P. Volkov¹, Tatiana S. Bogomolova², Oleg V. Goloshchapov¹, Olesya V. Paina¹, Yulia Yu. Vlasova¹, Sergey N. Bondarenko¹, Nikolay N. Klimko^{1,2}, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Contact: Vladislav V. Markelov, e-mail: marckelov.vladislav5@mail.ru

Background

Rare invasive mycoses are becoming an increasingly important medical issue in immunosuppressed patients. Emer-

gence and improvement of new diagnostic methods led to identification of new pathogens. Among the *Aspergillus* genus, some species not related to *Aspergillus (Asp.) fumigatus*,

Asp. niger, *Asp. flavus* and *Asp. terreus* were named “cryptic”. This group of cryptic fungi may represent clinical challenges due to their resistance to antifungals. The aim of our study was to describe patients with hematological malignancies with invasive aspergillosis (IA) caused by cryptic *Aspergillae*.

Patients and methods

From 2016 to 2021 years, 10 cases of probable cryptic IA were registered in CIC 725, according to EORTC/MSG 2020 criteria.

Results

Patients baseline characteristics included age, gender, primary disease, its clinical status, treatment modes (especially, HSCT). Dominant underlying disease was Non-Hodgkin lymphoma (n=4; 40%). The median age at the IA diagnosis was 34 years (10-66). Nine patients (90%) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): 8 patients received allogeneic grafts (allo-HSCT), one patient had autologous HSCT. Allo-HSCT from HLA-matched related donor (MRD), match-unrelated donor (MUD), and haploidentical (Haplo) were performed in 3 (30%), 2 (20%) and 3 (30%) patients, respectively. The main causal pathogen was *Asp. nidulans* (n=4, 40%). Combination of *Aspergillus* species was observed in 2 patients (20%). Fungal co-infection was diagnosed in 3 patients (30%), i.e., 2 cases with *Penicillium spp.*, and *Lichtheimia ramosa* was revealed in one patient. Bacterial and viral co-infections were registered in 6 patients (60%). In all cases, the infection affected lungs (n=10, 100%). Clinical manifestations included fever in 5 patients (50%), cough

(in 5 cases, 50%), and dyspnea reported in 3 cases (30%). The median term of IA development after HSCT was 309 days (35 to 2303). Primary antifungal prophylaxis included fluconazole (Flu) administered in 5 cases (56%), voriconazole (Vor) applied in 2 patients (22%), posaconazole (Pos), in 1 case (11%), and echinocandin (Echin), in 1 patient (11%). One patient received secondary prophylaxis with Vor. At the time of IA development, 3 patients (30%) received glucocorticosteroids for the treatment of severe GVHD. Frontline therapy included Vor (n=8, 80%), liposomal amphotericin B (Amph B) as monotherapy (n=1, 10%), or in combination with Pos (n=1, 10%). Second- and third-line therapies were required in 1 patient (10%), with IA due to *Asp. calidoustus*: Amph B + Echin and Amph B + isavuconazole. A single lethal case could be attributed to IA, this patient died on day 45 after IA diagnosis. Overall survival at 12 weeks was 90%.

Conclusion

Asp. nidulans is the most common agent causing IA by cryptic *Aspergillus spp.* No specific clinical symptoms and sites of lesions could be specified in these cases. Cryptic IA may often develop in combination with other fungal agents, together with bacterial and viral infections. In HSCT recipients, cryptic IA is a longitudinal post-transplant complication with, generally, good prognosis.

Keywords

Stem cell transplantation, *Aspergillus*, invasive aspergillosis, infectious complications.

Инвазивный аспергиллез у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, обусловленный криптоическими возбудителями

Владислав В. Маркелов¹, Марина О. Попова¹, Юлия А. Рогачева¹, Ольга Н. Пинегина¹, Алиса Г. Волкова¹, Илья Ю. Николаев¹, Никита П. Волков¹, Татьяна С. Богомолова², Олег В. Голощапов¹, Олеся В. Паина¹, Юлия Ю. Власова¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Николай Н. Климко^{1,2}, Людмила С. Зубаровская¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Редкие инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой у пациентов с иммуносупрессией. Совершенствование и появление новых диагностических методов привело к идентификации новых возбудителей. Среди грибов рода *Aspergillus*, виды, не относящиеся к *Aspergillus (Asp.) fumigatus*, *Asp. niger*, *Asp. flavus* и *Asp. terreus* были названы «криптоическими». Данная группа криптоических грибов может представлять клиническую проблему из-за резистентности к противогрибковым препаратам. Целью нашего исследования являлось описание пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями с инвазивным аспергиллезом (ИА), обусловленным криптоическими возбудителями.

Пациенты и методы

С 2016 по 2021 годы 10 случаев вероятного ИА, обусловленного криптоическими возбудителями, были зарегистри-

стрированы в CIC 725, в соответствии с критериями EORTC/MSG 2020.

Результаты

Исходные характеристики пациентов включали: возраст, пол, первичное заболевание, его клинический статус, методы терапии, в частности, ТГСК. Неходжкинская лимфома являлась превалирующим заболеванием (n=4, 40%). Медиана возраста при постановке диагноза ИА составила 34 года (10-66 лет). Девяти пациентам (90%) была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК): 8 пациентам – аллогенная (алло-ТГСК), одному пациенту проведена аутологичная трансплантация (ауто-ТГСК). Алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора (MRD), полностью совместимого неродственного донора (MUD) и гаплоидентичного донора (Haplo) были выполнены у 3 (30%), 2 (20%) и 3 (30%) пациентов, соответственно. Основным грибковым патогеном был *Asp. nidulans* (n=4,

40%). Сочетание видов *Aspergillus* наблюдалось у 2 пациентов (20%). Грибковая ко-инфекция была выявлена у 3 пациентов (30%): 2 случая с *Penicillium spp.*, и один – с *Lichtheimia ramosa*. Бактериальные и вирусные коинфекции были зарегистрированы у 6 больных (60%). Основной сайт поражения – легкие (n=10, 100%). Клинические проявления включали лихорадку – у 5 пациентов (50%), кашель – у 5 (50%) и одышку – у 3 (30%). Медиана сроков развития ИА после ТГСК составила 309 дней (35-2303). Первичная противогрибковая профилактика включала флуконазол (Флу), (n=5, 56%), вориконазол (Вор) – в 2 случаях (22%), позаконазол (Поз) – в 1 случае (11%) и эхинокандин (Эхин) у одного больного (11%). В одном случае проводилась вторичная профилактика Вор. На момент развития ИА 3 пациента (30%) получали глюкокортикостероиды для терапии тяжелой реакции «трансплантат-против-хозяина». Первая линия терапии включала Вор (n=8, 80%), липосомальный амфотерицин В (Амф В) в монотерапии (n=1, 10%) или в комбинации с Поз (n=1, 10%). Терапия второй и третьей линий потребовалась 1 пациенту (10%) с ИА, обусловленным

Asp. calidoustus: Амф В в сочетании с Эхин и Амф В в сочетании с изавуконазолом, соответственно. Единственный летальный исход был связан с ИА, данный пациент умер на 45-е сутки после установления этого диагноза. Общая выживаемость через 12 недель составила 90%.

Выводы

Asp. nidulans является наиболее распространенным возбудителем ИА, обусловленным криптоическими *Aspergillus spp.* Специфические клинические симптомы и локализация очагов поражений отсутствуют. Криптоический ИА часто может развиваться в ассоциации с другими грибами, а также бактериями и вирусами. У реципиентов ТГСК криптоический ИА представляет собой отдаленное осложнение после ТГСК с хорошим прогнозом.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *Aspergillus*, инвазивный аспергиллёз, инфекционные осложнения.

PI-04

Sepsis in early post-transplant period: new approaches to treatment

Nune V. Matinyan, Tatyana V. Gorbunova, Timur T. Valiev, Irina O. Kostareva, Timur. Z. Aliev, Natalya A. Burlaka, Natalya A. Batmanova, Vasilii P. Akimov, Elena G. Gromova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Nune V. Matinyan, phone: +7 (910) 409-70-70, e-mail: n9031990633@yandex.ru

Introduction

Sepsis is a life-threatening clinical condition in immunocompromised patients, especially after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Sepsis could lead to unregulated inflammation, causing multiple organ failure and hypercytokinemia with lethal outcome. Urgent hemosorption could be considered a potential option in complex therapy of sepsis after HSCT. Our aim was to estimate effectiveness of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized cartridge (PMX-hemoperfusion) in the early posttransplant period.

Patients and methods

PMX-perfusion was performed in 3 patients who developed Gram-negative sepsis at early terms after HSCT. Pt. 1: Female, 15 y.o., ALL relapse, HSCT from MUD, conditioning: TBI/VP/Flu/ATG, +15 d. after HSCT as the start day of PMX-hemoperfusion. WBC: 1000/mcL. Pt. 2: Female, 15 y.o., AML relapse, HSCT from haploidentical donor with TCR a/b/CD19-depletion. Conditioning: FLAM followed by Treo/Mel. Day at the start of PMX-hemoperfusion: +20. WBC: 2500/mcL. Pt. 3: Male, 17 y.o., ALL relapse, HSCT from haploidentical donor with TCR a/b/CD19-depletion. Conditioning: TBI/VP/Flu. Day at the start of PMX-hemoperfusion: +20. WBC: 2000/mcL. All patients have stable arterial pressure. Antibacterial therapy upon starting the PMX: ceftazidime/avibactam, polymyxin, linezolid. Indications for starting PMX were as follows: endotoxemia due to Gram-negative bacteria, EAA more than 0.6 U (with WBC

more than 1000/mcl), continuous fever, tachycardia, tachypnea, urination <0.5 mL/kg/hour, lactic acidemia, elevated PCT and CRP (to exclude immunological genesis of fever). CVC for hemodialysis were installed in all patients into femoral vein, and selective sorption was performed with Toraymixin B cartridge for, at least, 2 hours, in 2 procedures with 24-hour period.

Results

All children improved with reduced fever and stabilization of inflammatory markers, with diuresis of 2.5-3.0 mL/kg/hour. Standard posttransplant care was performed with antibiotics de-escalation. All patients are alive now. The follow-up period was 12 months in Pt. 1; 9 months in Pt. 2; 3 months in Pt.3.

Conclusion

Timely PMX-hemoperfusion for selective sorption of endotoxin is associated with decreased risk of septic shock and lethal outcome after HSCT. We showed high importance of starting this therapy in order to avoid multiple organ failure. EAA in the patients with high WBC counts (>1000/mcL) is crucial to starting the hemoperfusion. Reduction of septicemia allows to continue standard posttransplant care.

Keywords

Oncology/hematology, pediatric, HSCT, sepsis, endotoxin, endotoxemia, hemoperfusion.

Сепсис у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде: новые подходы к лечению

Нуне В. Матинян, Татьяна В. Горбунова, Тимур Т. Валиев, Ирина О. Костарева, Тимур З. Алиев, Наталья А. Бурлака, Наталья А. Батманова, Василий П. Акимов, Елена Г. Громова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии, НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Введение

Сепсис – клиническое состояние, которое серьезно угрожает жизни пациентов в иммуносупрессивном статусе, особенно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Сепсис может приводить к нерегулируемому воспалительному ответу, вызывающему полиорганную дисфункцию и гиперцитокинемию с высоким риском летального исхода. Одной из возможных опций комплексной терапии сепсиса у пациентов после ТГСК может стать экстренная гемoadсорбционная терапия. Цель исследования: оценить эффективность применения гемоперфузии с картриджем с иммобилизованным на носителе полимиксином В (РМХ – гемоперфузия) в раннем посттрансплантационном периоде.

Пациенты и методы

Технология РМХ-перфузии была применена у 3-х пациентов на ранних сроках после ТГСК с грамм-негативным сепсисом. Пациент 1: Ж., 15 лет, рецидив острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), ТГСК от неродственного донора, режим кондиционирования: ТОТ/Вепезид/Флюдарабин/АТГАМ. На момент начала РМХ-гемоперфузии +15 день от ТГСК. Лейкоциты 1,0 тыс/мкл. Пациент 2: Ж., 15 лет, рецидив острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), ТГСК от гаплоидентичного донора с TCR a/b/CD19-деплецией, «расщепленный» режим кондиционирования: блок FLAM и Треосульфат/Мельфалан. На момент начала РМХ-гемоперфузии +20 день от ТГСК, лейкоциты 2,5 тыс/мкл. Пациент 3: М., 17 лет, рецидив ОЛЛ, ТГСК от гаплоидентичного донора с TCR a/b/CD19-деплецией, режим кондиционирования: ТОТ/Вепезид/Флюдарабин. На момент начала РМХ-гемоперфузии +20 день от ТГСК, лейкоциты 2,0 тыс/мкл. У всех пациентов гемодинамика была стабильная. Пациенты получали на момент начала РМХ-гемоперфузии следующие антибактериальные препараты: цефтазидим+авиабактам, полимиксин, линезолид. Критерии начала гемоперфузии: эндотоксемия вследствие грамотрицательной флоры, ЕАА более 0,6 Ед (при возможности измерения – лейкоциты более 1,0 тыс/мкл), стойкая лихорадка (рефрактерная к антимикробной терапии), тахикардия, тахипноэ, мочеиспускание менее 0,5 мл/кг/час при проведении восполнения жидкости в последние 2 часа, повышенный уровень лактата (в течение 6 часов), повышенный уровень прокальцитонина и С – реактивного белка (исключение «иммунного» генеза лихорадки). Всем пациентам после установки гемодиализного катетера в бедренную вену проведена селективная гемосорбция с Тореймиксином В продолжительностью не менее 2 часов. Процедура повторялась через 24 часа.

Результаты

У всех детей отмечена стойкое нивелирование лихорадки и стабилизация (снижение) провоспалительных

маркеров, диурез 2,5-3,0 мл/кг/час. Выполнялась деэскалация антимикробной терапии в последующем, продолжение стандартной посттрансплантационной терапии. На текущий момент все дети живы, период наблюдения составляет: пациент 1 – 12 мес., пациент 2 – 9 мес., пациент 3 – 3 мес.

Заключение

Своевременное применение РМХ-гемоперфузии для селективной сорбции эндотоксина снижает риск септического шока и смерти у детей с онкологическими заболеваниями после ТГСК. В нашей работе мы показали необходимость скорейшего начала терапии, не дожидаясь развития полиорганной недостаточности. Анализ активности эндотоксина (ЕАА) в цельной крови у пациентов с лейкоцитами более 1,0 тыс/мкл является действенным, иногда решающим тестом, для измерения эндотоксемии с последующим применением Тореймиксина В. Нивелирование сепсиса у детей после ТГСК улучшает прогноз заболевания и позволяет проводить дальнейшую терапию.

Ключевые слова

Онкология-гематология, дети, ТГСК, сепсис, эндотоксин, эндотоксемия, гемоперфузия.

PI-05

Invasive fusariosis in patients with hematological and oncohematological diseases

Olga N. Pinegina¹, Marina O. Popova², Yuliya A. Rogacheva², Irina B. Baranova², Yulia A. Rodneva², Alisa G. Volkova², Ilya Yu. Nikolaev², Alena N. Zaitseva², Alexander N. Shvetsov², Stanislav D. Gorbunkov³, Anna A. Spiridonova¹, Oleg V. Goloshchapov², Tatyana A. Bykova², Bella I. Ayubova², Maria V. Bogomolova², Andrey L. Akopov³, Ludmila S. Zubarovskaya², Sergey N. Bondarenko², Alexander D. Kulagin²

¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

³ Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olga N. Pinegina, e-mail: olga@pinegin.com

Introduction

Our aim was to describe the cases of rare invasive fungal disease (IFD), the features of the course and diagnosis of invasive fusariosis in high-risk patients.

Materials and methods

Laboratory diagnosis of IFD was carried out at the Department of Clinical Microbiology (Pavlov University) and included direct light and fluorescence microscopy of biological material with calcofluor white, as well as a cultural study of biological material obtained from patients. Inoculations were made on agar and Sabouraud broth and incubated at 28°C and 35°C until culture growth was obtained. Fungemia was diagnosed using Bactec blood culture flasks (Becton Dickinson). Pathogens were identified by morphological features, as well as by MALDI-TOF mass spectrometry (VitekMS, bioMérieux). The sensitivity to antimycotics was determined using the SensitreYeastOne test system.

Results

From 2014 to 2022, invasive fusariosis was diagnosed in 3 patients who were treated at RM Gorbacheva Research Institute. Patient S, 17 years old, with hapten agranulocytosis and acute polysinusitis, necrosis of the nasal septum, lower and middle turbinates on the left, lateral wall on the left, and fistula of the paraorbital region on the left (August 2020). Microscopy of biopsy specimens revealed a narrow septate mycelium, branching at different angles, as well as structures resembling phialides with microconidia. Culture: *Fusarium solani*. Sensitivity – minimum inhibitory concentrations (MICs): anidulafungin >8 mcg/ml, amphotericin B 1 mcg/ml, flucytosine >64 mcg/ml, micafungin >8 mcg/ml, caspofungin >8 mcg/ml, posaconazole >8 mcg/ml, voriconazole 8 µg/ml, itraconazole >16 µg/ml, fluconazole >256 µg/ml. Conducted antifungal therapy – LC amphotericin B and surgical treatment. After cessation of hapten intake, agranulocytosis resolved and the patient was discharged in a satisfactory condition. Patient K., 46 years old, with progression of resistant AML and pneumonia (September 2020). Investigation of the BAL fluid SARS-Cov2 coronavirus (PCR) was detected, and microscopy revealed a narrow septate mycelium of the fungus with random branching and numerous swellings. Culture: *Fusarium solani*. MIC: anidul. >8 µg/ml, ampho. B >8 µg/ml, flucyte. >64 mcg/ml, mika. >8 µg/ml, caspo. >8 µg/ml, posa. >8 mcg/ml, vori. >8 mcg/ml, itra. >16 µg/ml, flu. >256 mcg/ml. Thus, the pathogen demonstrated resistance to all antifungals. Despite therapy, the patient died. Patient A., 20 years old, with progression of resistant AML, pneumonia and polysinusitis (August 2021). BAL microscopy revealed a wide non-septate mycelium, branching at a right

angle – the mycelium of the *Mucorales*, however, no growth was obtained during culture. The patient underwent surgical treatment of pulmonary mucormycosis: right-sided pneumonectomy, resection of the ribs and soft tissues of the chest, as well as sinusotomy with the removal of necrotic tissues. *Fusarium oxysporum* was isolated during mycological examination of the biomaterial of the paranasal sinuses. MIC: anidul. >8 µg/ml, ampho. B at 1 µg/ml, flucyte. >64 mcg/ml, mika. >8 µg/ml, caspo. >8 µg/ml, posa. >8 mcg/ml, vori. 8 mcg/ml, itra. >16 µg/ml, flu. >256 mcg/ml. Antifungal therapy with LA amphotericin B was effective, but the patient died from the progression of the underlying disease. All patients had blood cultures, but no blood cultures were obtained from any patient.

Conclusions

Invasive fusariosis developed mainly in patients with a resistant course of the underlying disease. The paranasal sinuses were the main affected organ, no hematogenous dissemination was observed. Fusariosis caused by *F. solani* (FSSC) and *F. oxysporum* (FOSC) showed a high level of resistance to antifungal drugs. Microscopic signs of fusariosis in the biomaterial were non-specific and required mandatory cultural studies. Treatment of invasive fusariosis included antifungal therapy and surgical treatment; success depended on the control of the underlying disease.

Keywords

Invasive fusariosis, hematological and oncohematological diseases, paranasal sinuses, surgical treatment, resistance.

Инвазивный фузариоз у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями

Ольга Н. Пинегина¹, Марина О. Попова², Юлия А. Рогачева², Ирина Б. Баранова², Юлия А. Роднева², Алиса Г. Волкова², Илья Ю. Николаев², Алена Н. Зайцева², Александр Н. Швецов², Станислав Д. Горбунков³, Анна А. Спиридонова¹, Олег В. Голощапов², Татьяна А. Быкова², Белла И. Аюбова², Мария В. Богомолова², Андрей Л. Акопов³, Людмила С. Зубаровская², Сергей Н. Бондаренко², Александр Д. Кулагин²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³ НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Целью работы было описание случаев редких инвазивных микозов (ИМ), особенностей течения и диагностики инвазивного фузариоза у пациентов из группы риска.

Материалы и методы

Лабораторная диагностика ИМ проводилась в отделении клинической микробиологии и включала прямую световую и флуоресцентную микроскопию биологического материала с калькофлуором белым, а также культуральное исследование. Посевы осуществляли на агар и бульон Сабуро и инкубировали при температуре 28°C и 35°C до получения роста культуры. Диагностику фунгемии проводили с использованием флаконов для гемокультивирования Bactec (Becton Dickinson). Идентификацию возбудителей осуществляли по морфологическим признакам, а также методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (VitekMS, bioMerieux). Определение чувствительности к антимикотикам проводили с помощью тест-системы SensitreYeastOne.

Результаты

За период наблюдения с 2014-2022 гг. диагноз инвазивный фузариоз был установлен у 3 пациентов НИИ ДГОИТ им. Р. М. Горбачевой. Пациентка С., 17 лет, с гаптенным агранулоцитозом и острым полисинуситом, некрозом носовой перегородки, нижней и средней носовых раковин слева, латеральной стенки слева, а также свищем параорбитальной области слева (август 2020). При микроскопии биоптатов обнаружен узкий септированный мицелий, ветвящийся под разными углами, а также структуры напоминающие фиалиды с микроконидиями. При посеве получен рост *Fusarium solani*. При определении чувствительности – минимальные ингибирующие концентрации (МИК): анидулафунгин >8 мкг/мл, амфотерицин В 1 мкг/мл, флуцитозин >64 мкг/мл, микафунгин > 8 мкг/мл, каспофунгин >8 мкг/мл, позаконазол > 8 мкг/мл, вориконазол 8 мкг/мл, итраконазол >16 мкг/мл, флуконазол >256 мкг/мл. Проводилась антифунгальная терапия – ЛК амф В и хирургическое лечение. После прекращения поступления гаптена агранулоцитоз разрешился, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Пациент К., 46 лет, с прогрессированием резистентного ОМЛ и пневмонией (сентябрь 2020). При обследовании жидкости БАЛ обнаружен коронавирус SARS-Cov2 (ПЦР) и при микроскопии был выявлен узкий септированный мицелий гриба с беспорядочным ветвлением и многочисленным

вздутиями. В посеве получен рост *Fusarium solani*. МИК: анидул. >8 мкг/мл, амфо. В > 8 мкг/мл, флуцит. > 64 мкг/мл, микаф. > 8 мкг/мл, каспоф. >8 мкг/мл, позак. > 8 мкг/мл, ворик. >8 мкг/мл, итрак. >16 мкг/мл, флук. >256 мкг/мл. Так, возбудитель демонстрировал устойчивость ко всем антимикотикам. Несмотря на проводимую терапию пациент скончался. Пациентка А., 20 лет, с прогрессированием резистентного ОМЛ, пневмонией и полисинуситом (август 2021). При микроскопии БАЛ был обнаружен широкий несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом – мицелий мукорового гриба, однако при посеве рост не был получен. Пациентке было проведено хирургическое лечение мукомикоза легких: правосторонняя пульмонэктомия, резекция ребер и мягких тканей грудной клетки, а также синусотомия с удалением некротизированных тканей. В ходе микологического исследования биоматериала околоносовых пазух был выделен *Fusarium oxysporum*. МИК: анидулаф. >8 мкг/мл, амфо. В 1 мкг/мл, флуцит. > 64 мкг/мл, микаф. > 8 мкг/мл, каспоф. >8 мкг/мл, позак. > 8 мкг/мл, ворик. 8 мкг/мл, итрак. >16 мкг/мл, флук. >256 мкг/мл. Антифунгальная терапия ЛК амфо В была эффективной, однако пациентка скончалась от прогрессирования основного заболевания. У всех пациентов проводились посевы крови, однако гемокультуры не было получено ни у одного пациента.

Выводы

Инвазивный фузариоз развивался преимущественно у пациентов с резистентным течением основного заболевания. Основным органом поражения были околоносовые пазухи, гематогенной диссеминации не наблюдалось. Возбудители фузариоза *F.solani* (FSSC) и *F.oxysporum* (FOSC), демонстрировали высокий уровень резистентности к антифунгальным препаратам. Микроскопические признаки фузариоза в биоматериале неспецифичны и требуют обязательного культурального исследования. Лечение инвазивного фузариоза включало антимикотическую терапию и хирургическое лечение, успех зависел от контроля основного заболевания.

Ключевые слова

Инвазивный фузариоз, гематологические и онкогематологические заболевания, околоносовые пазухи, хирургическое лечение, резистентность.

PI-06

Surgical experience in the treatment of invasive fungal disease of upper respiratory tract in hematological patients and patients who have a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2

Yulia A. Rodneva^{1,3}, Irina B. Baranova^{1,4}, Marina O. Popova¹, Ilya Yu. Nikolaev¹, Olga N. Pinegina¹, Oleg I. Dolgov^{1,3}, Maksim A. Kondrashov¹, Alyona N. Zaitseva¹, Alexander N. Shvetsov¹, Tatyana A. Bykova¹, Olga V. Panina¹, Oleg V. Goloshchapov¹, Sergey N. Bondarenko¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Nikolay N. Klimko^{1,2}, Sergey A. Karpishchenko³, Andrey I. Yaremenko⁴, Kirill A. Ekushov¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² P. N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg, Russia; ³ Department of Otorhinolaryngology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ⁴ Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Yulia A. Rodneva, phone: +7 (921) 362-78-66, e-mail: rodneva.ent@gmail.com

Introduction

In recent decades, there has been an increase in patients with invasive mycoses (MI) of the upper respiratory ways. This trend is due to increased numbers of patients with various risk factors, e.g., immunodeficiencies caused by prolonged use of glucocorticoids (GCS) and other immunosuppressive drugs in oncological and hematological diseases, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) followed by graft-versus-host disease (GVHD), HIV infection, prolonged massive antibacterial therapy, diabetes mellitus, bronchial asthma, prolonged staying at the intensive care units etc. Currently, higher MI occurrence may be assigned to pandemic of the new SARS-CoV-2 infection, secondary immunodeficiency conditions due to COVID-19 and its treatment. The purpose of the work was to study the features of risk groups, specific endoscopic and X-ray patterns in different lesions of nasal cavity and paranasal sinuses caused by various pathogens in the invasive mycoses, as well as to evaluate efficiency and features of surgical treatment in immunocompromised patients with sinus-orbital form of the disease.

Patients and method

Clinical analysis included 9 cases with IM observed at the R.M. Gorbacheva Research Institute (7 hematological patients over 2018 to 2021), as well as two patients who underwent COVID-19, treated at the Department of Otorhinolaryngology (Pavlov University) in 2021.

Results

The patients with MI had different background disorders, e.g., agranulocytosis after antitumor chemotherapy for acute leukemia (n=4), allo-HSCT (n=2) performed, resp., for acute leukemia and Hurler syndrome, and drug-induced hapten agranulocytosis (n=1), as well as usage of GCS for the COVID-19 treatment (n=2). The group included 3 males and 6 females at the age of 1.7 to 80 years, 3 children (33.3%) and 6 adults (66.7%). The main clinical manifestations of MI affecting upper respiratory tract were as follows: fever reaction >38°C (78%, only in hematological patients), nasal breathing disorder (100%), local hyperemia and facial edema (78%), pain/pressure and feeling of overflow in the facial area (78%), headache (44%), ptosis (22%), ophthalmoplegia (11%). Diagnosis of MI in 100% of patients included computed tomography (CT) of the paranasal sinuses, endoscopic examination, biopsy, direct microscopy, cultural

examination of the biopsy. CT signs of MI included decreased pneumatization of sinuses (100%), destruction of bone tissue (78%). Sufficient lesions were revealed by endoscopy, i.e., necrosis of the mucous membrane (88.9%), destruction of bone structures (77.8%). The diagnosis of MI was established using microscopy with calcofluor staining of biopsy specimens (100%). Mycological studies in MI patients have revealed mucormycosis (n=4), fusariosis (n=2), aspergillosis (n=2), a combination of mucormycosis and aspergillosis (n=1). The patients received systemic antifungal therapy in accordance with international guidelines. Surgical treatment was performed in 100% of patients with mucormycosis and fusariosis as emergent care. Surgery in aspergillosis was carried out upon restoration of hematopoiesis.

Conclusion

Immunocompromised patients are at increased risk for development of invasive mycoses. Extremely rapid spread is a typical feature of MI, with development of significant lesions, e.g., tissue necrosis, destruction, bleeding, penetration into the orbit, or cranial cavity. The key efforts include early drug therapy and surgical intervention which is determined by a specific pathogen.

Keywords

Invasive mycosis, immunosuppression, oncohematological group, graft-versus-host disease.

Хирургический опыт лечения инвазивных микозов верхних дыхательных путей у гематологических пациентов и пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2

Юлия А. Роднева^{1,3}, Ирина Б. Баранова^{1,4}, Марина О. Попова¹, Илья Ю. Николаев¹, Ольга Н. Пинегина¹, Олег И. Долгов^{1,3}, Максим А. Кондрашов¹, Алена Н. Зайцева¹, Александр Н. Швецов¹, Татьяна А. Быкова¹, Ольга В. Паина¹, Олег В. Голощапов¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Людмила С. Зубаровская¹, Николай Н. Климов^{1,2}, Сергей А. Карпищенко³, Андрей И. Яременко⁴, Кирилл А. Екушов¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ³ Отделение оториноларингологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

В последние десятилетия наблюдается рост числа пациентов с инвазивными микозами (ИМ) верхних дыхательных путей. Это связано с увеличением количества пациентов с факторами риска – иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных (ГКС) и иммуносупрессивных препаратов, онкологические и гематологические заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ), ВИЧ, длительная массивная антибактериальная терапия, сахарный диабет, бронхиальная астма, длительное нахождение в реанимационном отделении. В настоящее время актуальность возникновения ИМ увеличилась в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, вторичным иммунодефицитом на фоне COVID-19 и ее лечения. Цель работы состояла в изучении особенностей групп риска, особенностей эндоскопической и рентгенологической картины при поражении полости носа и околоносовых пазух, вызванных различными возбудителями инвазивного микоза, оценке эффективности и особенностям хирургического лечения у иммунокомпрометированных пациентов при синусо-орбитальной форме заболевания.

Пациенты и методы

В анализ включены 9 случаев ИМ, в т.ч. 7 больных гематологического профиля в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2018 по 2021 гг., а также 2 пациента в отделении оториноларингологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2021 году, перенесших COVID-19.

Результаты

Пациенты с ИМ имели фоновые состояния: агранулоцитоз в результате противоопухолевой химиотерапии по поводу острых лейкозов (n=4), алло-ТГСК (n=2) с острым лейкозом и синдромом Гурлер, 1 случай лекарственного гаптенного агранулоцитоза, а также применение ГКС для лечения COVID-19 (n=2). Группа включала 3 мужчин и 6 женщин в возрасте от 1 года 8 месяцев до 80 лет, в т.ч. 3 детей (33,3%) и 6 взрослых (66,7%). Основными клиническими проявлениями ИМ, верхних дыхательных путей были: лихорадка выше 38°C – 78% (только у гематологических пациентов), нарушение носового дыхания – 100%, гиперемия

и локальный отек лица – 78%, боль/давление и чувство переполнения в области лица – 78%, головная боль – 44,4%, птоз – 22,2%, офтальмоплегия – 11,1%. Диагностика ИМ проводилась у 100% пациентов, включая компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, эндоскопический осмотр, биопсию, прямую микроскопию, культуральное исследование биоптата. КТ-признаки ИМ были следующими: снижение пневматизации синусов – 100%, деструкция костной ткани – у 78%. При эндоскопическом осмотре выявлены: некроз слизистой оболочки – 88,9%, разрушение костных структур – у 78%. Диагноз ИМ был установлен с использованием микроскопии с окраской биоптата калькофлюор белым (100%). Этиология ИМ: мукормикоз (n=4), фузариоз (n=2), аспергиллез (n=2), сочетание мукормикоза и аспергиллеза (n=1). Пациенты получали системную противогрибковую терапию, в соответствии с международными рекомендациями. Хирургическое лечение проведено у 100%, пациентам с мукормикозом и фузариозом в экстренном порядке, пациентам с аспергиллезом – на фоне восстановления кровотока.

Заключение

Имунокомпрометированные пациенты составляют группу повышенного риска развития инвазивных микозов. Особенностью ИМ является крайне быстрое распространение с формированием значительных поражений в виде некроза, деструкции, кровотечения, проникновения в орбиту, полость черепа. Ключевым является ранняя лекарственная терапия и хирургическая тактика, которая определяется конкретным возбудителем.

Ключевые слова

Инвазивный микоз, иммуносупрессия, онкогематологическая группа, реакция «трансплантат-против-хозяина».

PI-07

Detection frequency of herpesviruses in colonic mucosal biopsies in the patients with intestinal complications after hematopoietic stem cell transplantation

Alexander N. Shvetsov, Oleg V. Goloshchapov, Alexei B. Chukhlovin, Anna A. Spiridonova, Maria D. Vladovskaya, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Alexander N. Shvetsov, e-mail: 9052557239@mail.ru

Introduction

Intestinal syndromes are common after allogeneic HSCT, due to acute graft-versus-host disease (aGVHD) and/or infectious conditions. Later on, they may manifest as overlap syndrome combining the features of acute and chronic GVHD. Early reactivation of herpesviruses is a common finding after intensive cytostatic therapy and HSCT. The aim of our study was to assess detection frequency of cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus type 6 (HHV6) and herpes simplex virus (HSV) in colonic mucosal biopsies within first 180 days post-HSCT, as well as their possible association with common clinical complications.

Materials and methods

Our study group included 119 patients (1 to 72 years old) admitted to the R. Gorbacheva Research Institute for allo-HSCT from 2014 to 2020. Most patients were treated for acute myeloid leukemia (n=34), acute lymphoblastic leukemia (n=36), Hodgkin's disease (n=10), severe aplastic anemias (n=15). The patients were subjected to haplo-identical related (48%), allogeneic unrelated (41%), or allogeneic related HSCT (11%). Bone marrow or peripheral blood stem cells were transplanted in, resp., 42 and 58% of cases. Myeloablative conditioning was applied in 57% of cases. A total of 155 diagnostic forceps biopsies of colonic mucosa were taken during diagnostic fibrocolonoscopy in the patients with intestinal syndromes. The endoscopy was made in severe therapy-resistant intestinal syndromes. Intestinal GVHD or local infections were assessed by means of clinical criteria and biopsy histology. Most biopsies were taken from descending and sigmoid colon (52%) followed by transverse colon (25%), ascending colon (10%), caecum (5%), ileum (5%). All patients or their guardians have given their informed consent for medical procedures (HSCT and endoscopy). The samples of mucosa (3 to 6 specimens) were studied by standard histology with immunoassays for some viral antigens. DNA from colonic mucosa was monitored for EBV, CMV, HSV, and HHV type 6 A/B by means of commercial PCR test systems. The results were considered positive or negative, at a sensitivity of 400-1000 gene copies/mL (depending on the virus type). Statistical evaluation was performed by Statistica 10 software, using both parametric and non-parametric criteria.

Results

Positive HSV findings in colon mucosa were infrequent (up to 8% at 2-3 months post-transplant). High HHV6 incidence (a mean of 62%) was revealed over 6 months, whereas CMV reactivation was less common in mucosal biopsies (28-35%) within 4 months post-transplant. EBV incidence exhibited

a significant increase, especially, at later terms (until 5-6 months post-HSCT). In available time-matched blood/biopsy pairs, the HHV6 detection rates in colon mucosa was sufficiently higher than in blood samples (resp., 59% and 18%, $p<0.04$). The CMV and EBV detection rates were similar in colon and blood samples. A significant correlation was found between blood and colon positivity for both CMV and EBV ($r=0.489$ and $r=0.583$; $p<0.05$). Looking for possible associations between positive viral findings in mucosal biopsies and patient characteristics, we did not reveal any significant correlations with most demographic and clinical features of the patients, including age, gender or primary diagnosis of the patients. However, we have revealed significant associations between EBV incidence and some post-transplant outcomes. E.g., higher EBV detection rates in colonic mucosa correlated with prolonged bone marrow engraftment in terms of delayed leukocyte and platelet recovery. Moreover, increased frequency of EBV-positive colonic biopsies was found in deceased patients with intestinal syndromes (resp., 56% versus 21%, $p=0.02$).

Conclusion

Significant correlation between EBV incidence in blood and gut biopsies suggests some relations between systemic and local EBV reactivation. Moreover, post-transplant hematopoietic reconstitution seems to be associated with local EBV reactivation, thus confirming a special role of EBV in post-transplant complications within 6 months post-transplant.

The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-15-00149 of 18.05.2022).

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, colonic mucosa, biopsies, herpesviruses, detection rates, clinical associations.

Частота выявления герпесвирусов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с кишечной патологией после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Александр Н. Швецов, Олег В. Голощапов, Алексей Б. Чухловин, Анна А. Спиридонова, Мария Д. Владовская, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Кишечные синдромы часто встречаются после аллогенной ТГСК в связи с острой реакцией «трансплантат-против-хозяина» (ОРТПХ) и/или инфекционных осложнений. В дальнейшем они могут проявляться оверлап-синдромом, сочетающим черты острой и хронической РТПХ. Ранняя реактивация герпесвирусов часто отмечается после интенсивной цитостатической терапии и ТГСК. Целью нашего исследования была оценка частоты выявления цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека типа 6 (ВГЧ6) и вируса простого герпеса (ВПГ) в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки в течение первых 180 дней после ТГСК, а также их возможная ассоциация с наиболее частыми клиническими осложнениями.

Материалы и методы

Мы обследовали 119 пациентов (в возрасте от 1 года до 72 лет), поступивших в НИИ им. Р. Горбачевой для алло-ТГСК с 2014 по 2020 год с первичными диагнозами. Первичными острым миелоидный лейкоз ($n=34$), острый лимфобластный лейкоз ($n=36$), лимфогранулематоз ($n=10$), тяжелые апластические анемии ($n=15$). Выполнялись следующие виды ТГСК: гаплоидентичная родственная (48%), аллогенная неродственная (41%) или аллогенная родственная ТГСК (11%). Стволовые клетки костного мозга или периферической крови трансплантировали, соответственно, в 42 и 58% случаев. Миелоаблативное кондиционирование применялось у 57% пациентов. Посредством диагностической фиброколоноскопии, у больных с кишечными синдромами были взяты 155 диагностических щипцовых биопсий слизистой оболочки толстой кишки. Эндоскопию проводили при тяжелых резистентных к терапии кишечных синдромах. Наличие кишечной формы РТПХ или кишечных инфекций оценивали с помощью клинических критериев и гистологического исследования биопсий. Большинство биоптатов были взяты из нисходящей и сигмовидной кишки (52%), поперечной ободочной (25%), восходящей ободочной кишки (10%), слепой кишки (5%), подвздошной кишки (5%). Все пациенты дали информированное согласие на медицинские процедуры (ТГСК и эндоскопию). Образцы слизистой (от 3 до 6 образцов) исследовали методом стандартной гистологии с иммунодиагностикой некоторых вирусных антигенов. ПЦР-диагностика герпесвирусов (ЦМВ, ВПГ и ВГЧ6 А/В) в образцах слизистой оболочки толстой кишки тестировали с помощью коммерческих ПЦР тест-систем. Результаты считали положительными или отрицательными при установленной чувствительности 400-1000 копий гена/мл (в зависимости от типа вируса). Статистическую оценку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием как параметрических, так и непараметрических критериев.

Результаты

Положительные тесты на ВПГ в слизистой оболочке толстой кишки были редки (до 8% через 2-3 месяца после трансплантации). Высокая частота ВГЧ6 (в среднем 62%) была выявлена в течение 6 мес, тогда как реактивация ЦМВ в биоптатах была существенно ниже (28-35%) в течение 4 мес после ТГСК. Частота обнаружения ВЭБ достоверно возрастала в более поздние сроки (до 5-6 мес. после ТГСК). В одновременно взятых образцах крови и биоптатов частота обнаружения HHV6 в слизистой оболочке толстой кишки была значительно выше, чем в образцах крови (соответственно, 59% и 18%, $p<0,04$). Процент обнаружения ЦМВ и ВЭБ был одинаковым в образцах толстой кишки и крови. Значимая корреляция была обнаружена между выявлением вирусов в крови и слизистой толстой кишки, как в отношении ЦМВ, так и ВЭБ ($r=0,489$ и $r=0,583$; $p<0,05$). В поисках возможных ассоциаций между положительными результатами биопсии слизистой оболочки и характеристиками пациентов, мы не выявили каких-либо существенных корреляций с большинством демографических и клинических характеристик пациентов, включая возраст, пол или первичный диагноз пациентов. Тем не менее, мы выявили значительную связь между заболеваемостью ВЭБ и осложнениями ТГСК. Например, более высокие показатели обнаружения ВЭБ в слизистой оболочке толстой кишки коррелируют с длительным приживлением костного мозга с точки зрения замедленного восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов. Кроме того, повышенная частота EBV-положительных биопсий толстой кишки была обнаружена у умерших пациентов с кишечными синдромами (соответственно, 56% против 21%, $p=0,02$).

Заключение

Достоверная корреляция между частотой ВЭБ в крови и биоптатах кишечника предполагает наличие связи между системной и локальной реактивацией ВЭБ. Более того, посттрансплантационное восстановление кровотока, по-видимому, связано с локальной реактивацией ВЭБ, что подтверждает особую роль ВЭБ в посттрансплантационных осложнениях в течение 6 месяцев после трансплантации.

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда (№ 22-15-00149 от 18.05.2022 г.)

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, слизистая толстой кишки, биопсия, герпесвирусы, частота выявления, клинические ассоциации.

PI-08

Detecting mycoplasma contamination of cell cultures by means of digital drop-PCR

Irina A. Sidorova, Alena I. Shakirova, Timofey E. Karpov, Yaroslava V. Komarova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Irina A. Sidorova, phone: +7 (952) 376-23-05, e-mail: sidorovaia03@gmail.com

Introduction

Mycoplasma is a common contaminant of cell cultures. Small size and resistance to many antibiotics prevents their timely detection and elimination. Mycoplasma, exhausts the nutritional medium, inhibits the *in vitro* cell growth, alters distinct properties of cultured cells (metabolism, proliferation, gene expression) thus making it difficult to use them in experiments as model lines and interpret the study results. In this regard, it is extremely important to control the presence of this pathogen in laboratories. The method of digital drop PCR allows this assays at high specificity and reproducibility level thus making it preferable in the absence of alternative assays. The purpose of this work was to adapt droplet digital PCR technique for detection mycoplasma contamination of cell cultures, as well as to screen for mycoplasma the available human cell lines at the laboratories of R. Gorbacheva Research Institute.

Materials and methods

Within the framework of this study, we tested the K562, Raji, Hek293, THP-1 cell cultures with suspected contamination. Their aliquots were thawed and cultured in appropriate media for 48 hours prior to sampling. The cells were then washed of the culture medium by centrifugation and resuspension in phosphate-buffered saline. Further on, whole genome DNA was isolated from the cells using spin column isolation technology (GeneJETGenomic DNA PurificationKit, ThermoFisher, USA). Concentration and quality of DNA preparation was measured using a Nanodrop device. To detect mycoplasma contamination, the MycoReal-Time (Evrogen) reagent kit was used, with detection of mycoplasma DNA by the RT-PCR method with TaqMan probes, but with the addition of the ddPCR™ SupermixforProbes reagent kit specific to the digital droplet PCR (Bio-Rad, USA). The droplets were generated, and fluorescence was read using a QX200 AutoDGDropletDigital PCR System (Bio-Rad, USA) with automatic droplet generation.

Results

In order to adapt the MycoReal-Time (Evrogen) protocol to digital droplet PCR, the following combination of reagents *per* reaction was used: 10 µl ddPCR™ Supermix for Probes, 5 µl 5X OligoMyco RT, 2 µl cell line DNA sample or MycoDNA Control. To avoid an overload of DNA-containing droplets, positive control samples were diluted 4 times relative to those recommended by manufacturer. The total reaction volume was 25 µl. PCR was carried out as follows: 95°C, 10 min; (95°C, 10 sec; 60°C, 1 min)x45 cycles. Fluorescence values were read in the FAM channel. Using this protocol, a positive control signal from the MycoReal-Time kit (Evrogen) was successfully detected. Screening of laboratory cell lines showed that three out of four analyzed cell lines (K562, HEK2963T and THP-1) were contaminated with mycoplasma. An attempt to eliminate K562 contamination by culturing them in the presence of clindamycin (900 µg/ml) and ciprofloxacin (120 µg/ml) for 14 days was successful, i.e., mycoplasma was not detectable by the digital drop PCR technique.

Conclusion

According to the results of digital droplet PCR, the MycoReal-Time kit protocol (Evrogen) was successfully adapted to the QX200 AutoDGDropletDigital PCR System (Bio-Rad, USA). This technique may be used on routine basis in the laboratories of R. M. Gorbacheva Research Institute for the control of mycoplasma contamination of cultured cell lines and primary cultures of human cells.

Keywords

Mycoplasma, contamination, cell cultures, DNA, polymerase chain reaction (PCR), digital drop PCR.

Выявление контаминации культур клеток микоплазмой методом цифровой капельной ПЦР

Ирина А. Сидорова, Алена И. Шакирова, Тимофей Е. Карпов, Ярослава В. Комарова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Микоплазма – один из распространенных контаминантов клеточных культур. Небольшие размеры и устойчивость ко многим антибиотикам затрудняют ее своевременное выявление и устранение. Микоплазма, обедняя среду, угнетает клеточный рост культуры, изменяет различные свойства культивируемых клеток (метабо-

лизм, пролиферацию, экспрессию генов), затрудняя их использование в экспериментах в качестве модельных линий и интерпретацию получаемых на контаминированных клетках результатов. В связи с этим, крайне важно контролировать наличие данного патогена в лабораториях. Метод цифровой капельной ПЦР позволяет делать это с высоким уровнем специфичности и воспроизводимости, что выступает на первый план

при отсутствии альтернативных методов исследования. Целью данной работы является адаптация метода цифровой капельной ПЦР для выявления контаминации культур клеток микоплазмой, а также скрининг имеющихся в лабораториях НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой клеточных линий человека на наличие этого микроорганизма.

Материалы и методы

В рамках данного исследования были протестированы культуры клеток K562, Raji, Hek293, ТНР-1с подозрением на контаминацию микоплазмой. Их аликвоты были разморожены и культивировались в соответствующих средах в течение 48 часов до выполнения анализа. После этого проводили отмывку клеток от культуральной среды путем центрифугирования и ресуспендирования в фосфатно-солевом буфере. Затем из клеток выделяли геномную ДНК с использованием технологии выделения на спин-колонках набором GeneJET Genomic DNA Purification Kit (ThermoFisher, США) по инструкции производителя. Концентрацию и качество выделения ДНК измеряли с использованием прибора Nanodrop. Для выявления контаминации микоплазмой использовали набор реактивов MycoReal-Time (Евроген), в котором ДНК микоплазм выявляют методом ПЦР в реальном времени с зондами типа TaqMan, но с добавлением специфичного для цифровой капельной ПЦР набора реагентов ddPCR™ Supermix for Probes (Bio-Rad, США). Генерацию капель и считывание флуоресценции производили на приборе QX200 AutoDGDroplet Digital PCR System (Bio-Rad, США) с автоматической генерацией капель.

Результаты

С целью адаптации протокола MycoReal-Time (Евроген) для цифровой капельной ПЦР использовали следующую

комбинацию реагентов на одну реакцию: 10 мкл ddPCR™ Supermix for Probes, 5 мкл 5X OligoMycos RT, 2 мкл образца ДНК клеточных линий или MycoDNA Control. Во избежание перегрузки капель ДНК, образец положительного контроля разводили в 4 раза относительно рекомендованного производителем. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Амплификацию производили по следующему протоколу: 95°C – 10 мин; (95°C – 10 сек, 60°C – 1 мин) × 45 циклов. Считывание флуоресценции производили по каналу FAM. При таком протоколе успешно определяли сигнал положительного контроля из набора MycoReal-Time (Евроген). Скрининг клеточных линий лаборатории показал, что в трех проанализированных линиях (K562, HEK2963T и ТНР-1) из четырех обнаружена контаминация микоплазмой. Попытка устранения контаминации K562 при их культивировании в присутствии клиндамицина (900 мкг/мл) и ципрофлоксацина (120 мкг/мл) в течение 14 дней была успешной, т.е. контаминант не обнаруживался методом цифровой капельной ПЦР. Выводы. Согласно результатам цифровой капельной ПЦР, протокол набора MycoReal-Time (Евроген) был успешно адаптирован для прибора QX200 AutoDGDroplet Digital PCR System (Bio-Rad, США). Данный метод может на рутинной основе использоваться в лабораториях НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой для контроля контаминации микоплазмой культивируемых клеточных линий и первичных культур клеток человека.

Ключевые слова

Микоплазма, контаминация, клеточные культуры, ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР), цифровая капельная ПЦР.

PO-01

Hematopoietic stem cell transplantation in rare pediatric cancers and hematological conditions: the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology experience

Teymur Z. Aliev, Irina O. Kostareva, Nara G. Stepanyan, Natalia A. Burlaka, Karina A. Sergeenko, Yuri V. Lozovan, Elena B. Machneva, Olga A. Kapkova, Amina M. Suleimanova, Tatiana L. Ushakova, Marina V. Rubanskaya, Natalia A. Batmanova, Timur T. Valiev, Anatoly P. Kazantsev, Vladimir G. Polyakov, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Teymur Z. Aliev, phone: +7 (916) 368-90-27, e-mail: timaliev118@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the key stages in treatment of children with malignant and benign conditions. In some cases HSCT is the only radical treatment method possible. It is also used in rare malignant and non-malignant pediatric hematological diseases. In some cases these non-malignant diseases belong to the group of so-called precancerous states, which makes the topic relevant for specialists working with pediatric neoplasms. We present the N. N. Blokhin NMRCO experience of HSCT in children with rare oncological and hematological diseases.

Materials and methods

At the N. N. Blokhin NMRCO, a total of 17 pediatric patients (median age 47 months, range 25-192 months; M/F=8/9) with rare oncological and hematological diseases received HSCT for retinoblastoma (RB, n=3), germ cell tumor (GCT, n=8), Fanconi anemia (FA, n=2), dyskeratosis congenita (DC, n=3), and pleuropulmonary blastoma (PPB, n=1) in 2019-2022. The patients underwent autologous (auto-HSCT) and allogeneic (allo-HSCT) transplantations. All patients underwent pharmacological conditioning. In children with AF and DC (allo-HSCT) included Busulfan, Fludara-

bine, ATG and Cyclophosphamide. In children with RB and GCT (auto-HSCT) it consisted of Etoposide, Thioteпа, Carboplatin and Cyclophosphamide, while in a patient with PPB (auto-HSCT) of Treosulfan and Melphalan. The HSC source was peripheral blood (PB) in auto-HSCT, and bone marrow (BM) from a sibling (n=4) or PSC from an unrelated donor (n=1) in allo-HSCT recipients.

Results

All patients successfully underwent HSCT. In early post-HSCT stages the following complications were registered: Gr 1-2 skin toxicity, Gr 1-2 oropharyngeal mucositis, Gr 1-2 neutropenic enterocolitis. These complications were successfully controlled by standard therapeutic interventions. Signs of Gr 1 acute GVHD were observed in 2 allo-HSCT

recipients. Average time to engraftment after auto-HSCT was D+12, and D+19 after allo-HSCT. No significant toxicity was recorded. One death was observed in a child with RB 7 months after auto-HSCT due to relapse. The median follow-up is currently 9 (1-25) months.

Conclusions

HSCT is an acceptable option in children with rare oncological/hematological conditions. Each patient with such condition requires an individual approach to management during HSCT and subsequent follow-up.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, oncology, hematology, rare diseases, children.

ТГСК при редких онкологических и гематологических заболеваниях у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Теймур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Нара Г. Степанян, Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Юрий В. Лозован, Елена Б. Мачнева, Ольга А. Капкова, Амина М. Сулейманова, Татьяна Л. Ушакова, Марина В. Рубанская, Наталья А. Батманова, Тимур Т. Валиев, Анатолий П. Казанцев, Владимир Г. Поляков, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение

Одним из ключевых этапов терапии детей со злокачественными и доброкачественными новообразованиями является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В ряде случаев ТГСК является единственным и радикальным методом лечения. ТГСК применяется и при редких онкологических и гематологических заболеваниях у детей. Редкие незлокачественные заболевания в ряде случаев относятся к группе, так называемой предопухолевой патологии, что делает тему актуальной для специалистов, работающих со злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей. Мы представляем опыт ТГСК у детей с редкими онкологическими и гематологическими заболеваниями у детей в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Материалы и методы

В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2019 – 2022 гг. была проведена ТГСК 17 пациентам с редкими онкологическими и гематологическими заболеваниями: ретинобластома (РБ) n=3, герминогенно-клеточная опухоль (ГКО) n=8, анемия Фанкони (АФ) n=2, врожденный дискератоз (ВД) n=3 и плевро-пульмональная бластома (ППБ) n=1. Пациентам выполнялись аутологичные (ауто-ТГСК) и аллогенные (алло-ТГСК) трансплантации. М:Ж=8:9. Медиана возраста 47 (25-192) мес. Всем пациентам проводилось фармакологическое кондиционирование: детям с АФ и ВД (алло-ТГСК) с использованием Бусульфана, Флударабина, АТГ и Циклофосфамида, а детям с РБ и ГКО (ауто-ТГСК) с включением Этопозиды, Тиотепы, Карбоплатины и Циклофосфамида, а пациенту с ППБ (ауто-ТГСК) – Треосульфана и Мельфалана. Источник клеток при ауто-ТГСК – периферическая кровь (ПК), при алло-ТГСК – костный мозг (КМ) от сиблинга (n=4), ПСК от неродственного донора (n=1).

Результаты

Пациенты успешно перенесли этап ТГСК. На ранних сроках после ТГСК отмечались осложнения: токсикодермия 1-2 степени, орофарингеальный мукозит 1-2 степени, нейтропенический энтероколит 1-2 степени. Данные осложнения были купированы на фоне проведения стандартной терапии. Признаки острой РТПХ 1 ст. наблюдались у 2 пациентов после алло-ТГСК. Восстановление лейкопоза при ауто-ТГСК в среднем фиксировалось на 12 день, а при алло-ТГСК – на 19-й. Значимой токсичности зафиксировано не было. Зафиксирован 1 летальный исход у ребенка с РБ через 7 мес. в связи с рецидивом. Медиана наблюдения – 9 мес. (1-25 мес.).

Выводы

ТГСК у детей с редкими онкологическими/гематологическими заболеваниями является опцией терапии с приемлемыми результатами. Каждый пациент с редким онкологическим и гематологическим заболеванием требует индивидуального подхода к ведению на этапе ТГСК и последующего наблюдения.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, онкология, гематология, редкие заболевания, дети.

PO-02

The first St. Petersburg experience of using total body irradiation as part of conditioning regimens prior to allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children

Maria A. Rusina¹, Yulia V. Dinikina¹, Alexey V. Mikhailov^{2,3}, Svetlana I. Lapaeva¹, Anna Yu. Smirnova¹, Andrey S. Egorov¹, Yulia K. Toshina¹, Daria A. Morgacheva¹, Nikolay A. Vorobyov^{2,4}, Nikita A. Kataev², Anton V. Kubasov²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ² LDC Dr. Berezin Medical Institute, St. Petersburg, Russia;

³ North-Western I. I. Mechnikov State Medical University, St. Petersburg, Russia; ⁴ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Yulia V. Dinikina, phone: +7 (921) 913-22-05, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Introduction

Some myeloablative total body irradiation (TBI)/total lymphoid irradiation (TLI) – based conditioning regimens prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are an effective treatment modality for some pathologic conditions. However, the issues of early and long-term toxicity, as well as some challenges in treatment planning and performance, are still a matter of debate. We aim to share our experience of interdisciplinary patient management in order to deliver these regimens. We also try to evaluate the method's toxicity and effectiveness.

Materials and methods

From June 2018 to July 2022, 15 allo-HSCTs with TBI/TLI as part of the conditioning regimens were performed in a cohort of pediatric patients with refractory/recurrent B-ALL (n= 6, 40%) and T-ALL (n=7, 46.8%), JMML (n=1), AA (n=1). CNS involvement was registered in 40% of cases. The median age was 10 (5-15) years, mean age was 9.4 years. The median follow-up period was 24.2 (18 days-48 months) months. The TBI/TLI was carried out in LDC MIBS clinic using a linear electron accelerator “Varian Clinac 2100” in Rotational Radiation Techniques mode with volumetric modulation (VMAT). The total dose for TBI/TLI was 12 Gy (single fraction dose 2 Gy given twice a day) and 4 Gy (single fraction dose 2 Gy, once a day), respectively. A relative limitation for TBI was patient's height of >160 cm, in which case the legs were bent in the knees and fixed with a vacuum mattress. Supportive therapy during the period of irradiation included infusion therapy and antiemetics.

Results

The following conditioning regimens were used: 11 cases (83.4%), TBI/Thiotepa/Fludarabine; 3 (16.6%), TBI/Melphalan/Fludarabine, and 1, TLI/Fludarabine/CyC/ATGAM. The donors were haploidentical in 12 (80%), MRD in 1 (6.7%), and MUD in 2 (13.3%) cases, respectively. GVHD prophylaxis included ATGAM/Rituximab/Abatacept in combination with TCR-aB depletion (60%), CyC/Tacrolimus/MMF (26.6%), Cyclosporine or Tacrolimus/MMF (13.4%). During the conditioning period we registered constitutional (14.3%) and neurotoxicity (14.3%), toxic hepatitis 1 grade (14.3%), and mucositis (64.3%). Infectious complications were registered in 100% of transplant recipients (80% caused by Gram-negative bacteria) with most common being enterocolitis (80%), CLABSI (13.3%), and UTI (6.6%). Reactivation of CMV infection was seen in 21.5% cases. The median time to granulocytes and platelets engraftment was 15 (9-20) and 19.5 (9-30) days, respectively. Acute

GVHD was registered in 40% of cases with most common being cutaneous (28.6%) and intestinal (21.5%) forms, 1 case was refractory. The 2-years OS and EFS comprised 57.1% and 3-months HSCT-associated mortality was 21.4%. No long-term complications were registered during the indicated follow-up period.

Conclusions

TBI/TLI conditioning regimens were well tolerated with low incidence of early as well as delayed toxicity and are feasible in St. Petersburg hospitals. Based on results obtained it is possible to recommend the method in routine practice to patients with appropriate clinical indications. Further studies are needed in order to evaluate TBI-containing conditioning regimens effectiveness and toxicity in comparison to other regimens.

Keywords

Total body irradiation, allo-HSCT, children, hemoblastoses, radiation therapy.

Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей в Санкт-Петербурге

Мария А. Русина¹, Юлия В. Диникина¹, Алексей В. Михайлов^{2,3}, Светлана И. Лапаева¹, Анна Ю. Смирнова¹, Андрей С. Егоров¹, Юлия К. Тошина¹, Дарья А. Моргачева¹, Николай А. Воробьев^{2,4}, Никита А. Катаев², Антон В. Кубасов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ² ООО «ЛДЦ Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Кондиционирование на основе тотального облучения тела (ТОТ)/ тотального лимфоидного облучения (ТЛО) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) демонстрирует высокую эффективность при ряде нозологий. Остаются дискуссионными вопросы ранней и отдаленной токсичности, а также трудности планирования и маршрутизации пациентов. Мы описываем первый в Санкт-Петербурге опытом междисциплинарного ведения пациентов в периоде кондиционирования с включением ТОТ с дополнительной оценкой токсичности и эффективности метода.

Материалы и методы

С июня 2018 по июль 2022 выполнено 15 алло-ТГСК с включением ТОТ/ТЛО в режимы кондиционирования при рефрактерном/рецидивирующем течении В-ОЛЛ (n=6, 40%) и Т-ОЛЛ (n=7, 46,8%), ЮММЛ (n=1), АА (n=1). Поражение ЦНС диагностировано у 40% пациентов. Медиана возраста составила 10 лет (от 5 до 15 лет), средний возраст – 9,4 лет. Медиана периода наблюдения – 4,2 мес (18 дней – 48 мес.). Этап облучения проводился в условиях ЛДЦ МИБС на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 2100 в режиме ротационного облучения с объемной модуляцией (VMAT). Курсовая доза при ТОТ/ТЛО составила 12 Гр (разовая доза 2 Гр, дважды в день) и 4 Гр (разовая доза 2 Гр, один раз в день) соответственно. Относительным ограничением для использования метода являлся рост более 160 см, что преодолевалось путем проведения лечения с умеренным сгибанием ног в коленях, фиксируемых при помощи вакуумного матраса. Сопроводительная терапия в период проведения облучения включала инфузионную, противорвотную терапию.

Результаты

Распределение режимов кондиционирования было следующим: 11 (73,3%) – ТОТ/Тиотепа/Флударабин, 3 (20%) – ТОТ/Мелфалан/Флударабин, 1 (6,7%) – ТЛО/Флударабин/ЦФ/Атгам. В зависимости от донора стволовых клеток, распределение было следующим: гаплогенетический родственник донор, n=12 (80%), полностью совместимый родственник и неродственник донор – 1 (6,7%) и 2 (13,3%) соответственно. Профилактика РТПХ включала Атгам/Ритуксимаб/Абатацепт в сочетании с TCR-αV деплецией ПСК (60%), ЦФ/Такролимус/ММФ (26,6%), Циклоспорин или Такролимус/ММФ (13,4%). Проявлениями токсичности в период кондиционирования были конституциональная (14,3%), нейроток-

сичность (14,3%), токсический гепатит 1 ст. тяжести (14,3%), мукозит (64,3%). В посттрансплантационном периоде у 100 % пациентов регистрировались инфекционные осложнения, наиболее частые – энтероколит (80%), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (13,3%), ИМП (6,6%), при этом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры (80%). Частота реактивации ЦМВ-инфекции – 21,5%. Медиана времени до восстановления гранулоцитов и тромбоцитов составила 15 (9-20) и 19,5 (9-30) дней соответственно. Проявления острой РТПХ отмечены 40% случаев с преобладанием кожной (28,6%) и интестинальной формы (21,5%), 1 случай рефрактерного течения. 2х летняя ОВ и БСВ были равнозначными и составили 57,1%. 3х месячная ТГСК-ассоциированная летальность была 21,4%. Отдаленные осложнения за указанный период наблюдения не зарегистрированы.

Выводы

Режимы кондиционирования с ТОТ/ТЛО имеют удовлетворительную переносимость, низкую частоту ранней и отсроченной токсичности, выполнимы в условиях клиник Санкт-Петербурга. Учитывая полученные результаты, метод может быть рекомендован в качестве рутинной практики с учетом клинических показаний. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности и токсичности метода по сравнению с другими режимами кондиционирования.

Ключевые слова

Тотальное облучение тела, алло-ТГСК, дети, гемобласты, лучевая терапия.

PO-03

Specific characteristics of donor blood transfusions in pediatrics

Elvira A. Gasanova, Polina S. Kuga, Olga F. Slesarchuk, Maxim A. Kucher

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Elvira A. Gasanova, phone: +7 (931) 968-61-07, e-mail: Elviragas1@mail.ru

Introduction

Transfusions of blood components are an integral part of therapy for in pediatric patients with cancer and hematological conditions. Diagnosis, therapy type, previous treatment, performance status, hematopoietic stem cell transplantation type, and presence of ABO-incompatibility between donor and recipient etc. are among factors affecting transfusion therapy strategy. As overall number of blood transfusions is high, the medical personnel is tasked with providing each pediatric patient treated within bone marrow transplant clinic with an individual and safe approach to transfusions. This study aims to research the specific characteristics of pediatric blood transfusions in transplant clinical as well as at educating the nurses.

Materials and methods

Between 2018 and 2020 a total of 2104 pediatric patients with acute leukemia, malignant neoplasms, non-malignant hematological diseases, and inherited conditions were treated in RM Gorbacheva Research Institute. A total of 489 hematopoietic stem cell transplants (HSCTs) were performed with 327 of them being allogeneic and 162 being autologous. All patients received a total of 7898 of platelet concentrate (PC) transfusion during the study period, among them 2765 whole blood derived PC units, and 4647 apheresis PC units. PC transfusions (with maximum PC dose being 10 ml/kg/hour) were given if platelet count fell below 20×10^9 in presence of bleeding. Also, a total of 4417 red blood cell (RBC) units from matched donors were administered, 98.7% of patients received irradiated and leukoreduced red blood cells suspension. In 3754 (85%) cases transfusion were given as replacement in patients with mild to moderate (Hb counts of 70-80 g/l) clinically significant anemia. In this case the dose of 5, 7 or 10 ml/kg given art 2-5 ml/kg/hour was

administered. In 663 (15%) cases transfusion were performed in patients with bleeding. In these cases the volume of RBC transfused depended on blood loss. All patients were monitored for blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature, and diuresis before, during and after (within 2 hours) each transfusion with values obtained being recorded into patient's sheet.

Results

No complications were observed during PC transfusions and 16 adverse events (ranging from urticaria to angioedema) were recorded after their completion and were treated by a physician with antihistamines and/or 1 mg/kg of intravenous methylprednisolone. No complications were observed during RBC transfusions with only one case of urticaria registered afterwards. All transfusions to patients weighing less than 30 kg were performed using Infusomat Space Line Transfusion BBraun systems. This allowed tuning to each patient's individual characteristics appropriately changing transfusion volume and rate in order to avoid the volume overload, which may have disastrous consequences in children.

Conclusions

Individual approach blood components transfusion adopted to child's characteristics and transfusion indications significantly reduces the post-transfusion complications risk. The properly trained team of nurses is required in order to provide safe transfusions and quality care to pediatric patients in bone marrow transplant clinic.

Keywords

Blood transfusion, red blood cell suspension, fresh frozen plasma, cryoprecipitate, donor platelets concentrate.

Особенности трансфузии компонентов донорской крови в педиатрии

Эльвира А. Гасанова, Полина С. Куга, Ольга А. Слесарчук, Максим А. Кучер

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Трансфузии гемокомпонентов являются неотъемлемой частью терапии пациентов детского возраста с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Диагноз, вид терапии, предлеженность, соматический статус, вид трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, наличие ABO-несовместимости пары донор-реципиент и многие другие факторы, могут влиять на объем заместительной гемотрансфузионной терапии. Обеспечение пациентов качественными и максимально безопасными компонентами донорской крови, а также

индивидуализированный подход к проведению гемотрансфузий, является основной задачей медицинского персонала, с учетом вынужденного множества гемотрансфузий у пациентов детского возраста, проходящих лечение в клинике трансплантации костного мозга. Данная работа направлена на изучение особенностей проведения заместительной гемотрансфузионной терапии у пациентов детского возраста и повышение уровня знаний медицинских сестер.

Материалы и методы

В период с 2018 по 2020 гг. в Клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой наблюдались 2104 пациента детского возраста с диагнозами: острые лейкозы, злокачественные новообразования, наследственные заболевания, незлокачественные гематологические заболевания. Было проведено 489 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 327 от аллогенных доноров и 162 аутологичных. В период наблюдения были проведены 7898 трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ). 2765 единиц КТ из дозы крови, 4647 единиц аферезного КТ. Максимальная скорость введения КТ – 10мл/кг/час. Показание к назначению трансфузии КТ – уровень тромбоцитов $<20 \cdot 10^9$ и геморрагический синдром. 4417 единиц эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК), по индивидуальному подбору, 98,7% – эритроцитной взвесью лейкоредуцированной облученной. 3754 трансфузий (85%) проведены с заместительной целью при анемии средней и тяжелой степеней тяжести (Hb 70-80 г/л) и проявлениях анемического синдрома, доза 5-7-10 мл/кг, скорость трансфузии 2-5 мл/кг/час. 663 трансфузии (15%) – при кровотечении, доза зависела от объема кровопотери. До, во время проведения каждой трансфузии и в течение 2х часов после ее окончания проводился контроль АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела и диуреза, с фиксацией показателей в лист наблюдения.

Результаты

При трансфузиях КТ осложнений не наблюдалось, посттрансфузионные реакции (ПТР) – 16 (крапивница, отек

Квинке). При возникновении ПТР непосредственно во время переливания, трансфузию прекращали, по назначению врача внутривенно вводили антигистаминный препарат и/или метилпреднизолон 1мг/кг. При трансфузиях ЭСК осложнений не наблюдалось. ПТР – 1 (крапивница). Все трансфузии пациентам с массой тела менее 30 кг проводились с использованием систем для трансфузии гемокомпонентов Infusomat Space Line Transfusion BBraun. Это позволило учесть индивидуальные особенности каждого пациента и соблюсти временные и скоростные параметры введения гемокомпонентов. Данный подход позволил исключить возможность возникновения циркуляторной перегрузки, одного из грозных осложнений у детей.

Выводы

Индивидуальный подход к трансфузии гемокомпонентов с учетом антропометрических данных ребенка, показаний к трансфузии и состояния пациента позволил минимизировать возможность возникновения посттрансфузионных осложнений. Наличие знаний и навыков у медицинской сестры, необходимых для проведения гемотрансфузий пациентам детского возраста, позволяет повысить качество медицинской помощи в условиях клиники трансплантации костного мозга.

Ключевые слова

Гемотрансфузия, эритроцитарная взвесь, свежемороженая плазма, криопреципитат, концентрат донорских тромбоцитов.

PO-04

Impact of patients' age on the treatment adherence in allo-HSCT recipients

Elmira I. Kolgaeva, Mikhail Y. Drovkov, Dmitri E. Vybornykh, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Elmira I. Kolgaeva, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: kolgaeva@inbox.ru

Introduction

According to a 2003 WHO report, age is a socio-economic factor that impact on patients' ability to follow doctor's recommendations.

Aim

To demonstrate the effect of age on adherence among patients undergoing allo-HSCT.

Materials and methods

We analyzed 81 patients who entered the National Medical Research Centre of Hematology at the Russian Ministry of Health for allo-HSCT. The patients were diagnosed with acute myeloid leukemia (n= 48), and 33 patients were treated for acute lymphoblastic leukemia. The average age of the patients was 45 years, ranging from 18 to 63 years old. Adherence to treatment and medical care was studied using a specialized questionnaire KOP-25. The answers to each question were evaluated as point scores, then being summarized, and quantitative indices were calculated. On the basis of obtained scores, the indices of adherence were calculated having

been expressed as conditional percentages. Differential indexes concerned adherence to the lifestyle changes, drug therapy, and medical care. We used scatter diagrams and regression analysis (LOESS method).

Results

The results of our study have shown similar reverse relationships between the patient's age and adherence to the lifestyle (Cc) modification, drug therapy (Cd), and medical care (Cm). Moreover, we noted an age-dependent effect upon the integral index of adherence (C).

Conclusion

On the basis of the data obtained, we have concluded that the adherence for treatment shows a decrease for all tested indices with the patients' age.

Keywords

Allogeneic HSCT, recipients, adherence to lifestyle modification, adherence to drug therapy, adherence to medical care.

Влияние возраста пациентов на приверженность к лечению у реципиентов алло-ТГСК

Эльмира И. Кольгаева, Михаил Ю. Дроков, Дмитрий Э. Выборных, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова
 Научный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение

По данным доклада ВОЗ 2003 г., возраст – социально-экономический фактор, который оказывает влияние на приверженность пациентов выполнять рекомендации врача.

Цель

Оценить влияние возраста на приверженность к лечению среди пациентов, которым предстоит алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включены 81 пациент, которые поступили в НКО ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для выполнения алло-ТГСК. С диагнозом «Острый миелоидный лейкоз» – 48 пациентов и с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз» – 33 пациента. Средний возраст больных составил 45 лет, диапазон от 18 до 63 лет. Приверженность к лечению изучали, используя специализированный опросник КОП-25. Ответ на каждый вопрос оценивали в баллах, которые затем суммировали и рассчитывали количественные показатели. На основании полученных показателей вычисляли выражаемые в условных процентах индексы приверженности:

к модификации образа жизни, к лекарственной терапии, к медицинскому сопровождению. Для визуализации использовали диаграмму рассеяния, а также кривую регрессии (метод LOESS).

Результаты

Результаты исследования показали наличие сходной зависимости между возрастом пациентов и приверженностью к модификации образа жизни (Сс), лекарственной терапии (Сd) и медицинскому сопровождению (Сm). Кроме того, отмечается влияние возраста на интегральный показатель приверженности (С).

Заключение

Исходя из полученных данных, мы отметили, что с возрастом снижается приверженность к лечению по всем исследованным индексам.

Ключевые слова

Аллогенная ТГСК, реципиенты, приверженность к модификации образа жизни, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению.

PO-05

Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children, adolescents, young adults with acute lymphoblastic leukemia at the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology

Dmitry V. Prudnikov, Natalia P. Kirsanova, Yulia E. Mareiko, Olha A. Mishkova, Aleksey V. Alekseychik, Mariya G. Naumovich, Nina V. Minakovskaya

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

Contact: Dr. Dmitry V. Prudnikov, phone: +37517 265-48-51, e-mail: dima1911@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains an important treatment option for patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The results of allo HSCT in children with ALL have significantly improved in the last decade. This study is aimed to evaluate the results of allo HSCT in children, adolescents, and young adults with ALL at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology.

Materials and methods

The study included 106 patients (75 children and 31 young adults; males, 59%) with ALL who received allo HSCT at the Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology from 2001 to 2020. HLA-related, unrelated and haploidentical donors were used in 33, 59 and 8% of cases, respectively. Acute graft-versus-host disease (GVHD) was registered in 57 cases (54%); chronic GVHD, in 36 patients (34%). The Kaplan-Meier method was used to evaluate over-

all survival (OS), event-free survival (EFS), and GVHD and relapse-free survival (GRFS). In single-factor analysis survival was compared by Logrank test. The cumulative incidence of relapse (CIR) and death after allo-HSCT without recurrence (NRM) were calculated by the method of competing risks using Gray's test. The results were evaluated and compared over two consecutive 10-year periods (2001-2010 and 2011-2020). The data was censored at 01.07.2022.

Results

The 3-year OS and EFS were, respectively, 42.5±7.8% and 40.0±7.8% for the first (n=40) and 76.7±5.3% (p<0.001), 68.1±5.8% (p<0.001) for the second (n=66) follow-up periods. The 3-year GRFS was 57.1±6.1% and 27.5±7.1%, respectively (p<0.001). The 3-year NRM rate over 2011-2020 was 9.2±3.6% (p<0.001), and CIR was 21.2±5.1% (p=0.60). There were no differences for aGVHD and cGVHD incidence between the both studied periods. The OS, EFS, and GRFS did not show statistically significant changes from 2001 to

2020 depending on donor type (related, unrelated or haploidentical), or age of the recipient (<4 years, 4-17, and >18 years). However, 3-year CIR in recipients <4 years (n=7) was 57.1±21.1% (p=0.01).

Conclusions

Thus, the outcomes of HSCT in children, adolescents, and young adults with ALL remain good when using traditional approaches. Development and implementation of cell therapy methods with their subsequent use in the treatment of

children with ALL, and the active usage of transplantation from a haploidentical donor with appropriate support will further improve allo-HSCT parameters in children with ALL.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, children.

Результаты аллогенной трансплантации у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии

Дмитрий В. Прудников, Наталья П. Кирсанова, Юлия Е. Марейко, Ольга А. Мишкова, Алексей В. Алексейчик, Мария Г. Наумович, Нина В. Минаковская

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

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается значимым методом лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Результаты алло-ТГСК у детей с ОЛЛ значительно улучшились в последнее десятилетие. В рамках данного исследования выполнена оценка результатов алло-ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Материалы и методы

В исследование было включено 106 пациентов с ОЛЛ (75 детей и 31 молодых взрослых, 59% мужского пола), получивших алло-ТГСК в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2001 по 2020 годы. Трансплантаты от HLA-совместимых родственных, неродственных и гаплоидентичных доноров были использованы, соответственно, в 33, 59 и 8% случаев. Острая РТПХ отмечалась в 57 случаях (54%); хроническая РТПХ – у 36 пациентов (34%). Для оценки общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) выживаемости, и выживаемости без РТПХ и рецидива (БРРВ) использовали метод Каплана-Мейера. Для сравнения – Log-rank тест. Кумулятивная частота рецидива (КЧР), смерть после алло ТГСК без рецидива (КЧС) рассчитывали методом конкурирующих рисков, сравнение проводили, используя Grey тест. Оценку результатов и сравнение проводили за два последовательных 10-летних периода: 2001-2010 гг. и 2011-2020 гг. Цензурирование данных – на 01.07.2022.

Результаты

Трехлетняя ОВ и БСВ составили, соответственно, 42,5±7,8% и 40,0±7,8% – в первом (n=40) в сравнении с 76,7±5,3% (p<0,001) и 68,1±5,8% (p<0,001) во втором (n=66) анализируемом периоде. 3-летняя БРРВ составила 57,1±6,1% и 27,5±7,1%, соответственно (p<0,001). 3-летняя КЧС в 2011-2020 гг. составила 9,2±3,6% (p<0,001), а КЧР – 21,2±5,1% (p=0,60). Частота острой РТПХ в первом и во втором периоде составила 70,0% (n=28) и 44,0% (n=29), соответственно, хроническая РТПХ – 47,5% (n=19) и 25,8% (n=17) – без статистически значимых

различий. В зависимости от типа донора (РСД, НД или Гапло) с 2001 по 2020 – ОВ, БСВ, БРРВ не имели статистически значимых различий, так же, как и в зависимости от возраста реципиента (<4 лет, 4-17 и >18 лет). Однако 3-х летняя КЧР у реципиентов <4 лет (n=7) составила 57,1±21,1% (p=0,01).

Выводы

Таким образом, результаты ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ сохраняются на высоком уровне при использовании традиционных подходов. Развитие методов клеточной терапии с последующим применением в лечении детей с ОЛЛ, а также активное использование трансплантации от гаплоидентичного донора при наличии соответствующего сопровождения будут способствовать дальнейшему улучшению показателей алло-ТГСК у детей с ОЛЛ.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лимфобластный лейкоз, дети.

PO-06

Immune checkpoint inhibitors in pediatric Hodgkin lymphoma

Sabina V. Ryabenko, Andrey V. Kozlov, Asmik G. Gevorgyan, Ilya V. Kazantsev, Natalya B. Mikhailova, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Sabina V. Ryabenko, phone: +7 (911) 799-91-21, e-mail: ryabenkosabina@gmail.com

Introduction

While classical Hodgkin's lymphoma is considered a curable disease and 80% of patients retain stable remission after first-line therapy, approximately 15% of them are primary refractory or develop relapse. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are effective in adults with Hodgkin's lymphoma (HL), but there are only small pediatric groups described. Pembrolizumab and nivolumab are class IgG4 monoclonal antibodies to programmed death receptor 1 (PD-1). They selectively block interactions between PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2, which restores the T-cells' ability to recognize and destroy tumor cells. This study was aimed to evaluate the efficacy and safety of ICIs monotherapy in children and adolescents with relapsed or refractory HL.

Materials and methods

A total of 23 patients received monotherapy with nivolumab, and 2 patients with pembrolizumab. The median age was 15 (7-18) years. The HL morphologic variants were nodular sclerosis (n=20, 80%), HL with mixed cellularity (n=4, 16%), and HL with lymphocytes predominance (n=1, 4%). At the disease onset B-symptoms were registered in 14 (56%) patients, bulky disease (>7 cm) and extranodal lesions in 9 (36%) and 11 (44%) children, respectively. In 15 (60%) cases disease was primary refractory and in 10 (40%) the therapy was given at relapse. The median number of prior therapy lines was 3 (2-7). At treatment initiation 20 (80%) patients had disease progression, 4 (16%) partial response, and 1 (4%) stabilization according to the Lugano criteria. Nivolumab was given at dose of 3 mg/kg biweekly in 11 (48%) patients and as a single 40 mg dose every two weeks in

12 (52%) cases. Pembrolizumab was administered at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks. Both drugs were given on outpatient basis. The median number of nivolumab injections was 8 (3-24). The response to the therapy was assessed according to LYRIC criteria. Upon ICIs course completion 11 patients received autologous and 1 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In 2 (8%) cases, radiation therapy was used as consolidation.

Results

The overall response rate to one observed in adult patients and reached 88% (complete in 40% and partial in 48% of cases). With a median follow-up of 940 (107-2311) days all patients were alive, but PFS at 1, 2, and 3 years was 66%, 49%, and 24%, respectively. However, as patients responded to subsequent therapy, 15 (60%) are currently alive and in remission. Clinically significant complications (autoimmune thyroiditis and tuberculosis) were noted in 2(8%) patients. In case of thyroiditis it was effectively controlled by steroids and ICIs were then reinitiated. In case with tuberculosis the ICIs therapy was interrupted.

Conclusions

Checkpoint inhibitor therapy allows achieving response in the majority of children with primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma. However, as the response is then lost in most cases, some form of consolidation (e.g. autologous HSCT) may be recommended.

Keywords

Children, Hodgkin's lymphoma, refractory and relapsed disease, immune checkpoint inhibitors.

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек при лимфоме Ходжкина у детей

Сабина В. Рябенко, Андрей В. Козлов, Асмик Г. Геворгян, Илья В. Казанцев, Наталья Б. Михайлова, Людмила С. Зубаровская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Классическая лимфома Ходжкина считается излечимым заболеванием: стойкая ремиссия у 80% пациентов после терапии 1 линии, примерно 15% развивает рецидивирующее или рефрактерное течение. Ингибиторы иммунных контрольных точек эффективны в применении у взрослых с лимфомой Ходжкина (ЛХ), у детей опыт их у 9(36%) и 11 (44%) детей, соответственно. Рефрактерное течение заболевания наблюдалось у 15 пациентов (60%), рецидивирующий характер – у 10(40%). Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (от 2 до 7). На момент начала терапии 20 пациентов находились в прогрессии заболевания (80%), в частичном ответе – 4

(16%), в стабилизации заболевания по критериям Лугано – 1 (4%). Схема лечения ниволумабом – 3мкг/кг 1 раз в 2 недели у 11 пациентов (48%) и 40 мг раз в две недели у 12 (52 использования ограничен небольшими группами пациентов. Пембролизумаб и ниволумаб представляют собой моноклональное антитело класса IgG4 к рецептору программируемой смерти 1 (PD-1). Препарат селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, что приводит к восстановлению способности Т-лимфоцитов «видеть» и разрушать опухолевые клетки. В рамках данной работы мы выполнили оценку эффективности и безопасности применения монотерапии ингибиторов иммунных контрольных

точек у детей и подростков с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ.

Материалы и методы

Монотерапию ниволумабом получили 23 пациента, пембролизумабом 2. Средний возраст составил 15 лет (от 7 до 18). Гистологические формы ЛХ были представлены нодулярным склерозом (n=20, 80%), ЛХ со смешанной клеточностью (n=4, 16%), ЛХ с преобладанием лимфоцитов (n=1, 4%). В дебюте заболевания В-симптомы зафиксированы у 14 пациентов (56%), объемное поражение (>7 см) и экстранодальное поражение зарегистрировано у 9 (36%) и 11 (44%) пациентов, соответственно. Пембролизумаб вводился в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 недели. Среднее количество введений ниволумаба было 8 (от 3 до 24). Ответ на проведенную терапию оценивался по критериям LYRIC. По завершению терапии ИКТ (31%) пациентам была выполнено 11 аутологичных и 1 аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в 2 (8%) случаях для консолидации ремиссии проводилась лучевая терапия.

Результаты

Общий ответ составил 88% (полный 40% и частичный 48%). Медиана выживаемости без прогрессирования

составила 15 мес. Общая выживаемость составила 100%, показатели ВВП через 1,2, и 3 года – 66%, 49%, и 24% соответственно. Как и у взрослых в ранее опубликованных материалах, в настоящем исследовании у детей высокая ОВ и неуклонно снижающаяся со временем ВВП. При медиане наблюдения 940 дней (от 107 до 2311), 15 (60%) пациентов находятся в ремиссии в настоящий момент. Клинически значимые осложнения отмечались у двух пациентов (8%): аутоиммунный тиреоидит и туберкулез. В первом случае потребовалась гормон-заместительная терапия и терапия ниволумабом было продолжена, во втором – терапия ИКТ была прервана. Все пациенты данную терапию получали в амбулаторных условиях.

Выводы

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек эффективна у детей и подростков с рефрактерной и рецидивирующей ЛХ. Благодаря своей эффективности она может быть использована с целью достижения ремиссии перед ТГСК.

Ключевые слова

Тотальное облучение тела, алло-ТГСК, дети, гемобласты, лучевая терапия.

PO-07

Outcomes of second hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant and non-malignant blood disorders: a single center study

Larisa V. Vakhonina ^{1,2}, Anna A. Vlasova ^{1,2}, Dmitry E. Klevakin ^{1,2}, Grigory A. Tsaurov ^{1,2}, Tatiana Yu. Verzhbitskaya ^{1,2}, Anna S. Demina ^{1,2}, Larisa G. Fechina ^{1,2}

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Children's Hospital, Yekaterinburg, Russia; ² Sverdlovsk Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Larisa V. Vakhonina, phone: +7 (343) 216-68-92, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru

Introduction

The main reasons for allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) failure are relapses for malignant and graft failure/rejection for non-malignant conditions. However, the second allogeneic transplant may be a clinical option in these situations.

Materials and methods

The Sverdlovsk Regional Children Hospital Bone Marrow Transplant Unit was opened in 2006. By August 2022, a total 330 of allo-HSCTs were performed in 290 patients with different malignant and non-malignant conditions. Our study includes 18 pediatric patients aged 1 to 17 years who received second allo-HSCT due to underlying acute leukemia (n=12), CMML (n=1), acquired aplastic anemia (n=3), constitutional aplasia (n=1), and primary immune disorder (Nijmegen syndrome). In 7 cases, the second allo-HSCT was performed due to disease relapse, and in 11, because of graft failure/rejection. In half of the cases, the second transplant took place more than 6 months after the first HSCT.

Results

The underlying disorder in 7 relapsing patients with malignancies were ALL (4 cases); AML (1 patient), and CMML

(1 case). The relapses were registered from 2 months to 2 years after the first transplant. All patients belonged to a high-risk group characterized by unfavorable disease biology and refractory clinical course. The presence of minimal residual disease (MRD) at the moment of allo-HSCT was the main risk factor for relapse. In all cases, the second transplant was performed from other donors and with another conditioning regimen (however, using myeloablative schedule). The following donors were recruited: haploidentical (n=5), HLA-matched unrelated donor (n=1), and HLA-matched related donor (n=1). The time from 1st to 2nd transplant exceeded 6 months in all cases (6.5 months to 2.5 years). One patient developed a refractory relapse and died due to disease progression, 6 patients are currently alive. Moreover, 6 patients with previously diagnosed leukemia received a second transplant due to graft failure/rejection. Three patients with complete donor chimerism received selected CD34+ boosts from the same donor without any conditioning regimen 40-60 days after the 1st allo-HSCT leading to WBC engraftment in 2 cases. However, all 3 patients remained transfusion-dependent and died from complications (infections in 2, or TMA in 1 case). In 3 cases, a second allo-HSCT was performed from another donor after myeloablative conditioning. All patients were engrafted and achieved complete

donor chimerism by the D+28. Two of these patients are currently alive (with 1.5 and 2 years of follow-up), one patient died with therapy-refractory relapse 5 months after the 2nd transplant. Among 5 patients with non-malignant conditions, all second transplants were performed due to graft failure/rejection. The median interval between 1st and 2nd transplant was 2 months. In 4 cases, the same donors were used, with different conditioning regimen applied. In one patient with Nijmegen syndrome, a new donor was recruited. Four of 5 patients are currently alive and disease-free 6 months to 10 years after the second transplant. One patient with acquired aplastic anemia died of infection.

Conclusions

A gradual improvement in second allo-HSCT technique and supportive therapy makes it a feasible option for many patients. Its outcomes are mostly influenced by the disease status, patient's performance score, and presence of infections/toxicity. The second transplant from haploidentical donor and subsequent immune- or chemotherapy may be an option for a number of high- or very high-risk patients.

Keywords

Children, leukemia, non-malignant conditions, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic, repeated.

Результаты повторных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями

Лариса В. Вахонина ^{1,2}, Анна А. Власова ^{1,2}, Дмитрий Э. Клевакин ^{1,2}, Григорий А. Цаур ^{1,2}, Татьяна Ю. Вержбицкая ^{1,2}, Анна С. Демина ^{1,2}, Лариса Г. Фечина ^{1,2}

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; ² Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Введение

Основными причинами неудач трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) являются рецидивы злокачественных заболеваний системы крови и недостаточность/отторжение трансплантата. Неуспешность первой аллогенной ТГСК или рецидив основного заболевания после не являются приговором. В этих случаях как один из вариантов лечения может рассматриваться проведение повторной алло-ТГСК.

Материалы и методы

Отделение трансплантации костного мозга Центра детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО ОДКБ г. Екатеринбурга было открыто в 2006 году. К августу 2022 года выполнено 330 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток 290 пациентам с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями. В наше исследование включено 18 пациентов детского возраста, которым проведены повторные ТГСК: 12 пациентов с острыми лейкозами, 1 с ХММЛ и 5 с незлокачественными заболеваниями: 3 пациента с приобретенной аплазией кроветворения, 1 с конституциональной аплазией, 1 – ПИД; синдром Ниймеген). Возраст больных от 1 года до 17 лет. У 7 пациентов была выполнена вторая алло-ТГСК по поводу рецидива гемобластоза, у 11 – вследствие недостаточности/отторжения трансплантата. У половины больных повторная алло-ТГСК выполнена менее чем через 6 месяцев после первой алло-ТГСК.

Результаты

Семи пациентам со злокачественными заболеваниями (ОЛЛ – 4; ОМЛ – 2; ХММЛ – 1) повторная ТГСК проведена по поводу рецидива основного заболевания. Развитие рецидива основного заболевания фиксировалось в сроки от 2-х мес. до 2-х лет после проведения ТГСК. Это пациенты из группы высокого риска, имеющие неблагоприятные биологические маркеры заболевания и рефрактерным течением. Отсутствие ремиссии и наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент

трансплантации явились основными факторами риска развития рецидива. При проведении повторной ТГСК у пациентов этой группы обязательным условием была смена донора и варианта кондиционирования (во всех случаях проводилось миелоаблативное кондиционирование). 5-ти пациентам проводились гаплоидентичные ТГСК, 1 пациентке ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора, 1 – от родственного HLA-идентичного донора. В этой группе пациентов сроки проведения повторной ТГСК превышали 6 мес. от момента первой (6,5 мес.-2,5 года). У 1 пациентки через 5 мес. развился рецидив основного заболевания, рефрактерный к проводимой терапии, ребенок погиб. 6 пациентов живы, в ремиссии с максимальным сроком наблюдения 7 лет. 6-ти пациентам с острыми лейкозами повторная ТГСК проведена по поводу первичной недостаточности/отторжения трансплантата. 3-м из них при подтвержденном донорском химеризме в костном мозге проведены бусты селектированных CD34+ клеток от прежних доноров в пределах 40-60 дней после ТГСК и без курса кондиционирования. 2 их них продемонстрировали приживление лейкоцитарного ростка с сохраняющейся высокой трансфузионной зависимостью. Все 3 пациента погибли от присоединения инфекционных осложнений, в 1-м случае развилась ТМА с поражением ЦНС и почек. 3-м пациентам из этой группы проведены повторные ТГСК со сменой донора и повторным курсом миелоаблативного кондиционирования. Приживление констатировано у этих пациентов, ремиссия и 100% донорский химеризм отмечались при исследовании костного мозга на день +28. 2 пациента живы (1,5 и 2 года наблюдения). 1 пациентка погибла от рецидива основного заболевания через 5 мес. после повторной ТГСК (рефрактерность к ХТ). В группе пациентов с незлокачественными заболеваниями (n-5) повторные ТГСК проведены в случае неприживления/отторжения трансплантата. Интервал между ТГСК составил в среднем 2 мес. 4-м пациентам проведены повторные ТГСК от прежних доноров, но со сменой варианта кондиционирования. 1-му пациенту с синдромом

Ниймеген удалось сменить донора. Из 5-ти пациентов живы 4, в ремиссии, удовлетворительным функционированием трансплантата (сроки наблюдения 6 мес.-10 лет). 1 пациентка с приобретенной аплазией кроветворения погибла от генерализованного инфекционного процесса в ранние сроки после повторной ТГСК.

Выводы

Отработка технологий алло-ТГСК, улучшение сопроводительной терапии позволяет с успехом проводить повторные ТГСК. Влияние на результат оказывают сроки ее проведения, статус ремиссии основного заболевания,

статус пациента, наличие инфекционных/токсических осложнений. Актуальна отработка методики гаплогенной ТГСК, развитие подходов к посттрансплантационной иммуно- и химиотерапии для минимизации развития рецидивов у пациентов высокой и очень высокой группы риска.

Ключевые слова

Дети, лейкозы, незлокачественные заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, повторная.

PC-01

Early and late complications of hematopoietic stem cell transplantation: principles of nursing care

Ekaterina A. Kendysh

National Research and Practical Centre for Child Oncology, Haematology and Immunology, Borovlyany, Minsk district, Republic of Belarus

Contact: Ekaterina A. Kendysh, phone: +375 (29) 354-15-55, e-mail: kendysh.kate@mail.ru

Introduction

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has now proven effective in the treatment of blood diseases, a number of immune diseases and some types of solid tumors. However, it is worth of note that the nursing care in the post-transplant period is an important factor influencing the further quality of life of the recipient after HSCT.

Patients and methods

At the Republican Scientific and Practical Centre for Child Oncology, Haematology and Immunology, 32 allografts and 18 autografts were performed in 2021. Over 7 months of 2022, 10 allografts and 12 autografts were performed. The most frequent complications were toxic dermatitis, mucositis, and enterocolitis. The duties of a nurse of the transplantation department include constant monitoring of vital symptoms observed in the patient (heart rate, blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation), providing assis-

tance in hygienic procedures, performing local treatment of skin and mucous surfaces, one may perform laser therapy of oral cavity in cases of oral mucositis, as prescribed by the attending physician, control of administered medications, providing care for central venous catheters and nasogastric tubes, urinary catheters. All manipulations are carried out under the conditions of strict sterility and aseptics which should be permanently observed.

Conclusion

Due to well arranged and high-quality work of the transplant nurse the risk of post-transplant complications could be sufficiently reduced.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, complications, nursery.

Ранние и поздние осложнения трансплантации гемопоэтических клеток: принципы сестринского ухода

Екатерина А. Кендыш

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

Введение

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (далее ТГСК) доказала свою эффективность при лечении болезней крови, ряда иммунных заболеваний и некоторых видов солидных опухолей. Однако стоит отметить, что важным фактором, влияющим на дальнейшее качество жизни реципиента после ТГСК, является сестринский уход в посттрансплантационный период.

Пациенты и методы

В Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии за 2021 год было проведено 32 аллотрансплантации и 18 аутоотрансплантации. За 7 месяцев 2022 было проведено 10 аллотрансплантаций и 12 аутоотрансплантаций. Наиболее часто встречались следующие осложнения: токсические дерматиты, мукозиты, энтероколиты. В обязанности медицинской сестры отделения трансплантации входит

постоянный мониторинг витальных показателей пациента (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, оксигеметрия), оказание помощи в гигиенических процедурах, проведение местной обработки кожи и слизистых оболочек, а также возможное проведение лазеротерапии полости рта при мукозитах, согласно назначениям лечащего врача, контроль приема лекарственных средств, осуществление ухода за центральными венозными катетерами и назогастральными зондами, мочевыми катетерами. Все манипуляции производятся в условиях строгой стерильности, которые следует строго соблюдать.

Заключение

Четкая и качественная работа медицинской сестры отделения трансплантации позволяет снизить тяжесть посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнения, сестринский уход.

PC-02

Early rehabilitation of patients at the oncology department

Alexey A. Safronov¹, Oksana V. Koryakina², Konstantin E. Klevakin³

¹ Regional Children's Clinical Hospital Department of Medical Rehabilitation, Yekaterinburg, Russia; ² Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; ³ Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Alexey A. Safronov, phone: +7 (912) 289-77-54, e-mail: familsaf@yandex.ru

Introduction

Virtual technologies are effective in rehabilitation of patients with different conditions including hematology and cancer department patients. The early physical rehabilitation may be effective in allo-HSCT recipients allowing shorter post-transplant recovery period.

Patients and methods

We evaluated early physical rehabilitation effect in pediatric bone marrow transplant recipient. We have also assessed effectiveness of virtual technology-based rehabilitation in a child with post-chemotherapy polyneuropathy.

Results

Case 1: Patient D., 12 years old, was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, post-transplant period after the second allogeneic HSCT. Movement disorders were the most prominent symptoms at the beginning of treatment. Rehabilitation proceeded for 20 days including bicycle kinesiotherapy, coordination gymnastics, manual stretching. The therapy resulted into an increase in limb muscle strength from an average of 3 to 4 points (MRC test), an increase in mobility

(Rivermead test from 7 to 8 points), a reduction in the risk of falling (Berg test from 42 to 49 points), complete movement range recovery. Case 2: Patient K., 8 years old was diagnosed with chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy of lower extremities manifesting with lower moderate-degree paraparesis being most evident on the right side, balance disturbance and motor walking stereotype due to kinesiophobia. Rehabilitation course lasted for 2 weeks, 1 procedure in 3 days. It resulted into walking without an auxiliary device, an increase in muscle strength from 3 to 4 points on the MRC scale, the Berg balance scale from 35 to 42 points from 35 to 42, an increase in walking speed (from 0.07 to 0.19 m/s), a decrease in anxiety.

Conclusion

The proposed therapy complexes in these patients were adequate and made it possible to achieve the goals of rehabilitation.

Keywords

Early physical rehabilitation, virtual technologies.

Ранняя реабилитация пациентов в условиях онкологического отделения

Алексей А. Сафронов¹, Оксана В. Корякина², Константин Э. Клевакин³

¹ Отделение медицинской реабилитации, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; ² Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; ³ Центр детской онкологии и гематологии, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

Введение

Методы, основанные на применении виртуальных технологий, позволяют эффективно проводить реабилитацию при различных показаниях, в том числе пациентов гематологического и онкологического профиля, а ранняя физическая реабилитация потенциально способна сократить период восстановления после алло-ТГСК.

Пациенты и методы

Проведена оценка эффекта ранней физической реабилитации у пациента после трансплантации костного мозга и выполнена оценка результат реабилитации с применением виртуальной реальности у пациента с химиоиндуцированной периферической полиневропатией.

Результаты

Случай 1: Пациент Д. 12 лет с диагнозом: Острый лимфобластный лейкоз. Состояние после второй аллогенной ТГСК с TCRab деплецией от гаплоидентичного альтернативного донора. Выявлен дефицит функционирования: Тревожность (Спилбергер) – личностная 35, ситуативная 47; мобильность (тест Ривермид) – 7 баллов; равновесие (тест Берга) – общий балл 42; мышечная сила (тест MRC) – 3-3-3-3; вегетативное обеспечение – гиперхронотропный тип; гониометрия – в левом голеностопном суставе подошвенное сгибание 90°. Процедуры включали велокинез, координаторную гимнастику, стрейчинг, ежедневно в течение 20 дней. В результате наблюдалось увеличение силы мышц конечностей (MRC – 4-5 баллов верхние конечности, 4-4 баллов нижние конечности), повышение уровня мобильности (8 баллов по шкале Ривермид), снижение риска падения (общий балл по Бергу – 49), восстановление движений в суставах в полном объеме. Сохраняется высокий уровень тревожности и признаки избыточного вегетатив-

ного обеспечения. Случай 2: пациент К., 8 лет. Диагноз: химиоиндуцированная периферическая полиневропатия нижних конечностей, остаточные явления: нижний парапарез умеренной степени с акцентом справа, нарушение равновесия и двигательного стереотипа ходьбы на фоне кинезиофобии. Процедуры назначали в течение 2-х недель, частотой 3 раза в неделю. Результат: отказ от вспомогательной опоры при ходьбе, увеличение мышечной силы с 3-х до 4-х баллов (MPC-шкала), шкала баланса Берга с 35 до 42 баллов, прирост скорости ходьбы (с 0,07 до 0,19 м/с), уменьшение тревожности.

Выводы

Предложенные комплексы терапии у данных пациентов были адекватны и позволили достичь поставленных задач реабилитации.

Ключевые слова

Ранняя физическая реабилитация, виртуальные технологии.

PC-03

Some features of nasogastric tube installation and care in cancer patients

Natalya G. Saltykova, Maxim A. Kucher, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya G. Saltykova, phone: +7 (964) 395-33-67, e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

Introduction

Nasogastric tube (NT) is a necessary tool for evaluation of the gastrointestinal tract and delivery of enteral nutrition (EN) in pediatric and adult patients. In the patients receiving treatment with chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the indications for NT installation occur quite common, especially for implementation of EN and administration of medical drugs. At the same time, clinical characteristics of the HSCT patients, e.g., mucositis, severe thrombocytopenia, vomiting and diarrhea, require skilled nursing care and her competence in clinical nutrition and NT application. The aim of this work was to increase knowledge among the nursing staff concerning the nasogastric tube installation and providing enteral nutrition.

Materials and methods

We present our own experience of the NT usage and EN implementation, which was performed in accordance with general clinical nutrition recommendations for patients treated with chemotherapy and HSCT. From January 2020 to August 2022, 157 patients who required NT installation were included in the prospective study at the R. M. Gorbacheva Research Institute. This cohort included children 1 month to 17 years old (n=92, median age of 3.6 y.o.), and 65 adult patients (18 to 71 years old, median age of 33 y.o.). Most patients (n=108) underwent allogeneic HSCT (68.8%), 8.9% of patients were subjected to autologous HSCT (n=14), and chemotherapy was performed in 15.3% of the cases (n=20).

Results

NT was installed at the HSCT departments in 48.4% of the cases, as compared with 51.5% of the patients treated at the

intensive care unit. The main indications for NT installation were as follows: EN, in 84.7%; drug delivery, in 3.8%; gastrointestinal paresis, in 6.3% of cases. In 32.4% of the patients, NT was installed upon initiation of mechanical lung ventilation. At the time of NT installation, such clinical manifestations as anorexia 83.4%, nausea 39.4%, vomiting 30.5%, diarrhea 33.7%, mucositis 20.3% (12.1%, of severe degree), intestinal and combined graft-versus-host disease were observed, respectively, in 5.7% and 8.2% of cases. In 42.6% of cases, NT was installed in presence of thrombocytopenia IV ($<20 \times 10^9/l$), which, however, did not lead to nasal bleedings. The duration of the NT usage ranged from 1 to 118 days (a median of 11 days). The most common reasons for NT removal were, e.g., restoration of self-feeding in 50 patients (31.8%); no further need for NT (n=59, 37.6%) and self-removal of NT by the patient (n=22, 14% of cases). Acute complications during NT installation were registered in 3.2% of cases manifesting as nasal bleeding (n=4) and NT dislocation (n=1).

Conclusions

NT installation and assisted EN are fairly frequent clinical procedures in the patients undergoing chemotherapy and HSCT, which can lead to complications in cases of wrong implementation of this technique, thus requiring theoretical knowledge and practical skills from the nurses.

Keywords

Nasogastric tubes, enteral nutrition, nursing care, cancer therapy.

Особенности установки и ухода за назогастральным зондом у онкологических больных

Наталья Г. Салтыкова, Максим А. Кучер, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Назогастральный зонд (НГЗ) является одним из методов диагностики состояния желудочно-кишечного тракта и средством доставки энтерального питания (ЭП) у пациентов детского и взрослого возраста. У больных, получающих лечение с помощью цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), показания к установке НГЗ появляются довольно часто, как правило, для реализации ЭП и введения лекарств. При этом особенности пациентов – мукозит, тромбоцитопения тяжелой степени, эметический и диарейный синдром – требуют от медицинской сестры высокого уровня компетенции в вопросах нутриционной терапии и работы с НГЗ. Цель работы состояла в повышении уровня знаний среднего медицинского персонала при эксплуатации назогастрального зонда и осуществлении энтерального питания.

Материалы и методы

Представлен анализ собственного опыта работы с НГЗ, преимущественно при реализации ЭП, которое проводилось на основе общепринятых рекомендаций в области клинического питания для пациентов, получающих лечение методом ТГСК. С января 2020 по август 2022 года в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в проспективное исследование включено 157 пациентов, нуждавшихся в установке НГЗ. Среди них были дети (n=92) от 1 месяца до 17 лет (медиана – 3,6) и взрослые пациенты (n=65) в возрасте 18-71 лет (медиана – 33 года). Большинство больных получали лечение методом аллогенной ТГСК – 68,8% (n=108) случаев, аутологичной ТГСК – 8,9% (n=14) и химиотерапию в 15,3% случаев (n=20).

Результаты

НГЗ устанавливали в отделениях трансплантации костного мозга – 48,4% случаев, и в отделении реанимации

и интенсивной терапии (51,5% пациентов). Основными показаниями для установки НГЗ являлись: необходимость ЭП – 84,7%, терапия пареза желудочно-кишечного тракта – 6,3% и введение лекарств – 3,8%. У 32,4% пациентов НГЗ устанавливали при инициации искусственной вентиляции легких. На момент установки НГЗ наблюдались такие клинические проявления, как анорексия 83,4%, тошнота 39,4%, рвота 30,5%, диарея 33,7%, мукозит 20,3% (в т.ч. – мукозит тяжелой степени в 12,1% случаев), реакция «трансплантат-против-хозяина» с поражением кишечника 5,7% и комбинированная форма – в 8,2% случаев. В 42,6% случаев НГЗ устанавливали при тромбоцитопении IV степени ($<20 \times 10^9/\text{л}$), что, однако не приводило к геморрагическим осложнениям во время эксплуатации. Длительность использования НГЗ составила от 1 до 118 дней, медиана – 11 суток. Наиболее частыми причинами удаления НГЗ являлись: восстановление самостоятельного питания у 50 больных (31,8%), отсутствие необходимости в НГЗ в 37,6% случаев (n=59) и самостоятельное удаление НГЗ больным (n=22) – 14%. Острые осложнения при установке НГЗ составили 3,2% и включали носовые кровотечения (n=4) и дислокацию (n=1).

Выводы

Установка НГЗ и ЭП – достаточно частые лечебные процедуры у пациентов с химиотерапией и ТГСК, которые могут приводить к развитию осложнений при их некорректном выполнении, что требует от среднего медицинского персонала теоретических знаний и практических навыков по этой теме.

Ключевые слова

Назогастральные зонды, энтеральное питание, сестринский уход, онкотерапия.

GC-01

Anti-CD19 CAR T-cell therapy in Belarus: Current state

Elena S. Lukojko¹, Alexandr A. Migas¹, Tatsiana V. Shman¹, Igor N. Severin², Olga A. Kalenik², Natalya N. Konoplia², Inna V. Proleskovskaya¹, Olga V. Aleinikova³

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; ² N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus; ³ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Elena S. Lukojko, e-mail: lenalukojko@gmail.com

Introduction

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has been actively introduced into clinical practice in Belarusian specialized healthcare institutions since 2020 as a part of research protocol NCT05333302. The main objective of given

research protocol is safety and efficiency evaluation of locally manufactured CAR T-cell product in the treatment of CD19-positive relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma.

Materials and methods

Manufacture and clinical application of CAR T-cell product was performed at N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus and in Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Populations of CD4 and CD8 T-cells were obtained by separate procedures from the apheresis product by immunomagnetic selection. Genetic modification of T-cells was performed by lentiviral transduction with bicistronic vector FMC63-41BB-3z-P2A-hEGFRt coding for second generation CAR and truncated variant of human epidermal growth factor receptor (hEGFRt). After *ex vivo* cell expansion for 12-14 days, the final CAR T-cell product underwent quality control including sterility check, immunophenotyping and functional activity testing. Pre-conditioning regimen of lymphodepleting chemotherapy included fludarabine and cyclophosphamide. Dose of infused CAR T-cells was in the range of $1-3 \times 10^6$ cells per kilogram of body weight depending on tumor burden. Treatment of cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS) included tocilizumab and corticosteroids.

Results

CAR T-cell therapy was carried out for 13 patients. CAR T-cells expansion *in vivo* observed in 12 patients with median peak value 17 (range 1.7-224) cells/mcL of peripheral blood (PB). Median persistence of CAR T-cells in PB of recipients

was 60 days (range 13-90). B-cell aplasia was observed in all patients with proven expansion of CAR T-cells. CRS events were confirmed in 77% of cases: grade 1, 7 patients; grade 2 CRS was seen in 1 case; grade 3, in 2 patients. ICANS developed in 46% of cases: grade 1, in 5 patients; grade 3, in 1 case. Complete response (CR) was detected in 6 out of 8 cases with B-ALL. One patient did not respond and died due to disease progression. One more patient died due to complications (CRS + sepsis) not achieving clinical response. Three out of six patients with CR subsequently developed relapse after 4, 5 and 18 months correspondingly. Median remission duration in given group was 9 months (range 4-18). CR was detected in 3 out of 5 patients with B-cell lymphomas, partial response (PR) in 1 case and 1 patient died due to complications (CRS + sepsis) not achieving clinical response. Patients with CR are in remission for 1, 6 and 10 months correspondingly. Patient with PR is preparing for autologous hematopoietic stem cell transplantation. Outcome: of 13 treated patients 9 are alive, 4 patients are dead, median duration of observation was 6 months (range 1-20).

Conclusion

The CAR-T cell technique is safe, reproducible and effective upon current follow-up of ALL patients.

Keywords

CAR T-cell therapy, B-ALL, B-cell lymphoma.

Анти-CD19 CAR T-клеточная терапия в Республике Беларусь. Текущий статус

Елена С. Лукойко¹, Александр А. Мигас¹, Татьяна В. Шман¹, Игорь Н. Северин², Ольга А. Каленик², Наталья Н. Конопля², Инна В. Пролесковская¹, Ольга В. Алейникова³

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; ² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; ³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Введение

Технология CAR T-клеточной терапии (от англ. Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) с 2020 года активно внедряется в клиническую практику в профильных учреждениях Министерства здравоохранения республики Беларусь в рамках пилотного клинического исследования NCT05333302. Целью данного исследовательского протокола является оценка безопасности и эффективности применения локально произведенного CAR T-клеточного продукта для пациентов с CD19-позитивными рецидивирующими или рефрактерными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами.

Материалы и методы

Производство и клиническое применение CAR T-клеточного продукта осуществляли на базе ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» и ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». В качестве исходного материала использовали продукт афереза пациентов. Селекцию популяций CD4 и CD8 T-клеток осуществляли раздельно иммуномагнитным методом. Генетическую модификацию T-клеток производили с использованием

лентивирусного вектора, кодирующего бицистронную экспрессионную кассету FMC63-41BB-3z-P2A-hEGFRt с конструкцией CAR к белку CD19 человека и транкированный вариант рецептора эпидермального ростового фактора человека. Продолжительность экспансии CAR T-клеток *ex vivo* составляла 12-14 суток. Контроль качества конечного клеточного продукта включал оценку микробиологической безопасности, субпопуляционного состава, а также его функциональной активности. Введение клеточного продукта в дозе $1-3 \times 10^6$ CAR T-клеток /кг веса реципиента, в зависимости от опухолевой массы, осуществляли после проведения лимфодеплеции (флударабин + циклофосфамид). Профилактику и лечение синдрома высвобождения цитокинов CRS (от англ. Cytokine Release Syndrome) и неврологических токсических эффектов проводили с применением тоцилизумаба и кортикостероидов.

Результаты

В рамках текущего исследования проведена CAR T-терапия для 13 пациентов. Экспансию CAR-T-клеток наблюдали у 12 пациентов. Медиана пикового значения экспансии CAR T-клеток в периферической крови составила 17 клеток/мкл (1,7-224). Медиана длительности

персистенции CAR T-клеток составила 60 суток (13-90). У всех реципиентов с отмеченной экспансией CAR T-клеток наблюдалась В-клеточная аплазия. Реакцию CRS наблюдали у 77% реципиентов: степень 1 – у 7 пациентов, степень 2 – в 1 случае, степень 3 – у 2 пациентов. Нейротоксичность наблюдали у 46% реципиентов: 1-й степени – у 5 пациентов, 3-ей степени – у 1 пациента.

Полный ответ был зафиксирован для 6 из 8 пациентов с В-линейным ОЛЛ. Один пациент не ответил на проводимую CAR T-терапию и впоследствии умер от прогрессирования, один пациент умер от осложнений (CRS + сепсис) до достижения клинического ответа. У 3 из 6 вышедших в ремиссию пациентов был зафиксирован рецидив спустя 4, 5 и 18 месяцев после проведения CAR T-терапии, соответственно. Медиана продолжительности ремиссии в данной группе составила 9 месяцев (4-18). В группе из 5 пациентов с В-клеточными лимфомами

полный ответ был зафиксирован для 3, частичный – для 1 пациента, и 1 пациент умер от осложнений (CRS + сепсис) до достижения клинического ответа. Пациенты с полным ответом находятся в ремиссии 1, 6 и 10 месяцев соответственно. Пациент с частичным ответом готовится к аутологичной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки. Общий исход: в живых – 9 пациентов, умерло – 4, медиана продолжительности наблюдения составила 6 мес. (1-20).

Вывод

Данный метод воспроизводим в клинических условиях и, по результатам текущих наблюдений, обладает достаточной эффективностью в лечении ОЛЛ.

Ключевые слова

CAR T-клеточная терапия, В-ОЛЛ, В-клеточная лимфома.

GC-02

Resistance to anti-CD19 CAR T-cell therapy. Case report

Alexandr A. Migas¹, Tatsiana V. Shman¹, Anna V. Klych¹, Elena S. Lukojko¹, Evgeniy V. Dmitriev¹, Lyudmila V. Movchan¹, Mikalai A. Katsin³, Inna V. Proleskovskaya¹, Olga V. Aleinikova²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; ² Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; ³ Vitebsk Regional Center of Clinical Oncology, Vitebsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Alexandr A. Migas, e-mail: alexandr.migas@gmail.com

Introduction

Primary resistance to CAR T-cell therapy occurs in 10-20% of pediatric B-ALL cases [PA Atilla, 2022]. Impaired functional activity of CAR T-cells and biological properties of leukemic cells are among the causes of described phenomenon. Anti-CD19 CAR T-cell therapy was carried out at Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (BRCPOHI) for 8 B-ALL patients with one case proven to have primary resistance to the given therapy.

Materials and methods

A 7-year old boy was diagnosed with B-ALL, positive for *MLL (KMT2A)* gene rearrangement (*MLL-AF9*), BIII immunophenotype positive for NG2, CD33, CD65 and CD15 expression. Short-term remission was achieved after treatment according to ALL-MB-2015 protocol with subsequent isolated bone marrow (BM) early relapse I. Leukemic cells were still positive for *MLL-AF9*, but immunophenotype changed to BI with CD33 and CD15 expression. Anti-relapse treatment failed to induce remission. Moreover, leukemic clone acquired multi-drug resistance to chemotherapy. The decision was made to perform anti-CD19 CAR T-cell therapy. Taking into account high tumor burden (93% of blast cells in BM) and patient general condition, final dose of CAR-T-cells (1×10^6 cells/kg) was given as fractionated infusions of 10% and 90% over 7 days. Immune monitoring did not reveal significant CAR T-cell expansion in recipient BM or peripheral blood (PB). Peak concentration of CAR T-cells in patient PB was 0.05 cells/ μ l, while median value in group of 7 patients with noticed expansion was 17 cells/ μ l [range 1.7-224].

Despite carried out immunotherapy, growth of leukemic blasts' count was observed in PB and BM. Immunophenotyping of leukemic cells at this stage revealed mixed phenotype (B/My). Patient died of the disease progression 30 days after the last injection of CAR-T-cells.

Results

It is well known that efficiency of CAR T-cell therapy depends dramatically on cell product characteristics. High content of exhausted and terminally differentiated T-cells significantly reduce their potential for expansion and persistence *in vivo*. In described case number of CCR7-positive CD4 and CD8 T-cells in final product was 84% and 90% correspondingly. Moreover, CAR-T-cells demonstrated high *in vitro* cytotoxicity against model cell line and recipient leukemic blasts. It was previously reported that multi-lineage phenotype (CD19, CD20, CD33, CD34) is frequent in CAR T-cell therapy non-responders [KE Masih, 2022]. It must be noticed, that B/My phenotype was also observed in described patient. Another one mechanism of primary resistance to CAR-T-cell therapy is CD58 gene mutations or loss of corresponding protein expression on tumor cells [RG Majzner, 2020, Xin Yan, 2022]. CD58 protein is a ligand for T-cell costimulatory receptor CD2. Disruption of CD58 interaction with its partner CD2 leads to formation of suboptimal immunological synapse, which results in impairment of CAR T-cell functional activity and loss of its expansion potential. Normalized to healthy lymphocytes, coefficient of CD58 expression on the surface of given patient blasts was 0.95. Whereas median value for the same parameter in group of CAR T-therapy responders was 2.46 (range 1.2-6.56).

Conclusions

We suppose that the described case of primary resistance of B-ALL to anti-CD19 CAR T-cell therapy can be explained by patient's leukemic cells properties: mixed immunophenotype and rearrangement of *MLL* gene, decreased expression/loss of surface CD58 antigen.

Keywords

Total body irradiation, allo-HSCT, children, hemoblastoses, radiation therapy.

Устойчивость к анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии: Описание клинического случая

Александр А. Мигас¹, Татьяна В. Шман¹, Анна В. Клыч¹, Елена С. Лукойко¹, Евгений В. Дмитриев¹, Людмила В. Мовчан¹, Николай А. Катин³, Инна В. Пролесковская¹, Ольга В. Алейникова²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; ² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; ³ Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Республика Беларусь

Введение

Первичная резистентность к CAR T-клеточной терапии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) наблюдается с частотой до 20% случаев [Atilla RA, 2022]. Причиной данного явления может быть, как сниженная функциональная активность CAR-T-клеток, так и биологические особенности опухолевого клона. В Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) анти-CD19 CAR T-терапия была проведена для 8 пациентов с В-ОЛЛ, у одного из которых наблюдали резистентность к данной терапии.

Материалы и методы

Мальчик в возрасте 7 лет поступил в РНПЦДОГИ, где был установлен диагноз В-ОЛЛ с наличием перестройки *MLL* (*KMT2A*) гена (*MLL-AF9*), ВПВ иммунофенотип с положительной экспрессией NG2, CD33, CD65 и CD15. После проведения терапии согласно протоколу ALL-MB-2015 была достигнута непродолжительная ремиссия, за которой последовал ранний I изолированный (KM) рецидив. При рецидиве опухолевые клетки сохраняли *MLL-AF9* перестройку, но соответствовали В1 иммунофенотипу с экспрессией CD33 и CD15. После курса противорецидивной терапии пациент не достиг ремиссии, развил химиорезистентность, вследствие чего было принято решение о проведении анти-CD19 CAR-T-терапии. Учитывая высокую опухолевую нагрузку (93% бластных клеток в костном мозге) и общее состояние пациента, CAR T-клетки вводили дробно в количестве 10% и 90% от расчетной дозы (1×10^6 клеток/кг) с интервалом 7 суток. Иммуномониторинг не выявил значимой экспансии CAR-T-клеток в организме реципиента. Пиковое содержание CAR T-клеток в периферической крови составило 0,05 клеток/мкл, тогда как значение медианы пикового уровня CAR T-клеток для остальных 7 пациентов составило 17 (1,7-224) клеток/мкл. Несмотря на проведенную иммунотерапию наблюдали рост содержания бластных клеток в костном мозге и периферической крови. При иммунофенотипировании на стадии прогрессии был выявлен смешанный фенотип (В/Му) лейкоэмических клеток. Спустя 30 суток после последнего введения CAR T-клеток пациент умер от прогрессирования основного заболевания.

Результаты

Известно, что особенности CAR T-клеточного продукта влияют на эффективность терапии. Так, высокое содержание терминально дифференцированных, истощенных Т-клеток в конечном продукте снижает их способность к экспансии/персистенции. В клеточном продукте, полученном для описываемого пациента, содержание CCR7-позитивных клеток составило 84% и 90% для CD4 и CD8 CAR T-клеток соответственно. Также была подтверждена высокая цитотоксическая активность CAR T-клеток пациента в тесте *in vitro*, как в отношении модельной клеточной линии, так и собственных опухолевых клеток реципиента. Согласно литературным данным смешанный фенотип лейкоэмических клеток (CD19, CD20, CD33, CD34), наблюдаемый и в описываемом случае, с высокой частотой встречается среди пациентов, не отвечающих на CAR T-терапию [KE Masih, 2022]. Еще одним из описанных ранее механизмов первичной резистентности является возникновение мутаций в гене, кодирующем белок CD58, либо снижение его экспрессии на поверхности опухолевых клеток [RG Majzner, 2020, Xin Yan, 2022]. CD58 является лигандом для костимуляторной молекулы CD2, и нарушение их взаимодействия приводит к формированию неэффективного иммунологического синапса между CAR T-лимфоцитом и опухолевой клеткой из-за чего снижается функциональная активность CAR T-клеток и их способность к экспансии. Нормализованный относительно здоровых лимфоцитов коэффициент экспрессии CD58 на поверхности опухолевых клеток пациента составил 0,95. При этом, медианное значение для аналогичного показателя в группе пациентов с эффективной экспансией CAR T-клеток составило 2,46 (1,2-6,56).

Вывод

Таким образом, описанный случай резистентности В-ОЛЛ к анти-CD19 CAR T-терапии можно объяснить выявленными особенностями лейкоэмических клеток пациента: смешанный иммунофенотип (В/Му), наличие перестройки с участием гена *MLL*, сниженный уровень (отсутствие) экспрессии CD58.

Ключевые слова

CAR T-клеточная терапия, В-ОЛЛ, первичная резистентность, CD58.

GC-03

| Lentiviral transduction efficiency of natural killer cells

Anastasia S. Mukhametshyna, Alexander A. Migas, Tatsiana V. Shman

*Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus***Contact:** Dr. Anastasia S. Mukhametshyna, phone: +375 (291) 752-676, e-mail: mukhametshyna_n@yahoo.com**Introduction**

The active use of genetically modified natural killer (NK)-cells is limited by methodological difficulties of delivering genetic material to these cells. Lentiviral transduction is one of the cell modification methods. However, its use is limited by low yield of transduced cells. The virus derived from the VSV-G vector cassette, typically used to produce CAR-T cells, doesn't efficiently transduce NK-cells. To increase the efficiency of NK-cell transduction, we studied alternative pseudotyped proteins. The pseudotyped lentiviral baboon envelope vector BaEV-TR shows higher transduction efficiency. It binds the entry receptors of the sodium-dependent neutral amino acid transporter ASCT-1 and ASCT-2 and is widely expressed in hematopoietic lineages. Thus, the use of alternative pseudotypes of lentiviruses will provide solution of many fundamental issues and specify the tools of obtaining sufficient numbers of genetically modified NK cells. Our objective was to compare the efficiency of NK-cell transduction using two variants of lentiviral particles based on the BaEV-TR and VSV-G vector cassettes.

Materials and methods

We used peripheral blood mononuclear cells from two healthy donors. A primary culture of NK-cells was obtained using a CD3-depletion kit, after which the cells were cultured in RPMI-1640 complete growth medium supplemented with IL-2 500 IU, 72 hours before transduction; two lentiviral vectors with different envelope plasmids were also used; in the first variant, pMD2.G was used, encoding the surface glycoprotein G of the vesicular stomatitis virus (VSV-G); in the second, BaEV-TR, encoding the modified envelope glycoprotein of the baboon retrovirus. The psPAX2 plasmids, containing gag-pol and pUltra genes which encode the EGFP reporter protein gene, were included in both variants. NK cells were grown in complete RPMI medium

prior to transduction. The multiplicity of infection was of 1, 5, 10. After transduction of the virus, the cells were incubated at 37°C, and the medium was changed after 24 hours. The level of transduction was determined by flow cytometry by the expression of the EGFP reporter protein after 72 hours.

Results and discussion

We compared the transduction efficiency of primary NK cells with two variants of lentiviral particles based on the BaEV-TR and VSV-G vector cassettes. The percentages of transduced cells at the infection multiplicity of 1, 5, 10 with VSV-G and BaEV-TR were 0.28%, 1.5%, 2.8% and 50%, 62%, 70%, respectively. The VSV-G receptor is a low-density lipid receptor LDL-R which is not expressed in either resting or activated NK-cells [1] thus explaining the low transduction rate we obtained. However, the baboon envelope receptors (ASCT-1 and ASCT-2) are overexpressed in response to activation of NK-cells by IL-2, IL-12 and IL-21, thus leading to increased efficiency of BaEV-TR transduction [Bari et al., 2019] as confirmed by our results.

Conclusions

The percentage of NK cells transduced with a lentiviral vector employing BaEV-TR vector cassette is higher than with a VSV-G-based vector cassette, which may be further used for immunotherapy with modified NK cells.

Reference

Bari R [et al.] (2019) A distinct subset of highly proliferative and lentiviral vector (LV)-transducible NK-cells define a readily engineered subset for adoptive cellular therapy. *Front. Immunol.* 10:2001. doi:10.3389/fimmu.2019.02001

Keywords

NK cells, transduction, lentivirus, pseudotyped envelope particles, retrovirus, baboon.

Эффективность лентивирусной трансдукции естественных киллерных клеток

Анастасия С. Мухаметшина, Александр А. Мигас, Татьяна В. Шман

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь***Введение**

Активное применение генно-модифицированных естественных киллерных (ЕК) клеток ограничено методологическими сложностями доставки генетического материала в эти клетки. Одним из используемых способов модификации является лентивирусная трансдукция. Однако, ее использование ограничено выходом трансдуцированных клеток. Вирус, полученный на основе векторной кассеты VSV-G, классически используемый для создания химерных антигенных рецепторов CAR-T-кле-

ток, не эффективно трансдуцирует ЕК-клетки. Чтобы повысить эффективность трансдукции ЕК-клеток, мы исследовали альтернативные псевдотипированные белки. Большую эффективность трансдукции показывает псевдотипированный лентивирусный вектор оболочки бабуина BaEV-TR. Он связывает входные рецепторы натрий-зависимого переносчика нейтральных аминокислот ASCT-1 и ASCT-2 и широко экспрессируется в гемопоэтических линиях. Таким образом, использование альтернативных псевдотипов лентивирусов позволит решить множество фундаментальных вопросов и выя-

вить способы получения достаточного количества генетически модифицированных ЕК-клеток. Целью работы было сравнение эффективности трансдукции ЕК-клеток двумя вариантами лентивирусных частиц на основе векторных кассет ВаЕV-TR и VSV-G.

Материалы и методы

В работе использовали мононуклеарные клетки периферической крови двух здоровых доноров. Первичная культура ЕК-клеток была получена с использованием набора CD3-деплеции, после чего клетки культивировались в полной ростовой среде PRMI-1640 с добавлением ИЛ-2 500 ЕД, 72 часа перед трансдукцией; также были использованы два лентивирусных вектора отличных между собой плазмидой оболочки, в первом варианте использовалась рMD2.G, кодирующая поверхностный гликопротеин G вируса везикулярного стоматита VSV-G, во втором ВаЕV-TR, кодирующая модифицированный гликопротеин оболочки ретровируса бабуина. Плазмиды рsPAX2, содержащая гены gag-pol и рUltra, кодирующая ген репортерного белка EGFP, входили в состав обоих вариантов. В культуральный планшет сажали ЕК-клетки в концентрации $2 \cdot 10^5$ кл/мл с ИЛ-2 200 ЕД и 10 мкг вектофузина в 0,5 мл среды. Вирусные частицы добавляли к клеткам в количестве, необходимом для достижения множественности инфекции 1, 5, 10. Далее проводили центрифугирование при 800 g, 90 минут, 37°C. После трансдукции вируса клетки инкубировали при 37°C, а смену среды проводили спустя 24 часа. Уровень трансдукции определяли методом проточной цитометрии по экспрессии репортерного белка EGFP через 72 часа.

Результаты и обсуждение

Мы сравнили эффективность трансдукции первичных ЕК-клеток двумя вариантами лентивирусных частиц на основе векторных кассет ВаЕV-TR и VSV-G. Проценты трансдуцированных клеток для множественности инфекции 1, 5, 10 при использовании VSV-G и ВаЕV-TR составили 0,28%, 1,5%, 2,8% и 50%, 62%, 70%, соответственно. Рецептор для VSV-G представляет собой липидный рецептор низкой плотности LDL-R, который практически не экспрессируется ни в покоящихся, ни в активированных ЕК-клетках [Bari et al., 2019], что объясняет низкий процент трансдукции, полученный нами. При этом рецепторы оболочки бабуина – ASCT-1 и ASCT-2 усиленно экспрессируются в ответ на активацию ЕК-клеток ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-21, что приводит к возрастанию эффективности трансдукции ВаЕV-TR [1] и получило подтверждение в наших результатах.

Выводы

Процент трансдуцированных ЕК-клеток лентивирусным вектором на основе каскеты ВаЕV-TR выше, чем на основе векторной каскеты VSV-G, что может быть в дальнейшем использовано для целей иммунотерапии на основе модифицированных ЕК-клеток.

Ключевые слова

ЕК-клетки, трансдукция, лентивирус, псевдотипированные частицы оболочки, ретровирус, бабуин.

GC-04

Studies on therapeutic potential of a radiopharmaceutical based on polymer capsules with incorporated ¹⁸⁸Re isotope for the treatment of inflammatory joint diseases

Alisa S. Postovalova ^{1,2}, Timofey E. Karpov ^{1,2}, Nikolay A. Kostenikov ², Dmitry S. Sysoev ², Dmitry O. Antuganov ², Darya R. Akhmetova ^{1,2}, Albert R. Muslimov ¹, Alexander S. Timin ^{1,2}

¹ Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; ² A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Alisa S. Postovalova, phone: +7 (922) 155-83-02, e-mail: alisa_postovalova@mail.ru

Introduction

Arthritis is a heterogeneous group of diseases that affect one or more joints and are caused by inflammatory damage of various genesis, by involving the synovial membrane, capsule, cartilage and other components of the joint. Inflammatory diseases of the joints (IDJ) occur in 0.3-3% of the population worldwide. In particular, they affect 21% of adults in Russia. The joint swelling, stiffness of movements and chronic pain are observed in arthritis, thus altering normal working capacity, and often leading to disability. Development of novel drugs for the treatment of arthritis is an urgent task, due to variety of the IJD lesions and common inefficiency of basic, biological and glucocorticosteroid therapy. Radiopharmaceuticals show a number of advantages over radiation and chemotherapy used in the IDJ treatment. Hence, the aim

of the study was to develop a radiopharmaceutical of a complex composition and evaluate its therapeutic effect in the animal model of arthritis.

Materials and methods

The ¹⁸⁸Re-PLA-MPs preparation was developed in the form of ¹⁸⁸Re-labeled polymer carriers. Basic properties of the carriers, their toxicity and safety were assessed, as well as the drug biodistribution. The results of the drug stability testing and its retention at the injection site were registered by SPECT and PET-CT images taken on the 1st, 2nd, 3rd and 7th day of the study, as well as by direct radiometry with measurement of the radioactive signal (%ID/g). Therapeutic efficacy of the radiopharmaceutical was evaluated in a model of inflammatory disease of large joints in the Wistar rats by measuring changes in the joint diameter and histology

examination. The data on expression of proinflammatory cytokines were found to be consistent with histological data.

Results

The biodistribution experiments have shown that 98% of the radioactive drug remained at the injection site, without penetrating healthy tissues. Biological effects of the drug in the IDJ treatment was shown by means of the joint sizing, measurements of inflammatory blood cytokines and histological analysis.

Conclusion

According to experimental results, the developed radiopharmaceutical has shown its efficiency in the animal model of inflammatory joint disease produced in Wistar rats, thus providing a basis for further studies in this area.

Keywords

Arthritis, synovectomy, microcarriers, radionuclide therapy, rhenium.

Исследование терапевтического потенциала радиофармпрепарата на основе полимерных капсул с включением изотопа ^{188}Re для лечения воспалительных заболеваний суставов

Алиса С. Постовалова ^{1,2}, Тимофей Е. Карпов ^{1,2}, Николай А. Костеников ², Дмитрий С. Сысоев ², Дмитрий О. Антуганов ², Дарья Р. Ахметова ^{1,2}, Альберт Р. Муслимов ¹, Александр С. Тимин ^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; ² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Артриты – это гетерогенная группа заболеваний, поражающих один или несколько суставов, имеющих в основе воспалительное повреждение различного генеза с вовлечением синовиальной оболочки, капсулы, хряща и других элементов сустава. Воспалительные заболевания суставов поражают 0,3-3% населения во всем мире, в частности – 21% взрослого населения России. Отмечается, что отек сустава, скованность движений и хронические боли являются симптомами артритов, ухудшающими нормальную трудоспособность и часто приводящие к инвалидности. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения артритов является актуальной в связи с многообразием клинических форм воспалительных поражений суставов и частой неэффективностью базисной, биологической и глюкокортикоидной терапии. Радиофармпрепараты обладают рядом преимуществ перед лучевой терапией и химиотерапией в лечении воспалительных заболеваний суставов. Таким образом, цель исследования заключалась в разработке радиофармпрепарата комплексного состава и исследовании его терапевтического эффекта на животных с моделью артрита.

Материалы и методы

Был разработан препарат ^{188}Re -ПЛА-МЧ, в виде полимерных носителей, меченных ^{188}Re . Произведена характеристика носителей, оценка токсического воздействия и безопасности использования препарата, в т.ч. – его биораспределение. Результат стабильности препарата и его удержание в месте введения фиксировали по ОФЭКТ и ПЭТ-КТ изображениям, сделанным в 1, 2, 3 и 7 день исследования, а также по результатам прямой радиометрии с измерением радиоактивного сигнала (%ID/g). Исследована терапевтическая эффективность радиофармпрепарата на модели воспалительных заболеваний крупных суставов крыс линии Wistar посредством замеров изменения диаметра суставов и гистологического анализа. Данные об экспрессии провоспалительных цитокинов, полученные в ходе экспериментов, согласуются с гистологическими наблюдениями.

Результаты

В экспериментах по биораспределению установлено, что 98% радиоактивного препарата остается в месте введения, не поражая здоровые ткани организма. С помощью сделанных замеров суставов, анализа воспалительных цитокинов крови и гистологического анализа показана эффективность препарата в лечении воспалительных заболеваний суставов.

Выводы

Согласно результатам исследования, разработанный радиофармпрепарат показал свою эффективность в лечении модели воспалительных заболеваний суставов на крысах линии Wistar. Это дает основания для проведения дальнейших работ в этом направлении.

Ключевые слова

Артрит, синовэктомия, микроносители, радионуклидная терапия, рений.

GC-05

Improving the efficiency of long targeted insertions into the human cell genome using the TALEN editing platform and non-viral delivery techniques for gene therapy of socially significant diseases

Alena I. Shakirova, Timofei E. Karpov, Yaroslava V. Komarova, Olga S. Epifanovskaya, Vladislav S. Sergeev, Marina O. Popova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, e-mail: lepikkv@gmail.com

Introduction

Gene therapy based on transplantation of genetically modified hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) using engineered nucleases (ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9) has a strong potential for the treatment of a number of human monogenic diseases. The basis of this treatment method is the insertion of a healthy copy of a DNA segment or an entire transgene into the locus of a double-strand break formed by a nuclease, delivered as a donor template in various forms. It is known that an important factor affecting the insertion efficiency is the structure and length of the donor DNA template introduced into the cell. Among various forms (single- or double-stranded DNA, circular or linear, viral or non-viral, etc.), linear double-stranded linear DNA is of interest for preclinical development of gene therapy cell products due to potential efficiency and robust production. The limiting factor in their use is toxicity to primary human cells, which depends on the structural parameters of the templates [Paludan et al., 2013; Kath et al., 2022]. The aim of this work is to optimize the structure of the donor template introduced into the cell in the form of a linear double-stranded DNA used for homologous repair of TALEN-mediated targeted DNA breaks in order to increase the efficiency of editing/inserting therapeutic transgenes in human cell lines, which are the closest models of HSPC.

Materials and methods

Synthesis of variants of donor linear DNA templates was performed by PCR from plasmid DNA encoding the GFP transgene and homology domains to the *CCR5* locus at the site of the formation of a 400 bp long double-stranded break. Transfection of K562 cells was carried out at a concentration of 3.3×10^6 cells/mL according to a previously developed two-stage electroporation protocol using a Gene Pulser Xcell System electroporator (Bio-Rad, USA). The mRNA concentration during transfection was 25 µg/mL. The concentration of donor templates was 20 µg/mL. The following modifications of donor templates were studied: the addition of a sequence that inhibits sensors of intracellular immune response to exogenous DNA or damage to genomic DNA (TLR9/AIM2/cGAS) – A151 to the sequence of the donor template, as well as stabilization of the ends of the donor template with phosphorothioate bonds. The efficiency of transgene insertion and cell viability were assessed by flow cytometry.

Results

A two-stage transfection protocol was developed, which provides up to 85% knockout efficiency of the target *CCR5* gene with cell survival from 30.4 to 46.2%. The transfection

efficiency of the donor template in the form of a double-stranded linear DNA molecule was 7.1-23.6%. According to flow cytometry data, the efficiency of transgene insertion by the sixth day after transfection was 6.9-13.2%, depending on the type of modification of the ends of the donor template, and was maximal for the donor template without modifications. In comparison with the previously obtained preliminary data and control samples in the current experiment using plasmid DNA as a donor template, the efficiency of transgene insertion was higher when using linear DNA templates – 2.6% vs. 13.2%.

Conclusion

The development of linear double-stranded DNA templates as donors for the repair of precised DNA breaks holds promise for the development of gene therapy cell products for the treatment of monogenic human diseases.

The authors are grateful for financial support from the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-29-04025mk.

Keywords

Gene therapy, nonviral, gene editing, TALEN platform, *CCR5* gene.

Повышение эффективности длинных целевых вставок в геном клеток человека с использованием TALEN платформы редактирования и невирусных методов доставки для генной терапии социально значимых заболеваний

Алена И. Шакирова, Тимофей Е. Карпов, Ярослава В. Комарова, Ольга С. Епифановская, Владислав С. Сергеев, Марина О. Попова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Генная терапия на основе трансплантации генетически модифицированных гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток (ГСПК) с помощью инженерных нуклеаз (ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9) обладает мощным потенциалом для лечения ряда моногенных заболеваний человека. Основой такого метода лечения является вставка здоровой копии участка ДНК или целого трансгена в локус двуцепочечного разрыва, формируемого нуклеазой, доставляемого в виде донорской матрицы в различной форме. Известно, что важным фактором, влияющим на эффективность вставки, является структура и длина вносимой в клетку донорской ДНК-матрицы. Среди многих ее форм (одно- или двуцепочечная ДНК, кольцевая или линейная, вирусная или невирусная и т.д.) линейная двуцепочечная линейная ДНК представляет интерес для преclinical разработки геннотерапевтических клеточных продуктов, благодаря потенциальной эффективности и простоте производства. Ограничивающим фактором их применения является токсичность для первичных клеток человека, зависящая от структурных параметров матриц [Paludan et al., 2013; Kath et al., 2022]. Целью данной работы является оптимизация структуры вносимой в клетку донорской матрицы в форме линейной двуцепочечной ДНК, используемой для гомологичной репарации TALEN-опосредованных целевых разрывов в ДНК, с целью повышения эффективности редактирования/вставки терапевтических трансгенов в клеточных линиях человека, являющихся наиболее приближенными моделями ГСПК.

Материалы и методы

Синтез различных вариантов донорских линейных ДНК-матриц проводили методом ПЦР плазмидной ДНК, кодирующей трансген GFP и домены гомологии к локусу CCR5 в месте формирования двуцепочечного разрыва длиной 400 пар нуклеотидов. Трансфекцию клеток K562 проводили в концентрации $3,3 \cdot 10^6$ /мл клеток по заранее отработанному протоколу двухэтапной электропорации с использованием электропоратора Gene Pulser Xcell System (Bio-Rad, США). Концентрация мРНК при трансфекции составляла 25 мкг/мл. Концентрация донорских матриц составляла 20 мкг/мл. Исследовали следующие модификации донорских матриц: добавление в состав последовательности донорской матрицы последовательности, ингибирующей сенсоры внутриклеточного иммунного ответа на экзогенную ДНК или повреждение геномной ДНК (TLR9/AIM2/cGAS) – A151, а также стабилизация концов донорской матрицы фосфоротиоатными связями. Эффективность

вставки трансгена и жизнеспособность клеток оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты

В ходе работы был отработан протокол двухэтапной трансфекции, обеспечивающий эффективность нокаута целевой мишени CCR5 до 85% при выживаемости клеток от 30,4 до 46,2%. Эффективность трансфекции донорской матрицы в виде двуцепочечной линейной молекулы ДНК составляла 7,1-23,6%. Согласно данным проточной цитофлуориметрии эффективность вставки трансгена к шестому дню после трансфекции составляла 6,9-13,2% в зависимости от типа модификации концов донорской матрицы и была максимальной для донорской матрицы без модификаций. В сравнении с полученными ранее предварительными данными и контрольными образцами в текущем эксперименте с использованием в качестве донорской матрицы плазмидной ДНК эффективность вставки трансгена была выше при использовании линейных ДНК-матриц – 2,6% vs. 13,2%.

Выводы

Разработка линейных двуцепочечных ДНК матриц в качестве доноров для репарации целевых разрывов в ДНК имеет перспективу для разработки геннотерапевтических клеточных продуктов для лечения моногенных заболеваний человека.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский Фонд Фундаментальных Исследований, грант №19-29-04025мк.

Ключевые слова

Генная терапия, невирусная, редактирование генов, платформа TALEN, ген CCR5.

GC-06

***In silico* study of mutagenic effect of *NCSTN* gene in development of bone marrow neoplasms**

Bogdan O. Shcheglov

School of Medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Contact: Bogdan O. Shcheglov, phone: +7 (914) 718-98-25, e-mail: b.shcheglov@mail.ru

Introduction

Current studies provide data on the involvement of *NCSTN* gene encoding nicastrin (the major subunit of γ -secretase), in various neoplastic processes. It has also been shown to play a role in regulation of immune cells. Therefore, the study on the functioning of this gene may provide an opportunity to understand the mechanism of neoplasia in different tissues, and to reduce the risk of malignancies in patients with bone marrow dysfunction.

Materials and methods

At the beginning of this study, each of the gene isoform annotations was compared with mRNAs and ESTs data to select the annotated version. After this analysis, we may state that each annotation has isoforms carrying extra information about the gene, e.g., additional exons which are not mapped in mRNAs and ESTs, or absence of protein-encoding exons. These data were further analyzed for ability of this gene to encode proteins, transcription, expression, and interaction with proteins.

Results

The *NCSTN* gene is present on the chromosome 21. It includes 17 exons and 16 introns being located on the plus chain, thus indirectly indicating to its protein-encoding function. The gene is unique due to the presence of repeats only in introns, there are no pseudogenes, according to the BLAST database. The gene is annotated correctly, and its structure is true, since the peaks of the transcription track coincide with exons of the annotated isoforms. When examining the gene for protein-coding ability, we may conclude that, for each exon, the signal translational peaks obtained experimentally correspond to the annotated protein-coding regions of the gene. Most peaks of the ribosomal profiling correlate with translated peptides, thus presuming this gene to have a protein-coding function. Analysis of the gene by RNA-seq track data and CAGE peaks was based on the

results obtained in A549 cell culture. When analyzing the RNA-seq data, we may suggest that 65.4% of RNA remains in the nucleus and 34.6% is released to the cytoplasm. According to the CAGE data, 72.4% of RNA remains in the nucleus and 27.6% migrates to the cytoplasm. The presented RNA-seq and CAGE data were compatible, i.e., the cytoplasm contains protein-translating RNA. Examination of the gene for mutations in the OMIM Genes database indicates that the gene has a mutation and can cause autosomal dominant inherited disorders manifesting by familial acne, familial purulent hydradenitis with bone marrow dysfunction. The encoded proteins cleave integral membrane proteins, including Notch receptors and beta-amyloid precursor protein, thus, probably, being a stabilizing cofactor required for assembly of the gamma-secretase complex. Similarly, according to the Gene Interactions track, this gene controls some protein-protein interactions that would be disrupted by gene mutations in absence of a final functional protein product.

Conclusion

Upon the data analysis, we may conclude that the point mutations of the gene, including those found in tumor samples, coincide with the coding sequences of exons. Moreover, the COSMIC Regions database contains information on the point mutations of this gene found in tumors, e.g., malignant melanomas, adenomas, carcinomas, sarcomas, gliomas, and in lymphoid neoplasms. These disorders arise not only due to point mutations in the coding gene sequences, as displayed in the COSMIC Regions, ClinVar Short Variants, and HGMD Variants databases, but also occur due to deletions and duplications affecting the entire length of this gene, as displayed in the ClinVar Long Variants and Development Delay databases.

KeywordsBone marrow, transcriptomics, *NCSTN* gene.**Исследование *in silico* мутагенного эффекта гена *NCSTN* в развитии неопластических образований костного мозга**

Богдан О. Щеглов

Школа медицины, Медицинский центр, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Введение

В ряде исследований ученых приводятся данные об участии в различных неопластических процессах гена *NCSTN* и кодируемого им белка никастрина – основной субъединицы γ -секретазы. Также показана его роль в регулировании иммунной системы организма. Поэтому изучение функционирования данного гена может дать

возможность понять механизм развития новообразований различной локализации и снизить риск развития неоплазм у пациентов с нарушением функций костного мозга.

Материалы и методы

В начальной стадии исследования было проведено сравнение каждой из аннотаций изоформ гена с данными

mRNAs и ESTs для выбора проаннотированной версии. После этого анализа можно заключить, что каждая аннотация содержит изоформы, несущие лишнюю информацию о гене, а именно – появление дополнительных экзонов, не отображенных в mRNAs и ESTs или отсутствие белок-кодирующих экзонов. В дальнейшем был проведен анализ гена в плане его способности к кодированию белков, транскрипции, экспрессии и взаимодействию с белками.

Результаты

Ген *NCSTN* локализован на хромосоме 21, он состоит из 17 экзонов и 16 интронов и находится на плюс-цепи, что косвенно говорит об его белок-кодирующей функции. Ген *NCSTN* уникален вследствие наличия повторов только в интронах и не имеет псевдогенов, по данным базы BLAST. Ген проаннотирован правильно, структура гена корректна, так как пики трека транскрипции совпадают с экзонами изоформ аннотаций. При исследовании гена на способность кодировать белки можно заключить, что, для каждого экзона, полученные экспериментально пики сигналов трансляции соответствуют проаннотированным белок-кодирующим областям гена. Большинство пиков рибосомального профайлинга соотносится с транслируемыми пептидами, что говорит о том, что данный ген обладает белок-кодирующей функцией. Анализ гена проводился по данным трека RNA-seq и пиков CAGE, полученным на клеточной культуре A549. Анализируя данные RNA-seq, можно сказать, что 65,4% РНК остается в ядре, а в цитоплазму выходит 34,6%. По данным CAGE, 72,4% РНК остается в ядре, и 27,6% выходит в цитоплазму, т.е. представленные данные базы RNA-seq и CAGE сопоставимы. В цитоплазме содержится РНК, транслирующая белок. Исследование гена

на мутации по базе данных OMIM Genes указывают на то, что данный ген имеет мутации и может вызывать наследственные заболевания аутосомно-доминантного типа, проявляющиеся семейной инверсией акне, семейным гнойным гидраденитом при нарушенной функции костного мозга. Кодированные белки расщепляют интегральные мембранные белки, включая рецепторы Notch и белок-предшественник бета-амилоида, что, вероятно, является стабилизирующим кофактором, необходимым для сборки комплекса гамма-секретазы. Также, по данным трека Gene Interactions, этот ген контролирует белок-белковые взаимодействия, которые нарушены при мутациях в гене и отсутствии конечного функционального белкового продукта.

Заключение

По результатам проведенного анализа можно сказать, что точечные мутации данного гена, в том числе и те, которые встречаются в опухолевых образцах, совпадают с кодируемыми частями экзонов. Кроме того, база данных COSMIC Regions содержит информацию о точечных мутациях этого гена, встречающихся в опухолях: злокачественных меланомах, аденомах, карциномах, саркомах, глиомах, лимфоидных новообразованиях. Эти заболевания возникают не только из-за точечных мутаций в кодирующей части гена, что отображено в базах данных COSMIC Regions, ClinVar Short Variants, HGMD Variants, но и за счет делеций и дупликаций, затрагивающих всю последовательность данного гена, что отображено в базах ClinVar Long Variants, Development Delay.

Ключевые слова

Костный мозг, транскриптомика, ген *NCSTN*.

GC-07

Production of injectable implant mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis

Hanna A. Zhernasechanka¹, Yanina I. Isaikina¹, Dzmitry V. Bukach²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; ² Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Hanna A. Zhernasechanka, phone: +375 (29) 399-37-65, e-mail: sapphire.anna@gmail.com

Introduction

Due to the restricted capacity of resident chondrocytes to regenerate injury of cartilage, stem cell-based therapies have been proposed as a novel therapeutic approach for cartilage repair. The aim of this work was to develop the method for injection of MSCs in the treatment of osteoarthritis.

Materials and methods

MSCs have been derived from bone marrow and expanded *in vitro* in DMEM with 10% FBS-MSC. Chondrogenic pre-differentiation of MSCs in 2D were obtained by culturing in DMEM with 10 ng/ml TGFβ3, 100 ng/ml IGF, 100 nM dexamethasone (Life Technologies, USA), 1% antibiotic for 7 days. The injectable implant was obtained by mixing predifferentiated MSCs with 1% hyaluronic acid in a ratio of 1:1. Chondrogenesis of MSCs was confirmed by immuno-

fluorescence staining, PCR. The clinical efficacy of injectable implants was assessed by VAS (Visual Analogue Scale) and WOMAC (Western Ontario McMaster Universities OA Index).

Results

The study included twelve patients with osteoarthritis at the 2-3rd severity stage. The cells had high 98 (97.5; 99.5)% viability, phenotype of MSCs (more than 95% of cells had CD90, CD105, and CD73). Chondrogenesis after supplementation with the growth factors was proven by detection of the type II collagen and aggrecan synthesis by MSCs, as shown by immunofluorescence. A change in morphology MSCs from spindle-shaped to “cobblestone-like” was detected. We have shown an increased expression of *COL2* by 10 times (p=0.002), *COL11* by 3 times (p=0.03), along

with 5-fold decrease of *COL1* expression ($p=0.03$). A total of 12 clinical preparations of chondrogenic pre-differentiated MSCs with 1% hyaluronic acid were obtained, at the average number of $31.0 (25.0; 37.5) \times 10^6$ cells in a mean volume of 0.95 (0.65; 1.05) mL. The cellular implants were injected to the patients intra-articularly. After a follow-up periods of 6 and 12 months, clinical effects were evaluated by means of VAS and WOMAC assessment scales. By the VAS scale, distinct changes were shown at the end of follow-up periods, i.e., from 5 cm (4; 6) to 2.5 cm (2; 3.5), and to 2 cm (1; 4), respectively ($p < 0.05$). The data of WOMAC evaluation score showed improvement during the follow-up periods from 56.5 (37; 63) to 31 (22; 41) points, and to 31 (9; 48)

respectively ($p < 0.05$). Systemic or local complications were not observed in the patients after injections of implanted cells into the knee joint.

Conclusion

The results of this study confirm the efficacy of intra-articular injections of chondrogenically predifferentiated allogeneic MSCs in hyaluronic acid when treating patients with osteoarthritis.

Keywords

Mesenchymal stem cells, cell-based therapy, osteoarthritis.

Получение инъекционного имплантата мезенхимальных стволовых клеток для лечения остеоартроза суставов

Анна А. Жерносеченко¹, Янина И. Исайкина¹, Дмитрий В. Букач²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; ² Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

Введение

Из-за ограниченной способности резидентных хондроцитов восстанавливать поврежденную хрящевую ткань, клеточная терапия на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК) была предложена в качестве нового терапевтического подхода к восстановлению хряща. Целью работы являлась разработка способа получения инъекционного имплантата на основе МСК и оценка эффективности его применение для лечения остеоартроза у пациентов.

Материалы и методы

МСК выделяли из костного мозга здоровых доноров, экспансию клеток *in vitro* проводили в среде DMEM, содержащей 10% ЭТС-МСК. После 2-го пассажа к клеткам добавляли 10 нг/мл TGF β 3, 100 нг/мл IGF, 100 нМ дексаметазона (Life Technologies, США) и культивировали в течение 7 суток. Инъекционные имплантаты МСК получали непосредственно перед введением пациентам, соединяя суспензию МСК с 1%-ным раствором гиалуроновой кислоты в соотношении 1:1. Включение программы хондрогенной дифференцировки МСК подтверждали методами иммунофлуоресцентного окрашивания и количественной ПЦР. Клиническую эффективность оценивали по изменениям уровня боли по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала) и показателя функциональной активности сустава по шкале WOMAC (Western Ontario McMaster Universities OA Index) через 6 и 12 месяцев после введения клеток пациенту.

Результаты

В исследование включено 12 пациентов с остеоартрозом 2-3-й стадии. МСК, полученные из костного мозга доноров, обладали 98%-ной жизнеспособностью (97,5; 99,5) и характерным иммунофенотипом (более 95% клеток экспрессировали антигены CD90, CD105 и CD73). Доказательством включения хондрогенной программы после воздействия хондроиндукторов были присутствие в полученной культуре клеток, активно синтезирующих коллаген II типа и агрекан, выявленных методом имму-

нофлуоресценции, рост уровня экспрессии генов *COL2* в 10 раз ($p=0,002$), *COL11* в 3 раза ($p=0,03$) и снижение *COL1* в 5 раз ($p=0,03$). Отмечалось изменение морфологии клеток с веретенообразной на более округлую форму (cobblestone-like). Всего было получено 12 биомедицинских клеточных продуктов, содержащих $31,0 (25,0; 37,5) \times 10^6$ преддифференцированных в хондрогенном направлении аллогенных МСК. Инъекционные имплантаты МСК в 1% гиалуроновой кислоте вводили пациентам в коленный сустав интраартикулярно в объеме 0,95 (0,65; 1,05) мл. Оценка динамики величины показателя ВАШ продемонстрировала снижение у всех пациентов выраженности боли с 5 (4; 6) см до 2,5 (2; 3,5) см через 6 месяцев после введения и сохранение эффекта у пациентов на уровне 2 (1; 4) см через 12 месяцев ($p < 0,05$). Индекс WOMAC, который до начала клеточной терапии составлял 56,5 (37; 63) баллов, через 6 месяцев улучшился до 31 (22; 41) и остался на уровне 31 (9; 48) ($p < 0,05$) через 12 месяцев. Положительный ответ (снижение не менее, чем на 8 баллов) зафиксирован у 70% пациентов через 1 год. Осложнений общего или местного характера у пациентов после введения клеточного имплантата в коленный сустав не отмечалось.

Заключение

Результаты клинического исследования подтверждают эффективность применения аллогенных преддифференцированных в хондрогенном направлении МСК в гиалуроновой кислоте, введенных интраартикулярно, при лечении остеоартроза с сохранением терапевтического эффекта не менее года.

Ключевые слова

Мезенхимные стволовые клетки, клеточная терапия, остеоартрит.

OID-01

Probability of viral hepatitis markers detection in potential hematopoietic stem cell donors

Liudmila N. Bubnova, Tatiana A. Matveeva, Irina E. Pavlova, Tatiana V. Glazanova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medico-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Tatiana V. Glazanova, e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Introduction

Regular blood donors often become hematopoietic stem cell (HSC) donors as well. One of their advantages as donors is the fact that they have already passed a screening for blood-borne infections markers, most common of which are hepatitis B and C. Blood banks employ most sensitive modern diagnostic techniques including NAT and are able to screen even for early stages of infections. We performed a comparative analysis of hepatitis B and C markers frequency in various categories of blood donors, which are also candidates for HSC donor registry recruitment.

Materials and methods

Our study included 56,135 of regular FSBI RNIИHT FMBA blood donors and 16,240 first-time applicants for donation screened in 2000-2019. All of them were examined for bloodborne infections markers. The investigation extent and procedure, including diagnostic reagent specification, are regulated by Russian Federation Ministry of Health and Chief sanitary doctor's orders. All blood donor donors were evaluated for hepatitis B, hepatitis C, HIV and syphilis markers *via* ELISA or immunochemiluminescent analysis using the Architect I 2000 SR automatic immunochemical analyzer. Since 2013 all blood donors has been examined for hepatitis B, hepatitis C and HIV nucleic acids presence with a help from a fully automated PCR-complex Cobas s201 system. The 2020-2021 donor survey results are not included in the analysis due to the changes introduced into donor department's procedures during COVID-19 pandemic.

Results

Among the regular FSBI RNIИHT FMBA donors examined the viral hepatitis B markers incidence gradually decreased

from 0.1% in 2000 to an average of 0.03% with no marker carriers found in some of the years. The hepatitis C markers were seen more often with 0.3% incidence in 2000 with subsequent average rate of 0.15% among subjects examined. Among the first-time donors the incidence of markers for both viruses was more significant with hepatitis B found in 1.3% in 2000 and then slightly decreasing to a rate of 0.5%, and hepatitis C markers been positive in 3.7% potential donors in 2000 and then seen in an average of 1.2% cases. From 2015 to 2019, the overall hepatitis markers positivity rate was 0.08% in regular donors and 1.4% in first-time ones, which demonstrates a slight general decrease infection frequency. In both blood donor groups the hepatitis C detection rate notably exceeds one for hepatitis B being about threefold higher.

Conclusion

Assumingly healthy people applying as candidates for donation are, nonetheless, infected in about 2% of cases (these figures are even higher in endemic regions) and are not accepted for donation due to bloodborne infections markers presence. A similar proportion of all potential first-time donors are likely to fail to become HSC Registry donors as well. In this regard, the donor social background, motivation and thorough questioning are of particular importance.

Keywords

Registry, hemopoietic stem cells, donors, bloodborne infections, hepatitis.

Оценка вероятности выявления маркеров вирусных гепатитов у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток

Людмила Н. Бубнова, Татьяна А. Матвеева, Ирина Е. Павлова, Татьяна В. Глазанова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Регулярные доноры крови часто становятся также и донорами для регистров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Одним из преимуществ таких доноров является обследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций. Наиболее распространенными среди этих инфекций являются вирусные гепатиты В и С, для диагностики которых в службе крови применяются современные диагностические методики, обладающие максимальной чувствительностью, в том числе NAT – технологии, позволяющие выявить инфекцион-

ный агент на ранней стадии. Мы выполнили сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров гепатитов В и С у доноров крови различных категорий, являющихся контингентом, пополняющим регистр потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы

В исследование включены 56135 регулярных доноров крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, и 16240 лиц, впервые обратившихся для сдачи крови в донорский отдел института, в 2000-2019 годах. Всем им было

проведено обследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций. Объем и порядок данного исследования, в том числе использование диагностических реагентов, регламентированы приказами МЗ РФ и постановлениями главного санитарного врача. В настоящее время кровь доноров исследуется на наличие маркеров гепатита В, гепатита С, ВИЧ-инфекции, сифилиса. Все исследования проводятся методами иммуноферментного или иммунохемилюминесцентного анализа с использованием автоматического иммунохимического анализатора «Architect i 2000 SR». С 2013 г. кровь доноров обследуется на наличие нуклеиновых кислот вирусов гепатитов В, С и вируса иммунодефицита человека с помощью полностью автоматизированной системы «ПЦР-комплекс Cobas s201». Результаты обследования доноров в 2020 и 2021 годах не включены в анализ в связи с особенностями работы донорского отдела института по причине пандемии COVID-19.

Результаты

У обследованных регулярных доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России встречаемость маркеров вирусного гепатита В с 0,1% в 2000 г. постепенно снижалась, в среднем составив 0,03%, при этом в некоторые годы эти маркеры вообще не были выявлены. Маркеры гепатита С определялись чаще: в 2000 г. у 0,3%, а в среднем у 0,15% обследованных. У лиц, впервые обратившихся

для сдачи крови, показатели выявления маркеров обоих гепатитов более значимы: гепатита В – от 1,3% в 2000 г., несколько снижаясь и определяясь в среднем у 0,5% обследуемых, а гепатита С – от 3,7% в 2000 г., определяясь в среднем у 1,2%. С 2015 по 2019 годы показатели встречаемости маркеров гепатитов суммарно составили для регулярных доноров 0,08%, а для впервые обследованных – 1,4%, что свидетельствует в целом о некотором снижении уровня инфицированности. В обеих группах обследуемых количество выявленных маркеров гепатита В заметно меньше, чем гепатита С, примерно в 3 раза.

Выводы

Для сдачи крови обращаются люди, считающие себя здоровыми, однако примерно 2% из них (а в неблагополучных по заболеваемости гепатитами регионах и более), очевидно, будут отведены от донорства по причине обнаружения маркеров гемотрансмиссивных инфекций. Вероятно, примерно такая доля отводов будет и среди реkrутируемых в регистр доноров ГСК. В связи с этим особое значение имеет социальная структура донорских кадров, мотивация донорства и тщательное анкетирование.

Ключевые слова

Регистр, гемопоэтические стволовые клетки, доноры, гемотрансмиссивные инфекции, гепатиты.

OID-02

Analysis of factors able to influence the bloodborne infections' markers positivity rate

Tatiana V. Gaponova, Dmitry S. Tikhomirov, Kristina V. Shaidurova, Tatiana A. Tupoleva

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Tatiana V. Gaponova, phone: +7 (495) 613-87-30, e-mail: director@blood.ru

Introduction

An improvement in blood bank infections control measures effectiveness is crucial for many organizations involved in blood banking and ones providing blood transfusions. In 2016-2020 there was a stable downward tendency in bloodborne infections' markers positivity among blood donors. However, in 2021 the positivity rate increased from 0.76% to 0.99%. There are a lot of factors able to influence this process such as donation (primary donor or regular donation) and payment type (with or without compensation) etc. We have performed an analysis of factors able to influence bloodborne infections' markers positivity rate.

Materials and methods

This study includes the data obtain from official statistical forms № 39 (Data on storage and processing of blood and its components) and № 64 (Data on donor blood and/or its components storage, processing, transportation and clinical use) filled in 2020-2021. The data obtained was analyzed using Student's t-test, the confidence interval used to determine statistical significance was 5% ($p \leq 0.05$).

Results

There was a statistically significant increase in blood and/or blood components donor rejections due to positive infections markers in 2021. These changes were evident while

comparing whole rejected donor cohorts (12663 donors in 2021 vs. 9194 donors in 2020, $p < 0.01$), as well as in subgroups of donors with positive infections markers (3616 positive for syphilis in 2021 vs. 3128 in 2020, $p < 0.01$; 3068 positive for hepatitis B in 2021 vs. 1727 in 2020, $p < 0.01$; 4950 positive for hepatitis C in 2021 vs. 3476 in 2020, $p < 0.01$, and 1029 positive for HIV in 2021 vs. 863 in 2020, $p = 0.002$). According to a number of studies the overall bloodborne infections markers positivity rate is higher among first-time blood and/or blood components donors. We have, therefore, supposed this growth to be related to higher number of first-time donors. However, the further analysis has revealed similar dynamics seen in 2021 among both first-time and regular donors for all infections markers. Neither was this dynamics caused by general donors' number increase as proved by its detailed analysis. Rate of rejections for donors of blood and blood components due to positive infectious markers in 2016-2021 did not exceed 1-1.5% for distinct infectious markers revealed (hepatitis B, C, Syphilis, HIV infection). Although, there seems to be a correlation between total blood and/or blood components donors dynamics during the study period and number of donors rejected due to positive infections markers. This suggestion is, however, dismissed by more detailed analysis of year- to year infection testing since the incidence of positive donors also increased.

Conclusions

The documented data analysis for 2016-2021 period has demonstrated a significant increase in number of blood and/or blood components donors rejected due to positive infections markers in 2021. There was no correlation revealed, either with donation (primary donor or regular donation), or

payment type (with or without compensation), or generally increased number of donors. The further detailed analysis is needed in order to determine a real cause for increase in bloodborne infections' harboring rates.

Keywords

Blood donors, infections control, bloodborne infections.

Анализ факторов, способных повлиять на частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций

Татьяна В. Гапонова, Дмитрий С. Тихомиров, Кристина В. Шайдурова, Татьяна А. Туполева

Научный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение

Повышение инфекционной безопасности компонентов донорской крови является крайне актуальным аспектом работы службы крови и медицинских организаций, оказывающих помощь, сопряженную с проведением гемотрансфузий. С 2016 г. до 2020 г. установилась устойчивая тенденция снижения частоты выявления подтвержденных положительных результатов на маркеры гемотрансмиссивных инфекций среди доноров крови. Однако в 2021 году этот показатель по России увеличился с 0,76% до 0,99%. На этот процесс может влиять множество факторов, таких как тип донорства (первичная сдача крови и компонентов – регулярное донорство), вид донорства (безвозмездное или нет) и др. Мы выполнили анализ факторов, способных повлиять на частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций.

Материалы и методы

В исследование включены данные форм отраслевой статистической отчетности № 39 «Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов» и №64 «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов» за 2020 г. и 2021 г. Для статистической обработки данных использовался t-критерий Стьюдента, Доверительный интервал статистически достоверной разницы составлял 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

В 2021 году показан достоверный рост числа доноров крови и её компонентов, отведенных в связи с подтвержденными положительными результатами на маркеры инфекций. Данный феномен обнаружен как при сравнении общего числа отведенных доноров (12663 донора в 2021 против 9194 донора в 2020, $p < 0,01$), так и при анализе числа отводов отдельно по инфекциям: по маркерам сифилиса (3616 в 2020 против 3128 в 2020, $p < 0,01$), гепатита В (3068 в 2021 против 1727 в 2020, $p < 0,01$), гепатита С (4950 в 2021 против 3476 в 2020, $p < 0,01$) и ВИЧ (1029 в 2020 против 863 в 2021, $p = 0,002$). Согласно многочисленным исследованиям, у лиц, сдающих кровь и/или ее компоненты впервые, маркеры инфекций с парентеральным путем передачи выявляются чаще. Поэтому первым предположением, объясняющим показанный феномен, был прирост числа инфекционных отводов за счет первичных доноров. Однако сравнение динамики отводов у первичных и повторных доноров опровергло

данную теорию, поскольку в 2021 году произошел рост инфекционных отводов как у первичных, так и у повторных доноров, причем по маркерам всех тестируемых возбудителей. Еще одним предположением стало то, что рост числа отводов произошел в связи с увеличением общего числа доноров крови и ее компонентов. Данная теория была проверена путем оценки динамики общего числа доноров и их отвода из-за инфекций за изучаемый период. Частота отвода доноров крови и гемокомпонентов из-за выявления инфекционных маркеров в 2016-2021 гг. не превышала 1-1,5% (по маркерам гепатитов В, С, сифилиса, ВИЧ). На первый взгляд, существует корреляция между динамикой общего числа доноров, сдавших кровь и ее компоненты в изучаемый период и числом отводов в связи с выявлением маркеров инфекции. Однако детальный погледовой анализ доли отводов, представленный на рисунке 2, отрицает это предположение, так как доля доноров, у которых были выявлены инфекционные маркеры, также увеличилась.

Выводы

Анализ данных форм отраслевой статистической отчетности № 39 «Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов» и № 64 «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов» за 2016-2021 гг. показал достоверный рост числа доноров крови и ее компонентов, отведенных в связи с подтвержденными положительными результатами на маркеры инфекций в 2021 году. Не было обнаружено связи данного факта ни с типом донорства (первичная сдача крови и компонентов или регулярное донорство), ни с ростом общего числа доноров крови и ее компонентов. Таким образом, установление причин повышенной частоты выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова

Донорство крови, инфекционная безопасность, гемотрансмиссивные инфекции.

OID-03

Arranging bone marrow donor registry in Sakha Republic (Yakutia)

Vilena V. Gerasimova^{1,2}, Nadezhda V. Savvina², Aitalina S. Golderova²¹ State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) "Blood Transfusion Station", Yakutsk, Russia; ² M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Contact: Dr. Vilena V. Gerasimova, phone: +7 (914) 233-11-67, e-mail: virllab@mail.ru

Introduction

As multinational Russian population consists of people with vastly different HLA phenotypes, the bone marrow donors' registry should include as many donors from local populations as possible. Each year Republic of Sakha, Yakutia (RS, Y) 5-6 adults and 2-3 pediatric candidates for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are registered by hematologists, and the number of patients with hematopoietic and solid tumors potentially requiring transplant gradually increase. The HLA alleles frequencies in Yakutia differ significantly from those observed in most donors from Russian population (Fefelova V.V., 2015). However, this data may help to form a Registry for potential unrelated donors based on HLA combinations most often seen in HSCT recipients from Yakutia making the matched donor occurrence more probable. While general probability of donor selection in overall Russian Federation registry is 1 in 50000, the national Registry provides 1 potential donor in 5000.

Materials and methods

According to 2010 census the Russian population consists of more than 80% of Russians, while Yakuts account for 0.33% only. Sakha (Yakutia) population encompasses 126 different ethnic communities with most numerous being Yakut one (466.5 thousand or 48.7%), Russian (38%), and some indigenous ethnic groups like Evenks (2%), Evens (2%), Yukaghirs (0.6%) and other small ethnic communities comprising a total of 6%. According to current practice, most local donor registries are formed on the basis of blood banks as there already exists infrastructure for bloodborne infections assessment and there already are motivated donors in communication with blood bank ready to be recruited.

Results

Within the year 2019, Sakha (Yakutia) Laboratory Medicine Forum framework there was a round table dedicated to blood banking laboratory service improvement,

in which took part a number of leading experts in the field (Godkov M.A., Shcherbo S.N., Dolgikh T.I. and others). The final decision was to create a regional bone marrow donors database. Also, this initiative found a strong support from non-profit Female Yakutia Scientists League headed by N. V. Savvina. In 2020, the initiative was supported by 2.57 million rubles from the RS(Y) administration grant used to provide equipment for preliminary HLA typing (Bio-Rad CFX-96) and a thermocycler for blood-borne infections screening in potential donors. The initiative was also promoted by volunteers (mostly medical students) on regular basis by a series of events like schools, quizzes, quests, flash-mobs, lectures, etc. In 2017, the search for potential bone marrow donors for a patient named Maria S. was initiated. A total of 662 samples were collected in 3 days by a local blood bank and screened for suitable HLA alleles. Unfortunately, the compatible donor was not found at screening of this sample series. There is currently a registry of potential bone marrow donors in RS (Y), which consists of more than 100 people of different ethnicities. In August 2021, an agreement was signed with Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. Soon, only one month after the regular HLA typing was initiated (in September 2021), the first HLA-matched donor was found for Yakutia patient. He was among the first 16 potential donors recruited, which probably was an indicator of high local registry effectiveness for RS(Y) patients.

Conclusions

Considering the complex combination of different ethnicities seen in Sakha Republic population characterized by abundance of rare HLA haplotypes not seen in most Russian donors, it is necessary to further develop a local potential hematopoietic stem cells donors Registry.

Keywords

Registry, donors, bone marrow, Republic of Sakha (Yakutia).

Создание регистра доноров костного мозга в Республике Саха (Якутия)

Вилена В. Герасимова^{1,2}, Надежда В. Саввина², Айталино С. Гольдерова²¹ ГБУ РС(Я) «Станция переливания крови», Якутск, Россия; ² ГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия

Введение

Для многонационального состава Российской популяции особенно актуально включение в национальный Регистр представителей самых различных национальностей. Нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ежегодно по данным онкогематологов РС(Я) насчитывается около 5-6 взрослых и 2-3 детей. Заболеваемость солидными опухолями, гемо-

бластомами, при которых требуется пересадка костного мозга среди детского населения, ежегодно увеличивается. При сравнении частоты встречаемости HLA-аллелей по локусам HLA, якуты значительно отличаются от выявленных профилей частот встречаемости у потенциальных доноров русской национальности (Фефелова В.В., 2015). Данные о частоте встречаемости аллелей и гаплотипов в различных популяциях могут ис-

пользоваться для целенаправленного формирования регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, репрезентативного для многонациональной республики. Такой подход повысит вероятность нахождения совместимого донора для пациента за счет поиска в определенных региональных популяциях с известным HLA-профилем. Вероятность подбора неродственного донора в популяции РФ – 1 на 50 000; в популяции одной этнической группы – 1 на 5000.

Материалы и методы

По данным переписи населения 2010 г. в России русское население составило более 80%, якутов 0,33%. В РС(Я) проживают 126 национальностей: самым многочисленным является якутское население (466,5 тыс. или 48,7%), доля русских – 38%, КМНС: эвенков – 2%, эвенов – 2%, юкагиров – 0,6% и других представителей – 6%. Как показывает опыт других регионов, регистры потенциальных доноров КМ создаются на базе Службы крови, где имеется инфраструктура для обследования доноров (на гемотрансмиссивные инфекции), доноры психологически готовы к донорству и имеется связь с учреждениями Службы крови и массового привлечения.

Результаты

В рамках Форума специалистов лабораторной медицины РС(Я) в марте 2019 г. состоялось заседание Круглого стола по вопросам совершенствования и перспективам развития лабораторной службы СПК с приглашенными ведущими специалистами (д.м.н. Годков М.А., д.б.н. Щербо С.Н., д.м.н. Долгих Т.И. и др.) приняли решение о создании региональной базы данных доноров костного мозга. Существенный вклад в развитие донорства костного мозга был сделан НКО Лига «Женщины-ученые Якутии» (руководитель – д.м.н. Саввина Н.В.), в 2020 г. был выигран Грант Главы РС(Я) на 2,57 млн. руб. На средства гранта закуплено оборудование для первичного этапа HLA-типирования (Bio-Rad CFX-96),

запущен амплификатор на гемотрансмиссивные инфекции, закуплены реагенты, полиграфическая продукция для привлечения потенциальных доноров. В продвижении донорства с помощью волонтеров-медиков (студенты) регулярно проводятся школы, квизы, квесты, флеш-мобы, лекции и др. В 2017 г. обратились родные Марии С., которой была необходима пересадка костного мозга. Для поиска подходящего донора за 3 дня на базе ГБУ РС(Я) «Станция переливания крови» было собрано 662 образцов крови на HLA-типирование. К сожалению, совместимый донор не был найден. На сегодняшний день создан регистр потенциальных доноров ГСК РС(Я), состоящий из более 100 человек разных национальностей. В августе 2021 г. заключен договор о сотрудничестве «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови». За короткий срок, через месяц после начала сбора крови на HLA-типирование, выявлен первый потенциальный донор Петр П. (сентябрь 2021 г.), HLA-генотип которого совпал с генотипом больного, нуждающегося в пересадке ГСК. Он оказался среди впервые набранных 16 потенциальных доноров. Мы считаем это высоким показателем встречаемости идентичного генотипа по HLA антигену среди населения РС(Я).

Выводы

С учетом этнического состава населения нашей республики и для подбора совместимого донора для пациентов с относительно низкой частотой встречаемости у них HLA-аллелей и гаплотипов, наиболее специфичных для русских и европейских популяций, необходимо расширять региональный регистр потенциальных доноров ГСК.

Ключевые слова

Регистр, доноры, костный мозг, Республика Саха (Якутия).

OID-04

Immunogenetic profile of the Russian and Belarusian hematopoietic stem cells donors registries

Ludmila N. Bubnova¹, Elena V. Kuzmich¹, Alena V. Hlaz², Irina E. Pavlova¹, Maria A. Terentyeva¹, Anatoly L. Uss², Ihar A. Iskrou², Siarhei P. Liashchuk²

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; ² State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology”, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Elena V.Kuzmich, phone: +7 (921) 912-52-07, e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Introduction

Collaboration between bone marrow donor registries of different countries increases the chances of HLA-compatible unrelated donor selection for patients in need of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without available donors in registries of the country of residence. The donor search success and duration depends on patients' HLA-haplotypes frequency, as well as patient's ethnic group representatives in the registry. We performed a comparative analysis of the profile of HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-haplotypes

of potential hematopoietic stem cells (HSC) donors of the FSBI RosNIIHT FMBA of Russia and the Republic of Belarus registries.

Materials and methods

The study included 2853 potential HSC donors of FSBI RosNIIHT FMBA of Russia registry. Primary immunogenetic examination was performed using PCR-SSP (“Protrans”, Germany) and PCR-SSOP (“BAG HEALTH CARE”, Germany). The surveyed group of potential HSC donors of the

registry of the Republic of Belarus included 2420 people. PCR-SSOP ("Immucor", USA) and PCR-SSP ("One Lambda", "Olerup", USA) were used for primary HLA-typing of donors. The HLA haplotypes frequencies were determined by maximum likelihood method using the EM algorithm provided by Arlequin 3.5 software.

Results

A total of 1702 HLA-haplotypes were identified in the FSBI RosNIIHT FMBA of Russia cohort examined. The most common HLA-haplotypes were: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0366), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0269), A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0238), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0204), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0184), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0127), A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (0,0126), A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03 (0,0123), A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 (0,0109), A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0099). Also, 1365 HLA-haplotypes were determined in the Republic of Belarus potential HSC donors registry. The most common HLA-haplotypes were: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0445), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0330), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0294), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0194), A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0179), A*02-B*18-C*07-

DRB1*11-DQB1*03 (0,0159), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0141), A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03 (0,0118), A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0112), A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02 (0,0109), A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05 (0,0105). The comparative analysis revealed similarities as well as differences in HLA-haplotypes distribution among donors of Belarusian and Russian registries. In particular, the frequencies of A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02, A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03, A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05 haplotypes are significantly higher in donors of Belarus Republic registry ($p=0.04$; 0.01 and 0.01 respectively). The frequency of A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 haplotype is considerably higher in donors of FSBI RosNIIHT FMBA of Russia registry ($p=0.03$).

Conclusions

The HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-haplotypes profiles of potential Belarusian and Russian registries HSC donors have characteristic features. Using united donor resources for donor search will increase patient's chances for optimal unrelated donors selection in term of their immunogenetic characteristics.

Keywords

Donor registry, hematopoietic stem cells, HLA-haplotypes.

Иммуногенетический профиль потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток российского и белорусского регистров

Людмила Н. Бубнова¹, Елена В. Кузьмич¹, Елена В. Глаз², Ирина Е. Павлова¹, Мария А. Терентьева¹, Анатолий Л. Усс², Игорь А. Искров², Сергей П. Лешук²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; ² Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Введение

Сотрудничество регистров доноров костного мозга различных государств повышает шансы подбора HLA-совместимого неродственного донора для пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но не имеющих доноров в регистрах страны проживания. Успешность и длительность поиска донора зависят от распространенности HLA-гаплотипов пациентов, а также наличия в составе регистров представителей этнической группы, к которой принадлежит пациент. В рамках данного исследования выполнен сравнительный анализ профиля HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и регистра Республики Беларусь.

Материалы и методы

В исследование включены 2853 потенциальных донора ГСК регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Первичное иммуногенетическое обследование доноров выполнено с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров – PCR-SSP («Protrans», Германия) и полимеразной цепной

реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб – PCR-SSOP («BAG HEALTH CARE», Германия). В состав обследованной группы потенциальных доноров ГСК регистра Республики Беларусь были включены 2420 человек. Для первичного HLA-типирования доноров использованы методы PCR-SSOP («Immucor», США) и PCR-SSP («One Lambda», «Olerup», США). Частоты HLA-гаплотипов установлены методом максимального правдоподобия с помощью EM алгоритма с применением программного обеспечения Arlequin 3.5.

Результаты

У обследованных доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России определены 1702 HLA-гаплотипа. С наибольшей частотой встречались следующие: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0366), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0269), A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0238), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0204), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0184), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0127), A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (0,0126), A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03 (0,0123), A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 (0,0109), A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02

(0,0099). У потенциальных доноров регистра Республики Беларусь установлены 1365 HLA-гаплотипов. Наиболее распространенными являлись следующие: A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 (0,0445), A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0330), A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 (0,0294), A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 (0,0194), A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0179), A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (0,0159), A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 (0,0141), A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03 (0,0118), A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (0,0112), A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02 (0,0109), A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05 (0,0105). В результате сравнительного анализа выявлены не только сходство, но и различия в распределении HLA-гаплотипов у доноров белорусского и российского регистров. В частности, частота гаплотипов A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02, A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03, A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05 достоверно выше

у доноров регистра Республики Беларусь ($p=0,04$; 0,01 и 0,01 соответственно). Частота гаплотипа A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03 значимо выше у доноров регистра ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ($p=0,03$).

Выводы

Профили HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов потенциальных доноров ГСК белорусского и российского регистров имеют характерные особенности. Использование в процессе поиска объединенных донорских ресурсов позволит повысить шансы пациентов на подбор неродственных доноров с оптимальными иммуногенетическими характеристиками.

Ключевые слова

Регистр доноров, гемопоэтические стволовые клетки, HLA-гаплотипы.

OID-05

Arrangement of the blood donor registry typed for the red blood cell antigens

Natalia V. Mineeva, Svetlana V. Gavrovskaya, Irina I. Krobinets, Elena A. Syssoeva, Natalia N. Bodrova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Natalia V. Mineeva, phone: +7 (911) 748-04-61, e-mail: a_mineev@mail.ru

Introduction

Among patients in need of transfusions there are people with rare erythrocyte antigens. In case of urgent transfusion there may be no compatible blood components available due to erythrocyte antigens mismatch. Also, antibodies directed against erythrocyte antigens may be a problem. There are a lot of sensitized individuals among hematological and onco-haematological patients, e.g. for those with thalassemia and sickle cell anemia it may be as high as 30%. The creation of blood donors registry containing blood typed by erythrocyte antigens may be a solution to donor/recipient pair matching problem. Since 2018 a registry of blood donors with RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, and Dombrock erythrocyte antigens typed functions in Russian NIIGT. We aimed to evaluate the occurrence of most clinically significant erythrocyte antigens of the RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, and Dombrock systems in registry donors.

Materials and methods

A total of 427 blood donors from RosNIIGT (119 women and 308 men) were examined. The median age was 35 years. All donors were typed for RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, and Dombrock erythrocyte antigen systems. The serological typing of RH system antigens and K antigen was performed using gel technology in ID cards (Bio Rad, USA). Alleles of genes mediating antigenic properties of erythrocytes of RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock systems were determined by real-time PCR with a set of reagents RBC-FluoGene vERYfy (Inno-Train, Germany).

Results

In Kell system, the K-k+ phenotype was determined in 87.8% of donors, and the K+k+ phenotype was determined in

11.5%. The K+k-phenotype was detected only in 0.7% of donors. The Kidd system antigens were distributed as follows: Jk^a+Jk^b+ in 50.6% of subjects, Jk^a+Jk^b- in 21.3%, and Jk^a-Jk^b+ in 28.1%. In the Duffy system the Fy^a+Fy^b+ phenotype was found in 45.1% of donors, Fy^a+Fy^b- in 23.0% and Fy^a-Fy^b+ in 21.9%. Fy_x antigen was present in 18 donors (4.2%) and U+var (P2) antigen was detected in 2 cases (0.5%). In the MNS system the S+s+ phenotype was detected in 43.1% of donors, S+s in 11.2% and S-s+ in 45.7%. Antigen M was present in 56.9% of the samples, antigen N in 44.3%. The Dombrock Do^a+Do^b+ phenotype was found in 47.3% of donors, Do^a+Do^b- in 8.2% and Do^a-Do^b+ in 44.5%. Antigen C^w the RH systems was detected in 7.3%. The RH system antigens D, C, c, E, e, K serological typing results correlated with genotyping results by 98.2%. In one case the D antigen was not serologically detected and Rh affiliation was determined as negative. During genotyping an allele of the *RHD* gene encoding Dweak typ 4.1 was detected; Rh affiliation is positive.

Conclusions

The occurrence of RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, and Dombrock erythrocyte antigen phenotypes in registry donors was analyzed. Further work is planned to investigate occurrence of rare antigens types as well as registry volume expansion.

Keywords

Registry, donors, erythrocyte antigens.

Опыт создания регистра доноров крови, типированных по антигенам эритроцитов

Наталья В. Минеева, Светлана В. Гавровская, Ирина И. Кробинец, Елена А. Сысоева, Наталия Н. Бодрова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Среди пациентов, нуждающихся в гемотрансфузионной терапии, встречаются лица, с редко встречающимися антигенами эритроцитов. При срочной необходимости трансфузии в распоряжении лечебно-профилактического учреждения может не оказаться компонентов донорской крови, совместимой по антигенному составу эритроцитов. Также, в крови пациентов, могут присутствовать антитела, направленные против одного или нескольких антигенов эритроцитов. Количество сенсibilизированных лиц среди онкогематологических пациентов достаточно велико. Например, у пациентов с талассемией и серповидно-клеточной анемией оно может достигать 30 %. Создание регистра доноров крови, типированных по эритроцитарным антигенам, даст возможность подбора пары донор/реципиент для предотвращения посттрансфузионных осложнений у пациентов. С 2018 г. в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России создается регистр доноров крови, типированных по системам антигенов эритроцитов RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock. Целью данного исследования было изучить встречаемость наиболее клинически значимых антигенов эритроцитов систем RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock у доноров регистра.

Материалы и методы

Обследовано 427 доноров крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В составе группы 119 женщин и 308 мужчин. Медиана возраста составила 35 лет. Спектр обследования доноров: антигены эритроцитов систем RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock. Серологическое типирование антигенов системы RH и антигена K проводили гелевой технологией в ID-картах (Bio Rad, США). Аллели генов, опосредующие антигенные свойства эритроцитов систем RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock определяли методом полимеразной цепной реакции в

реальном времени с использованием набора реактивов RBC-FluoGene vERYfy (Inno-Train, Германия).

Результаты

При изучении антигенов системы Kell у 87,8% доноров регистра определен фенотип K-k+, у 11,5% доноров фенотип K+k+. Фенотип K+k- выявлен только у 0,7% лиц. Антигены системы Kidd распределились следующим образом: Jk^a+Jk^b+ у 50,6% обследуемых, Jk^a+Jk^b- у 21,3% и Jk^a-Jk^b+ у 28,1%. В системе Duffy фенотип Fy^a+Fy^b+ встречался у 45,1% доноров, Fy^a+Fy^b- у 23,0% и Fy^a-Fy^b+ у 21,9%. У 18 доноров присутствовал антиген Fy_x (4,2%) и в 2-х случаях (0,5%) был обнаружен антиген U+var (P2). В системе MNS фенотип S+s+ был выявлен у 43,1% доноров, S+s- у 11,2% и S-s+ у 45,7%. Антиген M присутствовал у 56,9% образцов, антиген N у 44,3%. Фенотип системы Dombrock Do^a+Do^b+ встречался у 47,3% доноров, Do^a+ Do^b- у 8,2% и Do^a-Do^b+ – 44,5%. В 31 случае был обнаружен антиген C^w системы RH (7,3%). Результаты серологического типирования образцов по антигенам системы RH D, C, c, E, e, K совпали с результатами генотипирования на 98,2%. В одном случае серологически не выявился антиген D, резус-принадлежность была определена как отрицательная. При генотипировании была обнаружена аллель гена RHD, кодирующая Dweak тип 4.1; резус-принадлежность в данном случае является положительной.

Выводы

Проанализирована встречаемость фенотипов по системам антигенов эритроцитов RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Dombrock у доноров регистра. Планируется дальнейшая работа по исследованию редко встречающихся антигенов у доноров и увеличению численности регистра.

Ключевые слова

Регистр, доноры, антигены эритроцитов.

OID-06

Arrangement of the donor search in the context of pandemic and socio-economic limitations in Belarus: problems and solutions

Volha A. Mishkova ¹, Alena V. Hlaz ², Nina V. Minakovskaya ¹, Anatoly L. Uss ²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus; ² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Volha A. Mishkova, phone: +375 (29) 553-60-24, e-mail: volhamishkova@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used in the Republic of Belarus for more than twenty years. This treatment option often presents the only chance to save the patient's life. Effective donor search is one of the essential components of successful transplantation. The COVID-19 pandemic and further economic and social restrictions have

had a significant impact on the logistics of the donor search, presenting the coordinators with a number of problems that need to be addressed immediately.

Results

The main problem is the lack of the required numbers of HLA-compatible donors in the National Registry. After

2020, the chance of finding a matched donor has significantly decreased due to the outflow of the population and the general health deterioration in the donors amid the COVID-19 pandemic. This problem is solved by searching outside the republic: Russia, Kazakhstan, Poland, Germany, and other countries. Germany and Poland remain the leading suppliers of stem cells, providing 86% of the total number of HSCTs performed in 2018-2022. This fact is explained not only by a large number of potential donors in the registries but also by the diversity of HLA phenotypes. However, the COVID-19 pandemic and the following social and economic events have significantly reduced patients' chances for successful donor search, first of all, due to the complex logistics of this process at all stages. Thus, in 2020, the number of unrelated allo HSCTs performed in Belarus decreased by a half (from 32 cases to 16). The current situation requires comprehensive solutions involving all interested parties (medical institutions, the Ministry of Health, services at the state border and customs, courier companies, et al.). One may list the following measures that may contribute to recovery of pre-pandemic HSCT activities: (1) visa-free regimen when entering through Minsk National Airport; (2) allowing couriers to arrive in the country without quarantine measures and providing a certificate of vaccination; (3) arrangement

of delivery through third countries (Turkey, Lithuania, and others); (4) implementation of financial calculations *via* the intermediary banks. Looking for donors in Russia is an option. At the moment, the situation is complicated by lack of a unified Donor Registry and agreements on long-term cooperation between the institutions. However, the experience of stem cell transplantation from Russian donors suggests advances in such cooperation, by mutual engagement of the both sides. Moreover, within the framework of the Union State, it is possible to arrange effective logistics of the donorship process at all stages.

Conclusions

Current donor search is a task with many unknowns. However, HSCT remains the only chance for survival in most patients. It is our destiny to involve all potential resources, to establish partnerships, and also increase the popularity of the very idea of stem cell donation in order to timely implementation of these chances.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, donor search, registry, Belarus.

Организация донорского поиска в условиях пандемии и социально экономических ограничений в Беларуси: проблемы и решения

Ольга А. Мишкова¹, Елена В. Глаз², Нина В. Минаковская¹, Анатолий Л. Усс²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь; ² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) успешно применяется в Республике Беларусь уже более двадцати лет. Нередко этот метод лечения является единственным шансом сохранить жизнь пациента. Эффективный донорский поиск является одной из важнейших составляющих успеха трансплантации. Пандемия вируса COVID-19, а также дальнейшие экономические и социальные ограничения оказали существенное влияние на логистику донорского поиска, поставив перед координаторами ряд проблем, требующих незамедлительного решения.

Результаты

Главная проблема – отсутствие необходимого количества совместимых доноров в Национальном регистре. После 2020 г. вероятность подобрать совместимого донора существенно снизилась в связи с оттоком населения и общим ухудшением состояния здоровья доноров на фоне пандемии COVID-19. Решается данная проблема посредством поиска за пределами республики: в России, Казахстане, Польше, Германии и др. странах. Германия и Польша остаются основными поставщиками стволовых клеток, предоставив 86% трансплантатов от общего числа ТГСК, выполненных в 2018-2022 гг. Это объясняется не только большим количеством потенциальных доноров в регистрах, но и разнообразием HLA-фенотипов. Однако пандемия COVID-19 и последовавшие за ней со-

циальные и экономические события значительно снизили шансы пациентов на успешный поиск донора. В первую очередь, за счет осложнения логистики процесса на всех его этапах. Так, в 2020 г. количество выполненных неродственных алло-ТГСК снизилось вдвое (с 32 пациентов в 2019 г. до 16 в 2020 г.). Сложившаяся ситуация потребовала комплексных решений с привлечением всех заинтересованных сторон (лечебных учреждений, Министерства здравоохранения, пограничной и таможенной служб, курьерских компаний и др.). Среди мер, поспособствовавших восстановлению допандемийного уровня ТГСК можно выделить следующие: а) безвизовый режим при въезде через Национальный аэропорт Минск; б) разрешение курьерам прибывать в страну без соблюдения карантина и предоставления справки о вакцинации; в) организация доставки через третьи страны (Турция, Литва и т.д.); г) осуществление финансовых расчетов с привлечением банков-посредников. Отличной альтернативой является поиск доноров в России. В данный момент ситуация осложняется отсутствием единого регистра доноров, а также договоренностей о долгосрочном сотрудничестве между учреждениями. Однако наличие опыта пересадки стволовых клеток от доноров из России свидетельствует об успешности подобного сотрудничества при наличии заинтересованности с обеих сторон. Тем более, что в рамках Союзного государства возможна организация эффективной логистики процесса на всех этапах.

Выводы

Современный донорский поиск – это задача с множеством неизвестных. Однако ТГСК остается единственным шансом на жизнь для большинства пациентов. В наших интересах привлечь все возможные ресурсы, наладить партнерские взаимоотношения, а также повысить популярность самой идеи донорства стволовых клеток, чтобы каждый из этих шансов был реализован вовремя.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донорский поиск, регистр, Беларусь.

OID-07

Quality control of HLA typing in Russian laboratories over the period of 2017-2021

Irina E. Pavlova, Elena V. Kuzmich, Lyudmila N. Bubnova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Irina E. Pavlova, phone: +7 (921) 983-66-64, e-mail: dr_pavlova_irina@mail.ru

Introduction

Current trends in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) development require mandatory immunogenetic testing (HLA-typing) of donors and recipients in order to enable the optimal donor selection for a particular patient. Therefore, the effective work of HLA laboratories is crucial to allo-HSCT success. Every year several HLA-laboratories from Russian Federation participate in international procedure of External proficiency testing (EPT) implementation for external quality control of HLA typing conducted by European Federation for Immunogenetics (EFI) since there are currently no domestic (all-Russian) external control programs. The purpose of this work is analyzing the international procedure of External Proficiency Testing (EPT) effectiveness in Russian laboratories.

Materials and methods

For the period from 2017 to 2021 a total of 10 to 16 laboratories from Russian Federation took part in annual EPT (the largest number was registered in 2019), which amounts to 25.6%-45.5% of the total number of participants.

Results

The minimal requirements for external quality control (HLA-A*, -B*, -DRB1* typing at low-resolution level) were performed only by some laboratories over a limited time period from 2017 to 2019. The majority of laboratories (57.1%-66.7%) over the past five years have presented the HLA typing results for 5 loci (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) at high or allelic level resolution. The HLA-DRB1 and -DQA1 loci were studied by single laboratories. About a third of

laboratories (26.7%-30%) completed their external quality control program to the maximum reporting results from both low and high resolution or allelic HLA-typing. Also, 2 to 15 discrepancies were registered in laboratories while performing HLA-typing at the low resolution level (the most frequent discrepancies were revealed at the HLA-A and -C loci) except 2020, when all laboratories completed the EPT without discrepancies. The number of annual discrepancies varied from 5 to 11 in high-resolution or allelic HLA-typing (the most frequent discrepancies were revealed in HLA-DRB1 locus typing). According to the criteria of EPT assessment, 11.1%-28.6% of Russian laboratories failed to complete low resolution HLA-typing during 2017-2019. Only in 2020 and 2021 the results of all laboratories were satisfying. Successful implementation of high-resolution HLA typing by all participants from the Russian Federation was noted only once in 2018. The EPT results from 11.1% to 33.3% of laboratories were dissatisfying during remaining four years of observation.

Conclusions

The results of the analysis indicate the need of development and implementation of a national external HLA-typing quality control system and organization of continuous education for specialists of HLA-laboratories. This will increase the efficiency of laboratories, both in donor-recipient pairs selection and in hematopoietic stem cell donors registries development.

Keywords

HLA-typing, quality control, laboratory.

Контроль качества HLA-типирования в российских лабораториях в период 2017-2021 гг.

Ирина Е. Павлова, Елена В. Кузьмич, Людмила Н. Бубнова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Современные тенденции развития трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) требуют обязательного выполнения иммуноге-

нетического обследования (HLA-типирования) доноров и реципиентов для возможности оптимального подбора донора для конкретного пациента. Поэтому эффективная работа HLA-лабораторий по обследованию

потенциальных доноров и реципиентов является в значительной мере залогом успеха алло-ТГСК. Ежегодно ряд лабораторий Российской Федерации, проводящих эти исследования, участвует в выполнении международных заданий внешнего контроля качества HLA-типирования, проводимого Европейской федерацией иммуногенетики (European Federation for Immunogenetics, EFI), так как отечественных программ внешнего контроля в настоящее время не существует. Цель настоящей работы – анализ результативности выполнения международных заданий внешнего контроля качества HLA-типирования лабораториями России.

Материалы и методы

За период с 2017 г. по 2021 г. в международном контроле качества HLA-типирования ежегодно принимали участие от 10 до 16 лабораторий РФ (наибольшее число было в 2019 г.), составляя 25,6%-45,5% от общего числа участников.

Результаты

Минимальные требования заданий внешнего контроля качества (типирование HLA-A*, -B*, -DRB1* на уровне базового разрешения) выполняли только единичные лаборатории в ограниченный период времени с 2017 г. по 2019 г. Большая часть лабораторий (57,1%-66,7%) на протяжении последних пяти лет представляла результаты HLA-типирования пяти локусов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) на уровне высокого или аллельного разрешения. Исследование локусов HLA-DPB1 и -DQA1 выполняли единичные лаборатории. Около трети лабораторий (26,7%-30%) максимально выполнили программу внешнего контроля качества, представив результаты как базового, так и высокоразрешающего или аллельного HLA-типирования. При выполнении HLA-типирования на уровне базового

разрешения нашими лабораториями было допущено от 2 до 15 ошибок (чаще всего ошибки допускались при типировании локусов HLA-A и -C), за исключением 2020 г., когда все лаборатории выполнили задание безошибочно. При выполнении высокоразрешающего HLA-типирования число ежегодных ошибок варьировало от 5 до 11 (наиболее частые ошибки при типировании локуса HLA-DRB1). Согласно критериям оценки международного контроля качества в течение 2017-2019 годов 11,1%-28,6% российских лабораторий не справились с выполнением HLA-типирования базового разрешения. Только в 2020 г. и 2021 г. результаты всех лабораторий были признаны удовлетворительными. Успешное выполнение HLA-типирования высокого разрешения всеми лабораториями-участниками из РФ отмечено только однократно в 2018 г. В течение остальных четырех лет наблюдения результаты от 11,1% до 33,3% российских лабораторий не были признаны соответствующими стандартам качества EFI.

Выводы

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в нашей стране системы внешнего контроля качества HLA-типирования и организации непрерывного образования специалистов лабораторий тканевого типирования. Это позволит повысить эффективность работы лабораторий как по подбору пар донор-реципиент, так и по развитию регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова

HLA-типирование, контроль качества, лаборатория.

Index by keywords

A	
acute B-lymphoblastic leukaemia	22
acute graft-versus-host disease	29
acute leukemia	58
acute lymphoblastic leukemia	13, 87
acute myeloid leukemia	9, 14, 16, 17, 20, 23, 25, 45
adherence to drug therapy	85
adherence to lifestyle modification.	85
adherence to medical care.	85
adverse events	32
AHSCT	37
allo-HSCT	22, 27, 53, 54, 61, 63, 82, 97
allogeneic	90
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	20, 23, 43, 56
allogeneic HSCT	85
allogeneic stem cell transplantation	13, 29
antithymocytic globulin	57
aplastic anemia	51, 57
arginase-1	30
arthritis	100
Armenia.	54
asciminib	27
<i>Aspergillus</i>	70
autologous	35
autologous hematopoietic stem cell transplantation	30
azacytidine	9
B	
B-ALL	95
B-cell lymphoma	95
B-cell non-Hodgkin lymphoma	40
baboon	98
BeEAC.	37
Belarus	114
biopsies	77
blast crisis	48
blood donors	108
blood transfusion	84
bloodborne infections	106, 108
bone marrow	103, 109
C	
CAM.	67
cancer therapy	93
CAR T-cell therapy	95
CCR5	5
CCR5 gene	101
cell cultures	79
cell-based therapy	105
central venous catheter	11
children	54, 81, 82, 87, 88, 90, 97
chronic GVHD.	63
chronic kidney disease.	47
chronic lymphocytic leukemia	47
chronic myeloid leukemia.	27, 45, 48
clinical associations	77
clinical outcomes.	50
CLV	37
colonic mucosa.	77
complications.	91
conditioning regimen	51
conditioning regimens.	37
contamination	79
cooperative program.	20
coronavirus infection	68
COVID-19	68
COVID-19-associated mucormycosis	67
COVID-M	67
cryoprecipitate	84
cyclosporine A	57
cytokine release syndrome	29
D	
detection rates	77
diagnosis	7
diagnostics	25
digital drop PCR.	79
DNA.	79
donor lymphocyte infusions	9
donor platelets concentrate	84
donor registry	111
donor search	114
donors.	106, 109, 112
E	
early physical rehabilitation.	92
elderly	57
endotoxemia	71
endotoxin	71
enteral nutrition	93
erythrocyte antigens	112
extracorporeal photopheresis.	60
F	
fertility.	51
first-line therapy	42
fresh frozen plasma	84

G	
gemtuzumab ozogamicin	14
gene editing	101
gene therapy	101
genome editing	5
gilteritinib	16
glofitamab	32
graft failure	56
graft-versus-host disease	60, 61, 65, 75
H	
hematological and oncohematological diseases	73
hematology	81
hematopoietic stem cell transplantation	7, 35, 51, 58, 65, 77, 81, 87, 90, 91, 114
hematopoietic stem cells	5, 39
hemoblastoses	82, 97
hemoperfusion	71
hemopoietic stem cells	106, 111
hepatitis	106
herpesviruses	77
high-dose chemotherapy	14
HIV-related	35
HLA-haplotypes	111
HLA-typing	115
HLA system	56
Hodgkin lymphoma	34, 37, 88
HSC recipients	68
HSCT	68, 71
HSCT complications	58
I	
immune checkpoint inhibitors	88
immune reconstitution	58
immunochemotherapy	40
immunosuppression	75
immunosuppressive therapy	57
immunotherapy	32, 34, 45
infections control	108
infectious complications	70
inflammation	45
invasive aspergillosis	70
invasive fusariosis	73
invasive mycosis	75
K	
KMT2A-MLLT10	25
L	
laboratory	115
LEAM	37
lentivirus	98
leukemia	90
leukemic stem cells	23
lymphoma	35
LYRIC criteria	34
M	
marginal zone lymphoma	42
maxillofacial necrosis	67
mesenchymal stem cells	105
microcarriers	100
midostaurin	17
minimal residual disease	23
mobilization	39
model	5
molecular genetics	53
mucormycosis	67
multiple myeloma	30, 39
mycoplasma	79
myeloid malignancies	61
myeloid suppressors	30
myelodysplastic syndrome	50
N	
nasogastric tubes	93
NBSGW mice	5
NCSTN gene	103
niltac	11
nivolumab	34, 40
NK cells	45, 98
non-Hodgkin lymphoma	32
non-malignant conditions	90
nonviral	101
NSG mice	5
nurses	68
nursery	91
nursing care	93
O	
oncohematological group	75
oncology	81
oncology/hematology	71
osteoarthritis	105
osteonecrosis	67
overall survival	47

P

paranasal sinuses 73

PD-1 inhibitors 34

pediatric 71

peripheral 7

Ph-like 13

Ph-positive 22

plerixafor 39

polatuzumab vedotin 32

polymerase chain reaction (PCR) 79

posttransplant bendamustine 61

posttransplant cyclophosphamide 61

prognostic factors 50

pseudotyped envelope particles 98

Q

quality control 115

R

radiation therapy 82, 97

radionuclide therapy 100

rare diseases 81

recipients 85

red blood cell suspension 84

refractory and relapsed disease 88

registry 106, 109, 112, 114

repeated 90

Republic of Sakha (Yakutia) 109

resistance 73

retrovirus 98

rhenium 100

ruxolitinib 13, 60, 65

S

SARS-CoV-2 68

secondary myelodysplastic syndrome 43

sepsis 71

severe aplastic anemia 53

sickle-cell anemia 54

skin irritation 11

stem cell transplantation 70

steroid-refractory 64

steroid resistance 60

stratification 53

suppressor molecules 30

surgical treatment 73

synovectomy 100

T

T cell lymphoma 7

T-helpers 63

TALEN 5

TALEN platform 101

target therapy 14, 16, 17

targeted therapy 32

TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ depletion 58

thalassemia 54

therapy 7

therapy-related 43

total body irradiation 82, 97

transcriptomics 103

transduction 98

transplantation 5, 37

tyrosine kinase inhibitors 13, 27, 48

V

virtual technologies 92

Указатель ключевых слов

- 5**
5-азациитидин 10
- A**
Aspergillus. 71
- B**
BeEAC. 38
B-клеточная лимфома 96
B-клеточные неходжкинские лимфомы 41
B-ОЛЛ. 96, 97
- C**
CAM. 68
CAR T-клеточная терапия 96, 97
CCR5 6
CD58 97
CLV 38
COVID-19 69
COVID-19-ассоциированный мукормикоз 68
COVID-M 68
- H**
HLA-гаплотипы. 112
HLA-типирование 116
- K**
KMT2A-MLLT10 26
- L**
LEAM 38
- N**
niltac. 12
NK-клетки 46
- P**
PD-1 ингибиторы. 35
Ph-подобный 13
Ph-позитивный 23
- S**
SARS-CoV-2 69
- T**
TALEN 6
TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеция. 59
- A**
алло-ТГСК 23, 28, 55, 62, 64, 83, 89
аллогенная 91
аллогенная ТГСК 86
аллогенная трансплантация 53
- аллогенная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток 13, 21, 24, 30, 44, 56
антигены эритроцитов 113
антитимоцитарный глобулин 57
апластическая анемия 52, 57
аргиназа-1 31
Армения 55
артрит. 100
асциминиб 28
аутологичная 36
аутологичная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток 31
ауто-ТГСК 38
- Б**
бабуин 99
Беларусь 115
биопсия. 78
бластный криз. 49
- В**
виртуальные технологии 93
ВИЧ-ассоциированная 36
воспаление. 46
вторичный миелодиспластический синдром 44
высокодозная химиотерапия. 15
- Г**
гематологические и онкогематологические
заболевания 74
гематология 81
гемобластозы 83, 89
гемоперфузия 72
гемопоэтические стволовые клетки. 6, 39, 107, 112
гемотрансмиссивные инфекции 107, 108
гемотрансфузия. 85
гемтузумаб озогомицин 15
ген CCR5 102
ген NCSTN 104
генная терапия 102
гепатиты 107
герпесвирусы 78
гилтеритиниб 17
глофитамаб 33
- Д**
дети 55, 72, 81, 83, 87, 89, 91
диагноз 8
диагностика 26
ДНК. 80
донорский поиск 115
донорство крови 108
доноры 107, 110, 113

Е
 ЕК-клетки 99

И
 иммуносупрессивная терапия 57
 иммуносупрессия 76
 иммунореконституция 59
 иммунотерапия 33, 35, 41, 46
 инвазивный аспергиллёз 71
 инвазивный микоз 76
 инвазивный фузариоз 74
 ингибиторы тирозинкиназ 13, 28, 49
 инфекционная безопасность 108
 инфекционные осложнения 71
 инфузии донорских лимфоцитов 10

К
 клеточная терапия 105
 клеточные культуры 80
 клинические ассоциации 78
 клинические исходы 50
 кондиционирующий режим 52
 контаминация 80
 контроль качества 116
 концентрат донорских тромбоцитов 85
 кооперативная программа 21
 коронавирусная инфекция 69
 костный мозг 104, 110
 криопреципитат 85
 критерии LYRIC. 35

Л
 лаборатория 116
 лейкоэмические стволовые клетки 24
 лейкозы 91
 лентивирус 99
 лимфома 36
 лимфома маргинальной зоны 42
 лимфома Ходжкина 35, 38
 лучевая терапия 83, 89

М
 медицинские сестры 69
 мезенхимные стволовые клетки 105
 мидостаурин 18
 миелодиспластический синдром 50
 миелоидные новообразования 62
 миелоидные супрессоры 31
 микоплазма 80
 микроносители 100
 минимальная остаточная болезнь 24
 множественная миелома 31, 39
 мобилизация 39

модель 6
 молекулярная генетика 53
 мукомикоз 68
 мыши NBSGW. 6
 мыши NSG 6

Н
 назогастральные зонды 94
 невирусная 102
 нежелательные явления 33
 незлокачественные заболевания 91
 несостоятельность трансплантата 56
 неходжкинские лимфомы 33
 ниволумаб 35, 41

О
 общая выживаемость 48
 околоносовые пазухи 74
 онкогематологическая группа 76
 онкология 81
 онкология-гематология 72
 онкотерапия 94
 осложнения 92
 осложнения ТГСК 59
 остеоартрит 105
 остеонекроз 68
 острая реакция трансплантат против хозяина 30
 острый В-лимфобластный лейкоз 23
 острый лейкоз 59
 острый лимфобластный лейкоз 13, 87
 острый миелоидный лейкоз . 10, 15, 17, 18, 21, 24, 26, 46

П
 первичная резистентность 97
 периферическая 8
 платформа TALEN 102
 плериксафор 39
 повторная 91
 пожилой возраст 57
 полатузумаб ведотин 33
 полимеразная цепная реакция (ПЦР) 80
 посттрансплантационный бендамустин 62
 посттрансплантационный циклофосфан 62
 предшествующая терапия 44
 приверженность к лекарственной терапии 86
 приверженность к медицинскому сопровождению 86
 приверженность к модификации образа жизни 86
 псевдотипированные частицы оболочки 99

Р
 радионуклидная терапия 100
 раздражение кожи 12
 ранняя физическая реабилитация 93

реакция трансплантат против хозяина . . . 60, 62, 66, 76
 регистр 107, 110, 113, 115
 регистр доноров 112
 редактирование генов 102
 редактирование генома 6
 редкие заболевания 81
 режим кондиционирования 38
 резистентность 74
 рений 100
 Республика Саха (Якутия) 110
 ретровирус 99
 реципиенты 86
 реципиенты ГСК 69
 руксолитиниб 13, 60, 66

С

свежезамороженная плазма 85
 сепсис 72
 серповидноклеточная анемия 55
 сестринский уход 92, 94
 синдром выброса цитокинов 30
 синовэктомия 100
 система HLA 56
 слизистая толстой кишки 78
 стероид-резистентность 60
 стероид-рефрактерная 66
 стратификация 53
 супрессорные молекулы 31

Т

Т-клеточная лимфома 8
 Т-хелперы 64
 талассемия 55
 таргетная терапия 15, 17, 18, 33
 ТГСК 69, 72
 терапия 8
 терапия первой линии 42
 тотальное облучение тела 83, 89
 трансдукция 99
 транскриптомика 104
 трансплантация 6, 38
 трансплантация гемопоэтических стволовых
 клеток 8, 36, 52, 59, 66, 71, 78, 81, 87, 91, 92, 115
 тяжелая апластическая анемия 53

Ф

факторы прогноза 50
 фертильность 52

Х

хирургическое лечение 74
 хроническая болезнь почек 48
 хроническая РТПХ 64
 хронический миелоидный лейкоз 46, 49
 хронический миелолейкоз 28
 хронический лимфолейкоз 48

Ц

центральный венозный катетер 12
 циклоспорин А 57
 цифровая капельная ПЦР 80

Ч

частота выявления 78
 челюстно-лицевой некроз 68

Э

экстракорпоральный фотоферез 60
 эндотоксемия 72
 эндотоксин 72
 энтеральное питание 94
 эритроцитарная взвесь 85

Index by author name

A

Afanaseva, KS 12, 28, 61
 Akhmedov, MI 55, 63
 Akhmerzaeva, ZK 21
 Akhmetova, DR 99
 Akimov, VP 71
 Akopov, AL 73
 Aleinikova, OV 25, 52, 94, 96
 Alekseychik, AV 86
 Aleshina, OA 21
 Aliev, TZ 71, 80
 Alyanskiy, AL 23
 Antuganov, DO 99
 Aristova, TA 30
 Astramovich, VA 25
 Astrelina, TA 38
 Ayubova, BI 14, 15, 17, 19, 73

B

Babenko, EV 12, 14, 19, 23
 Bakhtina, VI 19
 Balashov, DE 58
 Bannikova, AE 36
 Barabanshchikova, MV 49
 Baranova, IB 66, 73, 75
 Barkhatov, IM 12, 14, 15, 17, 19, 23, 27, 49
 Barouskaya, JA 25
 Batmanova, NA 71, 80
 Batorov, EV 30
 Baykov, VV 7, 33, 35
 Belyaeva, SS 15
 Beynarovich, AV 61
 Bodrova, NN 112
 Bogatyrev, VS 36
 Bogomolova, MV 73
 Bogomolova, TS 69
 Bondarenko, SN 12, 14, 15, 17, 19, 21, 28, 61, 66, 69,
 73, 75
 Borzenkova, ES 7, 33
 Brazkina, TI 17
 Bredneva, OG 5
 Bubnova, LN 106, 110, 115
 Bukach, DV 104
 Burlaka, NA 71, 80
 Burlov, NN 43
 Bykova, TA 59, 64, 66, 73, 75

C

Chebykina, DA 51
 Chekalov, AM 32, 33, 35
 Chernih, YB 15, 17
 Chernykh, ER 30
 Chukhlovin, AB 77
 Costa, AF 45

D

Danielyan, SH 54
 Davtyan, AD 38
 Davydova, YO 63
 Dedyukhina, KS 19
 Demchenkova, MV 7, 33
 Demina, AS 89
 Denisova, VV 30
 Dinikina, YV 82
 Dmitriev, EV 96
 Dmitrova, AA 55, 63
 Dolgov, OI 66, 75
 Dotsenko, AA 59
 Dovydenko, MV 55, 63
 Drovkov, MY 21, 55, 63, 85
 Dubnyak, DS 55, 63
 Dunaev, YA 17, 19

E

Ebzeeva, RH 19
 Egorov, AS 82
 Ekushov, KA 75
 Epifanovskaya, OS 61, 101
 Ermolina, VV 19
 Eseyeva, NB 17

F

Faulkner, L 54
 Fechina, LG 89
 Fedorova, LV 32, 33, 41
 Fidarova, ZT 21
 Franceski, AM 45
 Frolova, AS 9, 23
 Frolova, MV 19

G

Galtseva, IV 63
 Gaponova, TV 107
 Gasanova, EA 84
 Gavrovskaya, SV 112
 Gerasimova, VV 109
 Gevorgian, AG 88
 Gindina, TL 12, 14, 15, 17, 19, 23, 27, 43, 49
 Gizhlaryan, MS 54
 Ghazaryan, NA 54
 Glazanova, TV 106
 Glonina, NN 19
 Glushkova, SY 58
 Goel, P 45
 Gogleva, TA 11
 Golderova, AS 109
 Goloshchapov, OV 66, 69, 73, 75, 77
 Golubovskaya, IK 51

Gorbunkov, SD 73
 Gorbunova, TV 71
 Grigorieva, MV 33
 Gromova, EG 71
 Gusleva, NP 68

H

Hlaz, AV 110, 113
 Hovhannisyan, TJ 54

I

Ilushina, MA 58
 Ilyasov, RK 15, 17
 Isaikina, YI 104
 Isinova, GA 21
 Iskrou, IA 110
 Ivanova, NE 19

K

Kalashnikova, OB 43
 Kalenik, OA 94
 Kambaryan, NA 59
 Kanunnikov, MM 15, 17, 61
 Kapkova, OA 80
 Kaporskaya, TS 19
 Kapranov, NM 63
 Kapuza, DR 25
 Karaseva, LA 63
 Karpishchenko, SA 66, 75
 Karpov, TE 5, 79, 99, 101
 Karpova, AG 19
 Karyagina, EV 14, 15, 17
 Kataev, NA 82
 Katsin, MA 96
 Kazachenok, AS 58
 Kazantsev, AP 80
 Kazantsev, IV 23, 88
 Kemaikin, VM 7
 Kendysh, EA 91
 Khalatyan, IV 54
 Khamaganova, EG 55, 63
 Khismatullina, RD 58
 Kirgizov, KI 71, 80
 Kirillova, EG 19
 Kirsanova, NP 86
 Klevakin, DE 89
 Klevakin, KE 92
 Klimko, NN 66, 69, 75
 Klych, AV 96
 Kobiyasov, VA 19
 Kobzeva, IV 38
 Kochergina, AP 15, 17

Kolgaeva, EI 55, 63, 85
 Komarova, YV 5, 33, 79, 101
 Kondakova, EV 7, 32, 33, 40, 41
 Kondrashov, MA 75
 Kononets, IE 57
 Konoplia, NN 94
 Konova, ZV 55, 63
 Konstantinova, TS 19
 Koroleva, OM 55, 63
 Koryakina, OV 92
 Kosinova, MV 19
 Kostareva, IO 71, 80
 Kostenikov, NA 99
 Kotova, ES 21
 Kotova, JV 28
 Kotselyabina, PV 33, 41, 43
 Kovalik, VV 7, 43
 Kozhokar, PV 9, 23
 Kozlov, AV 7, 88
 Krmoyan, LM 54
 Krobinets, II 112
 Ksenzova, TI 19
 Kubasov, AV 82
 Kucher, MA 84, 93
 Kuga, PS 84
 Kulagin, AD 3, 5, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 27, 32, 33,
 35, 40, 41, 43, 49, 61, 66, 69, 73, 75, 77, 79,
 93, 101
 Kurnikova, EE 58
 Kuzmich, EV 110, 115
 Kuzmina, LA 21, 55, 63, 85
 Kuznetsova, OS 19
 Kuznetsova, VV 45

L

Lapaeva, SI 82
 Lapin, VA 21
 Lazarev, MY 15
 Lepik, EE 7, 33
 Lepik, KV 5, 7, 32, 33, 35, 40, 41, 43, 79, 101
 Liashchuk, SP 110
 Lozovan, YV 80
 Luca, F 45
 Luchkina, VC 21
 Lukojko, ES 94, 96

M

Machneva, EB 80
 Malyarevskaya, MV 66
 Mamatov, SM 57
 Mareiko, YE 86

Markelov, VV	32, 40, 43, 69
Markovtseva, MV	46
Maschan, AA	58
Maschan, MA.	58, 68
Maslikova, UV	55, 63
Matinyan, NV	71
Matkins, VR	45
Matveeva, TA	106
Mayilyan, VA	54
Meliksetyan, KH	54
Melnichenko, VY.	36
Migas, AA.	52, 94, 96, 98
Mikhailov, AV	82
Mikhailova, NB.	7, 32, 33, 35, 40, 41, 43, 88
Mikhaltsova, ED	55, 63
Minakovskaya, NV.	86, 113
Mineeva, NV	112
Mironova, DA	63
Mishkova, OA	86, 113
Mochkin, NE	36
Moiseev, IS	7, 12, 14, 15, 17, 19, 27, 28, 32, 33, 40, 43, 48, 49, 51, 59, 61, 64
Molostova, OO	68
Morgacheva, DA	82
Morozova, EV	27, 43, 48, 49, 59, 61
Movchan, LV	96
Mukhametshyna, AS.	98
Musayelyan, NO	54
Muslimov, AR	5, 99
Muzalevskii, YO	58
Myasnikov, AA	19
N	
Nasredinova, AA.	15
Naumovich, MG	25, 86
Neredko, YS.	15, 17
Nikiforova, KA	63
Nikolaev, IY.	66, 69, 73, 75
Novokreshenova, IA	19
Novoselov, KP	19
O	
Oleynikova, YD	15, 17
Olkhovik, TI	19
Omarova, FA	55, 63
Onopchenko, AV.	5
Orshanskaya, YR.	5
Osipova, AA	9, 59
Osipova, SA.	5, 64
Ostanin, AA	30

P

Paina, OV	9, 12, 23, 59, 64, 66, 69, 75
Parovichnikova, EN	21, 55, 63, 85
Pashneva, EA	17, 19
Patel, SB	45
Pavlova, IE	106, 110, 115
Pepanyan, AA	54
Pershin, DE	58
Petukhova, AG	19
Pimenova, OV	68
Pinegina, ON	66, 69, 73, 75
Pirogova, OV	12
Polyakov, VG	80
Popova, MO	5, 7, 28, 32, 33, 35, 41, 66, 69, 73, 75, 101
Popova, NN.	55, 63
Postovalova, AS.	99
Proleskovskaya, IV.	94, 96
Proydakov, AV	19
Prudnikov, DV	86

R

Radygina, SA	58
Rakhmanova, ZZ.	9, 23
Razumova, SV	23
Rodneva, YA	66, 73, 75
Rogacheva, YA	28, 35, 61, 69, 73
Rubanskaya, MV	80
Rudakova, TA.	27
Rudakova, TN	61
Rukavitsyn, AA.	36
Rusina, MA.	82
Ryabchikova, VV.	19
Ryabenko, SV.	88
Rytov, KV	19

S

Sadabaev, EM.	57
Sadykov, AM	23
Safronov, AA	92
Sahakyan, MS	54
Saidullaeva, IS	63
Saltykova, NG	93
Samoilova, OS	19
Samorodova, IA	15, 17, 19
Samoylova, AA.	36
Sarzhevskiy, VO	36
<u>Savchenko, VG</u>	63
Savvina, NV.	109
Semenova, AA	7
Semenova, EV	9, 23

Sergeenko, KA	80
Sergeev, VS	5, 101
Sergeevicheva, VV	7
Severin, IN	94
Shaidurova, KV	107
Shakirova, AI	5, 79, 101
Shamilyan, AG	54
Shatokhin, YV	19
Shcheglov, BO	103
Shchegoleva, TS	19
Shchelina, EV	5
Shelikhova, LN	58, 68
Shevela, EY	30
Sheveleva, PV	12
Shman, TV	94, 96, 98
Shneider, TV	7
Shvetsov, AN	66, 73, 75, 77
Sidorova, IA	79
Simavonyan, ZK	38
Sivak, KV	5
Sizikova, SA	30
Skiba, JB	28
Slesarchuk, OF	84
Smirnova, AG	12, 14, 15, 17, 19, 59
Smirnova, AY	82
Smirnova, EG	36
Smykova, OG	17, 32, 40
Soghomonyan, DR	54
Sokolova, EK	38
Spiridonova, AA	73, 77
Starikova, OS	55, 63
Stegantseva, MV	25
Stelmakh, LV	35, 40
Stepanyan, NG	80
Suchkova, YB	38
Suleimanova, AM	80
Surina, LB	41
Sysoev, DS	99
Sysoeva, EA	112

T

Tadevosyan, E	54
Talko, AV	19
Tamamyan, GN	54
Terentyeva, MA	110
Tikhomirov, DS	107
Timin, AS	99
Toshina, YK	82
Troitskaya, VV	21
Trukhan, IV	19
Tsaur, GA	89
Tsopova, IA	57
Tsvetkov, NY	15, 43, 49

Tsvetkova, LA	9, 23
Tsygankov, IV	35
Tumyan, GS	7
Tupoleva, TA	107
Tyrinova, TV	30

U

Uglova, TA	52
Ukrainchenko, EA	19
Ushakova, GY	30
Ushakova, TL	80
Uspenskaya, OS	7, 14, 17, 19
Uss, AL	110, 113

V

Vakhonina, LV	89
Valiev, TT	71, 80
Varfolomeeva, SR	71, 80
Vasileva, AN	21
Vasilyeva, VA	55, 63
Vasutina, ML	5
Vedmedskaya, VA	58
Verzhbitskaya, TY	89
Vladovskaya, MD	28, 77
Vlasova, AA	89
Vlasova, YY	15, 17, 27, 28, 48, 49, 59, 61, 69
Volkov, NP	7, 19, 28, 51, 61, 69
Volkova, AG	69, 73
Vorobyov, NA	82
Vybornykh, DE	85

W

Welner, RS	45
------------	----

Y

Yakovlev, KS	5
Yakovleva, JS	48
Yaremenko, AI	66, 75
Yemialyanova, IV	52
Yurovskaya, KS	17, 27, 43, 48, 49

Z

Zaitseva, AN	66, 73, 75
Zguralskaya, EN	46
Zhelnova, EI	14
Zhernasechanka, HA	104
Zhogolev, DK	15, 17, 19, 28, 61
Zorina, NA	15
Zubareva, AA	66
Zubarovskaya, LS	9, 12, 23, 59, 64, 66, 69, 73, 75, 77, 88
Zvyagintseva, AA	64
Zyuzgin, IS	7

Авторский указатель

А

Акимов, ВП	72
Акопов, АЛ	74
Алейникова, ОВ.	26, 53, 95, 97
Алексейчик, АВ.	87
Алешина, ОА	22
Алиев, ТЗ.	72, 81
Алянский, АЛ	24
Антуганов, ДО	100
Аристов, ТА	31
Астрамович, ВА.	26
Астрелина, ТА.	39
Афанасьева, КС	13, 29, 62
Ахмедов, МИ	56, 63
Ахмерзаева, ЗХ	22
Ахметова, ДР	100
Аюбова, БИ	14, 16, 18, 20, 74

Б

Бабенко, ЕВ	13, 14, 20, 24
Байков, ВВ	8, 34, 36
Балашов, ДЕ	58
Банникова, АЕ.	37
Барabanщикова, МВ	50
Баранова, ИБ	67, 74, 76
Баровская, ЮА	26
Бархагов, ИМ	13, 14, 16, 18, 20, 24, 27, 50
Батманова, НА	72, 81
Баторов, ЕВ	31
Бахтина, ВИ	20
Бейнарович, АВ.	62
Беяева, СС	16
Богатырев, ВС.	37
Богомоллова, МВ.	74
Богомоллова, ТС	70
Бодрова, НН	113
Бондаренко, СН.	13, 14, 16, 18, 20, 22, 29, 62, 67, 70, 74, 76
Борзенкова, ЕС	8, 34
Бражкина, ТИ	18
Бреднева, ОГ.	6
Бубнова, ЛН	106, 111, 115
Букач, ДВ	105
Бурлака, НА	72, 81
Бурлов, НН	44
Быкова, ТА.	60, 65, 67, 74, 76

В

Валиев, ТТ	72, 81
Варфоломеева, СР	72, 81
Васильева, АН.	22
Васильева, ВА	56, 63
Васютина, МЛ	6
Вахонина, ЛВ	90

Ведмедская, ВА	58
Велнер, РС	45
Вержбицкая, ТЮ	90
Владовская, МД.	29, 78
Власова, АА	90
Власова, ЮЮ	16, 18, 27, 29, 48, 50, 60, 62, 70
Волков, НП.	8, 20, 29, 51, 62, 70
Волкова, АГ	70, 74
Воробьев, НА	83
Выборных, ДЭ.	86

Г

Гавровская, СВ	113
Газарян, НА	54
Гальцева, ИВ.	63
Гапонова, ТВ.	108
Гасанова, ЭА	84
Геворгян, АГ	88
Герасимова, ВВ	109
Гижларян, МС.	54
Гиндина, ТЛ	13, 14, 16, 18, 20, 24, 27, 44, 50
Глаз, ЕВ	111, 114
Глазанова, ТВ	106
Глонина, НН	20
Глушкова, СЮ	58
Гоголева, ТА	11
Гоел, П	45
Голощупов, ОВ	67, 70, 74, 76, 78
Голубовская, ИК	51
Гольдерова, АС	109
Горбунков, СД	74
Горбунова, ТВ	72
Григорьева, МВ	34
Громова, ЕГ	72
Гуслева, НП	69

Д

Давтян, АА.	39
Давыдова, ЮО.	63
Даниелян, СГ	54
Дедюхина, КС	20
Демина, АС	90
Демченкова, МВ.	8, 34
Денисова, ВВ.	31
Диникина, ЮВ	83
Дмитриев, ЕВ	97
Дмитрова, АА	56, 63
Довыденко, МВ	56, 63
Долгов, ОИ.	67, 76
Доценко, АА	60
Дроков, МЮ	22, 56, 63, 86
Дубняк, ДС.	56, 63
Дунаев, ЮА	18, 20

- Е**
Егоров, АС 83
Екушов, КА 76
Емельянова, ИВ 53
Ермолина, ВВ 20
Епифановская, ОС 62, 102
Есефьева, НБ 18
- Ж**
Желнова, ЕИ 19
Жерносеченко, АА 105
Жоголев, ДК 16, 18, 20, 29, 62
- З**
Зайцева, АН 67, 74, 76
Звягинцева, АА 65
Згуральская, ЕН 47
Зорина, НА 16
Зубарева, АА 67
Зубаровская, ЛС 10, 13, 24, 60, 65, 67, 70, 74, 76, 78, 88
Зюзгин, ИС 8
- И**
Иванова, НЕ 20
Ильясов, РК 16, 18
Илюшина, МА 58
Исайкина, ЯИ 105
Исинова, ГА 22
Искров, ИА 111
- К**
Казанцев, АП 81
Казанцев, ИВ 24, 88
Казаченок, АС 58
Калашникова, ОБ 44
Каленик, ОА 95
Камбарян, НА 60
Канунников, ММ 16, 18, 62
Капкова, ОА 81
Капорская, ТС 20
Капранов, НМ 63
Капуза, ДР 26
Карасева, ЛА 63
Карпищенко, СА 67, 76
Карпов, ТЕ 6, 79, 100, 102
Карпова, АГ 20
Карягина, ЕВ 14, 16, 18
Катаев, НА 83
Катин, НА 97
Кемайкин, ВМ 8
Кендыш, ЕА 91
Киргизов, КИ 72, 81
- Кириллова, ЕГ 20
Кирсанова, НП 87
Клевакин, КЭ 92
Клевакин, ДЭ 90
Климко, НН 67, 70, 76
Клыч, АВ 97
Кобиясов, ВА 20
Кобзева, ИВ 39
Ковалик, ВВ 8, 44
Кожокар, ПВ 10, 24
Козлов, АВ 8, 88
Кольгаева, ЭИ 56, 63, 86
Комарова, ЯВ 6, 34, 79, 102
Кондакова, ЕВ 8, 32, 34, 40, 42
Кондрашов, МА 76
Конова, ЗВ 56, 63
Кононец, ИЕ 57
Конопля, НН 95
Константинова, ТС 20
Королева, ОМ 56, 63
Корякина, ОВ 92
Косинова, МВ 20
Коста, АФ 45
Костарева, ИО 72, 81
Костеников, НА 100
Котова, ЕС 22
Котова, ЮВ 29
Коцелябина, ПВ 34, 42, 44
Кочергина, АП 16, 18
Крмоян, ЛМ 54
Кробинец, ИИ 113
Ксензова, ТИ 20
Кубасов, АВ 83
Кута, ПС 84
Кузнецова, ВВ 45
Кузнецова, ОС 20
Кузьмина, ЛА 22, 56, 63, 86
Кузьмич, ЕВ 111, 115
Кулагин, АД 4, 6, 8, 10, 13, 14, 16, 18, 20, 27, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 50, 62, 67, 70, 74, 76, 78, 79, 94, 102
Курникова, ЕЕ 58
Кучер, МА 84, 94
- Л**
Лазарев, МЮ 16
Лапаева, СИ 83
Лапин, ВА 22
Лепик, ЕЕ 8, 34
Лепик, КВ 6, 8, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 79, 102
Лещук, СП 111
Лозован, ЮВ 81
Лука, Ф 45

Лукойко, ЕС 95, 97
 Лучкина, ВК 22

М

Маилян, ВА 54
 Маляревская, МВ 67
 Маматов, СМ 57
 Марейко, ЮЕ 87
 Маркелов, ВВ 32, 40, 44, 70
 Марковцева, МВ 47
 Масликова, УВ 56, 63
 Масчан, АА 58
 Масчан, МА 58, 69
 Матвеева, ТА 106
 Матинян, НВ 72
 Маткинс, ВР 45
 Мачнева, ЕБ 81
 Меликсетян, КГ 54
 Мельниченко, ВЯ 37
 Мигас, АА 53, 95, 97, 98
 Минаковская, НВ 87, 114
 Минеева, НВ 113
 Миронова, ДА 63
 Михайлов, АВ 83
 Михайлова, НБ 8, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 88
 Михальцова, ЕД 56, 63
 Мишкова, ОА 87, 114
 Мовчан, ЛВ 97
 Моисеев, ИС 8, 13, 14, 16, 18, 20, 27, 29, 32, 34, 40, 44,
 48, 50, 51, 60, 62, 65
 Молостова, ОО 69
 Моргачева, ДА 83
 Морозова, ЕВ 27, 44, 48, 50, 60, 62
 Мочкин, НЕ 37
 Музалевский, ЯО 58
 Мусаелян, НО 54
 Муслимов, АР 6, 100
 Мухаметшина, АС 98
 Мясников, АА 20

Н

Насрединова, АА 16
 Наумович, МГ 26, 87
 Нередько, ЮС 16, 18
 Никифорова, КА 63
 Николаев, ИЮ 67, 70, 74, 76
 Новокрещенова, ИА 20
 Новоселов, КП 20

О

Олейникова, ЮД 16, 18
 Ольховик, ТИ 20
 Омарова, ФА 56, 63

Онопченко, АВ 6
 Оршанская, ЯР 6
 Осипова, АА 10, 60, 65
 Осипова, СА 6
 Останин, АА 31

П

Павлова, ИЕ 106, 111, 115
 Паина, ОВ 10, 13, 24, 60, 65, 67, 70, 76
 Паровичникова, ЕН 22, 56, 63, 86
 Пател, СБ 45
 Пашнева, ЕА 18, 20
 Пепанян, АА 54
 Першин, ДЕ 58
 Петухова, АГ 20
 Пименова, ОВ 69
 Пинегина, ОН 67, 70, 74, 76
 Пирогова, ОВ 13
 Поляков, ВГ 81
 Попова, МО 6, 8, 29, 32, 34, 36, 42, 67, 70, 74, 76, 102
 Попова, НН 56, 63
 Постовалова, АС 100
 Пройдаков, АВ 20
 Пролесковская, ИВ 95, 97
 Прудников, ДВ 87

Р

Радыгина, СА 58
 Разумова, СВ 24
 Рахманова, ЖЗ 10, 24
 Рогачева, ЮА 29, 36, 62, 70, 74
 Роднева, ЮА 67, 74, 76
 Рубанская, МВ 81
 Рудакова, ТА 27
 Рудакова, ТН 62
 Рукавицын, АА 37
 Русина, МА 83
 Рытов, КВ 20
 Рябенко, СВ 88
 Рябчикова, ВВ 20

С

Саакян, МС 54
 Саввина, НВ 109
 Савченко, ВГ 63
 Садабаев, ЭМ 57
 Садыков, АМ 24
 Сайдуллаева, ИС 63
 Салтыкова, НГ 94
 Самойлова, АА 37
 Самойлова, ОС 20
 Самородова, ИА 16, 18, 20
 Саржевский, ВО 37
 Сафронов, АА 92

Северин, ИН.	95
Семенова, АВ	8
Семенова, ЕВ	10, 24
Сергеев, ВС	6, 102
Сергеевичева, ВВ	8
Сергеенко, КА	81
Сивак, КВ	6
Сидорова, ИА	79
Сизикова, СА	31
Симавонян, ЗК	39
Скиба, ЯБ	29
Слесарчук, ОА	84
Смирнова, АГ	13, 14, 16, 18, 20, 60
Смирнова, АЮ	83
Смирнова, ЕГ	37
Смыкова, ОГ	18, 32, 40
Согомонян, ДР	54
Соколова, ЕК	39
Спиридонова, АА	74, 78
Старикова, ОС	56, 63
Стельмах, ЛВ	36, 40
Степанян, НГ	81
Стёганцева, МВ	26
Сулейманова, АМ	81
Сурина, ЛБ	42
Сучкова, ЮБ	39
Сысоев, ДС	100
Сысоева, ЕА	113
Т	
Тадевоян, Э	54
Талько, АВ	20
Тамамян, ГМ	54
Терентьева, МА	111
Тимин, АС	100
Тихомиров, ДС	108
Тошина, ЮК	83
Троицкая, ВВ	22
Трухан, ИВ	20
Тумян, ГС	8
Туполева, ТА	108
Тыринова, ТВ	31
У	
Углова, ТА	53
Украинченко, ЕА	20
Успенская, ОС	8, 14, 18, 20
Усс, АЛ	111, 114
Ушакова, ГЮ	31
Ушакова, ГЛ	81
Ф	
Федорова, ЛВ	32, 34, 42
Фечина, ЛГ	90

Фидарова, ЗТ	22
Фолкнер, Л	54
Франчески, АМ	45
Фролова, АС	10, 24
Фролова, МВ	20

Х

Хамаганова, ЕГ	63
Халатян, ИВ	54
Хамаганова, ЕГ	56
Хисматуллина, РД	58
Хованесян, ТХ	54

Ц

Цаур, ГА	90
Цветков, НЮ	16, 44, 50
Цветкова, ЛА	10, 24
Цопова, ИА	57
Цыганков, ИВ	36

Ч

Чебыкина, ДА	51
Чекалов, АМ	32, 34, 36
Черных, ЕР	31
Черных, ЮБ	16, 18
Чухловин, АБ	78

Ш

Шайдурова, КВ	108
Шакирова, АИ	6, 79, 102
Шамилян, АГ	54
Шатохин, ЮВ	20
Швецов, АН	67, 74, 76, 78
Шевела, ЕЯ	31
Шевелева, ПВ	13
Шелихова, ЛН	58, 69
Шман, ТВ	95, 97, 98
Шнейдер, ТВ	8

Щ

Щеглов, БО	103
Щеголева, ТС	20
Щелина, ЕВ	6

Э

Эбзеева, РХ	20
-----------------------	----

Ю

Юровская, КС	18, 27, 44, 48, 50
------------------------	--------------------

Я

Яковлев, КС	6
Яковлева, ЮС	48
Яременко, АИ	67, 76

Submission Guidelines for Authors

Please prepare your submission to meet the following standards (this may be used as your checklist before you send us your manuscript):

Title page

- article title in English;
- author names with full names, abbreviated middle names and family names of all authors (*example*: Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- working affiliations;
- a corresponding author address, including postal address, Telephone, Fax and email.

Abstract page

An abstract should be presented in English and in Russian (if possible), recommended length 1500 to 2000 characters. Keywords should be also provided (3 to 8 for each abstract), as well as a short 'running title' of fewer than 40 characters.

Article structure

Original articles should contain standard sections, i.e., Introduction, Materials (Patients) and Methods, Results, Discussion/Conclusions, References, and Acknowledgements.

Article length

While an ideal length would be the equivalent of about 10 printed pages typed double-spaced [ca. 5000 words], you may exceed this length if your subject lends itself to it. You might also submit an article shorter than this since some issues are more appropriately dealt with in a concise style.

Figures

Any display items should be:

- accompanied by numbering and captions (providing an additional list of items might be helpful);
- in 300 dpi quality for the graphs in readable size (there is a complementary print edition of CTT).

Tables

Number the tables consecutively with Arabic numerals. Type each separately with titles making them self-explanatory. Define all abbreviations used in each table in a footnote key/legend beneath the table.

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Write out all abbreviations in full at first use, with abbreviation following in parentheses, except for standard units of measures (e.g., mg, mL, dL). Avoid using abbreviations in the title of the paper.

References

- give the list in plain text, please delete any automatic links to reference managing systems;
- please list and number your references as they are cited in the manuscript. The articles published in other languages than English should be cited in English, with original language mentioned in parentheses at the end of citation;
- in the article, references should be cited by providing the name of the first authors et al. and the year of publication, if there are only two authors, both should be named; e.g. Friedenstein et al. 1974; Deans and Moseley 2000. Alternatively, you can use the referring numbers of your alphabetical reference list.

Acknowledgements

If appropriate, please include a section with the title "Acknowledgements" at the end of your article. In your Acknowledgements, please list the following, as applicable:

- Please give the names of colleagues who have contributed to your work but whose names do not appear among the authors. For contributors please list their full first name, abbreviate the second name and place the family name in the third position. After the name, please state the name and location of the institution in which they work (affiliation) and put this in parentheses. Do not use any titles (no Dr., PhD, etc.). *Example*: "The authors wish to thank Olga P. Ivanova (Hematology Department, University of [town], [country]) for providing the cell line XYZ."
- All sources of funding related to the work presented in the manuscript need to be acknowledged in this section. This concerns both institutional and corporate funding. *Example*: "This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, grant No. XYZ."
- Authors are expected to disclose any potential conflict of interest related to the submitted manuscript, particularly financial conflicts of interest. So, for this purpose, authors should disclose any commercial affiliations or consultancies, stock or equity interests, patent-licensing arrangements, or financial support received by a company which product is related to the study (e.g., a new drug tested described in the manuscript). *Example*: "(Authors) A.I.K. is a consultant of 'ABC drugs', P.D.I. has received a personal grant from 'D.E.F. Pharmaceuticals.'"

Additional English language editing

Additional English language editing as well as translation of English abstracts into Russian (for non-native speakers of Russian) is available on acceptance of your submission for publication in CTT.

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

Правила оформления статей для публикации в журнале СТТ

Перед подачей статьи для публикации, пожалуйста, оформите ее в соответствии с приведенными ниже стандартами (могут быть использованы в качестве инструкции при подготовке статьи):

Титульная страница

- название статьи на английском языке;
- полные ФИО всех авторов статьи; допускается сокращение отчества (*напр.*, Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- название учреждения;
- адрес для корреспонденции, включая почтовый адрес, телефон, факс и адрес электронной почты.

Страница с резюме статьи

Текст резюме следует представить на английском и русском языках, рекомендуемый объем – 1500-2000 знаков. Добавьте русское название статьи (и фамилии авторов) к тексту абстракта. Нужно также добавить ключевые слова (от 3 до 8 для каждого резюме на соответствующем языке) и краткое заглавие для колонтитула (до 40 знаков).

Структура статьи

В оригинальных статьях должно быть соблюдено стандартное подразделение на «Введение», «Материалы (пациенты) и методы», «Результаты» и «Обсуждение/заключение/выводы».

Размер статьи

Предпочтительный размер статьи составляет порядка 10 печатных страниц с двойным интервалом (около 5000 слов), однако при необходимости он может быть увеличен. К печати также принимаются статьи меньшего размера, так как, по нашему мнению, некоторые вопросы лучше освещать, используя краткий стиль.

Рисунки

Требования к рисункам:

- наличие нумерации и подписей (возможен отдельный список рисунков);
- качество изображения 300 dpi (это важно для печатного издания СТТ).

Таблицы

Все таблицы необходимо нумеровать последовательно арабскими цифрами. Каждая таблица должна быть напечатана с заголовками, полностью объясняющими их содержание. Расшифруйте все сокращения в данной таблице в подтабличном списке или подписи к ней.

Сокращения и символы

Применяйте только общепринятые сокращения. При первом использовании пишите сокращаемые термины полностью, с расшифровкой в скобках, за исключением стандартных единиц измерений (*например*, мг, мл, дл). Все единицы измерений должны быть в системе СИ. Избегайте сокращенных названий в заголовке статьи.

Список литературы

- список литературы должен быть представлен в виде обычного текста; автоматические ссылки, полученные с помощью программ поиска библиографических ссылок, не допускаются;
- Просим вас строить список и нумеровать ваши литературные ссылки в том порядке, в каком они цитируются по тексту. Статьи, опубликованные на других языках, должны приводиться в английском переводе, с указанием оригинального языка в скобках в конце статьи;
- ссылки на публикации в списке литературы должны содержать ФИО первого автора, указание на соавторов и год опубликования; если публикация имеет только двух авторов, они оба должны быть указаны. *Напр.*, Friedenstein et al., 1974, Deans and Moseley, 2000.

При редактировании статьи мы расположим ссылки в порядке их появления в тексте. Представление списка литературы в алфавитном порядке необходимо для выявления возможных ошибок.

Благодарности

При необходимости, включите раздел «Благодарность» в конце вашей статьи. Здесь можно перечислить следующее:

- Приведите имена коллег, которые сделали вклад в вашу работу, но не числятся в числе авторов. После указания их инициалов и фамилии укажите, пожалуйста, название и местоположение организации, в которой он (она) работает, не используйте титулов (Д-р и т.д.). *Пример:* Авторы хотели бы поблагодарить Ольгу П. Иванову (Отдел гематологии, Университет, город, страна) за предоставление клеточной линии XYZ.
- Всех, кто финансировал данную работу, необходимо поблагодарить в этом разделе. Это касается финансовой поддержки как со стороны корпораций, так и организаций.

Пример: Эта работа была профинансирована Немецким научным обществом, грант №.

- Авторы должны указать на наличие любого возможного конфликта интересов, относящихся к отправленной рукописи, особенно финансовых интересов. Так, для этой цели авторы должны раскрыть любые коммерческие инстанции или консультационные функции, патентно-лицензионные отношения или финансовую поддержку от той компании, продукты которой имели отношение к данному исследованию (например, испытания нового препарата, описанного в данной рукописи).

Пример: (Автор 1) является консультантом фирмы (название), (Автор 2) получил персональный грант от компании (название).

Дополнительное редактирование текста на английском языке

После утверждения статьи для публикации в журнале СТТ возможно дополнительное редактирование текста на английском языке, а также перевод английских резюме на русский язык (для нерусскоговорящих авторов).



XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting

**«HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION.
GENE AND CELLULAR THERAPY»**

September, 2023, St. Petersburg, Russia

Welcome!

XVII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой

**«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ГЕННАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ»**

Сентябрь 2023, г. Санкт-Петербург

Добро пожаловать!