

## КРАТКИЙ ИТОГОВЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ

### Тема I: «Изучение молекулярно-биологических и биофизических механизмов реализации патологических процессов при заболеваниях системы крови»

Проведен поиск патогенных вариантов генов фактора Виллебранда, фибриногена, факторов V, VII, VIII, IX, X, XI и XII системы свёртывания крови. Для всех изученных генов найдены новые, ранее не описанные мутации (vWF - 4, FGB -4, FGG - 5, F5 - 2, F7 - 4, F8 - 5, F9 - 1, F10 - 2, F11 - 3, F12 - 3). Выявлены мажорные для отечественной популяции нарушения в генах vWF (с.2430delC), F7 (с.1391delC), F12 (IVS13 -1 G>A, -57 G>C, -62 C>T) и FGG (IVS6 +1 G>A, Arg301Cys), тестирование которых может послужить основой для создания экономичных экспресс-систем молекулярной диагностики болезни Виллебранда, болезни Хагемана, гипопроконвертинемии и фибриногенемии.

Проведено молекулярное исследование генотипов системы ABO. Исследовали эритроциты и сыворотки 6058 пациентов заболеваниями системы крови и 296 здоровых лиц. По результатам прямого секвенирования ДНК политрансфузионных пациентов референсный аллель ABO\*A101 определили у 9 индивидов, аллель ABO\*A102 – у одного. Гибридный аллель ABO\*A112 выявлен еще у одного пациента. Фенотип эритроцитов людей с указанными аллелями определен как A1.

Молекулярное исследование выполнено 93 обследованным, в том числе 82-ти лицам с ослабленной экспрессией антигена А. У 58 обследованных выявлены 12 вариантов O-аллеля: 8 вариантов с характерной делецией с.261delG/N (O101 – 60,35 %, O103 – 1,72 %, O117 – 5,17 %, O119 – 1,72 %, O201 – 8,62 %, O202 – 1,72 %, O209 – 1,72 %, O210 – 10,34 %), 4 варианта гибридных аллелей, три из которых имели делецию с.261delG/N (O111 – 1,72 %, O205 – 1,72 %, O208 – 1,72 %) и один неделеционный аллель O303 (3,45 %). Среди 82 лиц с ослабленной экспрессией антигена А обнаружены 5 аллельных полиморфизмов ABO\*A (A201 – 85,88 %, A205 – 5,88 %, A206 – 1,18 %, гибридный аллель A209 – 1,18 %, AW.06 - 2,35 %). Фенотипически аллели A201 и гибридный аллель A209 проявлялись как антиген A2, аллель A205 в комбинации с O303 – как A2 и в комбинации с O101 как A3, аллель A206 в комбинации с O303 – как A3, экспрессия аллелей AW.06 на мембране эритроцитов была очень слабой. У двух человек с посттрансфузионным химеризмом, имеющих генотип ABO\*A101B101, серологическими методами идентифицировали антиген A2.

Создана математическая модель активации тромбоцитов в условиях нестационарных сдвиговых напряжений и математическая модель, описывающая тромбирование капиллярного русла и сосудистых сплетений.

Было проведено численное моделирование динамических процессов кластеризации рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов. С помощью *in vitro* экспериментов была изучена связь процесса активации тромбоцитов с концентрацией VWF и сдвиговой скоростью.

## **Тема II: Изучение иммуногенности вариантных пептидов, кодируемых геномными полиморфизмами человека**

Отработаны протоколы получения и дифференцировки активированных дендритных клеток, нагруженных синтетическими пептидами, из моноцитов периферической крови. Был отработан протокол получения антиген-специфичных Т-клеточных экспансий из наивных Т-клеток, культивированных с аутологичными активированными дендритными клетками. Был отработан протокол оценки эффективности экспансии методом проточной цитометрии с использованием МНС-тетрамеров. Была подобрана панель из 7 антигенов, кодируемых полиморфными генами человека (минорные антигены гистосовместимости). Были генотипированы и отобраны здоровые доноры, из клеток которых были поставлены антиген-специфичные Т-клеточные экспансии. Были оценены частоты наивных предшественников, специфичных к отобранным нами антигенам. Антиген-специфичные клетки были отсортированы, их репертуары Т-клеточных рецепторов были секвенированы и проанализированы.

## **Тема III: Изучение молекулярных, цитогенетических, иммуноморфологических основ патогенеза клональных заболеваний системы крови**

Определена частота реарранжировки генов иммуноглобулинов у больных первичной медиастинальной лимфомой (ПМВКЛ), а также определена ее стабильность в рецидиве. Общая частота обнаружения В-клеточной клональности при ПМВКЛ составила 79,3%. У 2 больных, достигших полной ремиссии, констатировано метакронное развитие медиастинальной лимфомы серой зоны, а молекулярно-генетическое исследование выявило смену/исчезновение исходных клональных реарранжировок генов иммуноглобулинов. Еще у 2 пациентов при развитии раннего рецидива заболевания определялся опухолевый клон, идентичный выявленному в дебюте заболевания. Таким образом, молекулярно-генетические исследования позволили подтвердить сохранение исходных клональных реарранжировок генов иммуноглобулинов при развитии ранних рецидивов заболевания и опровергнуть клональное родство опухоли при метакронном развитии медиастинальной лимфомы серой зоны.

Проведена работа по сравнительной характеристике свойств стромальных клеток-предшественниц КМ - мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) и концентрацию колониобразующих единиц фибробластов (КОЕф) у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) без поражения КМ и у здоровых доноров. Оказалось, что свойства МСК больных в дебюте заболевания сильно отличаются от МСК здоровых доноров. В частности, суммарная клеточная продукция у первичных больных достоверно выше, чем у доноров. В МСК больных изменены клеточные параметры, средний уровень флуоресценции (СУФ) молекулы адгезии -ICAM1 на поверхности клеток повышен. Достоверно повышен СУФ маркеров МСК- HLA-ABC, CD73 и CD90. Относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов BMP4, MMP2, FGFR1, ICAM1 снижен в МСК, а FGFR2 повышен. Таким образом, несмотря на отсутствие доказанного поражения КМ свойства МСК – компонентов ниши в стромальном микроокружении, регулирующем кроветворение, у больных ДВККЛ изменены.

Проведена работа по исследованию образцов лимфатических узлов, крови и костного мозга на наличие экспрессии раково-тестикулярного гена PRAME. Активность гена PRAME наблюдалась у 21 (60%) больного. Оказалось, что гиперэкспрессия PRAME связана с распространенными заболеваниями, поражением костного мозга, опухолевым лейкоцитозом, ухудшением параметров общей и бессобытийной выживаемости, в том числе после трансплантации стволовых кроветворных клеток.

Разработан метод аллель-специфичной ПЦР в реальном времени для выявления точечных мутаций гена STAT3 p.Y640F; p.N647I; p.D661V; p.D661Y; p.D661H; p.D661N. Показана высокая специфичность методики при дифференциальной диагностике у пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ), превосходящая такие методы как иммунофенотипирование лимфоцитов крови и определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов TCRG и TCRB. Показана необходимость внедрения метода аллель-специфичной ПЦР в реальном времени для выявления точечных мутаций гена STAT3 в протокол первичного обследования пациентов с подозрением на Т-ЛБГЛ.

Обнаружены 2 предиктивных HLA-аллеля при ХЛЛ с немутированными генами IGHV, и еще 2 для наиболее агрессивных вариантов этого заболевания. Кроме того, наблюдаются некоторые различия в репертуаре HLA-аллелей у пациентов с экспрессией генов IGHV из разных семейств.

Разработан метод определения мутаций в гене BTK на основе АС-ПЦР, который существенно проще и дешевле, чем ddPCR и NGS и другие, но не менее чувствительный и надежный. Предлагаемую тест-систему целесообразно использовать для раннего выявления резистентности у больных с ХЛЛ, которым

проводится лечение ибрутинибом, что позволит своевременно скорректировать тактику терапии.

Разработаны и внедрены в лабораторную практику молекулярно-генетические исследования мутаций генов TET2, ASXL1, Dnmt3a, SF3B1 и SRSF2. В настоящее время исследовано более 60 пациентов на наличие мутаций генов ASXL1, SF3B1 и SRSF2. Также начата работа по статистическим обработкам полученных данных по исследованию мутаций генов ASXL1 и SF3B1, по окончании которого планируется публикация в виде журнальной статьи. Возможно, выявленное разнообразие сочетаний мутаций генов ASXL1 и SF3B1 и их связь с клиническими вариантами МДС позволит прогнозировать молекулярный ответ на специфическую терапию.

Выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) больных множественной миеломой (ММ) в дебюте заболевания - была выявлена трисомия 5, 9 и 15. Рецидив ММ сопровождался *amp1q21* при сохранении гипердиплоидии. До начала лечения и в рецидиве заболевания у пациента выявлена гетерозиготная клональная мутация *c.182A>C (p.Q61P)* в гене N-RAS, нарушающая регуляцию сигнального пути MAPK. Транскриптомный анализ, выполненный методом RNA-seq, показал резкое усиление экспрессии гена *IL6* при рецидиве (в 30 раз), которое могло послужить пусковым механизмом прогрессии ММ, поскольку этот цитокин способен стимулировать клеточную пролиферацию, активируя различные сигнальные пути (MAPK, JAK-STAT, PI3K). Прогрессия заболевания сопровождалась также усилением экспрессии ключевых регуляторных генов (*c-MYC, Notch2, MDM, RAF1, STAT4, mTOR*) и резким падением экспрессии генов иммуноглобулинов, вызвавшим у пациента глубокий иммунодефицит. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что при ММ целесообразно выполнять комплексную молекулярную диагностику, включающую развернутое цитогенетическое исследование, анализ экспрессии и мутационный анализ широкого спектра генов регуляторных белков. Выявлено, что у 30 больных ММ с каст-нефропатией с потребностью в диализе почечный ответ наблюдался лишь при достижении гематологического ответа на первую линию химиотерапии. У большинства пациентов к началу лечения были выявлены фиброз интерстиция 2-й степени. Определено, что выраженность фиброза интерстиция в биоптате почки 40% и более к началу терапии является неблагоприятным прогностическим фактором для обратимости острого почечного повреждения.

Исследование минимальной остаточной болезни (МОБ) в рамках протокола терапии "ОЛЛ-2016" включало 3 контрольные точки: +70 день (2 индукция), +133 день (2 консолидация), +190 день (4 консолидация). Исследование на +70 день было выполнено 57 пациентам, на +133 день - 45 пациентам, на +190 день - 34 пациентам. На 70-й день у 4 из пациентов клинико-гематологическая ремиссия

(КГР) отсутствовала, а количество опухолевых клеток составило 21,5%, 8,24%, 7,76% и 0,138%. Из 53 пациентов с КГР МОБ-негативность была у 32 пациентов (60,4%), а МОБ-позитивность – у 21 (39,6%). Медиана МОБ в группе МОБ-позитивных пациентов составила 0,07% (0,018%-0,661%). На +133 день 34 (75,6%) из 45 пациентов были МОБ-негативны (25 были МОБ-негативны и на 70-й день, 7 – МОБ-позитивны на 70-й день и двоим МОБ не исследовалась на 70-й день). У 11 (24,4%) пациентов на 133-й день определялись остаточные опухолевые клетки, медиана количества которых составила 0,007% (интерквартильный размах 0,002%-0,071%). У 10 из этих пациентов на 70-й день МОБ выявлялась. Во всей группе пациентов доля опухолевых клеток к 133-му дню снизилась ( $p = 0,0004$ ). На 190-й день 31 (91,2%) из 34 пациентов имели МОБ-негативный статус (4 из них приобрели МОБ-негативность, т.е. на 133-й МОБ у них определялась). У 3 пациентов выявили МОБ на 190-й день (как и на 133-й день). У 2 из этих пациентов МОБ исследовали на 9 месяцев (этап поддерживающей терапии), к этому времени опухолевые клетки более не выявлялись. Статистически значимых изменений в доле опухолевых клеток от 133-го на 190-й дни не было выявлено ( $p = 0,109$ ).

Среди *A. baumannii* ( $n=74$ ), выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови, преобладали карбапенем-нечувствительные изоляты ( $n=54$ ; 74,3%), из которых 70,9% ( $n=39$ ) содержали в своём геноме гены приобретённых ОХА-карбапенемаз. Наиболее распространёнными генами приобретённых ОХА-карбапенемаз были *blaOXA-24/40-like* (51,3%), далее следовали гены групп *blaOXA-23* (38,5%) и *blaOXA-58* (10,3%). У изолятов *A. baumannii* с продукцией карбапенемаз группы ОХА-24/40 были более высокие значения МПК50/90 карбапенемов в сравнении с изолятами, несущими гены *blaOXA-23-like*. Результаты молекулярно-генетического исследования изолятов *E. coli* с продукцией БЛРС, выделенных со слизистой оболочки кишечника, продемонстрировали отсутствие генетического родства между изолятами, выделенными при первом поступлении в стационар и наличие генетического сходства у 59 % изолятов, выделенных в процессе цитостатической терапии и пребывания больных в стационаре. Исследование доказало возможность экзогенной передачи изолятов *E. coli* от одного больного к другому во время их пребывания в стационаре.

#### **Тема IV: Исследование взаимосвязи структурного состояния и механизма действия новых гемостатических и антикоагулянтных средств**

Итогами внедрения результатов на данном этапе госпрограммы является: разработка новых покрытий в форме губки на основе 1,5 и 2,0% растворов каппа-карагинана, 2,0 и 3,0 % растворов альгината натрия, 1,5 и 2,0 % растворов

хитозана и бактериальной целлюлозы и проведение комплексного анализа гемостатических и физико-химических свойств локальных раневых покрытий в форме губки *in vivo* и *in vitro*. Исследование *in vitro* проводились с использованием предложенной нами новой тест-системы. (патент РФ № 2701195; патент РФ № 26950756 ) Изготовлены 43 различных видов образцов аппликационных губок. Проведено 2187 эксперимента, из них *in vivo* 68, *in vitro* 1296, оценка физико-химических свойств 823 измерений. В ходе экспериментов *in vivo* и *in vitro* определено, что лучшей гемостатической активностью обладают покрытия на основе каппа-каррагинана. В частности, определено, что содержание каппа-каррагинана в составе губки при нейтральной pH:

- не влияет на число тромбоцитов крови в концентрации 0,5-1,5%, но приводит к снижению их количества на 64,8% (по медиане, с 179,0 до 63,0 ×10<sup>9</sup>/л);
- в исследованных концентрациях (0,5-2,0%) не влияет на уровень фибриногена;
- по данным тромбоэластометрии способствует увеличению (после контакта с губкой) коагуляционных свойств крови, достигающих наибольших значений в концентрации каррагинана 2,0%;
- увеличивает скорость образования и интенсивность генерации тромбина вне зависимости от концентрации каррагинана.

Независимо от лиганда, достигнута удовлетворительная степень прочности нанесения антикоагулянта прямого действия на поверхность полимера медицинского назначения для достижения тромборезистентности. Определена оптимальная доза сульфата целлюлозы (степень полимеризации 120, степень сульфатирования 1.3 - 1,8) для достижения максимального антитромботического эффекта при внутривенном введении морским свинкам. В опытах *in vitro* на основе связи структура-гемосовместимость отобран ряд перспективных соединений, которые могут быть использованы в качестве компонентов разрабатываемых конструкций для доставки лекарственных средств: сульфаты лигнина с низкой антитромбиновой активностью (снижали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов), сульфэтил производные хитозана и тауринта натрия (< 0,005 мг/мл; не разрушали мембрану эритроцитов), гидроксипропилкрахмал с молекулярной массой 200000 (5·10<sup>-6</sup> мг/мл; не влиял на свертывание плазмы и агрегацию тромбоцитов человека).

## **Тема V: Оптимизация программной химиотерапии гемобластозов на основе пациентспецифических биологических маркеров заболевания**

Своевременная интенсификация терапии ХМЛ при ее неудаче, согласно критериям современных рекомендаций, позволяет получить результаты,

сопоставимые с таковыми при использовании ИТК2 в первой линии. Тем самым достигается максимальный эффект от каждой линии ИТК с минимизацией затрат на лечение и уменьшением рисков прогрессирования ХМЛ и развития нежелательных явлений ИТК2. Высокая частота достижения глубокого МО в дальнейшем позволит увеличить долю больных в ремиссии без лечения, что имеет немаловажное экономическое значение в условиях постепенно увеличивающейся популяции больных ХМЛ.

Объем опухоли (особенно наличие bulky), индекс FLIP1 и морфология ФЛ являются ключевыми критериями выбора терапии первой линии. Учитывая тот факт, что у половины пациентов с резистентным течением ФЛ наблюдается цитологический тип 3А и 3А+3В (55%) и диффузный характер роста (55%), выбор индукционной терапии склоняется в пользу курса R-СНОР. Схема R-В более эффективна при ФЛ 1-го и 2-го цитологического типа.

В настоящее время широко применяются таргетные препараты в лечении онкогематологических больных. Для лечения пациентов Т-ОЛЛ/ЛБЛ перспективным является изучение применения неларабина в первой линии терапии, что может позволить улучшить результаты лечения после первой линии и сократить число больных, нуждающихся в противорецидивной терапии, которая пока является малоэффективной. Применение неларабина в клинической практике улучшило показатели выживаемости больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Однако имеющиеся немногочисленные долгосрочные результаты наблюдений за данной группой больных после выполнения им алло-ТГСК не столь оптимистичны. В настоящее время актуальной проблемой является разработка не только высокоэффективных противорецидивных схем терапии у больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, но и улучшение результатов терапии в первой линии терапии Т-ОЛЛ/ЛБЛ и, возможно, применение новых подходов к лечению больных после алло-ТГСК.

За пять лет, прошедшие с момента первой публикации о результатах лечения ОМЛ в координационном центре, несмотря на существенно большее число больных (n=173), выводы об основных факторах, влияющих на исходы терапии у больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет, не изменились. Имеет значение исходная группа риска, оцененная по цитогенетическому исследованию, время достижения полной ремиссии (достижение ПР после второго курса – крайне неблагоприятный фактор) и факт выполнения алло-ТГСК в период первой ПР. Всем больным ОМЛ предусмотрена трансплантация аллогенного костного мозга при наличии НЛА-совместимого донора (не позднее 6,5 мес от достижения ПР). Возможно, единственным исключением из показаний к алло-ТГСК в первой ПР станет отсутствие минимальной резидуальной болезни (МРБ) после первого курса индукции.

## **Тема VI: Оптимизация программы диагностики, лечения и мониторинга неопухолевых орфанных заболеваний системы крови у взрослых на основе молекулярно-генетических, биохимических, иммунофенотипических параметров**

Разработаны лучевые критерии оценки поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа.

Охарактеризована типичная лучевая картина поражения костей при болезни Гоше. Предложена модифицированная шкала степени тяжести поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. Описана рентгеносемиотика и МР-семиотика характерных изменений костно-суставной системы при болезни Гоше. Спектр выявленных лучевых изменений разделен на 2 принципиальные группы: обратимые и необратимые поражения.

Разработаны и внедрены лучевые критерии поражения костей, основанные на использовании специальных высокотехнологичных методах МРТ, позволяющие оптимизировать контроль эффективности патогенетической терапии при болезни Гоше.

Определены параметры контроля эффективности лечения болезни Гоше: патогенетическая терапия приводит к регрессу обратимых изменений костей, может предотвратить развитие необратимого поражения костно-суставной системы, но не способна устранить уже имеющиеся ортопедические дефекты;

Создан алгоритм комплексного лучевого обследования взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа для выявления поражения костно-суставной системы и оценки степени его тяжести.

Разработан и апробирован уникальный способ выявления дефицитов факторов свертывания крови методом тромбоэластометрии. Получен патент на изобретение. Продолжено пополнение генетической базы больных редкими наследственными коагулопатиями. Анализ данных позволил охарактеризовать спектр генетических нарушений и выделить наиболее часто встречающиеся или новые мутации. С клинической точки зрения генетические исследования позволяют верифицировать диагноз и назначить соответствующую терапию.

## **Тема VII: Совершенствование различных этапов выполнения трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и разработка новых подходов профилактики и терапии посттрансплантационных осложнений**



Выполнен анализ взаимодействия МСК с лимфоцитами периферической кровью здоровых доноров. Лимфоциты и МСК культивировали в течение 4 дней при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. В качестве контрольных образцов использовали лимфоциты, культивируемые без МСК. Было показано, что донорские МСК разделяются на 2 группы. В одной группе не происходит значительного повышения уровня экспрессии HLA-DR на МСК при ко-культивировании с лимфоцитами, тогда как в другой группе экспрессия этого антигена главного комплекса гистосовместимости значительно возрастает. Детальный анализ составит предмет дальнейшего исследования, так как вероятно разделение на 2 группы может иметь значение при оценке клинической эффективности МСК в профилактике и терапии острой реакции трансплантат против хозяина и позволит использовать в клинической практике наиболее эффективные образцы. Проанализированы результаты повторных алло-ТГСК, выполненных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ОВ больных после повторной алло-ТГСК составила 38,5%, БСВ – 27,6%. Исходя из полученных в настоящей работе данных, смена донора незначительно влияет на результаты проведения повторной алло-ТГСК. Таким образом, длительный поиск и активация другого неродственного донора представляется неоправданной, особенно если причиной выполнения повторной алло-ТГСК является первичное неприживание трансплантата, сопровождающееся панцитопенией, агранулоцитозом и высоким риском инфекционных осложнений. В этом случае может быть оправдано проведение алло-ТГСК от другого альтернативного донора, в первую очередь, гаплоидентичного, при этом в качестве источника трансплантата лучше использовать гемопоэтические стволовые клетки, так как это дает возможность заготовить большее количество клеток-предшественников и добиться быстрого восстановления гемопоэза. Отмечено, что вторая алло-ТГСК сопряжена с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, во многом обусловленных необходимостью проведения предтрансплантационного кондиционирования, иммуносупрессии, на фоне тяжелого соматического статуса больного и инфекционных осложнений, чем и обусловлена столь высокая летальность больных (61,5%), преимущественно в ранние сроки (первые 100 дней) после трансплантации, в том числе при восстановлении кроветворения.

Изучен метод определения минимальной остаточной болезни у пациентов множественной миеломой после аутологичной ТГСК методом ПЭТ-КТ с использованием двух радиофармпрепарат, поскольку этот метод обладает высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (75%) определения плазмоклеточного поражения. Кроме того, выполнение ПЭТ/КТ в режиме обследования всего тела позволяет выявлять костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы у больных ММ. Выявлено, что активность поглощения <sup>11</sup>C-метионина миеломными клетками

превышала аналогичный показатель при использовании 18F-ФДГ приблизительно в 5 раз. Использование 11С-метионина для выявления минимального опухолевого поражения у больных ММ обеспечивает дополнительные возможности оценки противоопухолевого ответа по сравнению с 18F-ФДГ.

Проведено исследование по изучению эффективности аутологичной трансплантации больным множественной миеломой с диализ-зависимой почечной недостаточностью, которая позволила улучшить противоопухолевый ответ (71% ПР, 29% ОХЧР) и достичь минимального почечного ответа в 14% случаев. Больным, достигшим минимального почечного ответа, может быть прекращен гемодиализ, наблюдение за больными продолжается, потребности в проведении заместительной почечной терапии нет в течение 24 – 100 месяцев. Достигнуты высокие показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости по данным настоящего исследования, которые составили 59% и 93%, соответственно, при медиане наблюдения 53 мес. Низкие цифры летальности, связанной с трансплантацией, по результатам настоящей работы могут быть объяснены улучшением диагностических методик и сопроводительной терапии.

Изучено негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток в соответствии с промежуточными результатами протокола «ЛКМ-2016», поскольку существует ограниченное количество исследований о влиянии мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии, а также об эффективной терапии для данной группы больных. Показано, что у больных из группы высокого риска, при наличии бластоидной морфологии ЛКМ, комплексного кариотипа, гиперлейкоцитоза, del 17p, необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на детекцию мутаций в гене TP53, необходима разработка методов молекулярной диагностики высокого разрешения с использованием свободной опухолевой ДНК плазмы, с целью более точной детекции мутаций в гене TP53 при ЛКМ. При обнаружении мутации в гене TP53 необходимо проведение поиска совместимого донора костного мозга/гемопозитических стволовых клеточных клеток. При наличии совместимого донора, отсутствии клинической ремиссии и позитивности МОБ после проведенной ХТ показано выполнение алло-ТГСК. У больных без мутации в гене TP53 применение протокола «ЛКМ-2016» показало высокую эффективность в достижении ремиссии, МОБ-негативности, при приемлемой токсичности и возможности заготовки ауто-ТГСК, что диктует необходимость увеличения числа больных, включаемых в исследование, и сроков наблюдения для формирования окончательных выводов. Необходима разработка альтернативных вариантов терапии больных ЛКМ с мутациями в гене TP53, с применением сочетанной таргетной терапии и ХТ.

Проведено исследование по эффективности новой тактики индукционной и высокодозной химиотерапии первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола «CNS-2015». Целью индукционной тактики стало не достижение длительной ремиссии за счет интенсификации химиотерапевтического воздействия, а максимально быстрая кинетическая редукция опухоли, восстановление неврологического статуса и возможность заготовить достаточное количество стволовых клеток крови (СКК). Отмечено улучшение показателей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) ПДВККЛ ЦНС удалось после введения в протоколы лечения миелоаблативных режимов кондиционирования, включающие в себя высокие дозы тиофосамида, бусульфана и циклофосамида (ТВС режим) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). Применение такого подхода может позволить добиться длительной бессобытийной выживаемости у 90% пациентов с таким крайне неблагоприятным вариантом заболевания.