

# Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Impact Factor (Citescore): 0.50 (2020)

Импакт-фактор (CiteScore): 0,50 (2020)

ISSN 1866-8836 (online)

ISSN 1867-416X (printed version)

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-1-148

## 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)

Мамаев Н. Н. (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)

Savchenko V. G. (Moscow, Russia)

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

Uss A. L. (Minsk, Belarus)

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

## Volume 10 Number 3 (Supplement)

Том 10 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/м<sup>2</sup>; обложка – мелованная

глянцевая, 250 г/м<sup>2</sup>.

Тираж 500 экз.

Printing house “Svetlitsa”,

Saint Petersburg.

Gloss paper, 115 g/m<sup>2</sup>; cover – gloss paper,

250 g/m<sup>2</sup>.

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)

Савченко В. 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/licenses/by/3.0/>

**Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий для опубличения основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК Министерства образования и науки РФ).**

Vol. 10, No 3 (Supplement), September 2021

### Contents

#### Editorial

XV Raisa Gorbacheva Memorial Symposium  
*Hematopoietic Stem Cell Transplantation.  
Gene and Cellular Therapy. An overview* 3  
Alexander D. Kulagin, Alexey B. Chukhlovin

#### Abstracts from the XV R. Gorbacheva Memorial Meeting, classified:

Award Session: AW-01 – AW-03	9
Acute leukemias: AL-01 – AL-06	14
Lymphomas: LY-01 – LY-08	25
Chronic hematological malignancies: CM-01 – CM-07	41
Aplastic anemia and cytopenias: AA-01 – AA-02	51
Immune complications: IC-01 – IC-06	54
Posttransplant infections: PI-01 – PI-06	65
Pediatric oncology: PO-01 – PO-05	79
Posttransplant care and rehabilitation: PC-01 – PC-05	86
Gene and cellular therapy: GC-01 – GC-15	94
Organizational issues and donorship: OD-01 – OD-08	117
Index by keywords	131
Index by author name	137
Submission Guidelines for Authors	145

Том 10, № 3 (Приложение), Сентябрь 2021

### Содержание

#### Редакционная статья

Обзор докладов на XV симпозиуме  
памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация  
гемопозитических стволовых клеток.  
Генная и клеточная терапия» 5  
Александр Д. Кулагин, Алексей Б. Чухловин

#### Тезисы докладов XV симпозиума памяти Р. М. Горбачевой по разделам:

Награжденные доклады: AW-01 – AW-03	9
Острые лейкозы: AL-01 – AL-06	14
Лимфомы: LY-01 – LY-09	25
Хронические системные злокачественные заболевания: CM-01 – CM-07	41
Апластические анемии и цитопении: AA-01 – AA-02	51
Иммунные осложнения: IC-01 – IC-06	54
Инфекции после трансплантации: PI-01 – PI-06	65
Онкология детского возраста: PO-01 – PO-05	79
Посттрансплантационный уход и реабилитация: PC-01 – PC-05	86
Генная и клеточная терапия: GC-01 – GC-15	94
Организационные вопросы и донорство: OI-01 – OI-08	117
Указатель ключевых слов	134
Авторский указатель	141
Правила оформления статей для публикации в журнале СТТ	146

# XV Raisa Gorbacheva Memorial Meeting *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy. An overview*

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

RM Gorbacheva Research Institute, B.V. 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 XV Raisa Gorbacheva Memorial Meeting (16-18 September 2021) took place at the Pavlov University in a “hybrid” format, due to COVID limitations. Despite these obstacles, more than 100 participants from leading centers of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from Russia, Republic of Belarus, Kazakhstan, Armenia have visited St. Petersburg to attend the face-to-face discussions in different areas of hematology, clinical and experimental cellular therapy. Research and clinical achievements were presented by prominent specialists from European countries, as well USA, Japan, Israel, Australia who made their reports and participated in the online discussions.

The pre-congress day included industrial symposia devoted to the most urgent issues of drug therapy for a wide range of blood diseases and complications of HSCT, new aspects of patient care in the context of the COVID-19 pandemic.

Cell and Gene Therapy session (16 September, 2021) included a number of quite impressive and innovative reports. The keynote lecture was given by Prof. Hans-Peter Kiem (Seattle, USA) who reviewed current approaches to therapy of inherited disorders using gene modifications of autologous hematopoietic stem cells in order to obtain desirable correcting effect. Dr. Fedor Urnov (Berkeley, USA) presented a comprehensive summary of history and clinical outlooks for gene editing, arguing, mainly, for the CRISPR platform.

A competent overview of current diagnostic and therapeutic approaches in the field of genetic disorders was made by Prof. Sergey Kutsev (Moscow, Russia). Prof. Maria Ester Bernardo (Milan, Italy) and Dr. Tatyana Bykova (St. Petersburg, Russia) discussed current gene therapy options for these groups of patients. Prof. Gerard Wagemaker (Rotterdam, The Netherlands) remembered fundamental steps and historical facts on hematopoietic stem cell (HSC) transplantation, as a basis for development of current gene therapy with modified HSCs, primarily, in immune deficiencies and lysosomal storage diseases. Of special significance was the lecture by Prof. Giuliana Ferrari (Milan, Italy). The speaker described heterogeneous molecular pathology in beta-thalassemia and presented promising gene targets to correct hemoglobin synthesis. Results of pre-clinical studies and clinical prospective of gene therapy in hemophilia were discussed by Prof. Denise Sabatino (Philadelphia, USA).

Gene editing technologies for epigenomic modification were proposed by Prof. Claudio Mussolino (Freiburg, Germany) who presented his report in face-to-face format. The reported CAST-Seq approach may present a useful tool for detecting some off-target effects of gene editing procedures (Julia Klermund, Freiburg, Germany). Prof. Boris Fehse (Hamburg, Germany) shared his experience in TALEN application for CCR5-directed editing to produce HIV-resistant blood

cells for potential clinical use. Dr. Alena Shakirova (St. Petersburg, Russia) reported some data on efficiency of CCR5 gene editing in hematopoietic cells for HIV therapy.

Most clinical studies in gene therapy concerned preparation and usage of CAR-T cells in treatment of lymphoblastic leukemia. General aspects of CART implementation were reported in the keynote lecture by Prof. Michel Sadelain (New York, USA). Prof. Michael Maschan (Moscow, Russia) reported his experience in CD19-directed CAR-T cells when treating pediatric patients with ALL and discussed regulatory problems with gene-modified cell products in Russia. Practical aspects of CAR-T cell preparation in clinical setting, processing and storage were presented by Dr. Isabelle Riviere (New York, USA), Juan Otero (Barcelona, Spain), Alexander Migas (Minsk, Republic of Belarus), and Vladislav Sergeev (St. Petersburg, Russia). Some reports dealt with other CAR-T cell applications, e.g., GVHD induction capacity (Alexey Petukhov, St. Petersburg, Russia), and their prospects in treatment of viral infections (Grigory Efimov, Moscow, Russia).

A special session was dedicated to regulations and legislation for the medicinal manipulated cell products, including CAR-T cells. An interesting essay tracing the ways from the idea of gene therapy to clinical implementation was presented by Kristina Zakurdaeva (Moscow, Russia). The details of sophisticated Russian regulation in the field of medicinal cell products and their licensing procedure were presented and discussed in the reports by Mikhail Samsonov, and Ekaterina Melnikova (Moscow, Russia). In general, the session proceeded quite successfully, with many questions asked and vivid final discussion.

The plenary session on September 17 was opened by the ceremony of *Doctor Honoris Causa* award to Professor Dieter Hoelzer (Frankfurt/Main, Germany) whose merits in leukemia chemotherapy and HSCT are recognized worldwide. His lecture concerned novel treatment approaches based on modern drugs and monoclonal antibodies against lymphoblastic cells. The B.V. Afanasyev Memorial Lecture presented by Prof. Elena Semenova (St. Petersburg, Russia) covered various aspects of pediatric HSCT, being dedicated to the 30<sup>th</sup> anniversary of the first pediatric HSCT in Russia. Professor Robert Gale has discussed recent clinical results in resistant AML therapy, which still remain suboptimal, even with novel targeted drugs. The comprehensive lecture by Prof. Nicolaus Kroeger (Hamburg, Germany) highlighted efficiency and safety of haploidentical HSCT when applying optimal protocols of GVHD prevention. Professor Anna Sureda (Barcelona, Spain) provided update of current studies concerning long-term outcomes in Hodgkin lymphoma combining conventional protocols and novel therapies.

A special session was dedicated to therapeutic options in acute leukemia, including curative potential of HLA-matched HSCT (Prof. Andrea Bacigalupo, Rome, Italy), and general efficiency of allo-HSCT for long-term survival in AML relapses, as reported by Prof. Dietger Niederwieser (Leipzig, Germany) in a lecture based on several German trials. Meanwhile, Dr. Sergey N. Bondarenko (St. Petersburg, Russia) confirmed this viewpoint by clinical experience obtained by CIC 725 team with multimodal AML therapies.

Prof. Elena Parovichnikova (Moscow, Russia) highlighted pivotal role of minimal residual disease (MRD) values for planning ongoing therapies in acute lymphoblastic leukemia (ALL). Prof. Robin Foa (Rome, Italy) discussed current data on clinical efficiency of well-known tyrosine kinase inhibitors (TKI) in Ph-positive ALL patients.

The results of allogeneic HSCT and the role of minimal residual disease (MRD) after HSCT in pediatric patients with acute myeloid leukemia not in remission were shown by Prof. Alexey Maschan (Moscow, Russia). Efficiency of GVHD prophylaxis by post-transplant cyclophosphamide after haplo-HSCT was confirmed by Dr. Dmitry Motorin (St. Petersburg, Russia).

A session “Chronic hematological malignancies” started with a lecture by Prof. Moshe Mittelman (Tel Aviv, Israel) who presented an update of novel treatment strategies in low-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Dr. Nikolay Tsvetkov (St. Petersburg, Russia) discussed different prognostic factors in high-risk MDS. Distinct benefits of HSCT in high-risk MDS cases were reported by Dr. Larisa Kuzmina (Moscow, Russia). Extensive clinical data and results from several clinical trials as presented in ELN guidelines on chronic myeloid leukemia (CML) therapy were summarized by Prof. Dr. Rudiger Hehlmann (Mannheim, Germany) who visited St. Petersburg this year. Dr. Elena Morozova (St. Petersburg, Russia) held a special report on therapeutic options for CML in blast crisis, especially, in cases of failed TKI treatment.

The session concerning lymphoproliferative diseases was opened by a lecture by Prof. Laurent Garderet (Paris, France) who argued for safety of autologous HSCT in multiple myeloma (MM) patients with renal insufficiency. Prof. Dr. Tapani Ruutu (Helsinki, Finland) discussed efficiency and safety of allogeneic HSCT in myeloma. Dr. Olga Pirogova (St. Petersburg, Russia) addressed different diagnostic and therapeutic aspects of MM. Modern approaches to refractory/resistant Hodgkin lymphoma therapy were reviewed by Dr. Natalia B. Mikhailova and Ilya Zyuzgin (both – St. Petersburg, Russia), whereas Dr. Elena Lepik presented multicenter results on treatment of peripheral T-cell lymphomas, a rare and heterogeneous group of lymphoproliferative disorders. The session also included reports on pathogenesis of these malignancies. E.g., Prof. Magne Borset (Trondheim, Norway) suggested possible role of certain growth and signaling factors in keeping malignant cells alive under hypoxic conditions. Dr. Katia Beider (Tel Hashomer, Israel) discussed metabolic alterations causing chemoresistance in myeloma cells caused by distinct enzymes and receptors, which could be potential therapeutic targets.

HSCT efficiency in different nonmalignant diseases was discussed in a special session. It included a comprehensive

lecture by Prof. Regis Peffault de Latour (Paris, France) who discussed different therapeutic options in the patients with distinct pathogenetic variants of inborn marrow failure. Prof. Shinji Nakao (Kanazawa, Japan) presented specific genetic aspects of escape hematopoiesis in immune bone marrow failure. The lecture by Prof. Alexander D. Kulagin (St. Petersburg, Russia) concerned clinical outcomes and feasibility of repeated transplants in the patients with aplastic anemia. Prof. Dmitry Balashov (Moscow, Russia) reported on clinical results of HSCT in pediatric beta-thalassemia. Dr. Tatyana Bykova (St. Petersburg, Russia) focused on prevention and treatment of GVHD in the patients with non-malignant disorders. Dr. Alexey Polushin (St. Petersburg, Russia) reported on clinical efficiency of autologous HSCT in multiple sclerosis, highlighting the aspect of proper HSCT timing and life quality improvement in these patients.

Pediatric session was opened by Prof. Petr Sedlacek (Prague, Czech Republic) who reported the results of HSCT in pediatric ALL setting, showing great benefits from modern therapeutic protocols implemented over last 2 decades. Prof. Charlotta Niemeyer (Freiburg, Germany) described specific variants of MDS in young patients. Dr. Alesya Paina (St. Petersburg, Russia) discussed applicability and strategies of HSCT in infants with ALL and AML. Prof. Olga Aleynikova (Minsk, Republic of Belarus) presented a detailed interpretation of cytokine storm in post-transplant conditions, including CAR-T cell therapy. Dr. Natalya Myakova (Moscow, Russia) shared their experience in HSCT for treatment of pediatric non-Hodgkin lymphomas. Dr. Kirill Kirgizov (Moscow, Russia) has summarized the single-center and international data concerning late effects of HSCT in autoimmune disorders. Short communications dealt with autologous HSCT in pediatric solid tumors (Julia Dinikina, Moscow, Russia), and repeated transplants in pediatric patients (Ekaterina Pristanskova, Moscow, Russia).

Multiple complications of HSCT were covered in a special session. Dr. Zina Peric (Zagreb, Croatia) reviewed distinct role of gut microbiota in transplant-associated complications, especially, acute GVHD. Dr. Ivan S. Moiseev (St. Petersburg, Russia) has discussed clinical efficiency and opportunities for the first-line steroid-free treatment of GVHD. Dr. Egor Kulagin (St. Petersburg, Russia) reported on incidence, clinical features and outcomes of bronchiolitis obliterans following allo-HSCT. Prof. Nikolay Klimko (St. Petersburg, Russia) held a lecture on current International Guidelines for treatment of fungal invasions in hematological setting. Dr. Diana Averbuch (Jerusalem, Israel) presented novel clinically relevant aspects of Gram-negative infections in transplant clinics. Dr. Julia Rogacheva (St. Petersburg, Russia) reported about the incidence of colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacteria early after HSCT. Dr. Marina Popova (St. Petersburg, Russia) argued for antimicrobial stewardship program required at early terms after allogeneic HSCT.

Current activities and problems of unrelated bone marrow donor registries were discussed in a series of reports. Prof. Dietger Niederwieser (Leipzig, Germany) highlighted the ongoing recruitment of non-HLA-identical family donors, as an alternative source for allo-HSCT worldwide. Dr. Ioannis Mytileneos (Ulm, Germany) focused on different features of donor/recipient compatibility when predicting HSCT

outcomes. Prof. Dr. Manuel Abecasis (Lisbon, Portugal) reported about COVID-associated problems and general activities of the Portuguese Donor Registry during the pandemics. Dr. Maria Loginova (Kirov, Russia) provided recent data about development of Russian Federal Registry of HSCT donors. Dr. Alexander Alyanskiy (St. Petersburg, Russia) presented a report about joint Russian information platform for unrelated bone marrow donors.

Great attention was drawn to a special lecture given by Prof. Dr. Neal Young (Bethesda, USA) who presented a concept of evolutionary somatic mutation process underlying age-related anemia and other diseases, also focusing on recently discovered genetic blood disorders.

Psychological and social rehabilitation issues were presented by several speakers, i.e., role of psychologist in post-HSCT rehabilitation (Svetlana Oleshko, St. Petersburg, Russia), parent-child relationships in pediatric oncology (Dr. Etienne Seigneur, Paris, France), impact of disease and therapy on body self-consciousness in children (Dr. Marie Therain, Paris, France), subjective well-being and quality of life issues (Dr. Maria Evdokimova, Moscow, Russia). Distinct rehabilitation programs are proposed for the patients with osteosar-

coma (Dr. Serafima Chechel'nitskaya, Moscow, Russia), and for the children with tumors of posterior cranial fossa (Dr. Vladimir Kasatkin, Moscow, Russia), as well as physical exercises after HSCT (Mohamed Jaleel, London, UK). An original standard-of-care project for functional improvement of HSCT patients (TEMPO) was presented by Anne Gonzales (Columbus, USA).

The nursing care in HSCT clinics was discussed by clinical nurses who reported on their role in managing bloodstream infections (Vladislav Kudlay, St. Petersburg, Russia), skin lesions (Elvira Gasanova, St. Petersburg, Russia), during COVID-19 pandemics in hematology setting (Olga Prokofieva, St. Petersburg, Russia, Natalia Gusleva, Moscow, Russia), centralized drug preparation (Yuliya Mirankova, Minsk, Republic of Belarus), performing bioimpedance procedure (Natalia Saltykova, St. Petersburg, Russia). A comprehensive report on the problems of nursing education in Russia was made by Dr. Natalia Petrova (St. Petersburg, Russia). A general review on nursing care in immunosuppressed patients was presented by Liz Sniderman (Memphis, USA). The role of medical nurses in pediatric rehabilitation was considered in details by Nicholette Andrews (Chicago, USA).

## Обзор докладов на XV симпозиуме памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

**Александр Д. Кулагин, главный редактор, журнал «Клеточная Терапия и Трансплантация», Алексей Б. Чухловин**  
*НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

XV Симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических клеток. Генная и клеточная терапия» проходил 16-18 сентября 2021 года в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И. П. Павлова в «гибридном» формате из-за ограничений, связанных с COVID-19. Несмотря на эти сложности, более 100 участников из ведущих центров трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) России, Республики Беларусь, Казахстана, Армении участвовали в очных дискуссиях по различным разделам гематологии, клинической и экспериментальной клеточной терапии. Научные и клинические достижения были представлены лекциями и докладами известных специалистов из стран Европы, а также США, Японии, Израиля, Австралии, которые также участвовали в дискуссиях, проводимых онлайн.

«Пре-конгресс» день включал индустриальные симпозиумы, посвященные наиболее актуальным вопросам лекарственной терапии широкого спектра заболеваний крови и осложнений ТГСК, новым аспектам помощи пациентам в условиях пандемии COVID-19.

На сессии «Клеточная и генная терапия» (16 сентября 2021 г.) были сделаны весьма впечатляющие иннова-

ционные доклады. Вводную лекцию прочел профессор Ханс-Петер Ким (Сиэтл, США), который сделал обзор современных подходов к терапии наследственных заболеваний с применением генных модификаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток для достижения желаемого корректирующего эффекта. Д-р Федор Урнов (Беркли, США) обобщил сведения об истории и клинических перспективах редактирования генов, в основном, с помощью платформы CRISPR.

Всесторонний обзор нынешних диагностических и терапевтических подходов в области генетических заболеваний был сделан профессором Сергеем Куцевым (Москва, Россия). Профессор Мария Эстер Бернардо (Милан, Италия) и Татьяна Быкова (Санкт-Петербург, Россия) обсудили существующие опции генной терапии для этих групп пациентов. Профессор Герард Вагемакер (Роттердам, Нидерланды) напомнил об основных этапах и исторических фактах о ТГСК, как основы развития современной генной терапии модифицированных стволовых клеток, прежде всего, при иммунодефицитах и ли-зосомных болезнях накопления. Особое значение имела лекция профессора Джулианы Феррари (Милан, Италия). Докладчик описала гетерогенную молекулярную

патологию при бета-талассемии и предложила перспективные генетические мишени для коррекции синтеза гемоглобина. Результаты доклинических испытаний и клинические перспективы генной терапии при гемофилии обсуждала профессор Дениза Сабатино (Филадельфия, США).

Доклад о технологиях генного редактирования для модификации эпигеномных структур сделал проф. Клаудио Муссолино (Фрайбург, Германия) в очном формате. Полезным средством выявления нецелевых эффектов генного редактирования может стать технология CAST-Seq, как следует из доклада д-ра Юлии Клермунд (Фрайбург, Германия). Профессор Борис Фезе (Гамбург, Германия) поделился своим опытом применения системы TALEN для редактирования CCR5 и продукции ВИЧ-резистентных клеток крови для потенциального клинического использования. Д-р Алена Шакирова (Санкт-Петербург, Россия) доложила некоторые данные об эффективности редактирования гена CCR5 в клетках гемопоэза для терапии ВИЧ-инфекции.

Большинство клинических исследований по генной терапии относились к производству и применению CAR-T-клеток в лечении острого лимфобластного лейкоза. Общие вопросы внедрения CAR-T-клеток подробно обсуждались в лекции проф. Мишеля Саделена (Нью-Йорк, США). Проф. Михаил Масчан (Москва, Россия) рассказал о своем опыте работы с CAR-T-клетками против CD19 при лечении больных детей с ОЛЛ и обсудил проблемы с правовым регулированием генно-модифицированных клеточных продуктов в России. Практические аспекты производства CAR-T-клеток в условиях клиники, их обработки и хранения обсуждали д-р Изабель Ривьер (Нью-Йорк, США), Хулиан Отеро (Барселона, Испания), Александр Мигас (Минск, Республика Беларусь) и Владислав Сергеев (Санкт-Петербург, Россия). Некоторые доклады касались других областей применения CAR-T-клеток, например, их способности индуцировать РТПХ (Алексей Петухов, Санкт-Петербург, Россия), или перспектив лечения вирусных инфекций (Григорий Ефимов, Москва, Россия).

Специальное заседание было посвящено правовому регулированию и законодательству для медицинских манипулированных клеточных продуктов, в том числе – CAR-T-клеток. Интересный обзор-эссе относительно путей развития клеточной терапии от идеи до клинического внедрения был представлен Кристиной Закурдаевой (Москва, Россия). Подробности сложного российского правового регулирования и лицензирования в области медицинских клеточных продуктов обсуждались в докладах д-ра Михаила Самсонова и Екатерины Мельниковой (Москва, Россия). В целом, эта сессия прошла успешно, было задано много вопросов, и финальное обсуждение было весьма оживленным.

Пленарная сессия 17 сентября открылась церемонией присуждения степени почетного доктора профессору Дитеру Хельцеру (Франкфурт-на-Майне, Германия), чьи заслуги в области химиотерапии лейкозов и ТГСК признаны во всем мире. Его лекция касалась новых подходов к лечению, основанных на применении современных препаратов и моноклональных антител при остром лимфобластном лейкозе. Лекция памяти Б. В. Афанасьева,

представленная проф. Еленой Семеновой (Санкт-Петербург, Россия), касалась педиатрических аспектов ТГСК и была посвящена 30-й годовщине первой ТГСК, выполненной ребенку в России. Проф. Роберт Гэйл обсуждал нынешние результаты лечения при резистентной ОМЛ, которые до сих пор не являются оптимальными, даже при использовании новых таргетных препаратов. Обширная лекция проф. Николауса Крёгера (Гамбург, Германия) продемонстрировала эффективность и безопасность гаплоидентичной ТГСК при использовании оптимальных протоколов профилактики РТПХ. Проф. Анна Суредра (Барселона, Испания) представила обновленные данные текущих исследований долгосрочных исходов при лимфоме Ходжкина, леченной по обычным протоколам и новыми методами терапии.

Специальное заседание было посвящено возможностям терапии острых лейкозов, в том числе терапевтическому потенциалу HLA-совместимых ТГСК (проф. Андреа Бачигалупо, Рим, Италия), общей эффективности аллогенной ТГСК в плане долгосрочной выживаемости при рецидивах ОМЛ, которая обсуждалась в докладе проф. Дитгера Нидервизера (Лейпциг, Германия), основанном на нескольких германских исследованиях. Кроме того, д-р Сергей Бондаренко (Санкт-Петербург, Россия) подтвердил эту точку зрения клиническими результатами, полученными врачебной командой СС 725 с применением мультимодальных методов терапии ОМЛ.

Проф. Елена Паровичникова (Москва, Россия) подчеркнула роль уровней минимальной остаточной болезни (МОБ) для планирования текущей терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ). Проф. Робин Фоа (Рим, Италия) обсудил имеющиеся данные о клинической эффективности хорошо известных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у Ph-позитивных пациентов с ОЛЛ.

Результаты аллогенной ТГСК и роль минимальной остаточной болезни (МОБ) после ТГСК у пациентов детского возраста с острыми миелоидными лейкозами вне ремиссии были показаны проф. Алексеем Масчаном (Москва, Россия). Эффективность профилактики РТПХ посредством терапии циклофосфамидом после гапло-ТГСК подтвердил в своем докладе д-р Дмитрий Моторин (Санкт-Петербург, Россия).

Сессия «Хронические гематологические заболевания» началась с лекции проф. Моше Миттельмана (Тель-Авив, Израиль), где были представлены последние сведения о стратегиях лечения при миелодиспластическом синдроме (МДС) низкого риска. Николай Цветков (Санкт-Петербург, Россия) обсудил различные прогностические факторы при МДС высокого риска. Д-р Лариса Кузьмина (Москва, Россия) сообщила об определенных преимуществах ТГСК при МДС высокого риска. Обширные клинические данные и результаты нескольких клинических исследований, представленные в рекомендациях Европейской LeukemiaNet, по лечению хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в очном формате обобщил проф. Рюдигер Хельманн (Маннгейм, Германия). Елена Морозова (Санкт-Петербург, Россия) сделала специальный доклад о терапевтических опциях при бластном кризе ХМЛ, особенно – в случаях неудачи лечения ИТК.

Заседание на тему «Лимфопролиферативные заболевания» открылось лекцией проф. Лорана Гардерета (Париж, Франция), который доказывал безопасность аутологичной ТГСК при множественной миеломе (ММ) у пациентов с почечной недостаточностью. Проф. Тапани Рууту (Хельсинки, Финляндия) обсуждал эффективность и безопасность аллогенной ТГСК при ММ. Д-р Ольга Пирогова (Санкт-Петербург, Россия) касалась различных диагностических и терапевтических аспектов ММ. Современные подходы к лечению рефрактерных/резистентных случаев лимфомы Ходжкина обсуждали д-р Наталья Михайлова и Илья Зюзгин (оба – Санкт-Петербург, Россия), а Елена Лепик представила многоцентровые данные о результатах лечения периферических Т-клеточных лимфом – группы редких и гетерогенных лимфопролиферативных заболеваний. В эту сессию также были включены доклады о патогенезе данных новообразований. Так, проф. Магне Борсет (Трондхейм, Норвегия) допустил возможную роль ряда ростовых и сигнальных факторов в сохранении жизнеспособности клеток в условиях гипоксии. Д-р Катя Бейдер (Тель-Хашомер, Израиль) обсудила метаболические изменения, приводящие к химиорезистентности миеломных клеток, связанные с определенными ферментами и рецепторами, которые могут быть потенциальными терапевтическими мишенями.

Эффективность ТГСК при различных незлокачественных заболеваниях обсуждалась в рамках отдельной сессии. Она включала обширную лекцию проф. Режи Пеффо де ла Тур (Париж, Франция), который обсудил различные терапевтические опции у пациентов с конкретными патогенетическими вариантами врожденной костномозговой недостаточности. Проф. Синдзи Накао (Каназава, Япония) представил данные об специфических генетических аспектах гемопоэза «ускользания» при иммунной костномозговой недостаточности. Лекция проф. Александра Кулагина (Санкт-Петербург, Россия) касалась клинических исходов выполнения повторных ТГСК у пациентов с апластической анемией. Проф. Дмитрий Балашов (Москва, Россия) сообщил о клинических результатах ТГСК у детей с бета-талассемией. Д-р Татьяна Быкова (Санкт-Петербург, Россия) сделала акцент на профилактике и лечении РТПХ у пациентов с неопухолевыми заболеваниями. Д-р Алексей Полушин (Санкт-Петербург, Россия) сообщил о клинической эффективности аутологичной ТГСК при рассеянном склерозе, подчеркнув аспекты правильных сроков выполнения ТГСК и улучшения качества жизни у этих пациентов.

Педиатрическая сессия открылась лекцией проф. Петра Седлачека (Прага, Чешская Республика), который доложил результаты лечения (в том числе – ТГСК) при ОЛЛ у детей, показав большие преимущества современных терапевтических протоколов, внедренных на протяжении последних 20 лет. Проф. Шарлотта Нимейер (Фрайбург, Германия) описала специфические варианты МДС у молодых пациентов. Д-р Олеся Паина (Санкт-Петербург, Россия) обсудила применение и стратегии ТГСК у детей с ОЛЛ и АМЛ. Проф. Ольга Алейникова (Минск, Республика Беларусь) детально рассмотрела феномен «цитокинового шторма» после трансплантации,

включая CAR-T-клеточную терапию. Д-р Наталья Мякова (Москва, Россия) поделилась опытом применения ТГСК в лечении неходжкинских лимфом у детей. Д-р Кирилл Киргизов (Москва, Россия) обобщил собственный опыт и данные международных исследований относительно поздних эффектов ТГСК при аутоиммунных заболеваниях. Краткие сообщения касались аутологичной ТГСК при солидных опухолях у детей (Юлия Диникина, Москва, Россия) и повторных трансплантаций у больных детского возраста (Екатерина Пристанкова, Москва, Россия).

Многочисленные осложнения ТГСК обсуждались на специальном заседании. Д-р Зина Перич (Загреб, Хорватия) сделала обзор о значительной роли кишечной микробиоты в осложнениях ассоциированных с трансплантацией, в особенности – при острой РТПХ. Д-р Иван Моисеев (Санкт-Петербург, Россия) обсудил клиническую эффективность и возможности терапии без стероидов в качестве первой линии лечения РТПХ. Д-р Егор Кулагин (Санкт-Петербург, Россия) сообщил о частоте, клинических признаках и исходах облитерирующего бронхита после аллогенной ТГСК. Проф. Николай Климов (Санкт-Петербург, Россия) в своей лекции рассказал о текущих международных рекомендациях по лечению грибковых инвазий в гематологической клинике. Д-р Диана Авербух (Иерусалим, Израиль) представила данные о новых клинических аспектах Грам-негативных инфекций в трансплантационных клиниках. Д-р Юлия Рогачева (Санкт-Петербург, Россия) сообщила о частоте колонизации антибиотикорезистентными Грам-негативными бактериями в ранние сроки после ТГСК. Д-р Марина Попова (Санкт-Петербург, Россия) доказывала целесообразность программы антимикробной терапии, основанной на бактериальной колонизации в ранние сроки после алло-ТГСК.

Текущая деятельность и проблемы регистров неродственных доноров костного мозга обсуждались в ряде докладов. Проф. Дитгер Нидервизер (Лейпциг, Германия) подчеркнул текущее вовлечение несовместимых по HLA родственных доноров в качестве альтернативного источника для алло-ТГСК во всем мире. Д-р Иоаннис Митиленеос (Ульм, Германия) сосредоточился на различных параметрах совместимости донора и реципиента в ходе прогнозирования исходов ТГСК. Проф. Мануэль Абекасис (Лиссабон, Португалия) сообщил о проблемах, связанных с пандемией COVID-19, и деятельности Португальского регистра доноров в этот период. Д-р Мария Логинова (Киров, Россия) представила свежие данные о развитии Российского федерального регистра доноров для ТГСК. Д-р Александр Алянский (Санкт-Петербург, Россия) сделал доклад об объединенной российской информационной платформе для учета неродственных доноров костного мозга.

Особое внимание привлекла специальная лекция проф. Нила Янга (Бетезда, США), который представил концепцию эволюционного процесса соматических мутаций, лежащего в основе широкого спектра заболеваний старшего возраста, обратив внимание также и на недавно открытые генетические заболевания системы крови.

Проблемы психологической и социальной реабилитации затрагивались в нескольких докладах, в том числе

роли психолога в реабилитации после ТГСК (Светлана Олешко, Санкт-Петербург, Россия), отношения родителей и детей в детской онкологии (д-р Этьен Сениор, Париж, Франция), влияние заболевания и его лечения на осознание своего организма у детей (д-р Мари Терен, Париж, Франция), проблемы самочувствия и качества жизни (д-р Мария Евдокимова, Москва, Россия). Конкретные программы реабилитации предложены для пациентов с остеосаркомой (д-р Серафима Чечельницкая, Москва, Россия) и для детей с опухолями задней черепной ямки (д-р Владимир Касаткин, Москва, Россия), а также физические упражнения после ТГСК (Мохамед Джалил, Лондон, Англия). Оригинальный проект стандартов медицинского ухода для функционального улучшения у пациентов после ТГСК (ТЕМРО) был представлен Анной Гонсалес (Колумбус, США).

Сестринский уход в клиниках ТГСК обсуждался медицинскими сестрами, которые делали сообщения о своей роли в ведении пациентов с инфекциями кровотока (Владислав Кудлай, Санкт-Петербург, Россия), поражениями кожи (Эльвира Гасанова, Санкт-Петербург, Россия), при эпидемии COVID-19 в гематологической клинике (Ольга Прокофьева, Санкт-Петербург, Россия, Наталья Гуслева, Москва, Россия), о централизованном приготовлении препаратов (Юлия Миранкова, Минск, Республика Беларусь), проведении биоимпедансной процедуры (Наталья Салтыкова, Санкт-Петербург, Россия). Подробный доклад о проблемах сестринского образования в России сделала д-р Наталья Петрова (Санкт-Петербург, Россия). Общий обзор сестринского ухода и помощи иммунокомпрометированным пациентам был представлен Лиз Снайдерман (Мемфис, США). Роль медицинских сестер в реабилитации детей с онкопатологией рассмотрела в деталях Николетта Эндрюс (Чикаго, США).



## AW-01

## The results of a retrospective multicenter study: epidemiology of HIV-related Non-Hodgkin lymphoma

Andrey M. Chekalov<sup>1</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Ivan V. Tsygankov<sup>1</sup>, Yulia A. Rogacheva<sup>1</sup>, Nikita P. Volkov<sup>1</sup>, Anastasia V. Beynarovich<sup>1</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Marina V. Demchenkova<sup>2</sup>, M. V. Grigorieva<sup>2</sup>, Tatyana V. Schneider<sup>3</sup>, Yulia V. Kopeikina<sup>3</sup>, Vsevolod G. Potapenko<sup>4</sup>, Nadezhda V. Medvedeva<sup>4</sup>, Ilya S. Zyuzgin<sup>5</sup>, Maria A. Kolesnikova<sup>6</sup>, Tatyana I. Pospelova<sup>6</sup>, Elena E. Zinina<sup>7</sup>, Alexander A. Myasnikov<sup>8</sup>, Kamil D. Kaplanov<sup>9</sup>, Tatyana I. Ksenzova<sup>10</sup>, Stella S. Zola<sup>11</sup>, Elena S. Pavlyuchenko<sup>12</sup>, Natalya B. Mikhailova<sup>1</sup>, Vadim V. Baykov<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> Municipal Educational Hospital №31, St. Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia; <sup>6</sup> Municipal Clinical Hospital No. 2 of Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia; <sup>7</sup> Surgut's Clinical Hospital, Surgut, Russia; <sup>8</sup> V. A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; <sup>9</sup> Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; <sup>10</sup> Regional Clinical Hospital, Tumen, Russia; <sup>11</sup> Clinic of Professional Pathology and Haematology, Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>12</sup> II Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

### Introduction

The patients with HIV infection have a significantly higher risk of developing cancer, especially non-Hodgkin lymphomas (NHL) than the general population. In the era of antiretroviral therapy (ART) the cancer risk and the mortality has been decreased. The ART allow to treat HIV-infected patients with lymphomas with protocols for patients in general population. Our aim was to study epidemiology and evaluate the efficacy of first-line therapy for NHL in HIV-infected individuals in a multicenter study.

### Patients and methods

The study included 210 patients with NHL and HIV who received therapy at 12 Russian centers in the period from 2006 to 2020. The median follow-up was 7 months (1-103). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed within two years of starting first-line therapy using the Kaplan-Meier method.

### Results

Types of HIV-related NHL were: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – 59% (n=121), Burkitt's lymphoma (BL) – 18% (n=38), plasmablastic lymphoma (PBL) – 11% (n=23), other types of lymphomas – 12% (n=24). The median age was 39 years (21-69), men – 62% (n=130), women – 39% (n=80). The advanced stage of the disease was observed (3-4 Ann Arbor) in 82% of patients, B-symptoms at the onset of the disease – 55%, CNS involvement – 20%. The majority of patients (94.1%) received ART, the median number of CD4+ cells/ $\mu$ L at the onset of lymphoma was 221.8 (17-1105). As the first line of therapy, patients with NHL received predominantly EPOCH-like (48.5%) and CHOP-like (35.7%) regimens. Rituximab-containing regimens had been used in 57% of NHL cases. The median of chemotherapy courses was 4 (1-8). Structure of response to first-line therapy were: complete response (CR) – 46.6%, partial response (PR) – 31.5%, disease stabilization (SD) – 6.2%, disease progression (PD) – 15.8%. OS in the study group was 67%, PFS – 50% (median PFS – 18.7 months). Performance status ECOG $\geq$ 2 significantly decreased 2-year OS and PFS (p=0.001), CNS disease at the onset of the lymphoma significantly decreased PFS (56% vs 29%, p=0.008).

In the group of patients with CD20+ B-cell lymphomas, the addition of rituximab significantly improved 2-year PFS (57% vs 49%, p=0.05). Age, B-symptoms, and disease stage did not significantly affect OS and PFS.

### Conclusion

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common HIV-related lymphoma. HIV-related NHL are diagnosed at an advanced stage of the disease. The overall response to first-line therapy was 79%. Performance status ECOG $\geq$ 2, CNS disease significantly worsened the outcome. The addition of rituximab in the therapy of CD20+ B-cell lymphomas, improve PFS. Age, B-symptoms, and disease stage do not significantly affect the outcome of therapy.

### Keywords

Non-Hodgkin lymphoma, HIV infection, diffuse large B-cell lymphoma, rituximab, CNS disease, ECOG, first-line therapies, multicenter study.

## Результаты ретроспективного многоцентрового исследования: эпидемиология неходжкинских лимфом на фоне ВИЧ-инфекции

Андрей М. Чекалов<sup>1</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Иван В. Цыганков<sup>1</sup>, Юлия А. Рогачева<sup>1</sup>, Никита П. Волков<sup>1</sup>, Анастасия В. Бейнарович<sup>1</sup>, Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Марина В. Демченкова<sup>2</sup>, М. В. Григорьева<sup>2</sup>, Татьяна В. Шнейдер<sup>3</sup>, Юлия В. Копейкина<sup>3</sup>, Всеволод Г. Потапенко<sup>4</sup>, Надежда В. Медведева<sup>4</sup>, Илья С. Зюзгин<sup>5</sup>, Мария А. Колесникова<sup>6</sup>, Татьяна И. Поспелова<sup>6</sup>, Елена Е. Зинина<sup>7</sup>, Александр А. Мясников<sup>8</sup>, Камилль Д. Капланов<sup>9</sup>, Татьяна И. Ксензова<sup>10</sup>, Стелла С. Дзола<sup>11</sup>, Елена С. Павлюченко<sup>12</sup>, Наталья Б. Михайлова<sup>1</sup>, Вадим В. Байков<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия; <sup>3</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия; <sup>6</sup> Городской гематологический центр, Новосибирск, Россия; <sup>7</sup> Сургутская окружная клиническая больница, отделение гематологии, Сургут, Россия; <sup>8</sup> Республиканская клиническая больница им. В. А. Баранова, Петрозаводск, Россия; <sup>9</sup> Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, отделение гематологии, Волгоград, Россия; <sup>10</sup> Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия; <sup>11</sup> Клиника профпатологии и гематологии, Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия; <sup>12</sup> Отделение гематологии и химиотерапии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития злокачественных опухолей, в особенности неходжкинских лимфом (НХЛ), значительно выше, чем в общей популяции. Однако в эпоху антиретровирусной терапии (АРВТ), отмечается снижение, как риска развития, так и летальности, связанной с течением и лечением злокачественных опухолей у пациентов, инфицированных ВИЧ. При применении АРВТ, противоопухолевая терапия может быть проведена в полном объеме у ВИЧ-инфицированных пациентов, так же как у пациентов в общей популяции. Целью работы было изучение эпидемиологических характеристик и оценка эффективности терапии первой линии НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

### Пациенты и методы

В исследование было включено 210 пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 12 российских центрах в период с 2006 года по 2020. Медиана наблюдения составила 7 месяцев (1-103). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение двух лет от момента начала терапии первой линии, с использованием метода Каплан-Мейер.

### Результаты

Структура нозологий НХЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 59% (n=121), лимфома Беркитта (ЛБ) – 18% (n=38), плазмобластная лимфома (ПБЛ) – 11% (n=23), другие типы лимфом – 12% (n=24). Медиана возраста составила 39 лет (21-69), мужчины – 62% (n=130), женщины – 39% (n=80). Распространенная стадия заболевания наблюдалась (3-4 Ann Arbor) у 82% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания – 55%, поражение ЦНС – 20%. Большинство пациентов (94,1%) получали АРВТ, медиана количества CD4+ клеток/мкл в дебюте лимфомы – 221,8 (17-1105). В качестве первой линии терапии пациенты с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) преимущественно получали терапию по ЕРОСН-подобным (48,5%) и СНОР-подобным (35,7%)

схемам. Ритуксимаб-содержащие режимы были в 57% случаев НХЛ. Медиана курсов ПХТ составила 4 (1-8). Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ (ПО) – 46,6%, частичный ответ (ЧО) – 31,5%, стабилизация заболевания (СЗ) – 6,2%, прогрессирование заболевания (ПЗ) – 15,8%. ОВ в группе исследования составила 67%, ВБП – 50% (медиана ВБП – 18,7 мес). Общесоматический статус ECOG $\geq$ 2 достоверно ухудшал 2-х летнюю ОВ и ВБП (p=0,001), поражение ЦНС в дебюте заболевания достоверно ухудшало БПВ (56% vs 29%, p=0,008). В группе пациентов с CD20+ В-клеточными лимфомами добавление ритуксимаба улучшало 2-х летнюю ВБП (57% vs 49%, p=0,02). Возраст, В-симптомы и стадия заболевания достоверно не влияли на ОВ и ВБП.

### Выводы

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является самой частой лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции. НХЛ у инфицированных ВИЧ диагностируются в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составил 79%. Общесоматический статус ECOG $\geq$ 2 и поражение ЦНС достоверно ухудшали результаты терапии. Назначение ритуксимаба в группе пациентов с CD20+ В-клеточными лимфомами достоверно улучшает выживаемость без прогрессирования. Возраст, В-симптомы и стадия заболевания достоверно не влияют на исход терапии.

### Ключевые слова

Неходжкинская лимфома, ВИЧ-инфекция, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ритуксимаб, поражение ЦНС, ECOG, терапии первой линии, многоцентровое исследование.

## AW-02

## Chimerism in the population of T-regulatory cells as a predictive marker for late acute graft-versus-host disease development in patients with acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Darya S. Dubnyak, Natalya V. Risinskaya, Mikhail Y. Drovok, Vera A. Vasilyeva, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Natalia M. Nikiforova, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Mariya V. Dovydenko, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Larisa A. Kuzmina, Irina V. Galtseva, Andrey B. Sudarikov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Drovok, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: mdrovok@gmail.com

### Introduction

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) develops in 30-50% of patients after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT). T-regulatory cells (T-reg) are the key participants in all immune processes, including aGVHD regulation. According to multiple studies, aGVHD is more likely to occur in patients with complete donor chimerism. Our aim was to evaluate the association between mixed chimerism in T-reg population and development of aGVHD after immunosuppressive therapy withdrawal.

### Patients and methods

The study included 42 patients with acute leukemia after allo-HSCT. Detailed characteristics of patient groups are shown in Table 1. On day +90 after allo-HSCT peripheral blood samples were collected from all patients. Further isolation of mononuclear cells was carried out through ficoll density gradient (1.077 g/l). A population of cells with the CD4+ CD25+ phenotype, which is predominantly associated with T-reg, was isolated using magnetic separation (CD4+ CD25+ Regulatory T Cell Isolation Kit, Milteney Biotec, Germany). DNA was extracted from the obtained cell suspension using Ampli Prime RIBO-prep kits for DNA/ RNA isolation. Chimerism in DNA samples was determined using STR-PCR (polymerase chain reaction with a panel of primers to human short tandem repeat loci). The donor chimerism percentage was calculated using standard formulas. Statistical analysis of the data was performed using R 4.1. The Mann-Whitney U test was used to reveal any statistical differences in two independent samples. Competing risk analysis was performed to assess probability of aGVHD. Gray's test was used to compare differences between two groups. P-value less than 0.05 was considered as significant.

### Results

Chimerism in bone marrow and peripheral selected T-regs was determined. Significant differences were seen in patients with late aGVHD induced by immunosuppressive therapy withdrawal ( $p=0.0096$ ;  $p=0.0097$ ). Also, we assessed probability of acute GVHD depended on different levels of chimerism in T-reg. Thus, the count of recipient T-regs was more than 17.5%, whereas probability of developing aGVHD was significant higher, i.e., 66.7% versus 5.6% ( $p=0.001$ ).

Table 1. Patient characteristics

<b>Diagnosis</b>	
Acute myeloid leukemia	n=32
Acute lymphoblastic leukemia	n=10
<b>Disease status</b>	
First remission/second remission	29/11
Relapse	n=2
Age (median with range)	35,5 (19-66)
Sex male/female	19/23
Conditioning regimen MAC/RIC	16/26
<b>GVHD prophylaxis</b>	
Post-transplant cyclophosphamide	n=14
horse-ATG	n=21
Other regimes	n=7
<b>Donor</b>	
Matched related	n=14
Haploidentical	n=3
Matched unrelated	n=15
Mismatched unrelated	n=10
<b>Graft source</b>	
Bone marrow/blood stem cells	24/18

### Conclusion

Our data has demonstrated that, even long after allo-HSCT, the patients' bone marrow cells have donor origin, while some peripheral immune cell populations including regulatory T cells are of a mixed type. Considering its genetic origin, it seems to be controversial the ability of these mixed donor-recipient T-reg to realize its regulatory function and especially previously described by Vigouroux et al. its antigen-dependent regulation. If immunosuppressive therapy begins to be withdrawn after day +90 in such immunological conditions, full donor chimerism in bone marrow will induce development of acute GVHD.

### Keywords

T-regulatory cells, graft-versus-host disease, chimerism, acute leukemia.

## Результаты отсроченной аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с продвинутыми стадиями системного AL амилоидоза

Дарья С. Дубняк, Наталья В. Рисинская, Михаил Ю. Дроков, Вера А. Васильева, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Анна А. Дмитрива, Ольга М. Королева, Наталья М. Никифорова, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Лариса А. Кузьмина, Ирина В. Гальцева, Андрей Б. Судариков, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ России, Москва, Россия

### Введение

Острая реакция трансплантат против хозяина (oРТПХ) развивается в 30-50% случаев у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Т-регуляторные клетки (Т-рег) являются ведущими участниками всех иммунных процессов, в том числе осуществляют регуляцию oРТПХ. По данным множественных исследований oРТПХ чаще возникает при полном донорском химеризме. Целью работы была оценка ассоциации смешанного химеризма в популяции Т-рег с развитием oРТПХ на фоне отмены иммуносупрессивной терапии.

### Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента после алло-ТГСК с диагнозом острый лейкоз. Подробная характеристика групп пациентов указана в таблице №1. На +90 день после алло-ТГСК у всех пациентов был произведен забор периферической крови. Далее было проведено выделение мононуклеаров с использованием градиента плотности фиколла (1,077 г/л). Посредством магнитной сепарации (CD4+CD25+ Regulatory T Cell Isolation Kit, Milteney Biotec, Германия) была выделена популяция клеток, имеющих фенотип CD4+CD25+, который преимущественно ассоциирован с Т-рег. Из полученной клеточной суспензии была произведена экстракция ДНК с использованием наборов для выделения ДНК/РНК «Ампли Прайм РИБО-преп». Химеризм в образцах ДНК определялся при помощи метода STR-PCR (полимеразная цепная реакция с панелью праймеров к локусам коротких tandemных повторов (short tandem repeat) человека. Процент донорского химеризма вычислялся с помощью стандартных формул. Статистический анализ данных проводился с использованием R 4.1. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна-Уитни. Вероятность развития oРТПХ оценивалась с учетом конкурирующих рисков. Для сравнения

различий между двумя группами использовался тест Грея. Различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Генетический химеризм определяли в клетках костного мозга и в селектированных Т-рег. Показано, что при сравнении доли клеток с хозяйским генотипом среди групп пациентов, достоверные различия получены в группе с поздней (индуцированной началом отмены ИСТ) oРТПХ ( $p=0,0096$ ;  $p=0,0097$ ). Нами была выполнена оценка вероятности развития острой РТПХ при различном уровне химеризма в Т-рег. У пациентов с долей хозяйских Т-рег более 17,5% вероятность развития oРТПХ составила более 66,7%. В том случае, если доля этих клеток была меньше определенного значения, вероятность острой РТПХ была значимо меньше и составила 5,6% (Тест Грея,  $p=0,001$ ).

### Заключение

Несмотря на то, что у пациентов на поздних сроках по данным молекулярного исследования установлен полный донорский химеризм в клетках костного мозга, в отдельных популяциях клеток, в том числе регуляторных, сохраняется примесь хозяйского кроветворения. Учитывая их генетическую принадлежность, авторы предполагают, что способность этих клеток выполнять регуляторную функцию снижена, особенно это касается описанной ранее Vigouroux и соавт. антиген-зависимой регуляции. При установленном в популяции Т-регуляторных клеток смешанном химеризме с примесью собственных клеток от 17,5% начинающаяся после +90 дня отмена иммуносупрессии на фоне «полного донорского химеризма» в костном мозге индуцирует развитие острой РТПХ.

### Ключевые слова

Т-регуляторные клетки, химеризм, реакция трансплантат против хозяина, острый лейкоз.

## AW-03

### Treatment strategy for the patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after PD-1 inhibitors failure: experience at the Pavlov University

Liudmila V. Fedorova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Evgenia S. Borzenkova, Anastasia V. Beynarovich, Polina V. Kotselyabina, Marina O. Popova, Ivan S. Moiseev, 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

### Introduction

The treatment strategy for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma (r/r cHL) after PD-1 inhibitors failure

is still not well-defined. Novel data demonstrating efficacy of PD-1 inhibitors with chemo- or targeted therapy of r/r cHL are accumulating. Nevertheless, the optimal combination,

the sequence of the various therapy regimens and the place for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) are undefined. The aim of the study was to analyze the treatment strategy of patients with r/r cHL after nivolumab (N) failure.

### Materials and methods

This retrospective study included 83 patients with r/r cHL who progressed or relapsed after PD-1 inhibitors monotherapy. All patients were treated with different combination of N and chemo- or targeted therapy. The median age was 33 (19-62). The primary chemoresistance was observed in 55 (66%) pts, early relapse in 8 (10%) pts. Previous autologous HSCT was performed in 28 (34%) pts, brentuximab vedotin (BV) in 39 (47%) pts. The median therapy lines before combination therapy was 5 (2-11). In this study, the best overall response (BOR) to first combination therapy (CT), PFS, OS and event-free survival (EFS) were analyzed. Event-free survival was defined as the time from the first CT to disease progression, relapse, death or initiation of other therapy. We also evaluated the treatment strategy of patients with r/r cHL after PD-1 inhibitors, including the place for allo-HSCT. The response was evaluated every 3 months by PET-CT using LYRIC criteria. Adverse events (AE) were analyzed by NCI CTCAE 4.0.3.

### Results

The median follow up was 34 (7-55) months. Nivolumab combined with bendamustine, vinblastine, gemcitabine or BV as first CT was used in 35 (42%) pts, 27 (33%), 3 (4%), 18 (22%) pts respectively. The BOR to first CT was complete response (CR) in 23 (28%) pts, partial response (PR) in 26 (31%), stable disease (SD) in 9 (11%), progressive disease (PD) in 9 (11%) and indeterminate response (IR) in 16 (19%) pts. Median PFS was 13 (95%CI: 10,9-15,0) months,

3-year PFS was 26.9%. Median OS was not reached, 3-year OS was 86.4%. Previous exposure to one of chemo- or targeted drugs used later in combination hadn't significantly influenced PFS ( $p=0.995$ ). Type of CT didn't influence on PFS ( $p=0.48$ ). Adverse effects (AE) occurred in 58 (70%) pts, including 3-4 grade AE in 13 (16%) pts. In 78 (94%) pts, additional therapy after the first CT was started. The median number of different CT types was 2 (1-4). Median EFS was 6 (95% CI:4.9-7.0) months. Allo-HSCT was performed in 21 (25%) pts after CT. The disease status before allo-HSCT was CR, PR, PD and IR in 3 (14%), 6 (29%), 8 (38%), 4 (19%) pts respectively. The median number of CT lines before allo-HSCT were 2 (1-3). There was a trend towards a better PFS in patients with one combination before allo-HSCT ( $p=0.073$ ). At the same time, disease status before allo-HSCT didn't influence PFS ( $p=0.509$ ). Reasons for not proceeding to allo-HSCT were donor absence in 1 pts, patient refusal in 18 (22%) pts, disease progression in 15 (18%) pts, unsatisfactory somatic status or concomitant illnesses in 12 (14%) pts, several of the above reasons in 2 (2%) pts, unknown reasons in 10 (12%) pts. Two patients were at the stage of preparation for allo-HSCT during analysis.

### Conclusion

The use of immunotherapy based strategy including N combinations and allo-HSCT after PD-1 inhibitors failure have potential to achieve long-term survival in patients with r/r cHL. The study underlines the importance of allo-HSCT timing. The determination of the optimal treatment structure in this patient group requires further prospective research.

### Keywords

Hodgkin lymphoma, PD-1 inhibitors, immunotherapy, nivolumab.

## Стратегия лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина после неэффективности терапии PD-1 ингибиторами: опыт ПСПБГМУ им. И. П. Павлова

Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Евгения С. Борзенкова, Анастасия В. Бейнарович, Полина В. Коцелябина, Марина О. Попова, Иван С. Моисеев, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Стратегия лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) после неэффективности терапии PD-1 ингибиторами остается неопределенной. Появляются данные об эффективности комбинированной терапии (КТ) PD-1 ингибиторами с химио- и таргетными препаратами. Тем не менее, оптимальная комбинация, последовательность различных режимов терапии, а также место для алло-ТГСК остаются неопределенными. Целью работы был анализ стратегии лечения пациентов с р/р кЛХ после неэффективности терапии ниволумабом (Н).

### Материалы и методы

Исследование включило 83 пациента с р/р кЛХ с прогрессированием (ПЗ) или рецидивом после терапии Н.

Все пациенты получили различную КТ с Н и химио- или таргетными препаратами. Медиана возраста составила 33 (19-62) года. Первичная химиорезистентность зафиксирована у 55 (66%) пациентов, ранний рецидив у 8 (10%). Аутологичная ТГСК ранее выполнялась 28 (34%) пациентам, брентуксимаб ведотин (БВ) получали 39 (47%). Медиана линий терапии до КТ составила 5 (2-11). В данном исследовании были проанализированы лучший ответ (ЛО) к первой КТ с Н, беспрогрессивная выживаемость (БПВ), общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ). БСВ была определена как время между началом КТ и ПЗ, рецидивом, смертью или началом дополнительной терапии. Также была проанализирована стратегия лечения пациентов с р/р кЛХ после монотерапии Н, в том числе роль алло-ТГСК. Ответ оценивался каждые 3 месяца по данным ПЭТ-КТ

с использованием критериев LYRIC, нежелательные явления (НЯ) в соответствии с NCI CTCAE 4.0.3.

## Результаты

Медиана наблюдения составила 34 (7-55) мес. Ниволумаб в комбинации с бендамустином, винбластином, гемцитабином и БВ использовался у 35 (42%), 27 (33%), 3 (4%) и 18 (22%) пациентов соответственно. Лучший ответ включал полную ремиссию (ПР) у 23 (28%), частичную ремиссию (ЧР) у 26 (31%), стабилизацию (СЗ) у 9 (11%), ПЗ у 9 (11%) и неопределенный ответ (НО) у 16 (19%) пациентов. Медиана ОВ не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 86,4%. Медиана БПВ была 13 (95%CI: 10,9-15,0) мес., 3-летняя БПВ 26,9%. Предшествующее воздействие химио- или таргетных препаратов, включенных в КТ, не показало статистически значимого влияния на БПВ ( $p=0,773$ ). Вариант КТ не влиял на БПВ ( $p=0,48$ ). Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 58 (70%) пациентов, в том числе 3-4 ст. у 13 (16%). У 78 (94%) пациентов была начата дополнительная терапия после первой КТ. Медиана числа различных вариантов КТ с Н составила 2 (1-4). Медиана БСВ была 6 (95%CI:4.971-7.029) мес. Алло-ТГСК была выполнена у 21 (25%) пациента после КТ. Статус заболевания перед алло-ТГСК был ПР, ЧР, ПЗ и НО у 3 (14%), 6 (29%), 8 (38%), 4 (19%) пациентов соответственно.

Медиана числа вариантов КТ перед алло-ТГСК была 2 (1-3). Была выявлена тенденция к улучшению БПВ у пациентов с одним вариантом КТ перед алло-ТГСК ( $p=0,073$ ). При этом статус заболевания перед алло-ТГСК не влиял на БПВ ( $p=0,509$ ). Причины для невыполнения алло-ТГСК были отсутствие донора у 1 пациента, отказ пациента у 18 (22%), ПЗ у 15 (18%), неудовлетворительный соматический статус или сопутствующие патологии у 12 (14%), несколько причин у 2 (2%) пациентов и неизвестные причины у 10 (12%). Двум пациентам в ближайшее время запланировано выполнение алло-ТГСК.

## Выводы

Применение стратегии лечения, основанной на иммунотерапии, в том числе комбинации с Н и алло-ТГСК после неэффективности терапии PD-1 ингибиторами потенциально может быть эффективным в достижении продолжительной выживаемости пациентов с p/r кЛХ. В исследовании подчеркивается важность выбора времени для алло-ТГСК. Определение оптимальной структуры лечения этой группы пациентов требует дальнейших проспективных исследований.

## Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1 ингибиторы, иммунотерапия.

## AL-01

### Factors of relapse-free survival in the context of prophylactic tyrosine kinase inhibitors administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia

Kseniia S. Afanaseva, Evgeny A. Bakin, Olga V. Pirogova, Anna G. Smirnova, Ildar M. Barkhatov, Tatiana L. Gindina, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

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

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

## Introduction

The landscape of Ph-positive ALL therapy outcomes has changed favorably since the incorporation of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) with subsequent allo-HSCT into treatment protocols compared to historical cohorts. Although this therapy can offer a curative option, relatively high rate of relapse still limits the benefit of an allo-HSCT in a significant proportion of patients. To address whether posttransplant TKIs is a valid therapeutic approach to decrease the relapse rate, we conducted the study to assess its efficacy in multivariate analysis with disease- and allo-HSCT-specific factors.

## Materials and methods

Patient characteristics and features of the disease are presented in Table 1. Cox proportional hazards model was used to assess the relation between covariates and RFS. As independent covariates were used: the year of allo-HSCT, donor type, the fact of prophylactic TKIs after transplant and the status of the disease at transplant, which included minimal residual disease (MRD) and complete remission (CR) status in two manners. To assess the effect of chronic GvHD on RFS in the context of posttransplant TKIs, a landmark

analysis was performed for day+180, +270, +360. By day+360, almost all of the patients with active disease have died due to disease progression and this factor was excluded from the model.

## Results and discussion

5-year OS and RFS were 54.4% (95% CI 43.6-65.2) and 40.2% (95% CI 29.8-50.6), respectively, whereas there is a trend to higher relapse rates for MRD-positive prior to allo-HSCT patients (52.2% (95% CI 34.6-69.8) vs 34.5% (95% CI 17.5-51.5)), ( $p=0.067$ ) in the univariate analysis. Nonetheless, in a multivariate analysis for RFS, performed to assess the impact of MRD and relapsed/refractory (r/r) disease before allo-HSCT in the context of posttransplant TKIs application, the following factors were associated with reduced risk of relapse/death: allo-HSCT after 2012 (HR=0.49, 95% CI 0.27-0.89,  $p=0.019$ ), any status of the disease before allo-HSCT except active disease with relatively the same HR (0.16-0.21), posttransplant TKIs prophylaxis (HR=0.26, 95% CI 0.14-0.48,  $p<0.001$ ). With another distribution of statuses and TKIs we confirmed the data of favorable impact of later year of transplant (HR=0.46, 95% CI 0.26-0.83,  $p=0.009$ )

and the ability of posttransplant TKIs to reduce negative effect of MRD-positive status. In addition, allo-HSCT from haploidentical donor increased the risks in both models (HR=2.49, 95% CI 1.08-5.75, p=0.032 and HR=2.71, 95% CI 1.20-6.13, p=0.016, respectively). There is no significance for cGvHD when performing landmark analysis on day+180 and day+270 on available data (HR=0.43, 95% CI 0.13-1.45, p=0.17 and HR=0.5, 95% CI 0.19-1.32, p=0.161, respectively). Moreover, for those who survived by day+360, all remaining factors lose their significance on RFS.

**Conclusions**

This study confirms that TKIs are a critical posttransplant prophylactic component for adult patients with Ph-positive ALL. We found a significant benefit of prophylactic TKIs,

thus the MRD-positive status and r/r disease prior to transplant did not decrease RFS. Moreover, the improvement of the transplant strategy since 2013 (first of all due to the widespread introduction of posttransplant cyclophosphamide into clinical practice) helps to improve outcomes. In the era of prophylactic TKIs a larger group of patients is needed to assess the effect of cGVHD on RFS at the time-dependent manner.

**Keywords**

Acute lymphoblastic leukemia, Ph-positive, BCR/ABL, tyrosine kinase inhibitors, allogeneic stem cell transplantation, relapse, chronic graft-versus-host disease.

**Table 1. Patient characteristics**

Characteristics	N (%)
Total	106
Median age	30 (range 18-59) years
Median follow-up time	713 (range 4-4587) days
Allo-HSCT after 2012:	
• Yes	72 (68%)
• No	34 (32%)
Status of ALL before allo-HSCT:	
• Active disease	17 (16%)
• CR1	63 (59%)
• CR2 and >	26 (25%)
MRD status before allo-HSCT:	
• MRD-positive	45 (50.5%)
• MRD-negative	44 (49.5%)
Median time for MRD evaluation by RT-PCR prior to allo-HSCT	17 (range 2-225) days
Donor type:	
• Matched related	27 (26%)
• Matched/mismatched unrelated	64 (60%)
• Haploidentical	15 (14%)
Conditioning regimen:	
• Myeloablative	29 (27%)
• Reduced intensity	77 (73%)
TKIs prophylaxis after allo-HSCT:	
• Yes	59 (56%)
• No	47 (44%)
Median time to prophylactic posttransplant TKIs initiation	85.5 (range 19-378) days
Type of posttransplant TKI:	
• Imatinib	30 (51%)
• Dasatinib	23 (39%)
• Bosutinib	2 (3%)
• Nilotinib	1 (2%)
• Imatinib/Dasatinib	3 (5%)
Chronic GvHD:	
• Yes	38 (40%)
• No	57 (60%)
Chronic GvHD (NIH global severity score):	
• Mild	12 (32%)
• Moderate	13 (34%)
• Severe	13 (34%)
Median time of cGvHD onset	199 (range 100-1041) days

## Факторы безрецидивной выживаемости в контексте профилактического назначения ингибиторов тирозинкиназ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом

Ксения С. Афанасьева, Евгений А. Бакин, Ольга В. Пирогова, Анна Г. Смирнова, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Л. Гиндина, Иван С. Моисеев, 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

По сравнению с историческими данными, результаты терапии Rh-положительного ОЛЛ значительно улучшились после внедрения в протоколы лечения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с последующей алло-ТГСК. Хотя данная терапия обладает излечивающим потенциалом, относительно высокая частота рецидивов по-прежнему ограничивает пользу алло-ТГСК для значительной части пациентов. Чтобы оценить, является ли профилактическое назначение ИТК эффективным терапевтическим подходом для снижения частоты рецидивов, мы провели многофакторный анализ с включением факторов, связанных с характеристиками заболевания и трансплантационной стратегией.

### Материалы и методы

Характеристики пациентов и особенности заболевания представлены в таблице 1. Для оценки взаимосвязи факторов и безрецидивной выживаемости (БРВ) использована модель пропорциональных рисков Кокса. В качестве независимых факторов выбраны: год алло-ТГСК, тип донора, факт профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК, статус заболевания перед алло-ТГСК, включающий статус минимальной остаточной болезни (МОБ) и полной ремиссии (ПР) в двух вариантах. Для оценки влияния хронической РТПХ на БРВ при профилактическом назначении ИТК после алло-ТГСК выполнен лэндмарк анализ для Д+180, +270, +360. К Д+360 почти все пациенты со статусом вне ремиссии перед алло-ТГСК умерли от прогрессирования, и данный фактор был исключен из модели.

### Результаты и обсуждение

5-летняя общая выживаемость (ОВ) и БРВ составили 54,4% (95% ДИ 43,6-65,2) и 40,2% (95% ДИ 29,8-50,6), соответственно. В однофакторном анализе наблюдалась тенденция к более высокой частоте рецидивов у МОБ-положительных пациентов (52,2% (95% ДИ 34,6-69,8) против 34,5% (95% ДИ 17,5-51,5)),  $p=0,067$ ). Тем не менее, в многофакторном анализе для БРВ, проведенном для оценки влияния МОБ и рецидивирующего/рефрактерного (р/р) характера заболевания при профилактическом назначением ИТК, следующие факторы были ассоциированы со снижением рисков рецидива/смерти: алло-ТГСК после 2012 года (HR=0,49, 95% ДИ 0,27-0,89,  $p=0,019$ ), любой статус заболевания, кроме активного заболевания, до алло-ТГСК с близкими значениями HR (0,16-0,21), профилактика с использованием ИТК после алло-ТГСК (HR=0,26, 95% ДИ 0,14-0,48,  $p<0,001$ ). При построении модели с распределением группы по статусу МОБ и профилактики ИТК, мы подтвердили данные о благоприятном влиянии более позднего года алло-ТГСК

(HR=0,46, 95% ДИ 0,26-0,83,  $p=0,009$ ) и возможности снижать негативное влияние МОБ-положительного статуса в случае профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК. Кроме того, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора повышала риски в обеих моделях (HR=2,49, 95% ДИ 1,08-5,75,  $p=0,032$  и HR=2,71, 95% ДИ 1,20-6,13,  $p=0,016$ , соответственно). В данной выборке пациентов при проведении анализа на Д+180 и Д+270 взаимосвязь хронической РТПХ и БРВ была статистически незначимой (HR=0,43, 95% ДИ 0,13-1,45,  $p=0,17$  и HR=0,5, 95% ДИ 0,19-1,32,  $p=0,161$ , соответственно). Более того, для пациентов, доживших до Д+360, все перечисленные факторы утратили статистическую значимость для БРВ.

### Выводы

Данное исследование демонстрирует, что ИТК после алло-ТГСК представляют собой важный компонент профилактики рецидивов для пациентов с Rh-положительным ОЛЛ. При профилактическом использовании ИТК после алло-ТГСК МОБ-негативный статус и р/р ОЛЛ не повышают риски рецидива, что подтверждено в многофакторном анализе на двух моделях. Более того, совершенствование трансплантационной стратегии с 2013 года (в первую очередь, за счет широкого внедрения в клиническую практику посттрансплантационного циклофосфида) способствует улучшению исходов. Для оценки влияния хронической РТПХ на БРВ в различные сроки после алло-ТГСК в контексте профилактического назначения ИТК необходимо большее количество пациентов.

### Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, Rh-положительный, VCR/ABL, ингибиторы тирозинкиназ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина».



## AL-02

## Treatment options for the patients over 18 years old with refractory/relapsing acute myeloid leukemia

Bella I. Ayubova<sup>1</sup>, Sergey N. Bondarenko<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Anna G. Smirnova<sup>1</sup>, Olga S. Uspenskaya<sup>2</sup>, Elena V. Karyagina<sup>3</sup>, Evgenia I. Zhelnova<sup>4</sup>, Elena V. Babenko<sup>1</sup>, Ildar M. Barkhatov<sup>1</sup>, Tatyana L. Gindina<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

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

Contact: Dr. Bella I. Ayubova, e-mail: bella\_ayubova@mail.ru

### Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients (pts) with refractory/relapsed acute myeloid leukemia (r/rAML) offers a chance for long-term remission. The use of high-dose cytarabine in combination with purine analogues increases response rates in pts with a primary refractory AML (refAML) from 45% to 65%. The search for targeted drugs to treat r/rAML is a major trend in hematological malignancies. Gemtuzumab ozogamicin\* (GO) is a recombinant, humanized anti-CD33 monoclonal antibody covalently attached to the cytotoxic antitumor antibiotic calicheamicin. Our aim was to evaluate efficacy and toxicity of FLAG and GO-FLAG therapy in adult pts with r/rAML and to determine predictors of response to GO-FLAG therapy.

### Patients and methods

87 pts were included in the analysis. "FLAG" received 39 pts, with a median age of 34 (18-59). RefAML – 20 pts, relapsed AML (RelAML) – 19 pts. Genetic risk was stratified as favorable – 3/39, 7%; intermediate – 17/39, 44%; unfavorable – 19/39, 49%. "GO-FLAG": 48 pts at a median age of 34 (18-61). RefAML – 16/48, 33%; RelAML – 32/48, 67%. Distribution by genetics risk: favorable – 5/48, 10%; intermediate – 20/48, 42%; unfavorable – 23/48, 48%.

### Results

Overall response (OR) after "FLAG" was achieved in 23/39 (59%), i.e., complete remission (CR), in 46% (n=18); CR with incomplete recovery (PRi/r), in 13% of cases (n=5). Allo-HSCT was performed in 23 pts (59%): haploidentical, 6; matched, 17 (related, 1; unrelated, 16). The median time from OR to allo-HSCT was 55 days. Median follow-up was 42 (0.4-52.6) months. Overall survival (OS) was 28.2% (CI95% 16.5-43.8). The pts with OR (n=23) had two-year OS (2OS) 43.5% (CI95% 25.6-43.2) and two-year disease-free survival (2DFS) was 34.8% (CI95% 18.8-55.1). Complications: grade 4 neutropenia; grade 4 thrombocytopenia, 100%; sepsis – 28% (n=11); invasive fungal diseases, 13% (n=5); bacterial pneumonia, 8% (n=3); hemorrhagic complications, 8% (n=3). Early mortality was observed in 10% of the cases (n=4), due to intracranial hemorrhage (n=3); AML progression (n=1). After "GO-FLAG", OR was achieved in 36/48 (75%), with CR rate of 50%, CRi/r, in 25% of the cases. Pts with extramedullary diseases achieved OR in 87% (13/15), with CR of 60%. The lowest OR rate was in unfavorable genetic cases (p=0.02). Increased OR was observed in the pts with blast levels of <50% (p=0.042) and in relapsed AML (p=0.07). Allo-HSCT after "GO-FLAG" was performed in

25 pts (52%): haploidentical (n=11), matched (n=14; related HSCT, 5 and unrelated, 9). Median time to allo-HSCT was 40 days. Median follow-up was 14.4 (0.4-35) months. OS – 31.3% (CI95% 20-45). Among pts with OR (n=36), 2OS was 38.9% (CI95% 25-55), 2DFS, 27.8% (CI95% 17-44). Complications: grade 4 neutropenia and grade 4 thrombocytopenia were documented in all cases; sepsis, 40% (n=19), invasive fungal diseases, 6% (n=3); bacterial pneumonia, 8% (n=4); severe hemorrhagic complications were seen in 1 case, with no SOS observed. Early mortality comprised 4/48 (8%; CI95% 3-20), due to infections (n=3), AML progression (n=1).

### Conclusions

"FLAG" and "GO-FLAG" showed high efficacy and acceptable toxicity. In the "GO-FLAG" group, a higher rate of OR was observed (75% vs 59%, p=0.16). Significantly increased OR rate was achieved after "GO-FLAG" in the pts with extramedullary disease (87%, p=0.04). The following predictors of clinical response could be considered: blast levels of < 50% (p=0.042), relAML (p=0.07), favorable genetic background (p=0.02).

\*GO was provided as part of the early access program.

### Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, gemtuzumab ozogamicin.

## Варианты терапии пациентов старше 18 лет с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным лейкозом

Белла И. Аюбова<sup>1</sup>, Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Иван С. Моисеев<sup>1</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>1</sup>, Ольга С. Успенская<sup>2</sup>, Елена В. Карягина<sup>3</sup>, Евгения И. Желнова<sup>4</sup>, Елена В. Бабенко<sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов<sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

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

### Введение

Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов (пц) с рефрактерным/рецидивирующим течением острого миелоидного лейкоза (р/рОМЛ) дает реальный шанс на длительную ремиссию. Использование высоких доз цитарабина в комбинации с пуриновыми аналогами повышает частоту ответов у пц с первично рефрактерным течением ОМЛ с 45 до 65%. Поиск таргетных препаратов для лечения р/рОМЛ – основное направление в гематологии. Гемтузумаб озогамицин\* (ГО) – конъюгированное моноклональное антитело против CD33 гликопротеина, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином. Цель исследования: оценить эффективность и токсичность терапии «FLAG» и «GO-FLAG» у взрослых пц с р/рОМЛ. Определить предикторы ответа терапии «GO-FLAG».

### Материалы и методы

В анализ включено 87 пц. Группа пц, получивших терапию «FLAG», составила 39 пц. С медианой возраста 34 (18-59). Первично рефрактерный ОМЛ (РефОМЛ) – 20, рецидив ОМЛ (РецОМЛ) – 19 пц. С благоприятной молекулярно-генетической группой риска (МГР) – 3/39, 7%; промежуточной – 17/39, 44%; неблагоприятной – 19/39, 49%. Группа «GO-FLAG» – 48 пц с медианой возраста 34 (18-61) года. РефОМЛ – 16/48, 33% пц, 32/48, у 67% – РецОМЛ. Распределение пц по МГР: благоприятный – 5/48, 10%, промежуточный – 20/48, 42%, неблагоприятный – 23/48, 48%.

### Результаты исследования

Общий ответ (ОО) после терапии «FLAG» достигнут у 23/39 (59%): полная ремиссия (ПР) – 46%, 18 пц, ПР без восстановления (ПРб/в) – 13%, 5 пц. Алло-ТГСК выполнена у 23 пц (59%): гаплоидентичная у 6 пц, совместимая – 17 (родственная – 1, неродственная – 16). Медиана сроков выполнения алло-ТГСК 55 дн. Медиана наблюдения 42 мес. (0,4-52,6). Общая выживаемость (ОВ) – 28,2% (ДИ95% 16,5-43,8). В группе пц, достигших ОО (23 пц), двухлетняя ОВ (2ОВ) – 43,5% (ДИ95% 25,6-43,2) и двухлетняя безрецидивная выживаемость (2БРВ) – 34,8% (ДИ95% 18,8-55,1). Осложнения терапии: нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст. – 100%; сепсис – 28%, 11 пц; инвазивный микоз – 13%, 5 пц; бактериальная пневмония – 8%, 3 пц, геморрагические осложнения – 8%, 3 пц. Ранняя летальность – 10%, 4 пц. (3 – ОНМК, 1 – прогрессия ОМЛ). После «GO-FLAG» ОО был достигнут у 36/48 пц – 75%: ПР – 50%, ПРб/в – 25%. ОО в группе с экстрамедуллярными рецидивами

достигнут у 87% 13/15, из них ПР – 60%. Наименьшая частота ОО в группе с неблагоприятным МГР,  $p=0,02$ . Повышение ОО наблюдалось при уровне бластов в костном мозге до 50% ( $p=0,042$ ), в группе с рецидивом ОМЛ ( $p=0,07$ ). Алло-ТГСК после «GO-FLAG» выполнена у 25 пц (52%): гаплоидентичная ТГСК – 11 пц, совместимая – 14 пц (родственная – 5, неродственная – 9), в том числе 2 алло-ТГСК со сменой донора. Медиана выполнения алло-ТГСК – 40 дн. ОВ – 31,3% (ДИ95% 20-45). В группе с ОО (36 пц) 2ОВ – 38,9% (ДИ95% 25-55), 2БРВ – 27,8% (ДИ95% 17-44). Профиль осложнений: нейтропения 4 ст. и тромбоцитопения 4 ст. у всех пц, сепсис – 40% (19/48), инвазивный микоз легких – 6% (3/48), бактериальная пневмония – 8% (4/48), геморрагические осложнения – 1 пц. (ОНМК). Ни одного случая развития ВОБ. Ранняя летальность – у 4/48, 8% (ДИ95% 3-20): инфекционные осложнения – 3, у 1 – прогрессирование ОМЛ.

### Выводы

Протоколы терапии «FLAG» и «GO-FLAG» показали высокую эффективность и приемлемую токсичность. В группе «GO-FLAG» наблюдалась большая частота ОО – 75% против 59%,  $p=0,16$ . Значимое повышение частоты ответа достигнуто в группе с экстрамедуллярными рецидивами в группе с ГО – 87%,  $p=0,04$ . Предикторами ответа могут рассматриваться: уровень бластов до 50% ( $p=0,042$ ), рецОМЛ ( $p=0,07$ ), благоприятная группа МГР ( $p=0,02$ ).

\*ГО предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

### Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гемтузумаб озогамицин.

## AL-03

## Gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukemia FLT3+ in adult patients

Sergey N. Bondarenko<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>, Anna G. Smirnova<sup>1</sup>, Yulia Yu. Vlasova<sup>1</sup>, Bella I. Ayubova<sup>1</sup>, Elena V. Karyagina<sup>2</sup>, Ridvan K. Ilyasov<sup>3</sup>, Natalya A. Zorina<sup>4</sup>, Svetlana S. Belyaeva<sup>5</sup>, Yulia S. Neredko<sup>6</sup>, Irina A. Samorodova<sup>7</sup>, Yulia B. Chernih<sup>8</sup>, Mikhail Yu. Lazarev<sup>9</sup>, Anna P. Kochergina<sup>10</sup>, Nikolai Yu. Tsvetkov<sup>1</sup>, Mikhail M. Kanunnikov<sup>1</sup>, Yulia D. Oleynikova<sup>1</sup>, Dmitry K. Zhogolev<sup>1</sup>, Ildar M. Barkhatov<sup>1</sup>, Tatiana L. Gindina<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> City Hospital No. 15 of St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary named after V. M. Efetov, Simferopol, Russia; <sup>4</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia; <sup>5</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia;

<sup>6</sup> Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia; <sup>7</sup> City Hospital No. 31 of St. Petersburg, Russia;

<sup>8</sup> Moscow M. F. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; <sup>9</sup> City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia;

<sup>10</sup> Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

**Contact:** Dr. Sergey N. Bondarenko, phone: +7 (921) 994-35-70, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

### Introduction

About 20-30% of adult patients with acute myeloid leukemia (AML) have FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene mutations. These mutations are most commonly observed and have prognostic significance in patients with normal karyotype. If relapse (Rel) occurs, remissions are rarely achieved with chemotherapy and are usually very short. FDA approved a second-generation FLT3-inhibitor gilteritinib (Gilt) for the treatment of relapsed and refractory (r/r) AML FLT3+ in 2018. Our aim was to evaluate the efficacy and safety of FLT3 kinase inhibitors in r/r AML before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

### Patients and methods

The study included 47 patients (the median age 50 (18-79) years) with r/r AML who received Gilt monotherapy at a dose of 120 mg/d. Median follow-up was 6 (0,5-26) months. FLT3-ITD mutation was detected in 42 (89%), FLT3-TKD mutation in 4 (89%), (Leu601del)(Lys602Arg) in 1 (2%) patient. Additionally, NPM1 and KMT2A were detected in 9 and 1, WT1 and BAALC overexpression in 18 and 2 patients, respectively. The intermediate prognostic group ELN2017 (PG-ELN2017) included 34 (72%) patients, 23 of them with normal karyotype. The unfavorable group included 13 (28%) pts, 4 of them with a complex karyotype, 5 with t(6;9)(p23;q34). Fifteen (32%), 25 (53%) and 7 (15%) pts had primary resistance (PrRes), Rel1 and Rel $\geq$ 2, respectively. Allo-HSCT was performed after Gilt therapy in 11 (46%) pts in complete remission (CR)/ CR with incomplete hematological recovery (nCR). The median duration of therapy was 5 (1-18) cycles.

### Results

Overall (OS) and event-free (EFS) survival were 27% (95% CI, 9-45) and 22% (95% CI, 1-43). CR was achieved in 13 (28%), nCR in 11 (23%) pts. An overall response rate (ORR) was 51% (24/47). All but two pts who achieved CR responded to the first cycle. Four pts achieved nCR after the first and 5 pts after the second cycle. The ORR did not depend on PG-ELN2017 and the level of blasts. The ORR was 53% (8/15) in PrRes, 52% (13/25) in Rel1 and only 43% (3/7) in Rel $\geq$ 2. The median CR duration was 9,5 (1,3-22) and nCR 2,3 (0,3-7,6) months. OS and disease-free (DFS) survival of ORR pts were 39% (95% CI, 13-65) and 28% (95% CI, 1-56),

Rel incidence was 29% (7/24), median time to Rel was 6,9 (1,5-19,3) months. Causes of death were AML progression (n=14), infections (n=11), pulmonary embolism and cerebral hemorrhage (n=1) each. Currently, 47% (15/32) of pts are alive. Adverse events were shortness of breath 4% (2/47), increased blood pressure 2% (1/47), increase ALT/AST 2-3 gr and nausea 8% (4/47) each, bone/joint pains and edema 11% (5/47) each, skin itching 13% (6/47), febrile neutropenia 38% (18/47), neutropenia 3-4 gr 77% (36/47), thrombocytopenia 3-4 gr 43% (20/47), infectious complications 30% (14/47), of which 5 pneumonia, 3 COVID-19, 6 sepsis. No cases of differentiation syndrome were observed. No drug withdrawal was required.

### Conclusion

This study demonstrated efficacy and an acceptable toxicity profile of Gilt in adult patients with r/r AML before allo-HSCT.

\*Gilt was provided as part of the Early Access Program

### Keywords

Acute myeloid leukemia, targeted therapy, gilteritinib.

## Гилтеритиниб при рецидивирующем или рефрактерном остром миелоидном лейкозе FLT3+ у взрослых пациентов

Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>1</sup>, Юлия Ю. Власова<sup>1</sup>, Белла И. Аюбова<sup>1</sup>, Елена В. Карягина<sup>2</sup>, Ридван К. Ильясов<sup>3</sup>, Наталья А. Зорина<sup>4</sup>, Светлана С. Беляева<sup>5</sup>, Юлия С. Нередько<sup>6</sup>, Ирина А. Самородова<sup>7</sup>, Юлия Б. Черных<sup>8</sup>, Михаил Ю. Лазарев<sup>9</sup>, Анна П. Кочергина<sup>10</sup>, Николай Ю. Цветков<sup>1</sup>, Михаил М. Канунников<sup>1</sup>, Юлия Д. Олейникова<sup>1</sup>, Дмитрий К. Жоголев<sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов<sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина<sup>1</sup>, Иван С. Моисеев<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

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

### Введение

Около 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) имеют мутации гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Эти мутации чаще всего наблюдаются и имеют прогностическое значение у пациентов с нормальным кариотипом. В случае рецидива (Рец) ремиссии редко достигаются с помощью химиотерапии и обычно бывают очень короткими. FDA одобрило гилтеритиниб второго поколения, ингибитор FLT3 (Гилт), для лечения рецидивирующего и рефрактерного (р/р) AML FLT3+ в 2018 году.

### Цель работы

Оценить эффективность и безопасность ингибитора FLT3 киназы у взрослых р/р ОМЛ до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

### Пациенты и методы

В исследование были включены 47 пациентов (медиана возраста 50 (18-79) лет) с р/р ОМЛ, получавших терапию Гилт в дозе 120 мг/сут. Медиана наблюдения составила 6 (0,5-26) мес. Мутация FLT3-ITD обнаружена у 42 (89%), мутация FLT3-TKD – у 4 (89%), (Leu601del) (Lys602Arg) – у 1 (2%) пациента. Кроме того, NPM1 и KMT2A были обнаружены у 9 и 1, гиперэкспрессия WT1 и BAALC у 18 и 2 пациентов, соответственно. В промежуточную прогностическую группу ELN2017 (ПГ-ELN2017) вошли 34 (72%) пациента, из них 23 с нормальным кариотипом. В неблагоприятную группу вошли 13 (28%) пациентов, из них 4 – со сложным кариотипом, 5 – с t (6; 9)(p23;q34). Пятнадцать (32%), 25 (53%) и 7 (15%) пациентов имели первичную рефрактерность (ПервРефр), Рец1 и Рец≥2, соответственно. Алло-ТГСК после терапии Гилт проводился у 11 (46%) пациентов в полной ремиссии (ПР)/полной ремиссии с неполным гематологическим восстановлением (нПР). Средняя продолжительность терапии составила 5 (1-18) циклов.

### Результаты

Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 27% (95% ДИ, 9-45) и 22% (95% ДИ, 1-43). ПР достигнуто у 13 (28%), нПР – у 11 (23%) пациентов. Общий положительный ответ (ОПО) составил 51% (24/47).

Все, кроме двух пациентов, достигших ПР, ответили на первый цикл. Четыре пациента достигли нПР после первого и 5 пациентов после второго цикла. ОПО не зависел от ПГ-ELN2017 и уровня blasts. ОПО составлял 53% (8/15) для ПервРефр, 52% (13/25) для Рец1 и только 43% (3/7) для Рец≥2. Средняя длительность ПР составила 9,5 (1,3-22) мес., а нПР – 2,3 (0,3-7,6) месяца. ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с ОПО составляли 39% (95% ДИ, 13-65) и 28% (95% ДИ, 1-56), частота Рец 29% (7/24), среднее время возникновения Рец 6,9 (1,5-19,3) мес. Причинами смерти были прогрессирование ОМЛ (n14), инфекции (n11), тромбоэмболия легочной артерии и кровоизлияние в мозг по (n1). На данный момент живы 47% (15/32) пациентов. Побочные эффекты: одышка 4% (2/47), повышение артериального давления 2% (1/47), повышение АЛТ/АСТ 2-3 ст. и тошнота по 8% (4/47), боли в костях/суставах и отеки по 11% (5/47), кожный зуд 13% (6/47), фебрильная нейтропения 38% (18/47), нейтропения 3-4 ст. 77% (36/47), тромбоцитопения 3-4 ст. 43% (20/47), инфекционные осложнения 30% (14/47), из них 5 пневмоний, 3 COVID-19, 6 сепсисов. Случаев синдрома дифференцировки не наблюдалось. Отмена препарата не потребовалась.

### Заключение

Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности Гилт в терапии пациентов р/р ОМЛ до алло-ТГСК.

\*Гилт предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

### Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гилтеритиниб.

## AL-04

Cytogenetic analysis of complex chromosome aberrations in the patients with acute myeloid leukemia using multicolour fluorescent *in situ* hybridization

Tatiana Yu. Gracheva, Maria V. Latypova, Anastasia A. Khabibullina, Irina A. Petrova, Diana S. Ilyasova, Elena S. Ryabikova, Tatiana L. Gindina

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

Contact: Dr. Tatiana Yu. Gracheva, phone: +7 (960) 002-60-60, e-mail: miss-tyana@yandex.ru

## Introduction

Cytogenetic diagnostics using multicolor fluorescent *in situ* hybridization (M-FISH) allows avoiding limitations associated with standard karyotyping and detect latent translocations, non-balanced exchanges, marker chromosomes, true monosomies in complex karyotype (CK) with three and more rearrangements. Complex karyotype as a distinct pathogenetic group within acute myeloid leukemia cohort (AML) is not rare and predicts a dismal prognosis, especially in combination with monosomic karyotype. Our aim was study profile of chromosome aberrations in CK of AML patients at onset and in relapse of the disease, including the conditions after allogeneic HSCT.

## Materials and methods

The study included 34 patients with AML, observed at the R. Gorbacheva Memorial Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2010 to 2021. The study group consisted of 19 (56%) males and 15 females (44%) at a median age of 43 years, ranging between 3 mo and 71 years, including 27 patients (79%) with primary AML, and 7 cases (21%), with secondary AML developed from MDS. In 12 patients (35%), complex karyotype (CK) was observed initially, whereas 15 patients exhibited CK in relapse following chemotherapy (44%), and in 7 patients (21%), CK was revealed in post-transplant relapse.

## Results

In general cohort, CK involved all the chromosomes. Most often were found the anomalies of chromosome No.5 (n=17, 5%); No.8 (n=17, 5%); No.7 (n=16, 5%); No.3 (n=14, 4%); No.11 (n=14, 4%), and No. 17 (n=13, 4%). Losses of chromosomal material mainly involved chromosome No.5 (n=11, 32%), No.7 (n=11, 3%), No.11 (n=9, 3%), whereas additional gains were detected for chromosome 5 (n=5, 15%), and No.8 (n=5, 15%). Non-balanced alterations dominated over the balanced, and occurred in 83%. Balanced rearrangements were rare and represented 17%. The ratio of balanced-to-nonbalanced chromosome aberrations was higher in AML with posttransplant relapses compared to AML relapses after chemotherapy (respectively, 1:19 and 1:2, p=0.03). Mean number of aberrations per cell in post-transplant relapses of AML was significantly higher than in AML relapses after chemotherapy (16 vs 5; p=0.001). Following HSCT performed in relapse, additional gain of material was more common for chromosomes 11 and 17. In 17 of 43 observations (48%), derivatives were found which consisted of 3 to 5 segments of chromosomes 5, 7, 13, 17, 21 and looked like "pseudomonosomies". Only 60% of true monosomies were proven by means of M-FISH.

Conclusions

The study has shown a cytogenetic heterogeneity of complex chromosomal anomalies in AML patients, with dominance of nonbalanced chromosome anomalies, especially, in the patients with posttransplant relapses. A combination of standard karyotyping and M-FISH allows precise identification of chromosomal aberrations, thus being important for determination AML prognosis, and detection of target markers for diagnostics of minimal residual disease.

## Conclusions

Keywords

Acute myeloid leukemia, cytogenetics, complex karyotype, M-FISH.

## Keywords

Acute myeloid leukemia, cytogenetics, complex karyotype, M-FISH.

Цитогенетический анализ сложных хромосомных aberrаций у пациентов с острым миелоидным лейкозом с использованием многоцветной флуоресцентной *in situ* гибридизации

Татьяна Ю. Грачева, Мария В. Латыпова, Анастасия А. Хабибуллина, Ирина А. Петрова, Диана С. Ильясова, Елена С. Рябикова, Татьяна Л. Гиндина

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

## Введение

Цитогенетическая диагностика с использованием многоцветной флуоресцентной *in situ* гибридизации (M-FISH) позволяет обойти ограничения стандартного кариотипирования и точно идентифицировать скрытые транслокации, несбалансированные обмены, маркерные хромосомы, истинные моносомии в сложном кариотипе (СК) с тремя и более перестройками. Выделенный

в отдельную цитогенетическую группу ОМЛ, сложный кариотип (СК) не является редкостью и предвещает неблагоприятный прогноз, особенно в сочетании с моносомным кариотипом. Цель работы состояла в том, чтобы, используя стандартное кариотипирование и M-FISH, изучить структуру хромосомных aberrаций в СК пациентов с ОМЛ в дебюте и рецидиве заболевания, в том числе после аллогенной ТТСК.

## Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента с ОМЛ, которые находились под наблюдением в клинике НИИ ДОГиТ им Р.М. Горбачевой с 2010 по 2021 год. Среди пациентов было 19 (56%) мужчин и 15 (44%) женщин с медианой возраста 43 года (диапазон 3 месяца – 71 год), из них 27 (79%) пациентов – с первичным ОМЛ, а 7 (21%) – со вторичным ОМЛ (из МДС). У 12 (35%) пациентов СК наблюдался в дебюте заболевания, у 15 (44%) – в рецидиве после ХТ, а у 7 (21%) – в посттрансплантационном рецидиве.

## Результаты

В общей когорте пациентов в СХА участвовали все пары хромосом, чаще других регистрировались аномалии хромосом 5 (n=17, 48%), 8 (n=17, 48%), 7 (n=16, 46%), 3 (n=14, 40%), 11 (n=14, 40%) и 17 (n=13, 37%). Потери хромосомного материала в основном касались хромосом 5 (n=11, 32%), 7 (n=11, 32%), 11 (n=9, 26%), а дополнительный прирост – хромосом 5 (n=5, 15%) и 8 (n=5, 15%). Несбалансированные альтерации преобладали над сбалансированными и встречались в 83% наблюдений. Сбалансированные перестройки были редки и составляли 17%. Отношение сбалансированных хромосомных аномалий к несбалансированным было выше в группе ОМЛ с ПТР по сравнению с рецидивами ОМЛ

после ХТ (1:19 и 1:2 соответственно,  $p=0,03$ ). Среднее число хромосомных aberrаций на клетку в группе ОМЛ с ПТР было достоверно выше, чем в группе с рецидивами ОМЛ после ХТ (16 и 5 aberrаций соответственно;  $p=0,001$ ). После алло-ТГСК в рецидиве чаще регистрировался дополнительный прирост материала хромосом 11 и 17. В 17 из 43 (48%) наблюдениях были выявлены производные, которые состояли из 3-5 сегментов хромосом 5, 7, 13, 17, 21 и маскировались под «псевдомоносомии». Только 60% истинных моносомий были доказаны с помощью M-FISH.

## Выводы

Исследование обнаружило цитогенетическую гетерогенность СХА у пациентов с ОМЛ, где несбалансированные аномалии хромосом играют ведущую роль, особенно у пациентов с посттрансплантационными рецидивами. Комбинация стандартного кариотипирования и M-FISH позволяет точно идентифицировать хромосомные aberrации, что важно как для определения прогноза ОМЛ, так и выявления мишеней для диагностики минимальной остаточной болезни.

## Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, цитогенетика, сложный кариотип, M-FISH.

## AL-05

### Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for chemoresistant relapses of acute leukemia in children

Dair Nurgaliev, Balzhan Umirbekova, Gulshat Kuserova

UMC Corporative Foundation, Nur-Sultan, Kazakhstan

Contact: Dr. Dair Nurgaliev, phone: +7 172 702 070

## Introduction

In the clinic of the NSCMC CF UMC, since 2016, haplo-HSCT has been started in children with relapses of acute leukemia who did not reach remission. This option was offered to non-responders after two blocks of anti-relapse therapy and two blocks of FLAG-IDA. There was also no time to searching a histocompatible donor. Therefore, this was regarded as “salvage therapy”. A total of 8 haplo-HSCT were performed in children with chemically resistant relapses of ALL and AML. Conditioning began 7-10 days after the end of the second FLAG-IDA, with a WBC count of 0.1-1.0. None of the patients achieved hematological response (assessed by bone marrow smear) prior to HSCT. Conditioning regimen included treosulfan, fluorabine, thiopeta for ALL, and melphalan for AML. GVHD prophylaxis consisted of cyclophosphamide 50 mg/kg on D+3 and D+4. In most patients conditioning regimen was accompanied by infectious or non-infectious complications. With the development of acute renal failure, hemodialysis sessions, antibiotic therapy, antifungal and antiviral therapy were carried out. Correction of electrolyte and metabolic disorders was performed.

Graft engraftment was observed in 5 patients. Three patients died due to infectious complications. One patient died due to disease progression. In total, four patients went into complete remission with 90% or more donor chimerism. The maximum observation period after haplo-HSCT is 5 years.

## Conclusion

Thus, we have seen about 50% survival rate of patients with chemoresistant recurrence of acute leukemia in pediatric haplo-HSCT recipients. Survival largely depends on underlying disease and presence of infectious complications.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical, leukemia, children.

## Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при химиорезистентных рецидивах острого лейкоза у детей

Даир Нурғалиев, Балжан Умирбекова, Гульшат Кушерова

Филиал корпоративного фонда УМС, Нур-Султан, Казахстан

### Введение

В клинике ННЦМД КФ УМС с 2016 года начато проведение гапло-ТГСК у детей с рецидивами острого лейкоза, вне ремиссии. Внедрение данного вида лечения обусловлено отсутствием достижения ремиссии после двух блоков противорецидивной терапии, а также отсутствии гематологического ответа на два блока FLAG-IDA. Времени для поиска гистосовместимого донора также не было. Соответственно, данная терапия носила характер – «терапия отчаяния». Всего проведено 8 гапло-ТГСК, детям с химиорезистентными рецидивами ОЛЛ и ОМЛ. Кондиционирование начиналось на 7-10 день после окончания второго FLAG-IDA, при уровне лейкоцитов 0,1-1,0. Перед кондиционированием в миелограмме у всех пациентов ремиссии достигнуто не было. Кондиционирование включало в себя: треосульфан, флудорабин, теотепа при ОЛЛ, и мелфалан при ОМЛ. Профилактика РТПХ – циклофосфан 50 мг/кг на +3 и +4 день. Кондиционирование проходило на фоне различных функциональных нарушений и инфекционных

осложнений. При развитии ОПН, проводились сеансы гемодиализа, антибиотикотерапия, противогрибковая и противовирусная терапия. Коррекция электролитных и метаболических нарушений. У 5 пациентов отмечалось приживление трансплантата. Три пациента погибли по причине септических осложнений. Один пациент погиб по причине прогрессии основного заболевания. Итого вышли в полную ремиссию, с уровнем химеризма более 92% четверо пациентов. Максимальный срок наблюдения после гапло-ТГСК – 5 лет.

### Заключение

Таким образом, нами сделан вывод о 50% выживаемости пациентов с химиорезистентным рецидивом острого лейкоза при применении гапло-ТГСК у детей. Выживаемость во многом зависит от фоновых заболеваний и инфекционных осложнений.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная, лейкозы, дети.

## AL-06

### Impact of pre allo-HSCT MRD status on relapse prophylaxis in high-risk acute myeloid leukemia in children

Zhemal Z. Rakhmanova, Svetlana V. Razumova, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Liubov A. Tsvetkova, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Alexandr L. Alyanskiy, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

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

Contact: Dr. Zhemal Z. Rakhmanova, phone +7 (999) 206-12-76, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com

### Background

Relapse of acute myeloid leukemia (AML) remains one of the main causes of mortality and, therefore, lower long-term survival in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The relapse incidence reaches 40% depending on cytogenetic and molecular biological risk factors, the remission status at the time of allo-HSCT. The role of the level of minimal residual disease (MRD) is being studied. It is known that MRD(+) status after allo-HSCT requires preventive therapy. The predictive value of MRD ( $\pm$ ) before allo-HSCT in children with AML in the need for prophylactic therapy after allo-HSCT has not been determined.

### Aim

To study the effect of prophylactic therapy after allo-HSCT on the overall and relapse free survival of children with high risk AML, depending on the MRD ( $\pm$ ) status before allo-HSCT. Patients and methods. Data of 57 children with high risk AML who underwent allo-HSCT at R.M. Gor-

bacheva Research Institute between 2003 and 2020, age – from 0.5 to 18 years (the median age – 9 years) were analyzed. The retrospective analysis included patients (pts) who were in MRD(+) or MRD(-) in AML remission at the time of allo-HSCT, and during the entire follow-up period after transplantation they had MRD-negative status and complete donor chimerism. Patients with primary graft failure, relapse within 2 months after allo-HSCT, graft-versus-host disease (GVHD) 2-4 grade who didn't allow performing prophylaxis of disease recurrence were excluded from analysis. Depending on the post-transplant prophylaxis, the pts were divided into 2 groups (Table 1).

### Results

Median follow-up of pts after allo-HSCT is 68 months. Overall survival (OS) in the group of children with AML who received post-transplant disease prophylaxis after allo-HSCT is 87.5%, in pts without prophylactic therapy – 90% ( $p=0.727$ ). Relapse free survival (RFS) – 93.8% and 75.6%, respectively ( $p=0.130$ ). Graft-versus-host/relapse-free-survival (GRFS) is 62% vs 56.1%, respectively ( $p=0.655$ ). Post-transplant

disease prophylaxis in MRD (+) pts prior to allo-HSCT increased RFS compared to MRD (+) pts before allo-HSCT who did not receive therapy – 100% vs 36.4%, respectively ( $p=0.008$ ), which did not affect on OS – 87.5% vs 92%, respectively ( $p=0.268$ ). In high risk AML pts with MRD(-) status before transplantation, post-transplant prophylaxis of relapse had no effect on OS – 88.7% vs 100% ( $p=0.083$ ) and RFS – 87.5% vs 92% ( $p=0.671$ ), respectively.

### Conclusion

Post-transplant prophylaxis of relapse is advisable in a cohort of children with high risk AML with MRD(+) status

before allo-HSCT. An increase in OS in this group should be considered in the structure of other complications (GVHD, infections).

### Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, post-transplant prophylaxis of acute myeloid leukemia relapse, minimal residual disease.

**Table 1. Characteristics of patients**

		With post-transplant prophylaxis n (%)	Without post-transplant prophylaxis n (%)	p
		16 (100%)	41 (100%)	
Remission status before HSCT	1 <sup>st</sup> remission MRD+	10 (63%)	33 (80%)	0.224
	MRD-	4 (25%)	7 (17%)	
	MRD-unknown	6 (37%)	21 (51%)	
2 <sup>nd</sup> remission	MRD+	5 (31%)	8 (20%)	
	MRD-	4 (25%)	4 (9.5%)	
	MRD-	1 (6%)	4 (9.5%)	
3 <sup>rd</sup> remission MRD-		1 (6%)	0	
Donor type	Matched related	1 (6%)	9 (23%)	0.248
	Unrelated	9 (56%)	25 (60%)	
	Haploidentical	6 (38%)	7 (17%)	
Conditioning regimen	MAC	7 (44%)	25 (60%)	0.243
	RIC	9 (56%)	16 (40%)	
GVHD prophylaxis	With ptCy*	12 (75%)	27 (66%)	0.508
	Withou ptCy*	4 (25%)	14 (34%)	

\* ptCy – post-transplant cyclophosphamide

## Влияние МОБ-статуса до алло-ТГСК на профилактику рецидива при остром миелоидном лейкозе высокого риска у детей

Жемал З. Рахманова, Светлана В. Разумова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Любовь А. Цветкова, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, Александр Л. Алянский, Ильдар М. Бархатов, 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) остается одной из основных причин летальности и, следовательно, снижения долгосрочной выживаемости детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Частота рецидива достигает 40%, вероятность определяется цитогенетическими и молекулярно-биологическими факторами прогноза, статусом заболевания в момент выполнения алло-ТГСК. Среди других изучается роль уровня минимальной остаточной болезни (МОБ), являющегося критерием полноты ответа на предшествующую терапию. Особое значение этого фактора после алло-ТГСК не вызывает

сомнения, наличие МОБ(+) статуса требует назначения одного из вариантов превентивной терапии. Прогностическое значение МОБ(±) до алло-ТГСК у детей с ОМЛ в отношении необходимости проведения профилактической терапии после трансплантации не определено. Целью работы было изучение влияния терапии, направленной на профилактику рецидива после алло-ТГСК, общую и безрецидивную выживаемость детей с ОМЛ группы высокого риска в зависимости от МОБ(±) статуса до алло-ТГСК.

### Материалы и методы

В исследование включены 57 детей с диагнозом ОМЛ высокой группы риска, возраст – от 0,5 до 18 лет (медиана



возраста – 9 лет), которым в период 2003-2020 гг. выполняли алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. В ретроспективный анализ включены пациенты, находившиеся в МОБ(+) или МОБ(-) ремиссии ОМЛ на момент алло-ТГСК, при этом на протяжении всего периода наблюдения после трансплантации имевшие МОБ-негативный статус и полный донорский химеризм. Из анализа были исключены пациенты, которым проведение профилактики рецидива ОМЛ после алло-ТГСК не рассматривали по следующим причинам: первичное непрживление трансплантата; рецидив, возникший в первые 2 месяца после алло-ТГСК; острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) 2-4 степени. Всех пациентов распределили на 2 группы в зависимости от применения терапии после алло-ТГСК, но не МОБ-статуса до трансплантации (Табл. 1). Профилактика рецидива ОМЛ после алло-ТГСК включала: 5-азациитидин у 7 (44%) пациентов; инфузию донорских лимфоцитов (ИДЛ) у 6 (37%) пациентов; ИДЛ + 5-азациитидин у 2 (13%) больных; инфузия НК + децитабин + ИДЛ у 1 (6%) больного.

### Результаты

Медиана наблюдения за пациентами после алло-ТГСК – 68 мес. Общая выживаемость (ОВ) в группе детей с ОМЛ, получивших профилактику рецидива ОМЛ после алло-ТГСК составила 87,5%, у пациентов без профилактической терапии – 90% (p=0,727). Безрецидивная выживаемость (БРВ) – 93,8% и 75,6%, соответственно

(p=0,130). Выживаемость без рецидива и РТПХ (graft-vs-host/relapse-free-survival – GRFS) пациентов, на фоне профилактики рецидива ОМЛ составила 62%, без профилактики – 56,1% (p=0,655). При этом, назначение терапии пациентам с МОБ(+) статусом до алло-ТГСК повышало БРВ по сравнению с МОБ(+) пациентами до алло-ТГСК, не получившими терапию – 100% vs 36,4%, соответственно (p=0,008), что не влияло на ОВ – 87,5% vs 92%, соответственно (p=0,268). При МОБ(-) статусе до трансплантации назначение терапии с целью профилактики после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ высокого риска не оказывало влияния на ОВ – 88,7% vs 100% (p=0,083) и БРВ – 87,5% vs 92% (p=0,671), соответственно.

### Заключение

Назначение терапии с целью профилактики рецидива целесообразно у детей с ОМЛ группы высокого риска при наличии МОБ(+) статуса до алло-ТГСК. Повышение ОВ у данной категории пациентов необходимо рассматривать в структуре анализа других осложнений (РТПХ, инфекции).

### Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз, посттрансплантационная профилактика рецидива ОМЛ, минимальная остаточная болезнь.

## LY-01

### Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma

Anastasia V. Beynarovich, Kirill V. Lepik, Natalia B. Mikhailova, Evgenia S. Borzenkova, Nikita P. Volkov, Elena V. Kondakova, Lilia V. Stelmakh, Elena V. Babenko, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

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

Contact: Dr. Anastasia V. Beynarovich, phone: +7 (911) 772-80-24, e-mail: beynarovichn@gmail.com

### Introduction

Patients with classical Hodgkin lymphoma (HL) can achieve a durable remission after initial therapy even with the advanced-stage disease. However, patients with relapsed or refractory HL have a dismal prognosis (rrHL). Current therapeutic options, such as brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors may improve overall results, but their potential to cure patients is limited and the risk of relapse is still high. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a promising option for these patients. Despite increasing evidence of a clinical benefit of allo-HSCT, many issues remain unresolved. The aim of this study was to investigate the outcomes of allo-HSCT in patients with rrHL in a single center.

### Patients and methods

We performed a retrospective analysis of the results of allo-HSCT in 92 patients with rrHL performed between 2002 and 2019 in Raisa Gorbacheva Research Institute (CIC 725). The median age was 30 years (18-49). The median number of prior lines of therapy was 7 (3-12). The median time from

diagnosis to transplantation was 44 months (12-129 months). Most of the patients previously undergone an autologous transplantation (n=55, 58%). Forty-eight patients (52%) had primary resistant disease. Objective response determined as complete response (CR) or partial response (PR) before allo-HSCT was documented in 46 (79%) patients (30 CR-52%, 16 PR-27%) and 12 (21%) patients had stable disease (SD)/disease progression (PD). Before allo-HSCT, patients received various therapy options: 39 (42%) patients received brentuximab vedotin based therapy, 26 patients (29%) received immune checkpoint inhibitors and the remaining patients (n=27, 29%) received chemotherapy as a salvage therapy. Twenty-two patients (26%) received transplants from HLA-matched siblings, 54 patients (59%) – from HLA-matched unrelated donors, and haploidentical donors were used in 16 patients (17%). The majority of patients in the general group (n = 63, 73%) received reduced intensity conditioning: fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, bendamustine 130 mg/m<sup>2</sup> per day for 3 days (FluBe). The GVHD prophylaxis based on posttransplant cyclophosphamide was used in 70 patients (73%).

## Results

At the time of analysis, the median follow-up of surviving patients after allo-HSCT was 28 months (1-30). Overall (OS) and progression-free survival (EFS) at 2 years were 74% and 52%, respectively. The cumulative relapse rates and non-relapse mortality were 28% and 20%, respectively. Disease status before the transplantation have a significant impact on OS and EFS: patients who underwent transplantation in complete remission demonstrated the best results: OS at 2 years was 92% *versus* 67% for PR and 55% for SD/PD ( $p < 0.001$ ); EFS at 2 years was 74% *versus* 41% for RR and 34% for SD/PD ( $p < 0.001$ ). Patients with FluBe conditioning regimen and the GVHD prophylaxis with cyclophosphamide, as well as the use of new drugs (Brentuximab vedotin or nivolumab) also showed an advantage both in OS: 90% and 83% *versus* 53% ( $p=0.001$ ), and EFS: 75% and 71% *versus* 22% ( $p < 0.001$ ).

## Conclusion

Allo-HSCT is a feasible option in rrHL. The use of conditioning regimens with reduced toxicity, cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis and new drugs before transplantation can significantly improve the results of allo-HSCT. Pretransplant status at the moment of transplantation was the risk factor showing significant impact on clinical outcomes.

## Keywords

Hodgkin lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic, pretransplant status, outcomes.

## Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой классической лимфомы Ходжкина

Анастасия В. Бейнарович, Кирилл В. Лепик, Наталья Б. Михайлова, Евгения С. Борзенкова, Никита П. Волков, Елена В. Кондакова, Лилия В. Стельмах, Елена В. Бабенко, 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

Лимфома Ходжкина является одним из наиболее курбельных злокачественных заболеваний системы крови. У таких пациентов удается добиться стойких ремиссий, даже при запущенной стадии заболевания. Однако для пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением заболевания прогноз крайне неблагоприятен (р/р ЛХ). Современные таргетные препараты позволяют добиться длительных ремиссий заболевания, но их потенциал излечения ограничен. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является перспективной опцией для этой группы пациентов. Но, несмотря на растущее количество доказательств клинической пользы алло-ТГСК, остается много нерешенных вопросов. Цель данного исследования – выявление факторов, улучшающих результаты алло-ТГСК в нашей группе пациентов.

## Пациенты и методы

В ретроспективный анализ были включены 92 пациента с р/р ЛХ после алло-ТГСК, выполненной в период с 2002 по 2019 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Медиана возраста составила 30 лет (18-49). Среднее количество предшествующих линий терапии составляло 7 (3-12). Среднее время от постановки диагноза до трансплантации составило 44 месяца (12-129 месяцев). 52% ( $n=48$ ) пациентов имели анамнез первичной химиорезистентности. Большинству пациентов ранее была проведена аутологичная трансплантация ( $n=55$ , 58%). Состояние заболевания на момент трансплантации оценивали с помощью компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии. Объективный ответ, определяемый как полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) до алло-ТГСК, был зарегистрирован у 58 (64%)

пациентов (39 ПО-42%, 19 ЧО-22%) и 34 (36%) пациентов на момент трансплантации имели статус стабилизации заболевания (СЗ) / прогрессирования заболевания (ПЗ). Перед алло-ТГСК пациенты получали различные варианты терапии: 39 (42%) пациентов получили терапию с использованием брентуксимаба ведотина, 26 пациентов (29%) получили ингибиторы иммунных контрольных точек до трансплантации, у остальных пациентов ( $n=27$ , 29%) использованы различные варианты химиотерапии. 22 пациента (26%) получили трансплантацию от полностью HLA-совместимого сиблинга, 54 пациента (59%) – от полностью HLA-совместимого неродственного донора, и у 16 пациентов (17%) использовался гаплоидентичный донор. Большинство пациентов в общей группе ( $n=63$ , 73%) получили кондиционирование пониженной интенсивности: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup> в день в течение 3 дней (FluBe). Режим профилактики РТПХ с включением посттрансплантационного циклофосфида использовалась у 70 пациентов (73%).

## Результаты

На момент анализа медиана наблюдения составила 28 месяцев (1-30). Общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемости (БПВ) в течение 2 лет составили 74% и 52% соответственно. Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационная летальность составили 28% и 20% соответственно. Пациенты, которым трансплантация была выполнена в полном ответе, продемонстрировали лучшие результаты: ОВ в течение 2 лет составила 92% против 67% для ЧО и 55% для СЗ/ПЗ ( $p < 0,001$ ); БПВ в течение 2 лет составила 74% против 41% для ЧО и 34% для СЗ/ПЗ ( $p < 0,001$ ). Пациенты, у которых использовался режим кондиционирования FluBe и режим профилактики РТПХ с циклофосфамидом, а также

использование новых препаратов (Брентуксимаб ведотин, ниволумаб) также продемонстрировали преимущество как в ОВ: 90% и 83% против 53% ( $p=0,001$ ), так и в БПВ: 75% и 71% против 22% ( $p<0,001$ ).

### Выводы

Использование режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, режимов профилактики РТПХ на основе циклофосфида, bridge терапии на основе брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных

контрольных точек способны значительно улучшить результаты алло-ТГСК. Полный ответ перед алло-ТГСК является важным предиктором благоприятного исхода лечения.

### Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, клинический статус пациента, исходы лечения.

## LY-02

### Upfront allogeneic HSCT in a patient with plasmablastic lymphoma with TP53 mutation

Nelly G. Gabeeva, Daria A. Koroleva, Mikhail Yu. Drovkov, Bella V. Biderman, Svetlana A. Tatarnikova, Alla M. Kovrigina, Tatiana N. Obukhova, Larisa A. Kuzmina, Evgeny E. Zvonkov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Mikhail Yu. Drovkov, e-mail: mdrovkov@gmail.com

### Introduction

Plasmablastic lymphoma (PBL) is a highly aggressive B-cell lymphoma, strongly associated with immunodeficient states. But up to one third of cases are reported to occur in immunocompetent patients (ic-PBL), which indicates the heterogeneity of PBL. In contrast to HIV-related PBL, ic-PBL cases exhibit EBV negativity and some differences in the spectrum of genetic alterations. Limited data has been presented about the use of lenalidomide in PBL. Allo-HSCT represents the most powerful treatment for TP53mut lymphomas, but its role in the treatment of PBL remains uncertain. Herein, we report on our experience with up-front allo-HSCT after high-dose chemotherapy in a patient with ic-PBL with complex karyotype and TP53 abnormality.

### Clinical case

A 43 year-old HIV-negative male was presented in October 2020 with the 2 months history of left palatine tonsil enlargement and increasing difficulty in swallowing. PET/CT showed enlarged hypermetabolic left palatine tonsil (30×35×53 mm, SUV 33.27) and jugular lymph nodes (20×18 mm, SUV 30.50). The oropharyngeal lumen at that level was deformed and narrowed to a maximum of 2 mm. Histological and IHC study of tonsil biopsy specimen revealed lymphoid infiltration by large cells with immunophenotype CD45, CD38, CD138, CD79a, EBV-, high expression of c-Myc and MUM1, Ki-67 80%. FISH examination of the tumor biopsy revealed t(8;14)(q24;q32), deletion of BCL2/18q21 and decrease in the intensity of the fluorescent signal from one of the 17p13/TP53 loci. Deletion c. 529\_546del (p.Pro 177\_Cys182del) in 5 exon TP53 gene was found by NGS. The diagnosis of PBL with BCL2, c-MYC and TP53 aberrations was established. The patient underwent therapy according to the m-NHL-BFM-90 protocol, which included 4 courses of chemotherapy (blocks A) with lenalidomide (25 mg daily for 10 days of each course). In February 2021, he underwent allo-HSCT from a related HLA-haploidentical donor; conditioning regimen (fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup> + busulfan 8 mg/kg). A total of 6.2×10<sup>6</sup>/kg of CD34+ cells were transfused. Immunosuppressive therapy was carried out according to the schedule with

cyclophosphamide 50 mg/kg (d+3 and +4), cyclosporine 3 mg/kg/day, and mycophenolate mofetil 3 g/day from +5 days. Neutrophil and platelet engraftment were achieved on day +20. There were no serious complications in the post-transplant period. Examination a month later revealed 100% donor chimerism. Follow-up PET/CT was performed 3 months after allo-HSCT. The images showed full resolution of size and hypermetabolic activity in palatine tonsil. At 6 months after allo-HSCT, the patient is in complete remission with no signs of GVHD.

### Conclusion

Our study has demonstrated that high-dose induction in combination with lenalidomide followed by up-front allo-HSCT is feasible and effective treatment strategy for transplant-eligible patient with PBL. The superiority of this strategy should be determined in prospective studies.

### Keywords

Plasmablastic lymphoma, allo-HSCT, upfront, m-NHL-BFM-90, lenalidomide.

## Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови от гаплоидентичного донора больному плазмобластной лимфомой с мутацией гена TP53

Нэлли Г. Габеева, Дарья А. Королева, Михаил Ю. Дроков, Бэлла В. Бидерман, Светлана А. Татарникова, Алла М. Ковригина, Татьяна Н. Обухова, Лариса А. Кузьмина, Евгений Е. Звонков, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

### Введение

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) – высокоагрессивная В-клеточная лимфома, в большинстве случаев она ассоциирована с ВИЧ-опосредованным иммунодефицитом. Однако примерно треть случаев ПБЛ регистрируется у иммунокомпетентных пациентов (ИК-ПБЛ), что указывает на гетерогенность заболевания. В отличие от ВИЧ-ассоциированной, большинство случаев ИК-ПБЛ являются EBV негативными и демонстрируют различия в спектре генетических изменений. В случае развития рецидива – прогноз крайне неблагоприятный. Данные об использовании леналидомида при ПБЛ ограничены. Алло-ТГСК является единственным эффективным методом лечения лимфом с абберациями гена TP53, но ее роль в лечении ПБЛ не определена. Мы представляем наш опыт применения алло-ТГСК в первой линии терапии у пациента с комплексным кариотипом и аномалией гена TP53.

### Клинический случай

Пациент, 43 года, ВИЧ-негативный, в октябре 2020 года обратился с жалобами на нарастающее в течение 2 месяцев увеличение левой небной миндалины и затруднение при глотании. По данным ПЭТ/КТ размеры левой небной миндалины составляли 30×35×53 мм, SUV 33,27, размеры яремных л/узлов 20×18 мм, SUV 30,50. Просвет ротоглотки на этом уровне был деформирован и сужен до 2 мм. Гистологическое и ИГХ-исследование биоптата миндалин выявило лимфоидную инфильтрацию крупными лимфоидными клетками с иммунофенотипом CD45, CD38, CD138, CD79a, EBV-, высокой экспрессией с-MYC и MUM1, Ki-67-80%. В результате FISH-исследования была выявлена t(8;14)(q24;q32), делеция BCL2/18q21 и снижение интенсивности флуоресцентного сигнала от одного из локусов 17p13/TP53.

Методом NGS была выявлена делеция c.529\_546del (p.Pro177\_Cys182del) в 5 экзоне гена TP53. Был установлен диагноз ПБЛ с комплексным кариотипом (абберациями генов BCL2, с-MYC и TP53). Пациенту была проведена терапия по протоколу m-NHL-BFM-90, который включал 4 курса ХТ (блоки А) в комбинации с леналидомидом (25 мг ежедневно в течение 10 дней каждого курса). В феврале 2021 года ему была выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-гаплоидентичного донора; режим кондиционирования (флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфид 8 мг/кг). Было перелито 6,2×10<sup>6</sup>/кг CD34+клеток. Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме: циклофосфамид 50 мг/кг на +3 и 4 день, циклоспорин 3 мг/кг/день и микофенолат мофетил 3 г/день с +5 дня. Восстановление нейтрофилов и тромбоцитов было достигнуто на +20 день. В посттрансплантационный период серьезных осложнений не отмечалось. Через месяц констатирован 100% донорский химеризм. Контрольная ПЭТ/КТ через 3 мес. после алло-ТГСК, продемонстрировала полную ремиссию. Через 6 мес. после алло-ТГСК пациент находится в полной ремиссии без признаков РТПХ.

### Заключение

Несмотря на короткий срок наблюдения, данный случай продемонстрировал, что интенсивная индукционная терапия в комбинации с леналидомидом с последующей консолидацией алло-ТГСК, является эффективной стратегией для лечения пациентов с ПБЛ, кандидатов для трансплантации. Учитывая успешный опыт, планируется продолжить набор больных.

### Ключевые слова

Плазмобластная лимфома, алло-ТГСК, m-NHL-BFM-90, леналидомид.

## LY-03

### Treatment of mantle cell lymphoma: experience of the RM Gorbacheva Research Institute

Polina V. Kotselyabina, Liudmila V. Fedorova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Yuri R. Zalyalov, Evgenia S. Borzenkova, Nikita P. Volkov, Ivan S. Moiseev, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

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

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, e-mail: lepikv@gmail.com

### Introduction

Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive B-cell lymphoma accounting for about 6% of non-Hodgkin's lymphomas which has a historically poor prognosis. First line high-dose chemotherapy (HDT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and maintenance rituximab therapy improve treatment outcomes in young

patients. However, the prognosis of patients with refractory and relapse (r/r) MCL remains poor. Therefore, the issue of optimal treatment approach for r/r MCL is extremely relevant. The aim of this study is to assess the results of therapy for patients with MCL at the RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University.

**Table 1. Characteristics of MCL patients under study**

Number of patients	92
Median age at time of diagnosis (min-max)	60 (28-81)
Gender, n(%)	
M	57 (62)
F	35 (38)
Morphological subtype, n (%)	
Classic	60 (65)
Blastoid	15 (16)
Pleomorphic	6 (7)
Unspecified	5 (5)
No data	6 (7)
Stage at the time of diagnosis, n (%)	
II	3 (3)
III	16 (17)
IV	72 (79)
No data	1 (1)
Bone marrow involvement at the time of diagnosis, n (%)	66 (72)
Ki67, n (%)	
<10%	10 (11)
10-29%	22 (24)
≥30%	29 (31)
No data	31 (34)
ECOG, n (%)	
1	42 (46)
2	27 (29)
3	4 (4)
No data	19 (21)
First line therapy, n (%)	
CHOP-like regimens	38 (41)
High-dose cytarabine	34 (37)
R-BAC	3 (3)
RB	4 (4)
Others	13 (14)
Auto-HSCT in first line therapy, n (%)	22 (24)
Time from diagnosis to auto-HSCT	
Median (min-max)	10 (5-28)
Response to the first line of therapy, n (%)	
Complete response	47 (51)
Partial response	20 (22)
Stabilization of disease	10 (11)
Progression	9 (10)
No data	6 (7)
Maintenance therapy with rituximab after the first line of therapy, n (%)	44 (48)
Ibrutinib mono or in combination in any line of therapy, n (%)	20 (22)
Response to therapy with ibrutinib mono or in combination, n (%)	
Complete response	8 (40)
Partial response	4 (20)
Stabilization of disease	2 (10)
No data	6 (30)
Lenalidomide in any line of therapy, n (%)	8 (9)
Response to lenalidomide therapy, n (%)	
Complete response	2 (25)
Partial response	1 (13)
Stabilization of disease	1 (13)
Progression of disease	4 (50)
Bortezomib alone or in combination in any line of therapy, n (%)	14 (15)
Response to therapy with bortezomib mono or in combination in any line of therapy, n (%)	
Complete response	5 (36)
Partial response	5 (36)
Stabilization of disease	2 (14)
Progression of disease	1 (7)
No data	1 (7)
Temsirolimus in any line of therapy, n (%)	3 (3)
Allo-HSCT, n (%)	7 (8)

## Patients and methods

A retrospective single-center study included 92 patients (57 m and 35 f) with a histologically confirmed diagnosis of MCL (Table 1). The primary endpoint was the overall survival (OS) of patients with MCL defined as the time from initiation of 1-line therapy to death from any cause. The secondary endpoint was progression-free survival (PFS) – the time from initiation of first-line therapy to disease progression, relapse, or death from any cause; PFS was censored by the date of next line of therapy. In assessing survival data were censored according to the date of last contact for patients who did not develop an event at the time of follow-up. OS and PFS were estimated using Kaplan-Meier method with 95% CI estimates.

## Results

All patients (n=92) were included into therapy efficacy analysis. The median age of the patients is 60 (28-81). Among morphological subtypes, the classical variant was found in 65% (n=60), blastoid – in 16% (n=15), pleomorphic – in 7% (n=6), unspecified – in 5% (n=5). Stage II at the time of diagnosis – in 3% (n=3), III – in 17% (n=16), IV – in 79% (n=72). In 66% (n=61) of patients, the expression of Ki67 was assessed: in 11% (n=10) of cases it was at a level of <10%, in 24% (n=22), the expression was 10-29%, and in 31% (n=29), the Ki67 expression values were >30%. First-line therapy was as follows: CHOP-like regimens in 41% (n=38), regimens with high-dose cytarabine in 37% (n=34), R-BAC in 3% (n=3), RB in 4% (n=4), and other regimens in 14% of cases (n=13). Auto-HSCT as the first-line therapy was performed in 24% (n=22) of cases, as subsequent

lines, in 9% (n=8). Maintenance therapy with rituximab was administered in 48% (n=44) of cases. Ibrutinib in any line of therapy was received by 22% (n=20) of the patients with the following responses: CR 40% (n=8), PR 20% (n=49), SD 20% (n=2). Bortezomib in any line of therapy was administered in 14 patients (15%), with the following responses: CR, 36% (n=5); PR, 35% (n=5); SD, 14% (n=2); PD, 7% (n=1). Lenalidomide as any line of therapy was received by 9% (n=8) with the following responses: CR, 25% (n=2); PR, 13% (n=1); SD, 13% (n=1); PD, 50% (n=4). Allo-HSCT was performed in 8% (n=7) patients. The median follow-up from initiation of first line therapy was 26 months (1-160). Two-year OS for the whole group was 91.4%. OS values for the patients who underwent auto-HSCT as first line, subsequent lines, or didn't undergo was 86.4%, 75% and 71% (86.4%, and 71%, p=0.032), respectively. OS of patients subjected to maintenance therapy with rituximab after first line of therapy and without it was 81.8% and 68.8%, respectively (p=0.039). Two-year PFS for the entire study group was 87.2%.

## Conclusions

Treatment outcomes in first line auto-HSCT patients are superior to other treatment strategies, while maintenance therapy with rituximab significantly improves OS. With r/r MCL, the use of new targeted drugs is effective, but allo-HSCT remains a curative method.

## Keywords

Mantle cell lymphoma, auto-HSCT, rituximab.

## Опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в терапии мантийноклеточной лимфомы

Полина В. Коцелябина, Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Юрий Р. Залялов, Евгения С. Борзенкова, Никита П. Волков, 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

## Введение

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – агрессивная В-клеточная лимфома, составляющая около 6% неходжкинских лимфом и исторически имеющая неблагоприятный прогноз. Первая линия, включающая высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), и поддерживающая терапия ритуксимабом улучшают результаты лечения молодых пациентов. Однако прогноз пациентов с резистентным и рецидивирующим (р/р) течением МКЛ остается неблагоприятным. Поэтому поиск оптимального подхода к терапии р/р МКЛ является актуальным. Целью настоящей работы является оценка результатов терапии пациентов с МКЛ в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

## Пациенты и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 92 пациента (57 м и 35 ж) с гистологически подтвержденным диагнозом МКЛ. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) пациентов

с МКЛ, 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 по дате второй линии терапии. При оценке выживаемости данные были подвергнуты цензуре согласно дате последнего контакта для пациентов, которые не развили событие во время наблюдения. ОВ и БПВ были оценены с использованием метода Каплана-Мейера с 95% доверительным интервалом.

## Результаты

Все пациенты (n=92) были включены в анализ эффективности терапии. Медиана возраста пациентов – 60 (28-81). Среди морфологических подтипов классический вариант встречался в 65% (n=60), бластоидный – в 16% (n=15), плеоморфный – в 7% (n=6), неуточненный – в 5% (n=5). II стадия на момент диагноза – у 3% (n=3), III – у 17% (n=16), IV – у 79% (n=72). У 66% (n=61) пациентов была оценена экспрессия Ki67: в 11% (n=10) случаев экспрессия на уровне менее 10%, в 24% (n=22)

экспрессия на уровне 10-29% и в 31% (n=29) на уровне более 30%. Терапия 1 линии: СНОР-подобные режимы у 41% (n=38), режимы с высокодозным цитарабином у 37% (n=34), R-BAC у 3% (n=3), RB у 4% (n=4), другие режимы у 14%(n=13). Ауто-ТГСК в 1 линии проводилась в 24% (n=22) случаев, в последующих в 9% (n=8). Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась в 48% (n=44) случаев. Ибрутиниб в любой линии терапии получили 22% (n=20) пациента со следующим ответами: ПО 40%(n=8), ЧО 20% (n=49), СЗ 20% (n=2). Бортезомиб в любой линии терапии получили 15% (n=14) со следующими ответами: ПО 36% (n=5), ЧО 35% (n=5), СЗ 14% (n=2), ПЗ 7% (n=1). Леналидомид в любой линии терапии получили 9% (n=8) со следующими ответами: ПО 25% (n=2), ЧО 13% (n=1), СЗ 13% (n=1), ПЗ 50% (n=4). Алло-ТГСК была проведена у 8% (n=7) пациентов. Медиана наблюдения от начала терапии первой линии составила 26 месяцев (1-160). Двухлетняя ОВ для всей группы – 91,4%. ОВ пациентов, которым была проведена ауто-ТГСК в 1 линии, в последующих линиях или

не была проведена составила 86,4%, 75% и 71% (86,4%, и 71% p=0,032), соответственно. ОВ пациентов с поддерживающей терапией ритуксимабом после 1 линии терапии и без составила 81,8% и 68,8% (p=0,039), соответственно. Двухлетняя БПВ для всей группы исследования – 87,2%.

**Выводы**

Результаты лечения пациентов после ауто-ТГСК в 1 линии превосходят иные стратегии лечения, в то время как поддерживающая терапия ритуксимабом значительно улучшает ОВ. При р/р МКЛ эффективно использование новых таргетных препаратов, но потенциально излечивающим методом остается алло ТГСК.

**Ключевые слова**

Мантйноклеточная лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, ритуксимаб.

**LY-04**

**Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with primary mediastinal large B-cell lymphoma**

Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Tatiana V. Iukhta, Polina S. Tolkunova, Asmik G. Gevorgian, Ilya Y. Nikolaev, Alexander N. Galimov, Olga I. Bogdanova, Daria A. Zvyagintseva, Margarita S. Golenkova, Olesia S. Yudinseva, Alexander N. Shvetsov, Vadim V. Baykov, Elena V. Babenko, Maria A. Estrina, Yuri A. Punanov, Elena V. Morozova, Alexander D. Kulagin, Natalia B. Mikhailova, Ludmila S. Zubarovskaya

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

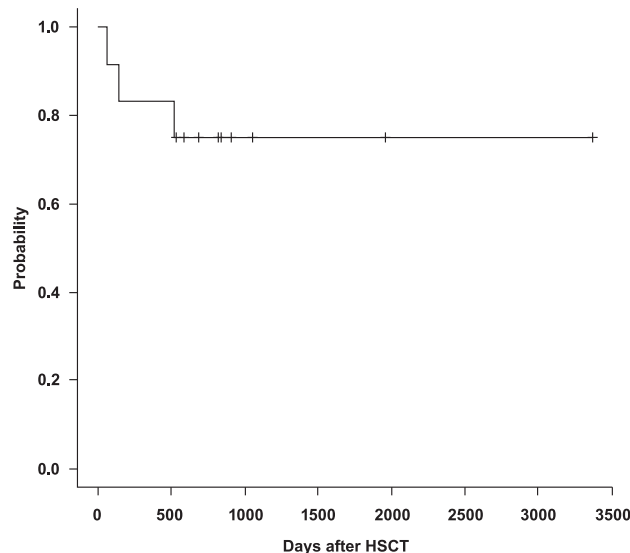
Contact: Dr. Andrey V. Kozlov, e-mail: kozlovandrew1983@ya.ru

**Introduction**

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a standard approach for remission consolidation in patients with relapsed or refractory (R-R) non-Hodgkin lymphoma (NHL). Nowadays there are limited data on auto-HSCT in children with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) due to rarity of this subtype. The aim of the study was to assess the effectiveness of auto-HSCT in children with PMBCL.

**Materials and methods**

In RM Gorbacheva Research Institute, twelve children and adolescents with PMBCL received auto-HSCT (Table 1). According to modified Murphy classification, all the patients had stage III at the onset of the disease. Refractory NHL was diagnosed in the majority (n=9, 75%) and relapsed NHL in 3 patients (25%). Karnofsky performance status scale was ≥90% in all the patients. Median interval from diagnosis to auto-HSCT was 294 days (166-738). Median number of prior therapy lines was 2 (2-4). In the majority of the patients (n=11, 92%), a first-line treatment was carried out according to the principles developed by the BFM group, and one patient received a CHOP-based regimen. As a second-line treatment, nine patients (75%) received R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide); the rest of the patients were treated with other regimens (CHOEP, IGEV and DHAP).



**Figure 1. Event-free survival in children with R/R PMBCL after auto-HSCT**

Histological confirmation of R/R NHL (“second look”) was carried out in 2 (17%) patients. Remission prior to auto-HSCT was achieved in 100% of cases. The graft sources were peripheral hematopoietic stem cells (n=9, 8%) and

bone marrow (n=3, 3%). The median of CD34+ cells/kg was  $4.8 \times 10^6$  (2.6-7). We used BEAM (n=3, 25%) and BeEAM (n=9, 75%) as conditioning regimens. Both protocols consisted of etoposide 200 mg/m<sup>2</sup>/day from D5 to D2, cytarabine 400 mg/m<sup>2</sup>/day from D5 to D2, melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>/day on D1. The regimens differed in the following: we used carmustine 300 mg/m<sup>2</sup>/day on D6 in BEAM, or bendamustine 160 mg/m<sup>2</sup>/day on D7 and D6 in BeEAM. Immunotherapy or targeted therapy prior to auto-HSCT was used in all patients. The following medications were administered: rituximab (n=12, 100%), brentuximab vedotin (n=3, 25%), nivolumab (n=3, 25%).

## Results

Transplant-related mortality was not registered. During the follow-up period, two patients (17%) died (one due to NHL progression 689 days after auto-HSCT and another due to complications of further therapy, at 1180 days post-transplant). At the median follow-up of 828 (178-3375) days, the 5-year event-free survival rate was 75% (95% CI: 41-91), as seen in Fig. 1. Cumulative incidence of relapse was 25% (95% CI: 9-60).

## Conclusion

According to the results of the present study, one may assume that the children in remission of R/R PMBCL prior to auto-HSCT may have favorable prognosis. This is in concordance with previously published data on improved outcome in adult patients with R/R PMBCL compared to other types of aggressive mature B-cell NHL [1]. Nevertheless, these data should be interpreted critically, due to limited patient number and absence of "second look" histology in the majority of children with R-R NHL.

## Reference

1. Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, de Sousa AB, Santasusana JMR et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(8):1001-1009.

## Keywords

Autologous hematopoietic stem cell transplantation, children, non-Hodgkin lymphoma.

**Table 1. Characteristics of the studied patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma**

n	Age, years	Ref/Rel	Therapy prior to auto-HSCT	Second look biopsy	Status at HSCT	Follow-up, days	Outcome
1	18	ref	B-NHL 2010, R-DHAP	no	PR1	689	Dead, progression
2	15	ref	B-NHL M 2010, R-ICE	no	PR1	645	Alive, remission
3	18	rel	R-CHOP, R-CHOEP-14	no	CR2	3375	Alive, remission
4	12	ref	B-NHL M 2010, IGEV, nivolumab + brentuximab vedotin	no	PR2	688	Alive, remission
5	13	ref	B-NHL M 2010, R-ICE	no	PR1	814	Alive, remission
6	18	rel	R-EPOCH, R-ICE	no	CR2	538	Alive, remission
7	16	rel	B-NHL M 2004, R-ICE, IGEV	yes	CR2	1180	Dead, progression
8	14	ref	B-NHL M 2010, R-ICE	no	PR1	1057	Alive, remission
9	17	ref	NHL-BFM-M 2004, R-ICE	no	PR1	1963	Alive, remission
10	17	ref	B-NHL, R-ICE, nivo	no	CR1	908	Alive, remission
11	17	ref	B-NHL M 2010, R-ICE	no	CR2	841	Alive, remission
12	14	rel	B-NHL2004, R-ICE+brentuximab vedotin	yes	CR2	178	Alive, progression

## Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой

Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Татьяна В. Юхта, Полина С. Толкунова, Асмик Г. Геворгян, Илья Ю. Николаев, Александр Н. Галимов, Ольга И. Богданова, Дарья А. Звягинцева, Маргарита С. Голенкова, Олеся С. Юдинцева, Александр Н. Швецов, Вадим В. Байков, Елена В. Бабенко, Мария А. Эстрина, Юрий А. Пунанов, Елена В. Морозова, Александр Д. Кулагин, 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

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартным методом консолидации ремиссии у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением (Р-Р) неходжкинских лимфом (НХЛ). Однако из-за редкости первичной

медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) данные по эффективности ауто-ТГСК отдельно для этого варианта НХЛ у детей неизвестны. Целью работы была оценка эффективности ауто-ТГСК у детей с ПМВКЛ.



## Материалы и методы

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ауто-ТГСК проведена на 12 пациентам детского возраста с НХЛ, гистологический вариант – ПМВКЛ. У всех пациентов отмечалась III стадия в дебюте заболевания. У большинства пациентов было зарегистрировано рефрактерное течение (n=9, 75%), рецидивирующее течение НХЛ – у 3-х человек (25%). Соматический статус по шкале Карновского перед трансплантацией у всех пациентов был  $\geq 90\%$ . Медиана времени от постановки диагноза до ауто-ТГСК составила 294 дня (166-738). Медиана предшествующих линий терапии равнялась 2 (2-4). Первую линию терапии проводили в соответствии с принципами, разработанными группой ВФМ (n=11, 92%) или с использованием схемы на основе СНОР (n=1, 8%). В качестве второй линии терапии у 9 (75%) человек проведена схема R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), у остальных 3-х пациентов использовали другие схемы (СНОЕР, IGEV и ДНАР). Ремиссию перед ауто-ТГСК достигли в 100% случаев. Морфологическое подтверждение Р-Р НХЛ (“second look”) проведено у 2-х человек (17%). Источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК) (n=9, 75%) и костный мозг (n=3, 25%). Медиана CD34+/кг составила  $4,8 \times 10^6$  (2,6-7). В качестве режима кондиционирования применяли ВЕАМ (n=3, 75%) и ВеЕАМ (n=9, 75%). Оба режима состояли из этопозида 200 мг/м<sup>2</sup>/сут. с Д-5 по Д-2, цитарабина 400 мг/м<sup>2</sup>/сут. с Д-5 по Д-2, мелфалана 140 мг/м<sup>2</sup>/сут. на Д-1. Схемы отличались использованием кармустина 300 мг/м<sup>2</sup>/сут. на Д-6 в случае ВЕАМ или бендамустина 160 мг/м<sup>2</sup>/сут. на Д-7 и Д-6 при ВеЕАМ.

Иммунотерапию или таргетную терапию до ауто-ТГСК проводили у всех пациентов с использованием следующих препаратов: ритуксимаб (n=12, 100%), брентуксимаб ведотин (n=3, 25%), ниволумаб (n=3, 75%).

## Результаты

Трансплантационной летальности не зафиксировано. За время наблюдения умерли 2 (17%) больных (один из-за прогрессии НХЛ через 689 дней после ауто-ТГСК, второй – вследствие осложнений последующего лечения через 1180 дней после ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 828 дней (178-3375) 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 75% (ДИ95% 41-91%). Кумулятивная частота рецидива составила 25% (ДИ95% 9-60%).

## Выводы

Полученные результаты позволяют предположить, что достижение полной или частичной ремиссии перед ауто-ТГСК у детей с ПМВКЛ может быть сопряжено с хорошим прогнозом. Это не противоречит имеющимся в литературе данным о более благоприятном прогнозе взрослых пациентов с Р-Р ПМВКЛ по сравнению с другими вариантами агрессивных В-зрелоклеточных НХЛ [1]. Тем не менее, полученные результаты должны интерпретироваться с осторожностью из-за малого числа пациентов и отсутствия морфологического подтверждения Р-Р НХЛ (“second look”) у большей части пациентов, что не исключает возможное включение в работу ряда излеченных пациентов.

## Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, неходжкинская лимфома.

## LY-05

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

Elena E. Lepik<sup>1</sup>, Vladislav V. Kovalik<sup>1</sup>, Andrey V. Kozlov<sup>1</sup>, Evgenia S. Borzenkova<sup>1</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Elena V. Kondakova<sup>1</sup>, Vadim V. Baykov<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Tatiana V. Shneider<sup>2</sup>, Olga S. Uspenskaya<sup>2</sup>, Marina V. Demchenkova<sup>3</sup>, Vera V. Sergeevicheva<sup>4</sup>, Vadim M. Kemaikin<sup>5</sup>, Natalia B. Mikhailova<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia; <sup>4</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; <sup>5</sup> National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan

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

## Introduction

Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) are a group of rare, aggressive non-Hodgkin's lymphomas originating from mature T-lymphocytes and characterized in most cases by refractory or relapsed disease course after standard therapies. We carried out retrospective a multicenter analysis of the treatment of patients with PTCL focusing on the transplantation methods of treatment.

## Patients and methods

151 patients with PTCL were included who were treated in 5 clinical centers in Russia and Kazakhstan from 2005 to 2021. The most common histological variants were PTCL, NOS (n=51); anaplastic large cell lymphomas (ALCL), ALK+

(n= 1); ALCL, ALK- (n=26); angioimmunoblastic T-cell lymphoma (n=24). The rest of the patients (n=29) had more rare forms of PTCL. The median age was 46 years (1-76). Of 151 patients, 94 (62%) had a primary refractory disease, 32 (21%) developed a relapse after the first line of therapy. 39 patients at different stages of treatment underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT): 10 received auto-HSCT as a consolidation of the 1<sup>st</sup> line of therapy, 20 – after the 2<sup>nd</sup> line, 8 – after the 3<sup>rd</sup> line of therapy. At the time of auto-HSCT, all the patients were in complete (CR) or (PR) partial remission. Allo-HSCT was performed in 19 patients with a more aggressive. Allo-HSCT as a 1<sup>st</sup> transplant was performed in 14 patients. Allo-HSCT was performed in 5 patients with auto-HSCT failure.

## Results

77 patients were alive at the time of analysis. Median follow-up was 35 months (1-277). The median overall survival (OS) was not reached; the 3-year survival rate was 54%. The median progression-free survival (PFS) was 4 months, the 3-year PFS of the entire group of patients is 16%. Patients who failed HSCT had a worse prognosis (3-year OS 45%) compared to patients who underwent auto-HSCT (3-year OS 55%) or allo-HSCT (3-year OS 71%). 3-year PFS after auto-HSCT and allo-HSCT – 24% and 55%, respectively. It was revealed that patients who received auto-HSCT as the 1<sup>st</sup> line of therapy had better prognosis comparing to patients who received auto-HSCT in second and subsequent lines of therapy. We also obtained data that the patients who underwent allo-HSCT in PR or CR have an advantage over patients who underwent allo-HSCT, when stabilization or progression of the disease was achieved (3-year OS 84% vs 25%).

## Conclusions

Our data provide additional evidence that allo- and auto-HSCT are effective treatments for patients with PTCL. If a response is achieved, 1st line auto-HSCT is the preferred

clinical option in most PTCL types. Allo-HSCT, when performed in PR or CR in case of refractory or recurrent course of the disease was associated with better prognosis for PTCL patients.

## References

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.

Vose J et al. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.

Bellei M et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: a report from the prospective, International T-Cell Project. *Haematologica.* 2018;103(7):1191-1197. doi:10.3324/haematol.2017.186577

## Keywords

Peripheral T cell lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, autologous, allogeneic, efficiency.

## Место трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении периферических Т-клеточных лимфом: многоцентровой опыт

Елена Е. Лепик <sup>1</sup>, Владислав В. Ковалик <sup>1</sup>, Андрей В. Козлов <sup>1</sup>, Евгения С. Борзенкова <sup>1</sup>, Кирилл В. Лепик <sup>1</sup>, Елена В. Кондакова <sup>1</sup>, Вадим В. Байков <sup>1</sup>, Иван С. Моисеев <sup>1</sup>, Татьяна В. Шнейдер <sup>2</sup>, Ольга С. Успенская <sup>2</sup>, Марина В. Демченкова <sup>3</sup>, Вера В. Сергеевичева <sup>4</sup>, Вадим М. Кемайкин <sup>5</sup>, Наталья Б. Михайлова <sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин <sup>1</sup>

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

## Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) – это группа редких, агрессивных неходжкинских лимфом, происходящих из зрелых Т-лимфоцитов и характеризующихся в большинстве случаев рефрактерным или рецидивирующим течением на фоне стандартных методов лечения. Мы провели многоцентровой анализ лечения пациентов с учетом внедрения трансплантационных методов лечения.

## Пациенты и методы

Включен 151 пациент с ПТКЛ, проходивших лечение в 5 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2021 годы. Наиболее распространенные гистологические варианты представлены ПТКЛ, NOS (n=51); анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ), ALK+(n=21); АККЛ, ALK-(n=26); ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (n=24). Остальные пациенты (n=29) имеют более редкие формы ПТКЛ. Медиана возраста составила 46 лет (1-76). Из 151 пациента 94 (62%) имели первичное рефрактерное течение, у 32 (21%) развился рецидив после 1-й линии терапии. 39 пациентам на разных этапах лечения была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК):

10 получили ауто-ТГСК в качестве консолидации 1-й линии терапии, 20 – после 2-й линии, 8 – после 3-й линии терапии. На момент ТГСК все пациенты находились в полной (ПР)или (ЧР) частичной ремиссии. 5 пациентам с неудачей ауто-ТГСК в последующем была выполнена алло-ТГСК. 14 получили в качестве 1-й трансплантации – алло-ТГСК. 19 пациентам при более агрессивном течении выполнена алло-ТГСК.

## Результаты

На момент анализа 77 пациентов живы. Медиана наблюдения за пациентами – 35 мес. (1-277). Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, 3-летняя выживаемость составила 54%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 4 мес., 3-летняя ВБП всей группы пациентов – 16%. Пациенты, которым не удалось выполнить ТГСК, имеют худший прогноз (ОВ 3-летняя 45%) по сравнению с пациентами, которым выполнена ауто-ТГСК (ОВ 3-летняя 55%) или алло-ТГСК (ОВ 3-летняя 71%). 3-летняя ВБП после ауто-ТГСК и алло-ТГСК – 24% и 55% соответственно. Выявлено, что пациенты, получившие ауто-ТГСК в 1-й линии, имели преимущество по сравнению с пациентами, получившими ТГСК во второй и последующих линиях терапии.

Так же получены данные, что пациенты, которым проведена алло-ТГСК в ПР или ЧР, имеют преимущество перед пациентами, которым алло-ТГСК была выполнена при достижении стабилизации или прогрессирования заболевания (ОВ 3-летняя 84% vs 25%).

**Выводы**

Наши данные являются дополнительным доказательством того, что алло- и ауто-ТГСК – эффективные методы лечения для пациентов с ПТКЛ. В случае достижения химиочувствительного ответа выполнение ауто-ТГСК

в 1-й линии является предпочтительной клинической опцией. Проведение алло-ТГСК в ПР или ЧР при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов с ПТКЛ.

**Ключевые слова**

Периферическая Т-клеточная лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, аллогенная, эффективность.

**LY-06**

**Dual resistance to bortezomib and lenalidomide frequency in patients with multiple myeloma. A single center experience**

Vsevolod G. Potapenko, Roman V. Vashchenkov, Natalia V. Dorofeeva, Elmira N. Dulaeva, Julia V. Zabutova, Anna V. Klimovich, Natalia A. Kotova, Maria I. Nabilkova, Olga V. Nebelitskaya, Victoria V. Ryabchikova, Irina A. Samorodova, Alexander V. Serkov, Irina A. Skorokhod, Ksenia A. Skoryukova, Daria A. Chaginskaya, Nadezhda V. Medvedeva

*Municipal Clinical Hospital No.31, St. Petersburg, Russia*

**Contact:** Dr. Vsevolod G. Potapenko, phone: +7 (905) 284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

**Introduction**

Multiple myeloma (MM) is one of the most common malignant blood disorders. First- and second-line therapy includes lenalidomide- and bortezomib-containing regimens. The inevitable development of refractoriness refers to unresolved problems. Our aim was to evaluate efficacy of treatment and the frequency of development of double resistance to bortezomib and lenalidomide in patients with multiple myeloma (DRMM) in a single-center patient cohort.

**Patients and methods**

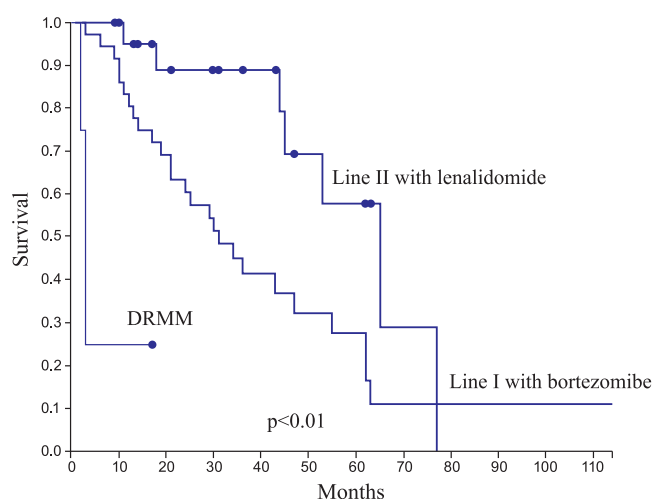
The data of 41 patients (random selection from 576), the median age 69 (56-80) years, 22 women and 19 men were retrospectively analyzed. The treatment was carried out from 01.2011 to 03.2020. A total of 95.1% (n=39) pts received first-line therapy with bortezomib. With progression, lenalidomide-containing courses were conducted. The cohort characteristics are provided in Table 1.

**Results**

The first-line chemotherapy effectiveness was 97.5%. Progression was observed in 63.4% (n=26) patients, the median time from the first therapy course to progression was 24 (3-63) months. Second-line therapy with lenalidomide was performed in 58.5% (n=24) cases, the effectiveness was 100%. The incidence of DRMM was 17% (n=7), the median from the second-line therapy initiation to progression was 21.5 (7-26) months, the median of the total disease duration from primary treatment initiation to double resistance development was 46 (11-77) months. The third-line therapy efficacy was 57.1% (n=4). In three patients (75%) progression occurred after 2 months (n=2) and 3 months (n=1). One patient remains in response for 17 months. The differences in progression-free survival (PFS) between all groups is statistically significant. PFS after three lines of therapy is shown in the figure. With a median follow-up of 43.5

**Table 1. Patient characteristics**

	N	%
<b>Myeloma isotype</b>		
IgA	9	21.9
IgG	25	60.9
IgD	1	2.5
Nonsecretory	1	2.5
Light chain only	2	4.9
No data	3	7.3
<b>Stage by Salmon-Durie staging system</b>		
II	16	39
III	25	61
<b>Renal function impairment</b>		
Yes	13	31.7
No	28	68.3
<b>Plasmocytomas at onset</b>		
Yes	17	41.4
No	18	58.9
<b>Stage by International staging system</b>		
1	3	7.3
2	6	14.6
3	19	46.3
No data	13	31.8



**Figure 1. Progression-free survival after three different lines of therapy**

(16-95) months the overall survival rate in the whole group was 58.5% (n=24). The mortality rate was 41.5% (n=17), of which 41.2% (n=7) patients died due to disease progression, 41.2% (n=7) of infectious complications and 17.6% due to cardiovascular events (n=3).

### Conclusion

The analysis of the small cohort data showed the importance of problem with DRMM. There is a need to identify its predictors within patents and disease characteristics, response to initial therapy.

### Keywords

Myeloma, double refractory, bortezomib, lenalidomide.

## Частота развития двойной резистентности к бортезомибу и леналидомиду у больных с множественной миеломой. Опыт одного центра

Всеволод Г. Потапенко, Роман В. Ващенко, Наталья В. Дорофеева, Эльмира Н. Дулаева, Юлия В. Забутова, Анна В. Климович, Наталья А. Котова, Мария И. Набилкова, Ольга В. Небелицкая, Виктория В. Рябчикова, Ирина А. Самородова, Александр В. Серков, Ирина А. Скороход, Ксения А. Скорюкова, Дарья А. Чагинская, Надежда В. Медведева

Городская клиническая больница N.31, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Множественная миелома (ММ) одно из самых частых злокачественных заболеваний крови. Терапия первой и второй линии включает бортезомиб- и леналидомид-содержащие курсы. Неизбежное развитие устойчивости относится к нерешенным проблемам. Целью работы была оценка эффективности лечения и частоты развития двойной резистентности к бортезомибу и леналидомиду у больных с множественной миеломой (ДРММ) на основании результатов работы одного центра.

### Пациенты и методы

Ретроспективно проанализированы данные 41 пациента (случайная выборка из 576), медиана возраста 69 (56-80) лет, 22 женщины и 19 мужчин. Лечение проводилось с 01.2011 по 03.2020 гг. В качестве первой линии 95,1% (n=39) получили бортезомиб-содержащую химиотерапию. При прогрессировании проведено лечение с леналидомидом. Характеристика группы приведена в табл. 1.

### Результаты

Эффективность химиотерапии первой линии составила 97,5%. Прогрессирование отмечено у 63,4% (n=26) больных, медиана от первого курса терапии – 24 (3-63) месяца. Терапия второй линии с включением леналидомидом проведена у 58,5% (n=24) пациентов, эффективность – 100%. Частота развития ДРММ составила 17% (n=7), медиана от начала второй линии терапии до прогрессирования 21,5 (7-26) мес., медиана общей длительности заболевания от первичного лечения до двойной резистентности – 46 (11-77) месяцев. Эффективность

терапии третьей линии составила 57,1% (n=4). У трех пациентов (75%) прогрессирование отмечено через 2 мес. (n=2) и 3 месяца (n=1). Одна пациентка пребывает в ответе в течение 17 мес. Различия ВВП между всеми группами статистически значимы. ВВП после трех линий терапии приведена на рисунке. Общая выживаемость в группе составила 58,5% (n=24) при медиане наблюдения 43,5 (16-95) мес. Летальность – 41,5% (n=17) из них от прогрессирования погибло 41,2% (n=7), инфекционных осложнений 41,2% (n=7) и сердечно-сосудистых событий 17,6% (n=3).

### Заключение

Анализ данных малой выборки показал важность проблемы ДРММ, необходимость выявления ее предикторов, обусловленных особенностями пациента, болезни и стартовой терапии.

### Ключевые слова

Миелома, двойная рефрактерность, бортезомиб, леналидомид.

## LY-07

## Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: interim analysis of real life experience CIC 725

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

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

Contact: Dr. Olesya G. Smykova, e-mail: olesya.gen@gmail.com

### Introduction

The outcome of relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (r/r B-NHL) in patients who are not candidates for auto-SCT is dismal due to absence of therapeutic standards. Relapsed or refractory B-NHL is a heterogeneous group of lymphoproliferative malignancies with histological, cytogenetic and molecular differences, but all of them have a B-cell receptor. CD79b is a B-cell receptor component and the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin is an anti-CD79b antibody linked to antimitotic agent – monomethyl auristatin E. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab (Pola-BR) demonstrated efficacy in patients with r/r B-NHL.

### Patients and methods

This is interim analysis of single-center study evaluates efficacy and safety of Pola-BR for the treatment of patients with aggressive r/r B-NHL. All patients received bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 2, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg on day 1 of each 21-day cycle. The PET-CT scan was performed before treatment initiation and after 2, 4, 6 cycles of Pola-BR. The responses were evaluated using Lugano 2014 criteria. Toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0.

### Results

A total of 32 patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (n=24), primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) (n=7) and gray zone lymphoma (GZL) (n=1) were included in the analysis. All diagnoses were histologically confirmed. The median age was 42 years (range 19-69). Most of the patients 81% (n=26) had primary refractory disease. The median number of prior therapeutic lines was 3 (range 2-10). Five patients (16%) underwent autologous stem cell transplantation and four patients (13%) received anti-CD19 CAR-T cell therapy. At the start of Pola-BR treatment, the Ann Arbor stage III-IV was detected in 88% (n=28) patients, and bulky disease was in 31% (n=10) patients. Median number of Pola-BR cycles was 3 (range 2-6). Sixteen patients (50%) completed 6 cycles of Pola-BR. Fourteen patients (44%) interrupted Pola-BR treatment due to disease progression. At the median follow-up of 12 months (range 2-19), the overall response rate (ORR) in all group of patients was 57% (n=18) with 44% (n=14) of complete response (CR) and 13% (n=4) of partial response (PR). Two patients (6%) showed stabilization of the disease as best response. The ORR in patients with DLBCL was 54% (CR 41%), being 57% in the patients with PMBCL ORR, (CR 43%), and one patient with GZL achieved CR. The ORR

in patients with bulky disease was 10% (CR 10%) vs ORR 79% (CR 61%) respectively in patients without bulky disease (p=0.2, p=0.05). In the patients with relapsed disease, ORR was 83% (CR 67%) vs ORR of 53% (CR 39%) in patients with primary refractory disease (p=0.4, p=0.4). Two patients (50%) with primary CAR-T cell therapy achieved CR. One-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in the entire group were 57% and 25%, respectively. Median PFS in total group was 4 months, and median OS value was not reached. OS and PFS in patients who achieved response were 81% and 45%, respectively, with median PFS of 16.8 months. OS and PFS rates were significantly higher in the patients without bulky disease 72% vs 21% (p=0.004), and 30% vs 10% (p=0.007), respectively. Seven patients who progressed or relapsed after Pola-BR received glofitamab with obinutuzumab treatment, two patients achieved CR, one had indeterminate response, one patient showed progression of the disease, and the response was not evaluated in 2 cases. During Pola-BR treatment, grade 3-4 anemia, neutropenia, and thrombocytopenia were observed in 19% (n=6), 41% (n=13) and 16% (n=5) cases, respectively. Other adverse events included neutropenic fever 6% (n=2) and maculo-papular rash 6% (n=2). There were no cases of peripheral neuropathy. Two patients with PR died due to COVID-19 infection after 2 and 4 cycles of Pola-BR.

### Conclusion

Our real-life data confirms that Pola-BR has an acceptable toxicity profile, being a promising method of immunotherapy for patients with r/r B-NHL.

### Keywords

Non-Hodgkin lymphoma, refractory, polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab, therapy, interim analysis.

## Полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой: промежуточный анализ реального жизненного опыта CIS 725

Олеся Г. Смькова, Владислав В. Маркелов, Людмила В. Федорова, 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

### Введение

Результаты терапии рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомы (р/р В-НХЛ) у пациентов, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), остаются неудовлетворительными, а стандарты терапии этой группы пациентов отсутствуют. Р/р В-НХЛ представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных злокачественных новообразований с гистологическими, цитогенетическими и молекулярными различиями, но все они имеют общий рецептор В-клеток. CD79b является компонентом В-клеточного рецептора, а конъюгат антитело-лекарственное средство полатузумаб ведотин представляет собой антитело против CD79b, связанное с антимитотическим агентом – монометилауристатином Е. Полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) продемонстрировал эффективность у пациентов с р/р В-НХЛ.

### Пациенты и методы

Это промежуточный анализ одноцентрового исследования, оценивающего эффективность и безопасность Pola-BR для пациентов с агрессивными р/р В-НХЛ. Все пациенты получали бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день каждого 21-дневного цикла. ПЭТ-КТ выполняли до начала лечения и после 2, 4, 6 циклов Pola-BR. Ответы оценивались с использованием критериев Лугано 2014. Токсичность оценивалась в соответствии с общими критериями терминологии для нежелательных явлений (CTCAE) v 5.0.

### Результаты

В исследование были включены 32 пациента, среди них с р/р диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) n=24 пациента, с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ) n=7 и с лимфомой серой зоны (ЛСЗ) n=1 пациент. Все диагнозы были подтверждены гистологически. Медиана возраста составляла 42 года (диапазон 19-69 лет). Большинство пациентов 81% (n=26) имели первично рефрактерное течение лимфомы. Медиана количества линий предшествующей терапии составляла 3 (диапазон 2-10) линии. У пяти пациентов (16%) была ауто-ТГСК и четыре пациента (13%) получили терапию анти-CD19 CAR-T клетками. Перед началом терапии Pola-BR стадия III-IV была у 88% (n=28) пациентов, а объемное заболевание – у 31% (n=10) пациентов. Медиана количества циклов Pola-BR составила 3 (диапазон 2-6) цикла. Шестнадцать пациентов (50%) полностью завершили 6 циклов Pola-BR. Четырнадцать пациентов (44%) прервали

лечение Pola-BR из-за прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 12 месяцев (диапазон 2-19) общая частота ответа (ЧОО) во всей группе пациентов составила 57% (n=18) при этом у 44% (n=14) пациентов был полный ответ (ПО) и у 13% (n=4) частичный ответ (ЧО). У двух пациентов (6%) стабилизация заболевания была лучшим ответом. ЧОО у пациентов с ДВККЛ составила 54% (ПО 41%), у пациентов с ПМВКЛ ЧОО составила 57% (CR 43%), и один пациент с ЛСЗ достиг полного ответа. ЧОО у пациентов с объемным заболеванием составила 10% (ПО 10%) по сравнению с ЧОО 79% (ПО 61%) у пациентов без объемного заболевания (p=0,2 и p=0,05). У пациентов с рецидивом заболевания ЧОО составила 83% (ПО 67%) по сравнению с ЧОО 53% (ПО 39%) у пациентов с первичной рефрактерностью (p=0,4, p=0,4). Два пациента (50%) с рецидивом после терапии CAR-T-клетками достигли полного ответа. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВВП) во всех группах пациентов составила 57% и 25%, соответственно. Медиана ВВП во всей группе пациентов составила 4 месяца, а медиана ОВ не была достигнута. ОВ и ВВП у пациентов, достигших ответа, составили 81% и 45%, соответственно, при медиане ВВП 16,8 месяцев. ОВ и ВВП были значительно выше у пациентов без объемного заболевания: 72% против 21% (p=0,004) и 30% против 10% (p=0,007), соответственно. У семи пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование или рецидив после лечения Pola-BR, проводилась терапия глوفитамабом в комбинации с обинутузумабом, n=2 пациента достигли полного ответа, n=1 – неопределенный ответ 2, n=1 – прогрессирование заболевания и у n=2 пациентов ответ не оценивался. Во время лечения Pola-BR анемия, нейтропения и тромбоцитопения степени 3-4 наблюдались у 19% (n=6), 41% (n=13) и 16% (n=5) пациентов соответственно. Другие нежелательные явления включали фебрильную нейтропению 6% (n=2) и макулопапулезную сыпь 6% (n=2). Случаев периферической невропатии не было. Два пациента с ЧО умерли из-за инфекции COVID-19 после 2 и 4 циклов Pola-BR.

### Выводы

По результатам реального клинического применения, Pola-BR имеет приемлемый профиль токсичности и является перспективным методом иммунохимиотерапии больных р/р В-НХЛ.

### Ключевые слова

Неходжкинская лимфома, рефрактерная, терапия, полатузумаб ведотин, бендамустин, ритуксимаб, промежуточный анализ.

LY-08

Treatment of large plasmacytoma in patients with multiple myeloma (clinical case)

Maryna A. Tsiarensyeva, Ihar A. Iskrou, Aleh N. Kozak, Dzmitryj E. Trachanou

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

Contact: Dr. Maryna A. Tsiarensyeva, phone: +375293998251, e-mail: Mary-n-2006@mail.ru

Introduction

Currently, the multiple myeloma has moved from the category of incurable diseases to the category of chronic ones. The improvement in overall survival is associated with the inclusion of high-dose chemotherapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation in treatment regimens, as well as new classes of drugs. Typically, in patients with multiple myeloma clonal plasma cell proliferation is limited to the bone marrow. However, some patients also develop extramedullary myeloma characterized by clonal plasma cells presence outside of bone marrow. As to clinical outcome, the presence of extramedullary plasmacytoma at the time of diagnosis is associated with poor prognosis. Relapse of the disease in the form of extramedullary plasmacytoma is characterized by a more aggressive course with an overall survival of less than 6 months. Radiation therapy, surgical treatment and systemic chemotherapy are used as treatment options, but the results of ones in patients with extramedullary plasmacytoma remain unsatisfactory, and innovative strategies are required.

Case report

A 65-year-old woman was diagnosed with IgG-lambda multiple myeloma in 2020. At diagnosis she presented with symptomatic myeloma-related bone lesions, and a bone

marrow aspirate confirmed the presence of 99.3% clonal plasma cells. The International Scoring System (ISS) score was high (III). The first line of therapy consisted of 5 cycles of bortezomib-dexamethasone. The patient achieved a partial response (PR) after therapy completion. Three months after the last course of chemotherapy an extramedullary plasmacytoma of the left shoulder was diagnosed based on biopsy results. CT scan revealed a 127×110×45 mm lesion (Fig. 1a). One month later the patient was admitted to emergency department with massive bleeding from arterial branches feeding the tumor of the left shoulder. To stop the bleeding arteriography with embolization of the arteries of the upper extremities was performed. Under local anesthesia (sol. Novocaini 2.0%-10.0) a 5F introducer was inserted into the right femoral artery by puncture. Catheters: JR4 F5, Destination 5F (90 cm). Contrasting of the left subclavian artery was performed, arterial branches feeding the tumor of the left shoulders were revealed. Embolization was performed using EmboGold 700-900 microspheres. Control angiography confirmed optimal results (Fig. 1B, 1C). The radiation therapy was then started (33 Gy) in order to reduce the size of the tumor. 21 days after the radiation therapy control CT scan revealed a decrease in tumor size compared to the previous study (12×39×32 mm, Fig. 1D).

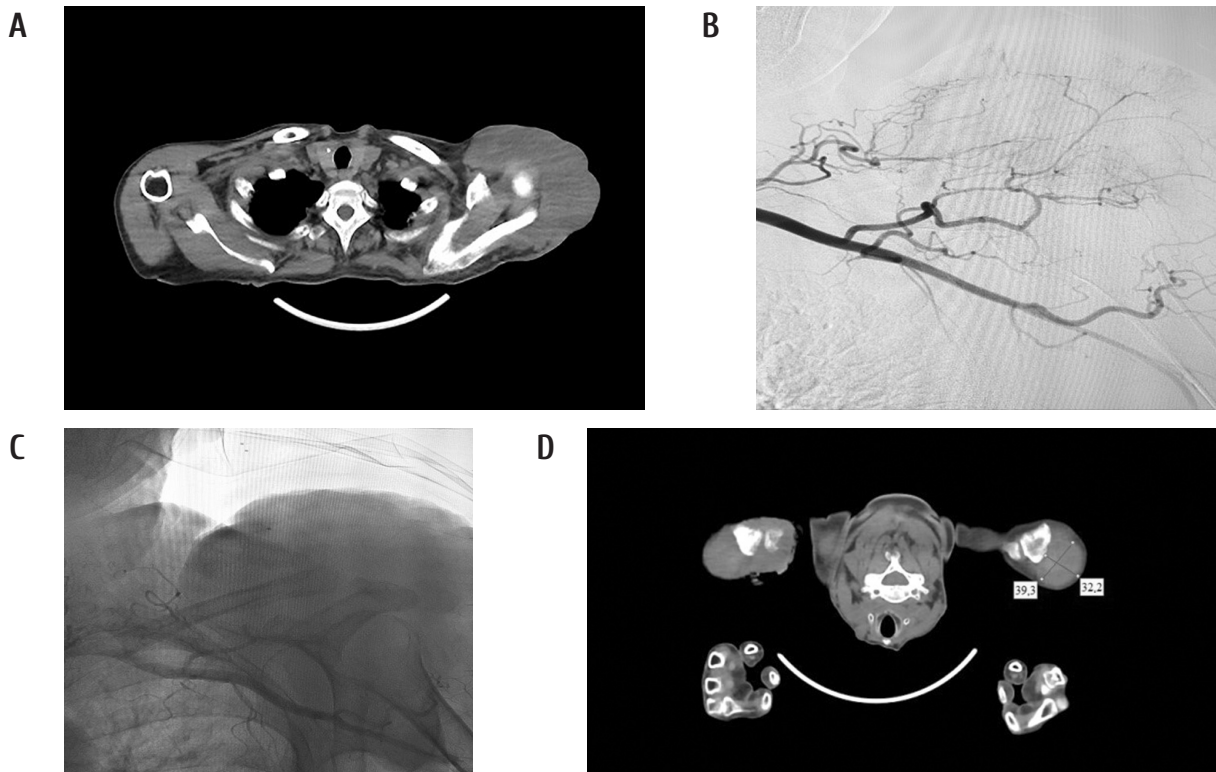


Figure 1. CT scan before treatment (A); arteriography of the arteries feeding the tumor (B); arteriography with embolization of the arteries (C); control CT scan after embolization and radiation therapy (D)

## Conclusion

This clinical case demonstrates a possibility of successful combination (endovascular and radiation) therapy in treatment of a large extramedullary myeloma, which makes achieving a reduction in tumor size without increasing the dose and duration of radiation therapy possible. The use of

endovascular methods in combination with radiotherapy or chemotherapy may be a promising area of modern oncohematology.

## Keywords

Multiple myeloma, plasmocytoma, endovascular treatment.

## Лечение плазмоцитомы больших размеров у пациентов с множественной миеломой (клинический случай)

Марина А. Терентьева, Игорь А. Искров, Олег Н. Козак, Дмитрий Э. Траханов

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

## Введение

Множественная миелома на сегодняшний день из ряда неизлечимых заболеваний перешла в разряд хронических. Улучшение общей выживаемости связано с включением в лечение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также с использованием в лечении новых классов препаратов. Обычно у пациентов с множественной миеломой пролиферация клональных плазматических клеток ограничена костным мозгом. Однако у части пациентов также развивается экстрамедуллярная миелома, характеризующаяся присутствием клональных плазматических клеток за пределами костного мозга. С точки зрения клинического исхода, наличие экстрамедуллярной плазмоцитомы на момент постановки диагноза ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Рецидив заболевания в виде экстрамедуллярной плазмоцитомы характеризуется более агрессивным течением с длительностью общей выживаемости менее 6 месяцев. В качестве методов лечения используют лучевую терапию, хирургическое лечение, системную химиотерапию, однако результаты лечения пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой остаются неудовлетворительным, и необходимы новаторские стратегии.

## Клинический случай

Пациентка 1955 года рождения считает себя больной с января 2020 года, когда при дообследовании на рентгене черепа выявлены множественные разновеликие очаги деструкции костной ткани в костях свода черепа. Выполнена стерильная пункция, по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга определяется 99,3% клональных плазматических клеток, на основании чего выставлен диагноз: множественная миелома, диффузно-очаговая форма, IgG/лямбда тип секрета, ISS III. Назначена специфическая терапия по схеме Vd, проведено 5 курсов. По результатам обследования после курсов химиотерапии диагностирован частичный ответ. Через три месяца после курса химиотерапии у пациентки появилось образование на левом плече, по данным гистологического исследования образования диагностирована плазмоцитома. Выполнено КТ костей и суставов: в области надплечья слева, от надключичной области до передне-наружной поверхности плечевого сустава образование неоднородной плотности (15-30 ед.Н) размером 127×110×45мм, без деструктив-

ных изменений в прилежащих костных структурах. Через месяц пациентка поступила в приемное отделение с массивным кровотечением из эрозированных артериальных ветвей, питающих опухоль левого плеча. По экстренным показаниям выполнена ангиография с эмболизацией артерий верхних конечностей. Под местной анестезией (sol. Novocaini 2,0%-10,0) пункционно в правую бедренную артерию установлен интродьюсер 5F. Катетеры: JR4 F5, Destination 5F (90 см). Выполнено контрастирование левой подключичной артерии, выявлены артериальные ветви, питающие опухоль левого плеча. Выполнена эмболизация – использованы микросферы EmboGold 700-900. При контрольной ангиографии – результат оптимальный. В плане дальнейшей терапии было принято решение о проведении лучевой терапии с целью редукции размера опухоли. Пациентке назначен курс теле-гамма-терапии на область левого плеча (СОД 33Гр). Спустя 21 день после проведения лучевой терапии выполнено контрольное КТ исследование левого плечевого сустава: размер опухоли уменьшился в размере по сравнению с предыдущим исследованием до 12×39×32 мм.

## Выводы

Данный клинический случай демонстрирует успешный случай проведения комбинированной (эндоваскулярной и лучевой) терапии при очень большом размере внекостномозгового образования, позволяющей добиться редукции размера опухоли без увеличения дозы и длительности лучевой терапии. Применение эндоваскулярных методов лечения плазмоцитомы в комбинации с лучевой или цитостатической терапией может быть перспективным направлением современной онкогематологии.

## Ключевые слова

Множественная миелома, плазмоцитома, эндоваскулярное лечение.



## CM-01

## Glomerular filtration rate and the chronic lymphocytic leukemia patients survival

Maria V. Markovtseva<sup>1</sup>, Ekaterina N. Zguralskaya<sup>2</sup><sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; <sup>2</sup> Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

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

## Introduction

The glomerular filtration rate (GFR), a parameter reflecting the kidney function. Its decrease correlates with worse long-term prognosis and is more commonly seen in elderly patients. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common lymphoproliferative conditions in the elderly (60-75 years) and senile (more than 75 years old) age patients. The aim of the study was identifying the relationship between GFR level and CLL patients survival.

## Materials and methods

We analyzed the data of 123 patients (60 men and 63 women) diagnosed with CLL A-C according to Binet. In all patients the data on overall survival was available. Patients with HIV infection, as well as those with other cancers, were excluded from the study. At the time of CLL diagnosis the GFR was calculated using MDRD formula. For statistical evaluation of the obtained data, the average indicator value and its standard deviation value were calculated. Student's t-test was used to compare the groups. The correlation analysis was carried out according to Pearson. The difference was considered statistically significant if  $p < 0.05$ . The methods of data mining (IAD) were also used in the work. The main purpose of the IAD is searching for hidden patterns in the data checking hypotheses put forward by the researcher. The studied patients were divided into two classes: K1 (actual survival is less than the predicted median survival in accordance with the Binet stage) and K2 (actual survival is greater or equal to the predicted median survival in accordance with the Binet stage). The significance of GFR for patient survival was analyzed in these groups.

## Results

The average age of men and women at the diagnosis of CLL was comparable and was  $66.4 \pm 7.9$  years and  $67.7 \pm 9.6$  years, respectively ( $p \geq 0.05$ ). The GFR value for MDRD showed significant gender differences. This parameter was significantly lower in women –  $58.7 \pm 12.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> compared to the group of men –  $68.8 \pm 9.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ).

Interesting results were obtained in the group of men studied by the IAD method. If the GFR MDRD value is more than 76.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, then we can say that the patient will overcome calculated parameters of the median survival for corresponding CLL Binet stage. Otherwise, the overall survival of the patient will be less than estimated median survival according to Binet. This finding was patented (Patent RU 2725877 C1). It should be noted that no similar results were obtained in the group of female patients. Perhaps this is due to the presence of more subtle influences that still need to be established. Nevertheless, when comparing the parameters of GFR at the time of CLL diagnosis and the data on overall survival, a direct correlation of an average degree was revealed ( $r=0.58$ ,  $p=0.02$ ). It is known that a decrease in the GFR is associated with most significant deterioration of the long-term prognosis, and it is increasingly common in the general population among the elderly [Coresh J. et al., 2003; Li S. et al, 2005]. In addition to age, the paraneoplastic process itself also negatively affects the kidney function. A number of mediators produced by the tumor tissue itself or by immunocompetent cells in response to its growth cause the formation of paraneoplastic glomerulonephritis [Ohtani H. et al, 2004]. In this case, the actual tumor cells in the renal tissue, as a rule, are not found. As a result, the so-called membranous nephropathy is formed. This is one of the most common variants of paraneoplastic kidney damage [Preston R. A. et al. 1990].

## Conclusion

In general, the study showed the need to take into account the value of GFR in patients with CLL, since a clear relationship between this parameter and the overall survival of patients was revealed. It is possible that the optimization of GFR can improve the prognosis of such patients, but the latter requires further study.

## Keywords

Chronic lymphatic leukemia, overall survival, glomerular filtration rate, data mining.

## Скорость клубочковой фильтрации и выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом

Мария В. Марковцева<sup>1</sup>, Екатерина Н. Згуральская<sup>2</sup><sup>1</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия; <sup>2</sup> Ульяновский государственный технический университет, Ульяновск, Россия

## Введение

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – параметр, отражающий функциональные особенности почки – коррелирует с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза, при этом снижение этого показателя чаще встречается в общей популяции среди пациентов пожилого возраста. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – одна

из самых распространенных нозологий из группы лимфопролиферативных заболеваний, чья частота также возрастает в пожилом (60-75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте. Цель исследования – выявить наличие взаимосвязи между уровнем СКФ и выживаемостью пациентов с ХЛЛ.

## Материалы и методы

Обследованы 123 пациента (60 мужчин и 63 женщины) с ХЛЛ А-С по Binet с известной общей выживаемостью. Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией, а также имеющие иные онкологические состояния. В момент постановки диагноза ХЛЛ пациентам рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Для статистической оценки полученных данных вычисляли среднее значение показателя и его стандартное отклонение. Для сравнения групп применялся t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился по Пирсону. Достоверным считался уровень значимости при  $p < 0,05$ . Также в работе были применены методы интеллектуального анализа данных (ИАД). Основной целью ИАД является поиск скрытых закономерностей в данных, который производился на основе проверки выдвигаемых врачом-исследователем гипотез. Исследуемые пациенты были разделены на два класса: К1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой медианы выживаемости в соответствии со стадией Binet) и К2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой медиане выживаемости в соответствии со стадией Binet). В этих группах проанализирована значимость СКФ для выживаемости пациентов.

## Результаты

Средний возраст мужчин и женщин при постановке диагноза ХЛЛ был сопоставим и составлял  $66,4 \pm 7,9$  лет и  $67,7 \pm 9,6$  лет соответственно ( $p \geq 0,05$ ). Значение СКФ по MDRD показал значимые гендерные различия. Этот параметр у женщин был достоверно ниже –  $58,7 \pm 12,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с группой мужчин –  $68,8 \pm 9,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Интересные результаты получены в группе исследованных мужчин методом ИАД. При значении СКФ MDRD более  $76,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно говорить о том, что пациент преодолет расчетные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet.

В противном случае – общая выживаемость пациента будет меньше расчетной медианы выживаемости по Binet. Последняя находка была запатентована (Патент RU 2725877 С1). Следует отметить, что в группе женщин аналогичных результатов получено не было. Возможно, это связано с наличием более тонких влияний, которые еще необходимо установить. Тем не менее, при сопоставлении параметров СКФ на момент постановки диагноза ХЛЛ и данными общей выживаемости пациентов выявлена прямая корреляционная связь средней степени ( $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ). Известно, что снижение СКФ ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза, и все чаще встречается в общей популяции именно среди пожилых [Coresh J. et al., 2003; Li S. et al, 2005]. Помимо возраста, сам паранеопластический процесс также негативно сказывается на функции почки. Ряд медиаторов, продуцируемых самой опухолью тканью или иммунокомпетентными клетками в ответ на ее рост, вызывают формирование паранеопластического гломерулонефрита [Ohtani H. et al, 2004]. При этом собственно клеток опухоли в почечной ткани, как правило, не находят. В результате формируется так называемая мембранозная нефропатия. Это один из самых частых вариантов паранеопластического поражения почек [Preston R.A. et al. 1990].

## Заключение

В целом исследование показало необходимость учитывать значение СКФ у больных ХЛЛ, поскольку выявлена четкая взаимосвязь этого параметра и общей выживаемости пациентов. Возможно, что оптимизация СКФ способна улучшить прогноз таких пациентов, однако последнее требует дальнейшего изучения.

## Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, общая выживаемость, скорость клубочковой фильтрации, интеллектуальный анализ данных.

## CM-02

### Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with high-risk myelodysplastic syndrome

Anna A. Osipova, Tatyana A. Bykova, Varvara N. Ovechkina, Anastasia S. Borovkova, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Kirill A. Ekushov, Svetlana V. Razumova, Alexander L. Alyanskiy, Elena V. Morozova, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

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

Contact: Dr. Anna A. Osipova, e-mail: md.annarats@gmail.com

## Introduction

Myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous clonal disorders, which include low and high-risk groups. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the method of choice for treatment of MDS and leads to cure of the disease. The aim was to evaluate the effectiveness and identify factors influencing the outcome of allo-HSCT in children and adolescents with high-risk MDS.

## Patients and methods

The study included 41 patients (pts) with following MDS types: refractory anemia with excess blasts (RAEB) – 30 pts (73%); refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T) – 3 pts (7%); acute myeloid leukemia from MDS (AML from MDS) – 8 pts (19.5%). The diagnosis was established in accordance with international criteria. The median age was 9 years (1 month-18 years). Gender distribution was as follows: 22 boys and 19 girls. Based on pre-transplant

cytogenetics, patients with monosomy 7 and/or complex karyotypes (n=19, 46%) were considered high-risk and pts with normal or other abnormal karyotypes (n=22, 54%) were considered low-risk. In our center 50 children received allo-HSCT between 2002 and 2020 (single transplantation in 41 cases; second transplantation was administered in 9 cases). Therapy prior to allo-HSCT was used in 34 patients (83%): high-dose chemotherapy – 17 pts (41%); hypomethylating agents – 15 pts (37%); without therapy – 9 pts (22%). The level of ferritin before allo-HSCT was assessed. The median time from diagnosis to allo-HSCT was 11 months (55-2586 days). Bone marrow (BM) was used in 27 pts (66%); peripheral blood stem cells (PBSC); in 11 cases (27%); combination therapy, in 3 pts (7%). Matched related donors were used in 4 pts (10%); haploidentical, in 9 cases (22%), and matched unrelated donors were used for 28 pts (68%). Myeloablative conditioning regimen (MAC) was used in 20 pts (49%); reduced-intensity conditioning (RIC), in 21 pts (51%). For the GVHD prophylaxis we used cyclosporine A (CSA) – 21 pts (51%); tacrolimus – 17 (42%), other – 3 (7%). Post-transplantation cyclophosphamide was used in 14 cases (34%); ATG, in 25 cases (61%).

## Results

Five-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 50% and 43%, respectively. Median follow-up was 26

months (1-130 months.). Engraftment was achieved in 32 pts (78%). Median engraftment time was 17 days (12-33 days). Longer time interval between diagnosis and HSCT (p=0.029) and increased level of ferritin prior to allo-HSCT (p=0.030) affected OS in multivariate analysis. Increased level of ferritin prior to allo-HSCT was associated with lower EFS (p=0.024). The cumulative incidence of relapse was 33%. Transplant-related mortality was 37%. Reasons of death were as follows: primary graft failure (n=4); GVHD (n=2); infectious complications (n=7). Multivariate analysis demonstrated factors that were associated TRM. Among them were longer time interval between diagnosis and HSCT (p=0.013) and increased level of ferritin prior to allo-HSCT (p=0.05).

## Conclusion

Allo-HSCT in children and adolescents with high-risk MDS provides long-term patient survival. Timely performance of allo-HSCT and chelation therapy are important factors influencing the results of allo-HSCT.

## Keywords

Myelodysplastic syndrome, pediatric, refractory anemia with excess blasts, RAEB-T, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

## Результаты аллогенной трансплантации костного мозга у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом высокой группы риска

Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Варвара Н. Овечкина, Анастасия С. Боровкова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Кирилл А. Екушов, Светлана В. Разумова, Александр Л. Алянский, Елена В. Морозова, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, 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

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний гемопоэтической стволовой клетки, которая включает в себя группы низкого и высокого риска. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом выбора и приводит к полному излечению заболевания. Цель работы оценка эффективности и выявление факторов, влияющих на исход алло-ТГСК у детей и подростков с МДС высокой группы риска.

## Пациенты и методы

В исследование включен 41 пациент (пац) с МДС: рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) – 30 пац. (73%); рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) – 3 пац. (7%); острый миелоидный лейкоз из предшествующей миелодисплазии (ОМЛ из МДС) – 8 пац. (19,5%). Диагноз был установлен в соответствии с международными критериями. Медиана возраста составила 9 лет (от 1 мес. – 18 лет). Распределение по полу: 19 девочек, 22 мальчика. В зависимости от цитогенетических изменений все пациенты были разделены на 2 группы. Низкий риск – нормальный кариотип и другие цитогенетические изменения –

22 пац. (54%); группа высокого риска: моносомия 7 хромосомы и комплексные цитогенетические поломки – 19 пац. (46%). В период с 2002 г. по 2020 г. в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой проведено 50 алло-ТГСК (41 – первичных, 9 – повторных). Терапию до алло-ТГСК получали 34 пациента (83%): высокодозную химиотерапию – 17 пац. (41%); гипометелирующие препараты – 15 пац. (37%); без терапии – 9 пац. (22%). Проводилась оценка уровня ферритина до алло-ТГСК. Медиана времени от постановки диагноза до алло-ТГСК составила 11 мес. (55-2586 дн). Костный мозг в качестве источника трансплантата использовали у 27 пациентов (66%), периферические стволовые клетки крови у 11 больных (27%), комбинация двух источников – 3 пац. (7%). Источники ГСК: родственный совместимый донор – 4 (10%) пациентов, неродственный совместимый донор – 28 (68%); гаплоидентичный донор – 9 (22%). Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) применяли у 20 (49%) пациентов; режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) – 21 (51%). Профилактику РТПХ проводили с использованием циклоспорина А – 21 пац. (51%); такролимуса – 17 (42%); другие – 3 (7%). Посттрансплантационный циклофосфан использовался у 14 (34%); АТГ – 25 (61%).

## Результаты

Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) в группе составила 50%. Общая бессобытийная выживаемость – 43%. Медиана наблюдения 26 мес. (1-130 мес.). Приживление достигнуто у 32 пациентов (78%). Медиана приживления 17 дней (12-33 дня). При многофакторном анализе на ОВ оказали влияние следующие факторы: сроки от постановки диагноза до алло-ТГСК ( $p=0,029$ ); уровень ферритина до алло-ТГСК ( $p=0,030$ ). На БСВ достоверно оказывал влияние уровень ферритина до алло-ТГСК ( $p=0,024$ ). Кумулятивная частота рецидивов составила 33%. Трансплантационная летальность составила 37%, связана с первичным неприживлением ( $n=4$ ), РТПХ ( $n=2$ ); инфекционными осложнениями ( $n=7$ ). В многофакторном анализе на трансплантационную летальность влияли: сроки от постановки диагноза до алло-ТГСК ( $p=0,013$ ), уровень ферритина ( $p=0,05$ ).

## Выводы

Алло-ТГСК у детей и подростков с МДС высокой группы риска обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов. Своевременное выполнение алло-ТГСК и адекватная хелаторная терапия является важным фактором, влияющим на результаты алло-ТГСК.

## Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, дети, рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), РАИБ-Т, аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток.

## CM-03

### Regulation of TIM-3 expression in myeloid neoplasms

Anna N. Parfenenkova, Ildar M. Barkhatov, Olga S. Epifanovskaya, Alena I. Shakirova, Nikolai Yu. Tsvetkov, Elena V. Babenko, Kirill V. Lepik, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev

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

Contact: Dr. Anna N. Parfenenkova, phone: +7 (951) 684-61-30, e-mail: ann.parfenen2018@gmail.com

#### Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous clonal disease characterized by the presence of cytopenia in the peripheral blood and dysplasia in the bone marrow. The rate of progression to acute myeloid leukemia (AML) is significant and the median time to progression varies from months to years according to biological and clinical features. Recent preclinical and clinical research indicated the significance of TIM-3 signaling checkpoint pathways in the progression of MDS and AML and showed the utility of TIM-3 inhibition with monoclonal antibodies in inducing clinical remission.

#### Results

During the study it was found that addition of AKT inhibitor MK-2206 to THP-1 cells at concentrations of 5 and 10  $\mu$ M decreased the level of TIM-3 at the membrane surface.

This was also confirmed on the bone marrow of a patient transformed from MDS to AML. In 3 out of 15 patients with high-risk MDS, mutations in the *RUNX1* gene were found and associated with increased levels of TIM-3 expression on CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> cells of the tumor microenvironment, as well as less OS, compared with high-risk MDS patients without mutations.

#### Conclusions

A promising direction for further research is to study the effectiveness of AKT suppression using MK-2206 both in patients with high-risk MDS with mutations in *RUNX1* and in those who are transformed into AML.

#### Keywords

TIM-3, checkpoint inhibitors, myeloid neoplasms.

### Регуляция экспрессии TIM-3 при миелоидных неоплазиях

Анна Н. Парфененкова, Ильдар М. Бархатов, Ольга С. Епифановская, Алена И. Шакирова, Николай Ю. Цветков, Елена В. Бабенко, Кирилл В. Лепик, Елена В. Морозова, 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

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенное клональное заболевание, характеризующееся наличием цитопении в периферической крови и дисплазии в красном костном мозге. Скорость его прогрессирования до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) значительна, а среднее время до прогрессирования варьирует от

месяцев до нескольких лет в зависимости от биологических и клинических особенностей. Недавние доклинические и клинические исследования показали важность системы иммунных контрольных точек и передачи сигналов от рецептора TIM-3 в прогрессировании МДС и ОМЛ, а также показали полезность ингибирования TIM-3 моноклональными антителами в индукции клинической ремиссии.

## Результаты

В ходе работы было обнаружено, что добавление ингибитора АКТ МК-2206 к клеткам ТНР-1 в концентрациях 5 и 10  $\mu\text{M}$  снижает экспрессию ТИМ-3 на поверхности мембраны. Это также было подтверждено на красном костном мозге пациентов, трансформировавшихся из МДС в ОМЛ. У 3 из 15 пациентов с МДС высокого риска были обнаружены мутации в гене *RUNX1*, связанные с повышенным уровнем экспрессии ТИМ-3 на  $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$  клетках опухолевого микроокружения, а также меньшей общей выживаемостью по сравнению с другими пациентами с МДС высокого риска без мутаций в *RUNX1*.

## Выводы

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение эффективности подавления АКТ с использованием МК-2206 как у пациентов с МДС высокого риска с мутациями в *RUNX1*, так и у тех, кто трансформирован в ОМЛ.

## Ключевые слова

ТИМ-3, ингибиторы иммунных контрольных точек, миелоидные неоплазии.

## CM-04

### Possibilities of cytogenetic analysis of blood cells in the diagnosis of myelofibrosis

Irina A. Petrova, Maria V. Latypova, Tatiana Y. Gracheva, Anastasia A. Khabibullina, Diana S. Ilyasova, Maria E. Vlasova, Tatiana L. Gindina

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

**Contact:** Irina A. Petrova, phone: +7 (812) 338 6292, e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

## Introduction

Myelofibrosis (MF) is a Ph-negative myeloproliferative disease characterized by tumor proliferation of hematopoietic stem cells and bone marrow fibrosis. Megakaryocytes that stimulate the activity of fibroblasts play an important role in the development of fibrosis. In 2013, N.R. Singh and co-authors [Mol. Cytogenetics, 2013] proposed a method for 48-hour cultivation of blood cells without stimulation by mitogens. One of the most important findings was polyploid karyotypes, which suggested the presence of megakaryocytic progenitor cells in the blood and indicated the progression of the disease. Our aim was to evaluate the frequency and nature of chromosomal aberrations in patients with MF and compare the results of cytogenetic studies of bone marrow and blood cells without mitogen stimulation (after 24-hour and 48-hour cultivation, respectively).

## Materials and methods

The study included 106 patients with MF who underwent examination and treatment in the clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation from 2009 to 2021 (63 women and 43 men aged 26 to 83 with a median of 52). The standard cytogenetic technique of 24-hour culturing of bone marrow cells was performed in 39 patients, 48-hour culturing of peripheral blood cells without growth stimulants – in 41 patients, and a combination of methods – in 26 patients. The obtained preparations were stained by the GTG-banding method. Chromosomal aberrations were described according to ISCN 2016 criteria.

## Results

One hundred and six patients were examined. In 41 (38.7%) patients, numerical and structural rearrangements were detected: complete or partial monosomies of chromosomes 7, 11, 13, 20 in 9 (22%) patients, complete or partial trisomies of chromosomes 1, 8, 9, 21 in 15 (36.5%) patients,

single structural anomalies and complex rearrangements in 5 (12.2%) and 12 (29.3%) patients, respectively. During karyotyping of blood cells, metaphases with tetra- and octoploid sets of chromosomes without structural rearrangements were detected in 23 of 67 (34%) cases and 11 of 67 (16%) cases, chromosomal aberrations were found in both diploid and tetraploid karyotypes. According to the DIPSS plus rating system, patients with very high, high, intermediate and low cytogenetic risk were 5.7%, 43.4%, 6.6% and 44.3%, respectively. Molecular genetic analysis of patients revealed gene mutations: JAK2 in 56.4% of patients, CALR-23.1% and MPL – in 1.3% of patients. When comparing the effectiveness of the two cultivation methods, the possibility of detecting an abnormal karyotype was significantly higher with the cultivation of blood cells (76%) compared with the standard cultivation of bone marrow cells (37%) ( $p=0.00001$ ).

## Conclusion

The study showed that the method of culturing blood cells in patients with myelofibrosis is more accessible and informative since it allows identifying polyploid megakaryocyte precursors and thereby determining the advanced stage of the disease.

## Keywords

Myelofibrosis, 48-hour blood cell culture, cytogenetics, polyploid karyotype.

## Возможности цитогенетического анализа клеток крови при диагностике миелофиброза

Ирина А. Петрова, Мария В. Латыпова, Татьяна Ю. Грачева, Анастасия А. Хабибуллина, Диана С. Ильясова, Мария Е. Власова, Татьяна Л. Гиндина

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

### Введение

Миелофиброз (МФ) – рh-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся опухолевой пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток и фиброзом костного мозга. Важную роль в развитии фиброза играют мегакариоциты, стимулирующие деятельность фибробластов. В 2013 году N.R. Singh с соавторами [Mol. Cytogenetics, 2013] предложили метод 48-часового культивирования клеток крови без стимуляции митогенами. Одной из важных находок были полиплоидные кариотипы, что предполагало наличие мегакариоцитарных клеток-предшественниц в крови и свидетельствовало о прогрессировании заболевания. Целью работы была оценка частоты встречаемости и характера хромосомных aberrаций у пациентов с МФ, сопоставить результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга и крови без стимуляции митогенами (после 24-часового и 48-часового культивирования соответственно).

### Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов МФ, которые прошли обследование и лечение в клинике НИИ ДОГиТ им Р.М. Горбачевой с 2009 по 2021 год (63 женщины и 43 мужчины в возрасте от 26 до 83 лет с медианой 52 года). Стандартная цитогенетическая методика 24-часового культивирования клеток костного мозга проводилась у 39 пациентов, 48-часовое культивирование клеток периферической крови без стимуляторов роста – у 41 пациента, а комбинация методов – у 26 пациентов. Полученные препараты окрашивали методом GTG-бэндринирования. Хромосомные aberrации описывались согласно критериям ISCN 2016.

### Результаты

Из 106 обследованных пациентов у 41 (38,7%) – были обнаружены численные и структурные перестройки:

полная или частичная моносомия хромосом 7, 11, 13, 20 у 9 (22%) пациентов, полная или частичная трисомия хромосом 1, 8, 9, 21 – у 15 (36,5%), одиночные структурные аномалии и комплексные перестройки (у 5 (12,2%) и 12 (29,3%) больных, соответственно). При кариотипировании клеток крови в 23 из 67 (34%) наблюдений были выявлены метафазы с тетра- и октаплоидным набором хромосом без структурных перестроек, а у 11 (16%) пациентов хромосомные aberrации встречались как в диплоидном, так и в тетраплоидном кариотипах. По системе оценок DIPSS plus пациенты с очень высоким, высоким, промежуточным и низким цитогенетическим риском составили 5,7%, 43,4%, 6,6% и 44,3% соответственно. Молекулярно-генетический анализ пациентов выявил мутации генов: JAK2 у 56,4 % пациентов, CALR – у 23,1 % и MPL – у 1,3% больных. При сравнении эффективности двух методов культивирования возможность обнаружить аномальный кариотип была выше при культивировании клеток крови (76%) по сравнению со стандартным культивированием клеток костного мозга (37%) ( $p=0,00001$ ).

### Заключение

Исследование показало, что метод культивирования клеток крови у пациентов с миелофиброзом более доступен и информативен, так как позволяет выявить полиплоидные мегакариоцитарные предшественники и тем самым определить продвинутую стадию заболевания.

### Ключевые слова

Миелофиброз, 48-часовые культуры клеток крови, цитогенетика, полиплоидный кариотип.

## CM-05

### Surgical management of a histiocytic tumor of unknown malignancy potential: Case report

Vsevolod G. Potapenko<sup>1</sup>, Yuriy A. Krivolapov<sup>2</sup>, Elena E. Leenman<sup>2</sup>, Jean-François Emile<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No.31, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> North-Western State I. I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Hôpital Ambroise Paré, Paris, France

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

### Introduction

Approach to histiocytic tumors management depends on extent of the disease. One of possible approaches consists of surgical resection of a single lesion. We present a case report of a patient with axillary histiocytic tumor of unknown malignant potential.

### Case report

A 64 y.o. woman complained of axillary lymph node enlargement starting in January 2019. The ultrasound scan showed an enlarged lymph node (4.6×2.3×2 cm). In July 2019 it was completely excised. The microscopic examination showed diffuse proliferation of large cells with small nuclei, barely

visible nucleoli, ample eosinophilic cytoplasm. Some cells contained small, optically empty vacuoles. There were 7 to 10 mitotic figures per HPF, some clusters of xanthomatous cells. The infiltrate also contained diffuse small lymphocytes with hyperchromic round nuclei and plasma cells. Some residual lymphoid tissue retained lymphoid follicle architecture, without germinal centers (Fig. 1). The tumor stroma was diffusely fibrotic. Most atypical cells expressed CD45, CD68, MNDA, FXIII, cyclin D1 (except xanthomatous cells). Single cells expressed CD1a. Xanthomatous cells showed intensive adipophilin expression. Within the residual lymphoid follicles there were prevalent cells with CD20, MNDA expression negative for CD5, CD23, cyclin D1, LEF-1. Immunoglobulin light chain expression was polytypic. Most infiltrating lymphoid cells were diffusely located and represented by CD3/CD5-positive T-cells. There were no pancytokeratin, CK7 or CK20-expressing cells in the sample. Ki-67 was 20–25 % in

hotspots. Based on the morphological characteristics and the immunoprofile the tumor was signed as a histiocytic tumor of unknown malignant potential. NGS revealed a probable pathogenic sequence: BRAF c.[1337C>T; 1340 G>A] (variant allele frequency 1.8%), and CBL c.1256G>A, (variant allele frequency 16 %). Whole body PET-CT scan performed at 3 months after resection revealed no metabolically active lesions. Currently there is no evidence of disease progression (25 months follow up).

### Conclusion

Radical surgical resection of the histiocytic tumor of unknown malignant potential led to a long lasting curative result.

### Keywords

Histiocytosis, unknown malignancy potential, BRAF.

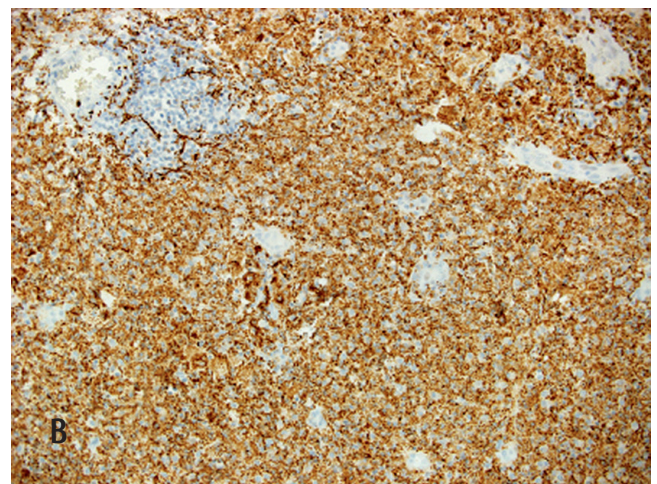
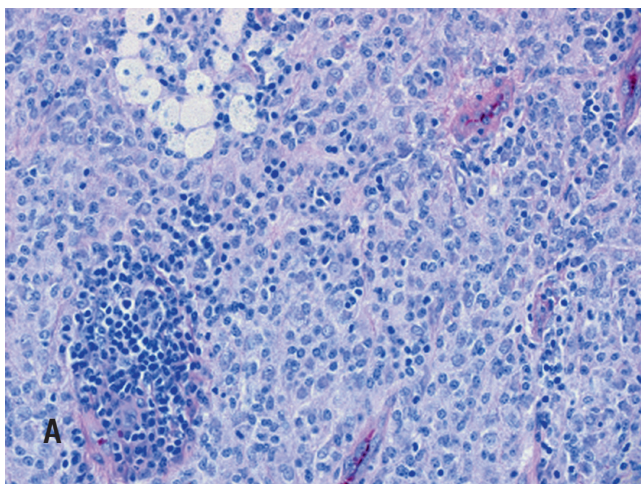


Figure 1. Morphology of the histiocytic tumor: Azur and eosin stain, x400 (A) ; expression of CD68 by the atypic cells in the infiltrate, x200 (B)

## Хирургическое лечение гистиоцитарной опухоли неизвестного злокачественного потенциала. Клиническое наблюдение

Всеволод Г. Потапенко <sup>1</sup>, Юрий А. Криволапов <sup>2</sup>, Елена Е. Леенман <sup>2</sup>, Жан-Франсуа Эмиль <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница N.31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. акад. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Госпиталь им. Амбруаза Паре, Париж, Франция

### Введение

Лечение гистиоцитарных опухолей зависит от распространенности. Возможно хирургическое удаление одиночных новообразований. Мы приводим описание пациентки с гистиоцитарной опухолью неизвестного злокачественного потенциала. Клиническое наблюдение. У пациентки 64 лет в январе 2019 увеличился подмышечный лимфоузел до 4.6×2.3×2 см. Через 6 месяцев выполнена тотальная биопсия. При микроскопическом исследовании выявлено нарушение архитектоники за счет массивной диффузной пролиферации крупных клеток с мелкими круглыми ядрами и малозаметными ядрышками. Цитоплазма гомогенно эозинофильная или обширная с оптически пустыми вакуолями. Сохранились малочисленные скопления лимфоидных клеток, соответствующие фолликулам без центров размноже-

ния (Рис. 1). Лимфоидные клетки мелкие с мелкими круглыми ядрами и развитой оптически пустой цитоплазмой. В поле зрения 7-10 митозов, кластеры ксантомных клеток с рассеянными плазматическими клетками и малыми лимфоцитами с гиперхромными угловатыми ядрами. Строма фиброзирована. В большинстве клеток (кроме ксантомных) инфильтрата выявлен CD45, CD68, MNDA, FXIII, циклин D1. Единичные клетки экспрессировали CD1a. В ксантомных клетках выраженная экспрессия адипофиллина. Фенотип клеток резидуальных фолликулов: CD20+, MNDA+, CD5-, CD23-, циклин D1- и LEF-1-. Экспрессия легких цепей политипическая. Среди клеток инфильтрата рассеяны CD3/CD5+ T-клетки. Клеток с экспрессией панцитокератина, CK7 или CK20 не выявлено. Ki-67 до 20–25 % в отдельных полях. На основании морфологических и иммунологических данных диагностирована гистиоцитарная опухоль

неизвестного злокачественного потенциала. По результатам секвенирования нового поколения выявлены мутации 4 (вероятного) класса патогенности: BRAF с.[1337C>T; 1340 G>A] (вариантная аллельная частота 1,8%) и CBL с.1256G>A, (вариантная аллельная частота 16 %). Через 3 месяца после удаления была выполнена ПЭТ-КТ всего тела. Метаболически-активных очагов не выявлено. В течение 25 месяцев наблюдения прогрессирования не отмечается.

## Заключение

Хирургическое удаление гистиоцитарной опухоли привело к длительной ремиссии.

## Ключевые слова

Гистиоцитоз, неизвестный злокачественный потенциал, BRAF.

## CM-06

### Timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high risk myelodysplastic syndrome

Nikolai Yu. Tsvetkov, Ivan S. Moiseev, Maria V. Barabanshikova, Kseniia S. Iurovskaia, Zarema K. Abdulkhalikova, Yulia Yu. Vlasova, Alexander D. Kulagin, Elena V. Morozova

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

Contact: Dr. Nikolai Yu. Tsvetkov, phone+7(911) 233-48-77, e-mail: nikolai.tsvetkov@yandex.ru

## Introduction

We analyzed cohort of 115 patients with myelodysplastic syndrome (MDS) treated in our center. All patients were high/very high risk according to IPSS-R. The median age was 46 years (18-75). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed for 63 patients. Median follow-up period was 598 days (22-3651).

At landmark point of 180 days, 108 patients of the general group were included in the analysis.

## Results

The patients who underwent HSCT within 180 days of diagnosis had a significantly greater 2-year progression-free survival compared with those who did not undergo HSCT during this period: 63.4% (n=62, 95%CI: 49.8-74.2, median not reached) versus 26.2% (n=6, 95%CI: 14.1-40, median 12.5 months), p<0.001. In multivariate analysis, the fact of performing HSCT preserved a significant effect on 2-year progression-free survival (HR 0.38, 95%CI: 0.2-0.72, p=0.003). At landmark point of 365 days, 86 patients of the general group were included in the analysis. Patients who underwent HSCT within 365 days from the moment of diagnosis had a significantly greater 2-year progression-free survival compared with those who did not undergo HSCT during this period: 70% (n=55, 95%CI: 55.8-80.5, median not reached) versus 38.8% (n=31, 95%CI: 21.1-56.2, median 19.5

months), p=0.003. In multivariate analysis, the fact of performing HSCT preserved a significant effect on 2-year progression-free survival (HR 0.41, 95%CI: 0.18-0.92, p=0.03).

At landmark point of 545 days, we did not find a statistically significant difference in 2-year progression-free survival between patients who underwent HSCT within 545 days of diagnosis (n=45) and those who did not (n=17).

## Conclusions

Allogeneic HSCT in patients with high risk MDS should be performed as soon as possible after diagnosis. In the high/very high risk group and in cases of secondary MDS induction therapy does not lead to remission, in these cases upfront HSCT may be considered. Currently, low dose therapy in this group is considered as a deterrent measure during the donor search. Optimal period to perform HSCT is 0.5-1 year after the diagnosis, beyond this period HSCT offers no benefit due to high incidence of MDS progression.

## Acknowledgment

This work was supported by Russian Science Foundation, grant № 17-75-20145-П.

## Keywords

Myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

### Оптимальные сроки выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска

Николай Ю. Цветков, Иван С. Моисеев, Мария В. Барабанщикова, Ксения С. Юровская, Зарема К. Абдухаликова, Юлия Ю. Власова, 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

Мы проанализировали когорту 115 пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС), пролеченных в нашем центре. Все пациенты относились к группе вы-

сокого/очень высокого риска согласно IPSS-R. Средний возраст составлял 46 лет (18-75). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена 63 пациентам. Средний срок наблюдения



составил 598 дней (22-3651). При выборе точки ландмарка 180 дней в анализ были включены 108 пациентов общей группы.

### Результаты

Пациенты, которым была выполнена ТГСК в течение 180 дней после постановки диагноза, имели значительно большую 2-летнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, кому ТГСК не была выполнена в этот период: 63,4% (n=62, 95% ДИ: 49,8-74,2, медиана не достигнута) по сравнению с 26,2% (n=6, 95% ДИ: 14,1-40, медиана 12,5 месяцев), p<0,001. В многофакторном анализе факт проведения ТГСК сохранил значимое влияние на 2-летнюю выживаемость без прогрессирования (ОР 0,38, 95%ДИ: 0,2-0,72, p=0,003). При выборе точки ландмарка 365 дней в анализ были включены 86 пациентов общей группы. Пациенты, которым была выполнена ТГСК в течение 365 дней с момента постановки диагноза, имели значительно большую 2-летнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, кому ТГСК не была выполнена в этот период: 70% (n=55, 95% ДИ: 55,8-80,5, медиана не достигнута) по сравнению с 38,8% (n=31, 95% ДИ: 21,1-56,2, медиана 19,5 месяцев), p=0,003. В многофакторном анализе факт проведения ТГСК сохранил значимое влияние на 2-летнюю выживаемость без прогрессирования (ОР 0,41, 95%ДИ: 0,18-0,92, p=0,03). При выборе точки ландмарка 545 дней мы не обнаружили статистически значимой разницы в 2-летней выживаемости без прогрессирования

между пациентами, которым была выполнена ТГСК в течение 545 дней после постановки диагноза (n=45), и теми, кому ТГСК не была выполнена в этот период (n=17).

### Выводы

Аллогенная ТГСК у пациентов с МДС высокого риска должна выполняться в максимально короткие сроки после постановки диагноза. В группе высокого/очень высокого риска и в случаях вторичного МДС проведение индукционной терапии не приводит к достижению ремиссии, в этих случаях возможно рассмотрение ТГСК upfront. В настоящее время проведение низкодозной терапии в этой группе рассматривается как сдерживающая мера на время поиска донора. Оптимальный период для выполнения ТГСК составляет 0,5-1 год с момента постановки диагноза, после этого периода ТГСК не дает преимущества в выживаемости из-за высокой частоты прогрессирования МДС.

### Благодарность

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 17-75-20145-П.

### Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## CM-07

### Prognostically unfavorable immunophenotypic and cytogenetic markers of transformation into acute leukemia in adult patients with myelodysplastic syndrome

Hanna S. Trubkina, Ihar A. Iskrou, Irina Yu. Lendina, Victoria V. Smolnikova, Tatiana V. Lebedeva

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Hanna S.Trubkina, phone: +375 (017) 277-19-36, e-mail: anyatrubkina@mail.ru

#### Introduction

The prognosis of subsequent course of the disease at initial diagnosis is of great importance for both patients and clinicians. This is especially true for myelodysplastic syndrome (MDS), which is characterized not only by a variety of clinical manifestations, but also by a large difference in survival and time of transformation into acute leukemia. The aim of the study was to analyze prognostically unfavorable immunophenotypic and cytogenetic markers of transformation into acute leukemia in adult patients with myelodysplastic syndrome.

#### Materials and methods

The prospective cohort study included adult patients with newly diagnosed myelodysplastic syndrome (MDS) treated in the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology" in the period from January 2017 to July 2021. All patients underwent a primary diagnostics (including immunophenotyping and cytogenetic study of bone marrow aspirate). To explore prognostically unfavorable markers we use multistate

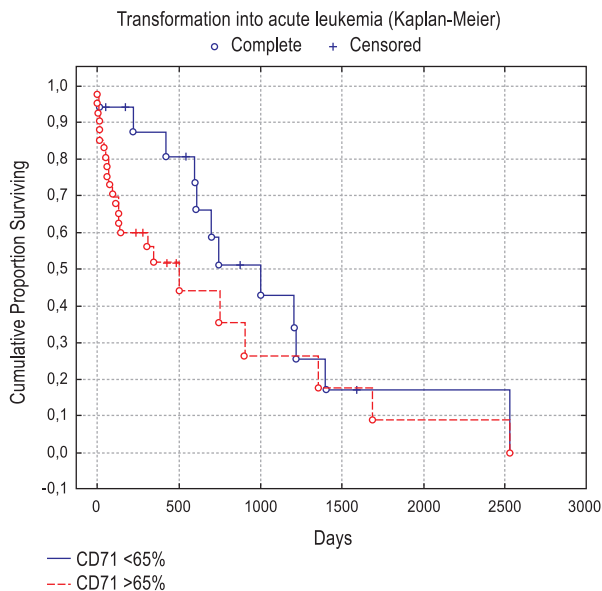
illness-death model. We consider the following conditions: diagnosis, transformation into leukemia, death. For statistical analysis of the data, we used the Statistica 10 program (Kaplan-Meier curve).

#### Results and discussion

Based on the results of the "diagnosis-transformation" model analysis the statistically significant immunophenotypic and cytogenetic markers of an unfavorable prognosis of transformation into acute leukemia were obtained: CD 71  $\geq$  65% HR 4.1 (1.35-12.4 CI; p=0.013); CD 13 >75% HR 2.8 (1.1-7.1 CI; p=0.034); the presence of complex aberrations >3 HR 2.8 (0.86-9.0 CI; p=0.087).

In the patients with newly diagnosed MDS, the median time to transformation into acute leukemia was 500 days versus 1000 days with CD71 expression of <65 % (p=0.026) as seen in Fig. 1.

The median time to transformation into acute leukemia in these MDS patients with CD13 expression on >75% on blast cells was 420 days versus 760 days in cases of <75%



**Figure 1. Survival curves in high-risk MDS patients with low CD71 (marked blue) and high CD71 expression (red)**

## Прогностически неблагоприятные иммунофенотипические и цитогенетические маркеры трансформации в острый лейкоз у взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом

Анна С. Трубкина, Игорь А. Искров, Ирина Ю. Лендина, Виктория В. Смольникова, Татьяна В. Лебедева

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

### Введение

Прогноз течения заболевания на момент первичной диагностики имеет большое значение как для пациентов, так и для клиницистов. Это особенно актуально при миелодиспластических синдромах (МДС), которые характеризуются не только разнообразием клинических проявлений, но и большим различием в выживаемости и времени трансформации в острый лейкоз. Цель исследования: проанализировать прогностически неблагоприятные иммунофенотипические и цитогенетические маркеры трансформации в острый лейкоз у взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом.

### Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включены взрослые пациенты с впервые диагностированным миелодиспластическим синдромом (МДС) в Государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2017 года по июль 2021 года. Пациентам был проведен превентивно-диагностический комплекс МДС (включая иммунофенотипирование и цитогенетическое исследование аспирата костного мозга). Для анализа маркеров неблагоприятного прогноза мы используем модель «болезнь-смерть» с тремя состояниями. Мы рассматриваем следующие состояния: диагноз, трансформация в лейкоз, смерть. Для статистического анализа данных мы использовали программу Statistica 10 (кривая Kaplan-Meier).

### Результаты и обсуждение.

По результатам анализа модели «диагноз-трансформация» получены статистически значимые иммунофено-

типические и цитогенетические маркеры неблагоприятного прогноза трансформации в острый лейкоз: CD 71 $\geq$ 65% HR 4,1 (1,35-12,4 ДИ;  $p=0,013$ ); CD 13 $>$ 75% HR 2,8 (1,1-7,1 ДИ;  $p=0,034$ ); наличие комплексных аббераций  $>3$  HR 2,8 (0,86-9,0 ДИ;  $p=0,087$ ). При экспрессии CD71  $\geq$ 65% на бластных клетках у пациентов с впервые диагностированным МДС медиана времени до трансформации в острый лейкоз составила 500 дней против 1000 дней при экспрессии CD71  $<$ 65% ( $p=0,026$ , рис. 1). Медиана времени до трансформации в острый лейкоз у пациентов с впервые диагностированным МДС при экспрессии CD13  $>$ 75% на бластных клетках составила 420 дней против 760 дней при экспрессии CD13  $<$ 75% ( $p=0,07$ ). Медиана времени до трансформации в острый лейкоз у пациентов с МДС при наличии комплексных аббераций  $>3$  в аспирате костного мозга сокращается до 500 дней в сравнении с группой пациентов с отсутствием комплексных аббераций  $>3$  (750 дней).

### Conclusion

We found that the presence of aberrant CD71 expression in  $\geq 65\%$  of blast cells, CD13 in  $>75\%$  of blasts, as well as complex cytogenetic aberrations in  $>3$  metaphases in the patients with newly diagnosed MDS are associated with a decreased time to transformation into acute leukemia.

### Keywords

Myelodysplastic syndrome, flow cytometry, expression, cluster of differentiation.

типические и цитогенетические маркеры неблагоприятного прогноза трансформации в острый лейкоз: CD 71 $\geq$ 65% HR 4,1 (1,35-12,4 ДИ;  $p=0,013$ ); CD 13 $>$ 75% HR 2,8 (1,1-7,1 ДИ;  $p=0,034$ ); наличие комплексных аббераций  $>3$  HR 2,8 (0,86-9,0 ДИ;  $p=0,087$ ). При экспрессии CD71  $\geq$ 65% на бластных клетках у пациентов с впервые диагностированным МДС медиана времени до трансформации в острый лейкоз составила 500 дней против 1000 дней при экспрессии CD71  $<$ 65% ( $p=0,026$ , рис. 1). Медиана времени до трансформации в острый лейкоз у пациентов с впервые диагностированным МДС при экспрессии CD13  $>$ 75% на бластных клетках составила 420 дней против 760 дней при экспрессии CD13  $<$ 75% ( $p=0,07$ ). Медиана времени до трансформации в острый лейкоз у пациентов с МДС при наличии комплексных аббераций  $>3$  в аспирате костного мозга сокращается до 500 дней в сравнении с группой пациентов с отсутствием комплексных аббераций  $>3$  (750 дней).

### Выводы

Нами установлено, что наличие абберантной экспрессии CD71 $\geq$ 65%, CD $>$ 75%, а также комплексных цитогенетических аббераций  $>3$  у пациентов с впервые диагностированным МДС характеризуется уменьшением временного периода до трансформации в острый лейкоз.

### Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, иммунофенотипирование, экспрессия, кластер дифференцировки.

## AA-01

## COVID-19 in patients with bone marrow failure and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Darya A. Chebykina, Irina K. Golubovskaya, Yuriy N. Kuznetsov, Maria V. Bogomolova

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

Contact: Darya A. Chebykina, phone: +7(931) 965-39-45, e-mail: daria.chebikina@yandex.ru

## Background

Patients with acquired and inherited bone marrow failure syndromes (BMFS), including aplastic anemia (AA) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), are exposed to a significant risk of COVID-19 infection and mostly to its possible complications. Treatment programs for patients with a BMFS include two main therapeutic options: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and combined immunosuppressive therapy (IST). IST may increase the risk of developing serious infection in patients with AA, but at the same time can reduce hyperinflammatory tissue destruction. A serious viral infection such as COVID-19 could serve as an initiating event for AA or drop blood counts in patients in remission. One of the most common complications in PNH patients associated with COVID-19 infection is vascular thrombosis. Many of the thrombotic complications arising from COVID-19 infections may be triggered and/or exacerbated by excessive complement activation. This is of major potential clinical relevance, as currently available anti-complement therapies could be efficacious in COVID-19. The aim of our study was to analyze the course of COVID-19 infection in patients with BMF syndromes.

## Patients and methods

A total of 55 patients with the BMF and COVID-19 infection between 04.2020 and 05.2021 were included in the study. The median age was 30 (18-72) years. The median follow-up was 8 months (1-15). The majority were patients with AA (n=23, 42%). Nine patients (16%) received allo-HSCT. Forty six (84%) patients received the conservative therapy (n=19, 41%). Ten patients (22%) were dependent from blood transfusions. The anti-complement therapy was used in 13 patients (23%) with active hemolytic PNH and AA/PNH.

## Results

Thirty patients (55%) had a mild form of COVID-19. Severe forms were registered in 4 (7%) cases. The specific pneumonia was diagnosed in 36 % of the patients (CT-1 – 29%, CT-2 – 7%). A total of 2 patients died (vSAA 1, SAA/MDS 1). With a median follow-up of 8 months overall survival was 95%. The main causes of death were the secondary bacterial and fungal infections. Two patients with hemolytic PNH developed a breakthrough hemolysis on eculizumab with subsequent small-vessels pulmonary thrombosis. Hepatic vein thrombosis occurred in 1 patient before eculizumab therapy starting. The majority of the patients irrespective of baseline remission status showed a decline of Hb level and platelets after COVID-19 infection. The median HB level was 119 g/L before and 105 g/L after 2 months, ( $p < 0.001$ ), platelet level was  $132 \times 10^9/l$  and  $85 \times 10^9/l$  ( $p < 0.001$ ), respectively. The median neutrophils level decreased from  $1.82 \times 10^9/l$  to  $1.42 \times 10^9/l$  ( $p < 0.001$ ).

## Conclusion

Mostly the COVID-19 disease occurred in the mild and moderate forms in the patients with BMFs, including those receiving IST. However, the patients with severe cytopenia had a risk of death due to secondary infectious complications. According to our data COVID-19 was associated with significant Hb and PLT decreasing. In the patients with the hemolytic PNH, the breakthrough hemolysis and the thrombotic complications can develop during and after COVID-19 infection.

## Keywords

COVID-19, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, bone marrow failure.

## COVID-19 у пациентов с недостаточностью костного мозга и пароксизмальной ночной гемоглобинурией

Дарья А. Чебыкина, Ирина К. Голубовская, Юрий Н. Кузнецов, Мария В. Богомолова

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

## Введение

Пациенты с приобретенными формами костномозговой недостаточности (КМН), такими как идиопатическая апластическая анемия (АА), а так же с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, относятся к группе высокого риска по инфицированию и развитию тяжелых осложнений COVID-19. Известно, что перенесенное заболевание ковид19 может выступать пусковым фактором развития АА, а так же способствовать утрате гематологического ответа и ухудшения течения основного

заболевания у пациентов с АА и ПНГ на фоне новой коронавирусной инфекции. Одним из важнейших патогенетических компонентов жизнеугрожающих осложнений у пациентов с COVID-19 является «цитокиновый шторм». Для пациентов с КМН существует две основные опции специфического лечения: иммуносупрессивная терапия и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Эти методы лечения ассоциируются с серьезными инфекционными осложнениями, однако, по данным исследований, медикаментозная имму-

носупрессия предотвращает развитие «цитокинового шторма». Тромботические осложнения, возникающие при инфекциях COVID-19, могут быть спровоцированы избыточной активацией системы комплемента. Это имеет большое потенциальное клиническое значение, поскольку доступные в настоящее время антикомплемментарные методы лечения могут быть эффективными при COVID-19. Целью исследования был анализ течения инфекции COVID-19 у пациентов с приобретенными формами костномозговой недостаточности и пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 55 пациентов с инфекцией COVID-19 в период с 04.2020 по 05.2021. Средний возраст пациентов составлял 30 (18-72) лет. Медиана наблюдения составила 8 месяцев (1-15). Большинство составили пациенты с АА (n=23, 42%). У девяти пациентов (16%) была проведена алло-ТГСК. Консервативную терапию получали 46 (84%) пациентов (n=19, 41%). Десять пациентов (22%) были зависимы от гемотрансфузий. Антикомплемментарная терапия использовалась у 13 пациентов (23%) с активной гемолитической формой ПНГ и АА/ПНГ.

### Результаты

30 пациентов (55%) перенесли инфекцию COVID-19 в легкой форме. Тяжелые формы зарегистрированы в 4 (7%) случаях. Специфическая пневмония диагностирована у 36% пациентов (КТ-1 – 29%, КТ-2 – 7%). Всего умерло 2 пациента (сверхтяжелая АА и АА/МДС). Основными причинами смерти были вторичные бактериальные и грибковые инфекции. У двух пациентов

с гемолитической ПНГ развился прорывной гемолиз на экулизумабе с последующим тромбозом мелких сосудов легких. У одного пациента развился тромбоз печеночной вены до начала терапии экулизумабом. У большинства пациентов независимо от исходного статуса заболевания наблюдалось снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов после заражения COVID-19. Средний уровень НВ составлял 119 г/л до и 105 г/л через 2 месяца (p < 0,001), уровень тромбоцитов –  $132 \times 10^9/\text{л}$  и  $85 \times 10^9/\text{л}$  (p < 0,001) соответственно. Средний уровень нейтрофилов снизился с  $1,82 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,42 \times 10^9/\text{л}$  (p < 0,001).

### Заключение

В большинстве случаев у пациентов с КМН, в том числе, получающих ИСТ, заболевание ковид 19 протекает в легких среднетяжелых формах, однако у пациентов с тяжелой цитопенией был повышен развития летальных вторичных инфекционных осложнений. По нашим данным, COVID-19 ассоциировался со значительным снижением уровня гемоглобина и тромбоцитов. У пациентов с гемолитической формой ПНГ возможно развитие прорывного гемолиза и тромботических осложнений во время и после заражения COVID-19.

### Ключевые слова

COVID-19, апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, костномозговая недостаточность.

## AA-02

### Influence of KIR2DL3 positivity on graft failure development after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Ulyana V. Maslikova, Mikhail Yu. Drovkov, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga S. Starikova, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Daria S. Dubnyak, Natalia N. Popova, Anna A. Dmitrova, Zoya V. Konova, Igor Yu. Urybin, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Ekaterina G. Khamaganova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Ulyana V. Maslikova, +7(937) 208-86-68, e-mail: maslikova.ulyana@outlook.com

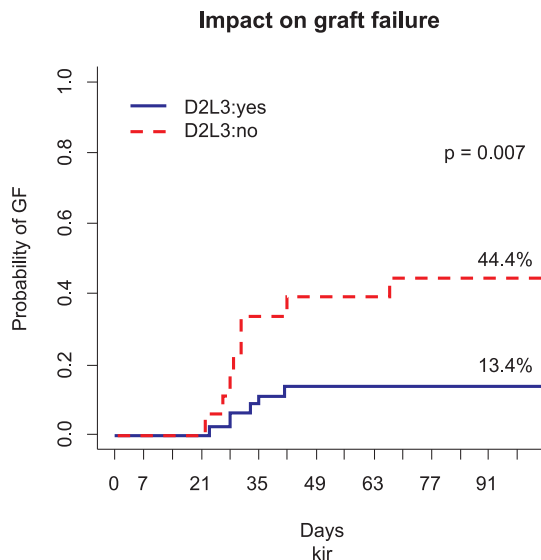
### Introduction

Graft failure (GF) is a group of complications that often occurs in the early stages after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and leads to increase in mortality due to hemorrhagic and infectious complications. This group includes direct graft failure, as well as poor graft function. There are risk factors for GF that may be associated with underlying disease, transplantation type or pre-transplant conditioning performed, and post-transplant events. The incidence of this complication in incompatible transplants does not change with time, which forces us to look for new risk factors and possible ways of influencing them. One of the less-studied factors is the alloreactivity of natural killer cells (NK) in the graft towards the host. The aim of present study was to study the effect of inhibitory killer immuno-

globulin-like receptor (KIR2DL3) on the development of graft failure in allogeneic hematopoietic stem cells recipients with malignant and non-malignant diseases.

### Materials and methods

The study dealt with blood samples from 66 hematopoietic stem cell transplant recipients. Genotyping was performed by polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP) using KIR Genotyping SSP Kit (IBAG Healthcare, Germany). The effect of the presence of KIR2DL3 on the development of graft failure was assessed. Statistical analysis of the data was carried out using R 4.1. The Mann-Whitney U test was used to assess the statistical significance of differences between two independent samples. Differences were considered significant at p < 0.05.



**Figure 1. Influence of KIR2DL3 presence on graft failure development**

**Results**

Figure 1 shows the effect of the presence of KIR2DL3 on the development of graft failure. According to the data obtained, the absence of this KIR in a recipient of hematopoietic stem cells associated with a significantly increased risk of GF development.

**Conclusions**

The data obtained indicate that the absence of inhibitory KIR2DL3 in the recipient may increase the risk of developing graft failure. Taking into account the little experience gained both in our observations and in the literature, further research is important.

**Keywords**

Killer immunoglobulin-like receptor, natural killer cells, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, graft failure.

**Влияние наличия KIR2DL3 на развитие несостоятельности трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

Ульяна В. Масликова, Михаил Ю. Дроков, Екатерина Д. Михальцова, Ольга С. Старикова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Наталья Н. Попова, Анна А. Дмитрова, Зоя В. Конова, Игорь Ю. Урыбин, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Екатерина Г. Хамаганова, Елена Н. Паровичникова, **Валерий Г. Савченко**

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

**Введение**

Несостоятельность трансплантата (НТ) – группа осложнений, чаще возникающая в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и приводящая к увеличению летальности вследствие геморрагических и инфекционных осложнений. Данная группа включает в себя непосредственно несостоятельность трансплантата, а также гипофункцию трансплантата. Существуют факторы риска НТ, которые могут быть связаны с основным заболеванием, видом трансплантации и проводимым предтрансплантационным кондиционированием, посттрансплантационными событиями. Частота развития данного осложнения при несовместимых трансплантациях остается на прежнем уровне, что заставляет искать новые факторы риска и возможные пути воздействия на них. Одним из малоизученных влияний является алло-реактивность натуральных киллеров (НК) в направлении хозяин против трансплантата. Цель работы состояла в изучении влияния ингибирующего киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора (KIR2DL3) на развитие несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных и незлокачественных заболеваниях.

**Материалы и методы**

В исследовании были проанализированы образцы крови 66 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (PCR-SSP) с использованием наборов KIR Genotyping

SSP Kit (IBAG Healthcare, Germany). Оценивалось влияние наличия KIR2DL3 на развитие несостоятельности трансплантата. Статистический анализ данных проводился с использованием R 4.1. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

На рисунке 1 показано влияние наличия KIR2DL3 на развитие несостоятельности трансплантата. По полученным данным, отсутствие данного KIR у реципиента гемопоэтических стволовых клеток ассоциировано с достоверно повышенным риском развития НТ.

**Выводы**

Полученные данные свидетельствуют о том, что отсутствие у реципиента ингибирующего KIR2DL3 может увеличивать риск развития несостоятельности трансплантата. С учетом небольшого накопленного опыта как в наших наблюдениях, так и в литературе, дальнейшие исследования имеют важное значение.

**Ключевые слова**

Киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор, натуральные киллеры, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, несостоятельность трансплантата.

## IC-01

## Post-transplant cyclophosphamide *versus* conventional GVHD prophylaxis in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia

Anastasia S. Borovkova, Olesia V. Paina, Zhemal Z. Rakhmanova, Polina V. Kozhokar, Anastasiia S. Frolova, Lubov A. Tsvetkova, Svetlana V. Razumova, Kirill A. Ekushov, Inna V. Markova, Anna A. Osipova, Tatiana A. Bykova, Elena V. Babenko, Alexandr L. Alyanskiy, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ivan S. Moiseev, Ludmila L. Zubarovskaya

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

Contact: Dr. Anastasia S. Borovkova, phone: +7 (921) 982-22-08, e-mail: bonastasya@mail.ru

### Introduction

Use of post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) with or without additional immunosuppression has been shown to be effective prophylaxis against GVHD following different types of HSCT in adults with hematological malignancies. However, there are limited reports on allo-HSCT with PTCy in children. The aim of the study was to compare efficacy of unrelated HSCT with PTCy and conventional ATG-based GVHD prophylaxis in children with AML.

### Patients and methods

We have retrospectively evaluated outcomes in 90 cases of first allogeneic HSCT from matched (n=68), or 9/10 mismatched (n=22) unrelated donors performed by the CIC725 team for children with AML. PTCy was used in 33 patients (37%), and ATG-based GVHD prophylaxis regimens was performed in 57 patients (63%). We excluded those pts who received combination of PTCy and ATG. The median patient age was comparable between PTCy-group and control group (8.8 y.o vs 8.4 y.o., p=0.779). The disease status pre-transplant in PTCy- *versus* ATG-treated patients was as follows: 1st complete remission (CR1), in 21 (63.6%) and 23 cases (40.4%); CR2, in 5 (15.2%) and 16 cases (28.1%); advanced disease (non-CR1/CR2), in 7 (21.2%) and 18 patients (31.5%, p=0.111). Ratios of MMUD donors were similar in the groups (24.5% vs 24.56%). Bone marrow served as the stem cell source in 40 patients (44%); PBSC, in 50 (56%), p=0.106. Myeloablative conditioning (MAC) was used in 57.7% of total, and its usage was comparable between the study groups (p=0.384).

### Results

Cumulative probability of engraftment on day +42, time to neutrophils and platelet engraftment were similar between groups: 90.9% (95%CI 72.0-97.3%) vs 84.2% (95% CI 71.3%-91.7%), p=0.277; 21 (19-25) days vs 17 (14-19) days (p=0.277); 20 (18-25) days vs 17 (14-20) days, p=0.5, respectively. OS rate was higher in PTCy-group: 68.4% (95% CI 48.9%-81.8%) vs 40.1% (95%CI 27.4%-52.5%), p=0.01, with median follow-up of 79 months (31-225). There was no difference for the 2-year EFS, 2-year relapse incidence between the study cohorts: 60.6% (95%CI 42%-74.9%) vs 45.5% (95%CI 32.4%-57.9%), p=0.119; 33% (95%CI 17.9%-49.6%) vs 19.3% (95%CI 10.2%-30.5%), p=0.193. The incidence of grade II-IV aGVHD, III-IV aGVHD at day 125, moderate-severe cGVHD incidence at 3 years, 2-year NRM rates were significantly lower in PTCy-group: 19.7% (95%CI 7.8-35.5%) vs 62% (95%CI 46.1-74.4%), with p<0.001; 9.8% (95%CI 2.4-23.4%) vs 40.6 (95%CI 26.4-54.3%), p=0.004; 25.2% (95%CI 9.7%-44.2%) vs 71.7% (95%CI 50-85.3%), p<0.001; 6.1% (95%CI 1-17.9%) vs 35.1% (95%CI 22.9-47.5%), p=0.002, respectively.

### Conclusion

The use of PTCy in children with AML receiving HSCT from MUD/MMUD is a promising option. If compared to ATG prophylaxis, PTCy shows better aGVHD and cGVHD control, lower non-relapse mortality and OS benefit, without increasing primary graft failure and relapse risk.

### Keywords

Acute myeloid leukemia, children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, post-transplant cyclophosphamide, efficiency.

## Сравнение эффективности посттрансплантационного циклофосфамида и классической профилактики РТПХ при аллогенной неродственной ТГСК у детей с острым миелоидным лейкозом

Анастасия С. Боровкова, Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Любовь А. Цветкова, Светлана В. Разумова, Кирилл А. Екушов, Инна В. Маркова, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Елена В. Бабенко, Александр Л. Алянский, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Иван С. Моисеев, 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

Добавление посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦ) к стандартной профилактике реакции «транс-

плантат против хозяина» (РТПХ) при различных видах аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) привело к снижению частоты клинически значимой острой и хронической

РТПХ у взрослых реципиентов с острыми лейкозами. Однако данных о применении ПТЦ у детей мало. Цель исследования – сравнить результаты неродственной алло-ТГСК с профилактикой РТПХ с использованием ПТЦ и режима профилактики на основе антитимоцитарного глобулина (АТГ) у детей с ОМЛ.

### Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов 90 аллогенных ТГСК от совместимых (n=68) или частично совместимых (9/10) (n=22) неродственных доноров у детей с ОМЛ.

ПТЦ использован у 33 (37%) пациентов, режим профилактики РТПХ на основе АТГ – у 57 (63%). Пациенты, получившие комбинацию ПТЦ и АТГ, были исключены из исследования.

Медиана возраста пациентов была сопоставима между группами (8,8 лет vs 8,4 лет,  $p=0,779$ ). Статус заболевания перед ТГСК в группе с ПТЦ и АТГ: 1 полная ремиссия (ПКГР) у 21 (63,6%) и 23 (40,4%) пациентов, ПКГР2 у 5 (15,2%) и 16 (28,1%), продвинутая стадия заболевания – у 7 (21,2%) и 18% (31,5%) ( $p=0,111$ ). Количество частично совместимых доноров было сопоставимо между группами (24,5% против 24,56%,  $p=1$ ). Источником ГСК был костный мозг у 40 (44%) пациентов, ПСКК – у 50 (56%). Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) был использован у 57,7% всех пациентов, использование МАК было сравнимо между группами ( $p=0,384$ ).

### Результаты

Кумулятивная вероятность приживления к 42 дню, медиана восстановления нейтрофилов и тромбоцитов не отличались между группами: 90,9% (95%ДИ 72,0-97,3%) vs 84,2% (95%ДИ 71,3-91,7%)  $p=0,277$ ; 21 день (19-25

дней) vs 17 дней (14-19 дней) ( $p=0,277$ ); 20 (18-25) дней vs 17 (14-20) дней;  $p=0,5$ , соответственно. Общая выживаемость была выше в группе ПТЦ: 68,4% (95%ДИ 48,9%-81,8%) vs 40,1% (95%ДИ 27,4%-52,5%),  $p=0,01$ , медиана наблюдения составила 79 (31-225) месяцев. Не было значимых различий в 2-х летней безрецидивной выживаемости и кумулятивной частоте рецидивов между группами: 60,6% (95%ДИ 42-74,9%) vs 45,5% (95%ДИ 32,4-57,9%)  $p=0,119$ ; 33% (95%ДИ 17,9-49,6%) vs 19,3% (95%ДИ 10,2-30,5%),  $p=0,193$ . Кумулятивная частота оРТПХ II-IV ст., оРТПХ III-IV ст. к 125 дню, среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ за 3 года, 2х летней трансплантационной летальности были значимо ниже в группе ПТЦ: 19,7% (95%ДИ 7,8-35,5%) vs 62% (95%ДИ 46,1-74,4%)  $p<0,001$ ; 9,8% (95%ДИ 2,4-23,4%) vs 40,6% (95%ДИ 26,4-54,3%),  $p=0,004$ ; 25,2% (95%ДИ 9,7-44,2%) vs 71,7% (95%ДИ 50-85,3%),  $p<0,001$ ; 6,1% (95%ДИ 1-17,9%) vs 35,1% (95%ДИ 22,9-47,5%),  $p=0,002$ , соответственно.

### Вывод

Применение ПТЦ у детей с ОМЛ после алло-ТГСК от совместимого и частично совместимого (9/10) неродственного донора – многообещающая опция. В сравнении с АТГ, ПТЦ обеспечивает лучший контроль острой и хронической РТПХ, преимущества в общей выживаемости, демонстрирует низкую трансплантационную летальность, не повышает частоту первичного непрививления трансплантата и риск рецидива.

### Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, дети, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, посттрансплантационный циклофосфамид, эффективность.

## IC-02

### Dynamics of cellular immunity in patients with acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia at the stage of induction therapy as an indicator of secondary immunodeficiency

Olga V. Gerasimovich, Ihar A. Iskrou, Irina Yu. Lendina

Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Republic of Belarus

Contact: Olga V. Gerasimovich; phone: +375 293 758313, e-mail: gerasimovichov@gmail.com

### Introduction

Acute leukemias are immune-mediated diseases, the severity of the clinical condition is largely determined by changes in the patient's immune system caused both by the disease itself and its pathogenetic treatment. At the onset stage of hemoblastosis immune system cells deficiency develops due to cytopenia initiated by blast cells replacing normal hematopoiesis. At this stage immune defense works due to residual population of highly differentiated immunocompetent cells and antibodies produced by these cells. Changes in cellular composition of bone marrow immune pool on later stages after induction polychemotherapy directly and indirectly affect the secondary immunodeficiency development (due to the cellular component and, subsequently, humoral immunity).

### Materials and methods

The study included 14 adult patients diagnosed with acute leukemia who received polychemotherapy during induction. In 9 cases therapy was given for acute myeloid leukemia (AML) according to "7+3" regimen, 1 patient with a mixed-cell leukemia with myeloid predominance received a course of FLAG-Ida, and 3 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) received Hyper-CVAD/HMA (course of Hyper-CVAD-1) in 2 or CALGB in 1 case. The study cohort was recruited according to the main hematological diagnosis. All patients included were evaluated according to clinical and demographic characteristics (results of regression analysis do not suggest an effect on cellular immunodeficiency development,  $p=0,27$ ). The primary result of the analysis was a decrease in CD3 + and CD19 + cells levels compared to

reference interval at the stage of hematopoiesis detuning after induction (median of day +21 after the course was finished).

## Results

In the studied cohort 3 patients had infectious complications at diagnosis verification stage, and 4 patients had infectious episodes during chemotherapy-induced cytopenia period. In AML subgroup the median CD3+ lymphocytes level was  $0.636 \times 10^9/\text{ml}$ , while the reference range is within  $1.1-1.7 \times 10^9/\text{ml}$  (Fig. 1). The median CD19+ lymphocytes level was  $0.0025 \times 10^9/\text{ml}$  (normal range  $0.2-0.4 \times 10^9/\text{ml}$ ). The CD3+/CD19+ ratio in ALL subgroup was 0.41 to  $0.036 \times 10^9/\text{ml}$ . At the same time, there were 85.15% of CD3+ cells among lymphocytes in AML and 85.15% I ALL patients. The CD3+ / CD19+ ratio at screening and hematopoiesis detuning was 5.5:1 and 8.5:1, respectively. In the pool of CD19+ cells, the predominant class of cells was memory B-cells (CD19+ CD27+ IgD- IgM-) as seen in Fig. 2. In AML and ALL subgroups they made for 71.15% and 64.9% of total B-cell pool, respectively.

## Conclusion

The absolute T-cell deficiency and absolute or relative B-cell deficiency in patients with AML and ALL after induction polychemotherapy leads to a state of secondary immunodeficiency, which is an indicator of an increased risk of infectious episodes development caused by different infectious agents. The memory B-cell predominance among CD19+ population illustrates immune system adaptation to cytopenia and newly formed elements deficiency, leading to shortage of both cellular and humoral immune system components.

## Динамика клеточного иммунитета у пациентов с острым миелоидным и острым лимфобластным лейкозами на этапе индукционной терапии как показатель вторичного иммунодефицита

Ольга В. Герасимович, Игорь А. Искров, Ирина Ю. Лендина

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

## Введение

Острые лейкозы являются иммуноопосредованными заболеваниями, тяжесть клинического состояния во многом определяется изменениями иммунной системы больного, вызванными как самим заболеванием, так и проводимым патогенетическим лечением. На этапе дебюта гемобластоза дефицит клеток иммунной системы связан с цитопенией за счет замещения нормального кроветворения бластными клетками, иммунная защита организма работает за счет остаточной резервной части высокодифференцированных иммунокомпетентных клеток и нарабатанных ими антител. Изменения в клеточном составе иммунного пула костного мозга после перенесенного этапа индукционной полихимиотерапии прямым путем и опосредованно влияют на развитие вторичного иммунодефицита (за счет клеточного компонента, а в последующем вовлекая гуморальный иммунитет).

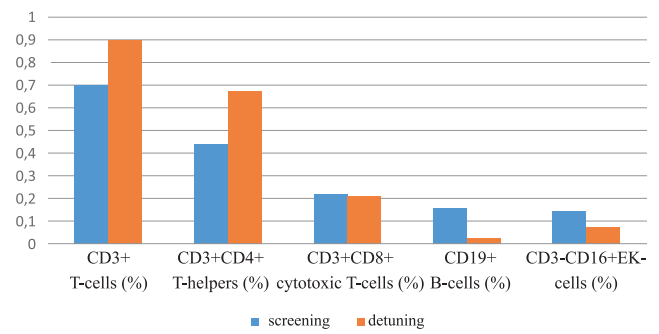


Figure 1. Main lymphocyte subpopulations (%)

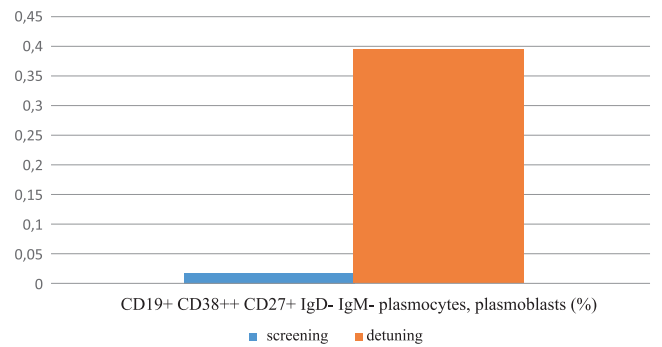


Figure 2. Memory B-cells on screening and detuning

## Keywords

Acute leukemia, immune cells, secondary immunodeficiency, infectious episode.

## Материал и методы

В исследование были включены 14 взрослых пациентов с диагнозом острый лейкоз, получивших индукционный этап полихимиотерапии: 9 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), получивших специфическое лечение: индукционный курс полихимиотерапии по схеме «7+3», 1 пациент с смешанно-клеточным вариантом с миелоидным преобладанием, получивший курс полихимиотерапии по схеме FLAG-Ida, 3 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на программной терапии по протоколу Hyper-CVAD/HMA (курс Hyper-CVAD-1) и 1 пациент с ОЛЛ на программной терапии по протоколу CALGB. Исследуемая когорта набиралась по основному гематологическому диагнозу. Включенные пациенты были оценены по клиническим и демографическим характеристикам (по результату регрессионного анализа не влияющие на развитие клеточного иммунодефицита,  $p=0,27$ ). За первичный результат анализа было принято снижение уровня CD3+ и CD19+



клеток от уровня референсного интервала на этапе отстройки кроветворения после проведения индукционного курса полихимиотерапии (медиана +21 сутки после курса).

### Результаты

Среди общего числа исследованных у 3 пациентов имели место инфекционные осложнения на этапе верификации диагноза, у 4 пациентов инфекционные эпизоды возникли в период цитопении. В группе пациентов с ОМЛ медиана уровня CD3+лимфоцитов 0,636 тыс./мкл (при референсном интервале нормы 1,1-1,7 тыс./мкл), медиана CD19+лимфоцитов – 0,0025 тыс./мкл (0,2-0,4 тыс./мкл). Распределение в группе пациентов с ОЛЛ: CD3+клетки 0,41 тыс./мкл, CD19+клетки – 0,0365 тыс./мкл. При этом доля CD3+клеток в общем пуле лимфоцитов у пациентов с ОМЛ 87,8%, у пациентов с ОЛЛ – 85,15%. Соотношение клеток CD3+/CD19+ на этапах скрининга и отстройки кроветворения составило 5.5:1 и 8.5:1 соответственно. В пуле CD19+клеток преобладающим классом клеток являются В-клетки

памяти (CD19+ CD27+ IgD- IgM-) как в группе пациентов с ОМЛ, так и у пациентов с ОЛЛ: 71,15% и 64,9% соответственно.

### Заключение

Абсолютный дефицит Т-лимфоцитов и абсолютный и относительный дефицит В-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ после проведения индукционного этапа полихимиотерапии приводит к состоянию вторичного иммунодефицита, являющийся показателем повышенного риска развития инфекционных эпизодов разной этиологии. Преимущественная отстройка пула CD19+клеток через В-клетки памяти показывает адаптивность иммунной системы к условиям цитопении и дефицита вновь образуемых элементов клеточного и гуморально-го компонентов.

### Ключевые слова

Острый лейкоз, клетки иммунной системы, вторичный иммунодефицит, инфекционный эпизод.

## IC-03

### Portable non-invasive lung ventilation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anna A. Obukhova<sup>1</sup>, Victoria A. Pavlova<sup>1</sup>, Nikita V. Markov<sup>1</sup>, Arina V. Zinchenko<sup>1</sup>, Christina A. Popova<sup>2</sup>, Yuriy N. Kuznetsov<sup>3</sup>, Valeria R. Yanbukhtina<sup>3</sup>, Egor A. Kulagin<sup>4</sup>, Ruth D. Skvortsova<sup>1,5</sup>, Julia D. Rabik<sup>2,5</sup>, Anna G. Smirnova<sup>3</sup>, Alexander N. Kulikov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Respiratory Therapy, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Department of Functional Diagnostics №2, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with Clinic, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>5</sup> Department of Functional Diagnostics, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anna G. Smirnova, e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com

### Introduction

Portable non-invasive ventilation (PNIV) is a modern option of respiratory support in the treatment of acute and chronic respiratory failure. Efficiency of PNIV was previously noted in patients with obstructive sleep apnea syndrome, ventilation-type respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and lung damage in the new coronavirus infection SARS-CoV-2 with signs of hypercapnia. PNIV contributes to the creation of positive pressure in the respiratory tract and improves gas exchange in the form of reducing signs of hypoxemia and hypercapnia by increasing bronchial permeability and alveolar ventilation, and also reduces fatigue of respiratory muscles. To date, there are no literature data on the PNIV using in patients with bronchiolitis obliterans (BO) after allo-HSCT. The aim of current study was to evaluate the efficiency of PNIV as an ancillary treatment of BO in the structure of chronic GVHD after allo-HSCT.

### Patients and methods

The study included 17 patients (11 women and 6 men) after allo-HSCT with BO, according to the NIH criteria. The median age was 35 (18-57) years. All the patients received FAM-like (100%) and immunosuppressive therapy (88%). Complex pulmonary function tests (PFTs) (spirometry,

body plethysmography, diffusion capacity of carbon monoxide (Dlco) and arterial blood gas test were performed. Clinical characteristics are presented in Table 1. Seven (42%) patients with significant PFT abnormalities were selected for PNIV. Signs of hypercapnia and hypocapnia were identified in 5 (71%) and 2 (29%) cases respectively. Portable automatic devices Prisma 25S (Loewenstein Medical (Weinmann), Germany) were used for PNIV. The early treatment response was assessed according to the NIH criteria by the changes of forced expiratory volume in one second (FEV1) – partial response ( $\geq 10\%$ , increase), stabilization ( $< 10\%$  change), progression ( $\geq 10\%$  decrease), as well as a clinical assessment by the decrease of dyspnea by at least 1 point according to the modified Medical Research Council (mMRC) scale.

### Results

After 2 weeks of PNIV, six patients (86%) demonstrated positive dynamics by the decrease of dyspnea and an increase in exercise tolerance by 1 point or more to the mMRC scale. The control PFTs in 3 (43%) patients demonstrated a decrease in the residual volume and an increase in the vital capacity, FEV1 and Dlco. Repeat control PFT control in one patient after 3 months using PNIV showed the maintenance of positive functional dynamics. One patient refused to perform control PFT and continue using PNIV. One patient died due

to bronchopulmonary infection developed before the start of PNIV. Two patients couldn't perform control PFTs due to poor performance status and continued using PNIV for 3 months. After 3 months, both patients showed the decrease of dyspnea to the mMRC scale, but only one patient had positive functional dynamics. The second patient had progression of cGVHD with significant weight loss. His control PFT showed an increase in obstructive and restrictive disorders. Taking into account the positive clinical dynamics, PNIV was continued in 5 patients with BO.

## Conclusion

Respiratory support can play a significant role in the complex treatment of BO after allo-HSCT. This study demonstrates an encouraging short-term effect of PNIV in reducing obstructive disorders and increasing exercise tolerance. The long-term effect of PNIV in the treatment of pulmonary GVHD requires further observations.

## Keywords

Portable non-invasive ventilation, bronchiolitis obliterans, allo-HSCT, chronic graft-versus-host disease.

**Table 1. Clinical characteristics of patients with BO after allo-HSCT**

Characteristics	Value
Total number of patients, n (%)	17 (100)
Age, years, median (range)	35 (18-57)
Gender, n (%)	
Female	11 (65)
Male	6 (35)
Diagnosis, n (%)	
SAA	3 (18)
AML	6 (35)
ALL	3 (18)
CML	2 (11)
Lymphomas	3 (18)
Bronchiolitis obliterans severity, n (%)	
1 grade (FEV1 60-79%)	7 (41)
2 grade (FEV1 40-59%)	3 (18)
3 grade (FEV1 ≤39%)	7 (41)
Arterial blood gas test parameters, median (range)	
pH	7.42 (7.38-7.45)
PaCO <sub>2</sub>	37.1 (30.8-48.0)
PaO <sub>2</sub>	88.0 (43.0-108.0)
HCO <sub>3</sub> act, mmol/l	23.3 (19.0-31.9)
BE (ecf), mmol/l	-0.9 (-4.8 to +7.6)
O <sub>2</sub> SAT, %	98.0 (78.4-99.6)
tCO <sub>2</sub>	51.5 (29.2-68.9)

**Abbreviations:** SAA – severe aplastic anemia, AML – acute myeloid leukemia, ALL – acute lymphoblastic leukemia, CML – chronic myeloid leukemia, FEV1 – forced expiratory volume in one second, PaCO<sub>2</sub> – arterial carbon dioxide partial pressure, PaO<sub>2</sub> – arterial oxygen partial pressure, HCO<sub>3</sub> act – hydrogen carbonate, BE (ecf) – base excess, O<sub>2</sub> SAT – arterial oxygen saturation, tCO<sub>2</sub> – total amount of carbon dioxide

## Портативная неинвазивная вентиляция легких при облитерирующем бронхиолите после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Анна А. Обухова<sup>1</sup>, Виктория А. Павлова<sup>1</sup>, Никита В. Марков<sup>1</sup>, Арина В. Зинченко<sup>1</sup>, Кристина А. Попова<sup>2</sup>, Юрий Н. Кузнецов<sup>3</sup>, Валерия Р. Янбухтина<sup>3</sup>, Егор А. Кулагин<sup>4</sup>, Руфь Д. Скворцова<sup>1,5</sup>, Юлия Д. Рабик<sup>2,5</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>3</sup>, Александр Н. Куликов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Отделение респираторной терапии клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких,

Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Отделение функциональной диагностики №2 НКИЦ, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М. В. Черноруцкого, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Кафедра функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Портативная неинвазивная вентиляция легких (ПНИВЛ) является современным вариантом респираторной поддержки в лечении острой и хронической дыхательной недостаточности. Эффективность ПНИВЛ

была отмечена ранее у пациентов с синдромом обструктивного ночного апноэ сна, вентиляционным типом дыхательной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме и поражением легких при новой коронавирусной инфекции

SARS-CoV-2 с признаками гиперкапнии. ПНИВЛ способствует созданию положительному давлению в дыхательных путях и улучшает газообмен в виде уменьшения признаков гипоксемии и гиперкапнии за счет увеличения бронхиальной проходимости и альвеолярной вентиляции, а также снижает утомляемость дыхательной мускулатуры. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные об использовании ПНИВЛ при облитерирующем бронхолите (ОБ), развившимся у пациентов после алло-ТГСК. Целью работы была оценка эффективности ПНИВЛ в качестве вспомогательного лечения облитерирующего бронхолита (ОБ) в структуре хРТПХ после алло-ТГСК.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 17 пациентов (11 женщин и 6 мужчин) после алло-ТГСК с ОБ, диагностированным в соответствии с критериями NIH. Медиана возраста составила 35 (18-57) лет. Все пациенты получали ФАМ-подобную (100%) и иммуносупрессивную терапию (88%). Выполнялись комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких (Dlco)) и оценка газового состава артериальной крови. Клиническая характеристика представлена в таблице 1. Отобраны 7 (42%) пациентов со значимыми нарушениями ФВД. При этом признаки гиперкапнии и гипоксемии выявлены в 5 (71%) и 2 (29%) случаях соответственно. Для проведения ПНИВЛ использовались портативные автоматические аппараты Prisma 25S (Loewenstein Medical, Германия). Оценивался краткосрочный ответ на проводимое лечение в соответствии с критериями NIH по изменению объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) – частичный ответ (прирост  $\geq 10\%$ ), стабилизация ( $< 10\%$ ), прогрессия (снижение на  $\geq 10\%$ ), а также клиническая оценка в виде уменьшения выраженности одышки по крайней мере на 1 балл по шкале modified Medical Research Council (mMRC).

### Результаты

Через 2 недели ПНИВЛ у 6 (86%) пациентов отмечена положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности одышки и повышения толерантности к физической нагрузке на 1 балл и более по шкале mMRC. Контрольные ФВД у 3 (43%) пациентов продемонстрировали снижение остаточного объема легких, прирост жизненной емкости легких, ОФВ1 и Dlco. Повторный контроль ФВД у одной пациентки через 3 месяца использования ПНИВЛ показал сохранение положительной функциональной динамики. Один пациент отказался от выполнения контрольной ФВД и продолжения ПНИВЛ. Один пациент погиб от бронхолегочной инфекции, развившейся еще до начала ПНИВЛ. С учетом тяжести состояния 2 пациента не смогли выполнить контроль ФВД, им была продолжена ПНИВЛ в течение 3-х месяцев. Через 3 месяца оба пациента продемонстрировали уменьшение одышки по шкале mMRC, однако положительная функциональная динамика отмечена только у одного пациента. У второго пациента имелась прогрессия хРТПХ со значительным снижением массы тела. Его контрольная ФВД показала нарастание как обструктивных, так и рестриктивных нарушений. С учетом положительной клинической динамики ПНИВЛ продолжена у 5 пациентов.

### Выводы

Респираторная поддержка может играть важное значение в комплексном лечении ОБ после алло-ТГСК. Настоящее исследование демонстрирует обнадеживающий краткосрочный эффект ПНИВЛ в уменьшении бронхообструктивных нарушений и повышения толерантности к физической нагрузке. Долгосрочный эффект ПНИВЛ в лечении легочной формы хРТПХ требует дальнейших наблюдений.

### Ключевые слова

Портативная неинвазивная вентиляция легких, облитерирующий бронхолит, алло-ТГСК, хроническая реакция «трансплантат против хозяина».

## IC-04

### Influence of HLA donor-recipient compatibility on T-cell immunity restoration in patients after allogeneic stem cell transplantation

Feruz A. Omarova, Natalia N. Popova, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Mikhail Yu. Drokov, 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, Anna S. Garmash, Ksenia A. Nikiforova, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Irina V. Galtseva, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drokov, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: mdrokov@gmail.com

### Introduction

Antitumor immunity after allo-HSCT in patients with hematological malignancies is mainly determined by full recovery of T-cell immunity. Influence of various factors on immune system reconstitution in patients after allo-HSCT has been previously studied by many researchers. Our objective is to analyze an influence of HLA donor-recipient com-

patibility on restoration of T-cell immunity in patients after allo-HSCT.

### Patients and methods

The analysis included 34 patients with acute leukemia, who underwent allogeneic transplantation at the National Research Center for Hematology in 2019-2021. Reduced-intensity conditioning regimen was used in 33 patients,

myeloablative – in 1. Post-transplant Cyclophosphamide was used for GVHD prophylaxis, and peripheral blood stem cells were used as a graft source in all patients. Three patients underwent allo-HSCT from unrelated HLA-mismatched donors, 9 – from full matched unrelated, and 22 – from haplo-identical donors. The peripheral blood samples were used on day +30, +60, +90, +180 to analyze reconstitution of T memory cells (CD8 + / CD4 +: Tnv + Tscm, Tcm, Ttm, Tem, Tte). The Kruskal-Wallis test was used to determine an impact of a donor type on T cell reconstitution.

**Results**

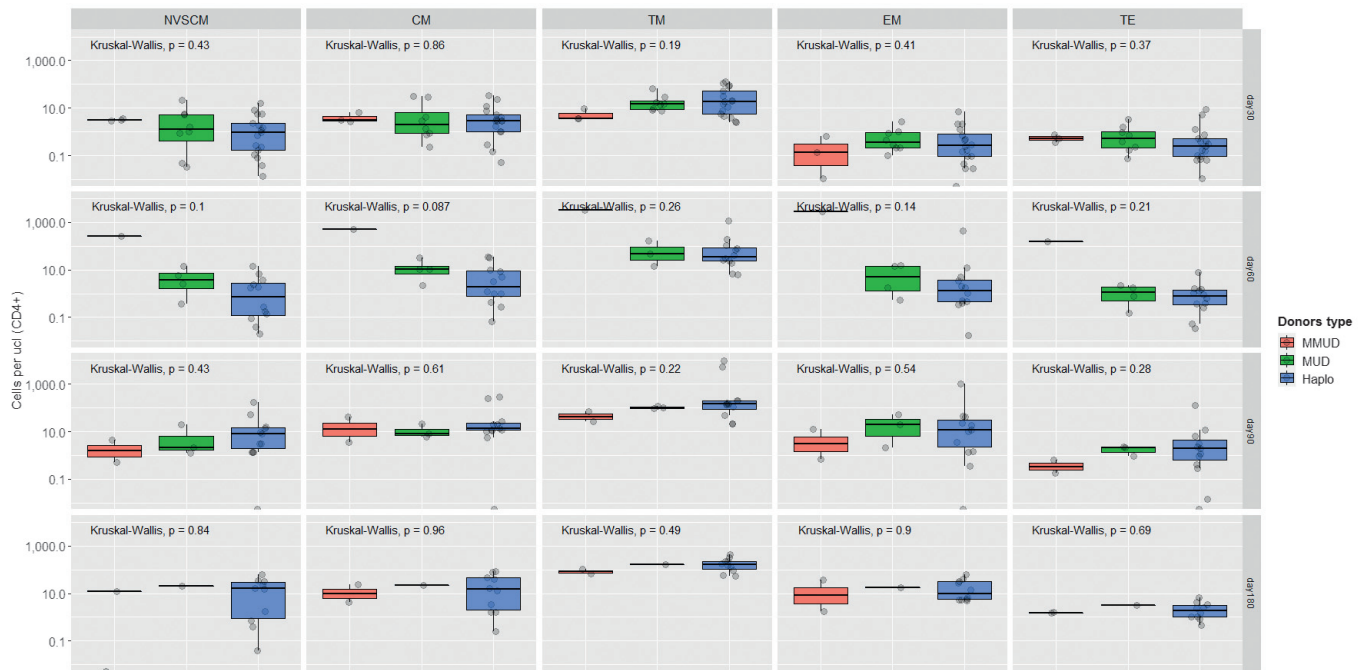
There were no statistical differences in reconstitution of memory T-cell subpopulations between the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion**

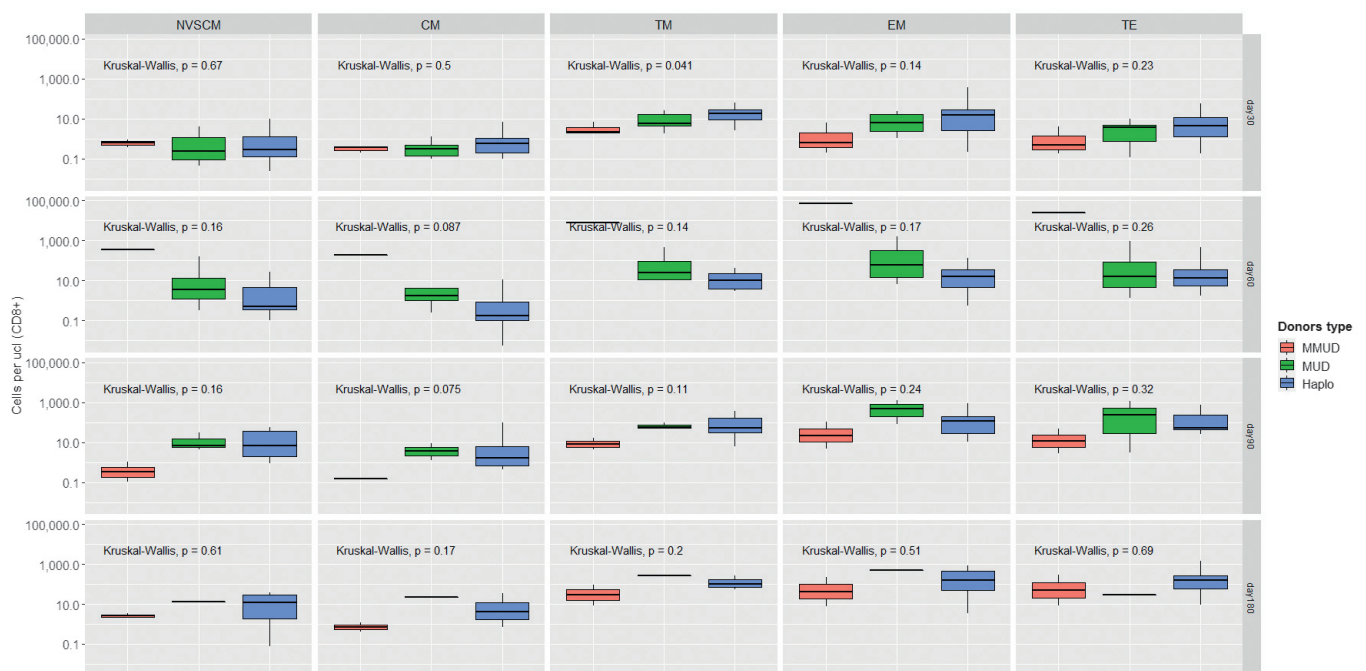
Thus, it was proved that HLA donor-recipient compatibility does not affect T cell immune reconstitution during the first 6 months after allo-HSCT in patients with acute leukemia.

**Keywords**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, T-cell immunity.



**Figure 1. Reconstitution of CD8+ memory cells subpopulations**



**Figure 2. Reconstitution of CD4+ memory cells subpopulations**

## Влияние HLA-совместимости между реципиентом и донором на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Феруза А. Омарова, Наталья Н. Попова, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Михаил Ю. Дроков, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Зоя В. Конова, Эльмира И. Кольгаева, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрова, Дарья С. Дубняк, Мобил И. Ахмедов, Анна С. Гармаш, Ксения А. Никифорова, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Ирина В. Гальцева, Елена Н. Паровичникова

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

### Введение

Противоопухолевый иммунитет у пациентов с гемобластомами после алло-ТГСК определяется, главным образом, восстановлением Т-клеточного звена иммунной системы. Влияние различных факторов на реконструкцию иммунной системы у больных после алло-ТГСК рассматривается у многих исследователей. В данной работе поставлена цель рассмотреть влияние фактора гистосовместимости по системе HLA пары донор-реципиент на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы после алло-ТГСК.

### Пациенты и методы

В анализ было включено 34 пациента с острыми лейкозами, которым была выполнена аллогенная трансплантация в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в период с 2019 г по 2021 г. 33 пациентам проводилось кондиционирование в режиме пониженной интенсивности, 1 в миелоаблативном режиме. Для всех пациентов с целью профилактики РТПХ использовался посттрансплантационный циклофосфамид, в качестве источника трансплантата – СКК. Из общего числа проанализированных 3 пациентам была выполнена алло-ТГСК

от неродственного частично совместимого донора, 9 пациентам от неродственного HLA-идентичного донора и 22 – от родственного гаплоидентичного донора. Выполнено сравнение восстановления субпопуляций Т-клеток памяти (CD8+/CD4+: Tnv+Tscm, Tcm, Ttm, Tem, Tte) в зависимости от типа донора в контрольные сроки (+30, +60, +90, +180 день). Для анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса.

### Результаты

При статистическом анализе не выявлено различий в восстановлении субпопуляций Т-клеток памяти в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

У пациентов с острыми лейкозами восстановление Т-клеточного иммунитета в течение первых 6 месяцев после алло-ТГСК достоверно не зависит от HLA-совместимости с донором.

### Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, Т-клеточный иммунитет.

## IC-05

### The role of CD8+ T naive and memory stem cells in acute GVHD development after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed in patients with acute leukemia

Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Drovkov, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Feruza A. Omarova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Mariya V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Elmira I. Kolgaeva, Natalia M. Nikiforova, Vera A. Vasilyeva, Irina V. Galtseva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

*National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia*

**Contact:** Dr. Mikhail Yu. Drovkov, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: mdrovkov@gmail.com

### Introduction

Acute graft-versus-host disease (GVHD) is a life-threatening complication often seen in allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipients. It occurs due to the damage to the recipient's organs and tissues by donor T cells. Identification of risk factors and possible predictors of acute GVHD is extremely important as it may help modify immunosuppressive therapy. Our aim was to analyze an impact of different memory T cell subsets in patients receiving allo-HSCT for acute leukemia after acute GVHD onset.

### Materials and methods

65 patients with acute leukemia were enrolled in the study. All patients underwent allo-HSCT in National Research Center for Hematology. The median age was 33 (17-61) years. Engraftment was registered in all patients and full donor chimerism was confirmed. The peripheral blood samples were used on day +30 to analyze the absolute count of T memory cell subsets. Flow cytometry (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA) was performed to determine CD8+ T cells: naive and T memory stem cells (Tnv+Tscm) – CD45R0-CCR7+CD28+; T central memory cells (Tcm) –

CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; T transitional memory cells (Ttm) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>+</sup>; T effector memory (Tem) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>; and terminal effectors (Tte) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>. All patients were subdivided in two groups to analyze the influence of every cell subset on acute GVHD development. The first included the patients who developed acute GVHD after day +30. The others were the patients without acute GVHD.

## Results

The absolute count of CD8<sup>+</sup> Tnv+Tscm on day +30 was statistically different in two groups. We carried out ROC-analysis to determine cut off of CD8<sup>+</sup> Tnv+scm on day +30. If the absolute count of CD8<sup>+</sup> Tnv+scm in peripheral blood on day +30 was less 1.31 cells/ $\mu$ l the risk of acute GVHD was 12.9% versus 46.2%, p=0.008 (Fig. 1).

## Discussion

Earlier we have already presented the data about the comparable impact of GVHD prophylaxis with post-transplant Cyclophosphamide and *ex vivo* TCR  $\alpha\beta$  depletion on short-term T cell recovery after allo-HSCT. Together with the obtained data we can conclude that CD8<sup>+</sup> Tnv+scm in peripheral blood is the important participant in the development of acute GVHD.

## Conclusion

Quantitative measurement of CD8<sup>+</sup> Tnv+scm in peripheral blood on day +30 after allo-HSCT seems to be useful for assessing the risks of acute GVHD and early modification of immunosuppressive therapy.

## Keywords

T memory cells, immune reconstitution, allogeneic stem cell transplantation.

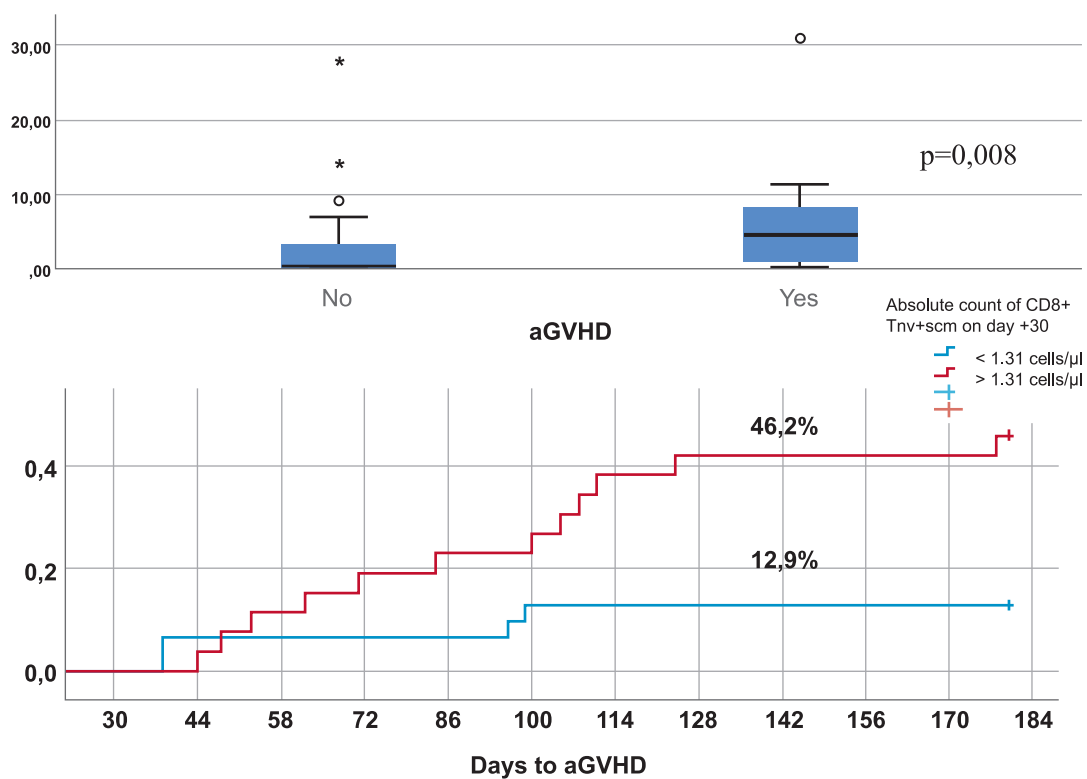


Figure 1. Development of acute GVHD in terms of the absolute count of CD8<sup>+</sup> Tnv+scm in peripheral blood on day +30

## Роль CD8<sup>+</sup> наивных и стволовых Т-клеток памяти в развитии острой РТПХ у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Наталья Н. Попова, Михаил Ю. Дроков, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Феруза А. Омарова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Анна А. Дмитрова, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Эльмира И. Кольгаева, Наталия М. Никифорова, Вера А. Васильева, Ирина В. Гальцева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Острая реакция «трансплантат против хозяина» – жизнеугрожающее осложнение, возникающее у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в основе которого лежит поврежде-

ние органов и тканей реципиента донорскими Т-клетками. Выявление факторов риска и возможных предикторов развития этого осложнения является крайне важным, что поможет своевременно модифицировать иммуносупрессивную терапию. Целью работы был ана-

лиз влияния различных субпопуляций Т-клеток у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на вероятность развития острой РТПХ.

### Материалы и методы

В исследование включено 65 пациентов с острыми лейкозами, которым выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Медиана возраста больных 33 года (17-61). У всех пациентов было констатировано приживление трансплантата, подтверждено 100% донорское кроветворение. Анализ субпопуляций Т-клеток проводили на +30 день методом многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA). Произведена оценка абсолютного количества клеток каждой из субпопуляций CD8+ Т-клеток в периферической крови пациентов: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки центральной памяти (Tcm) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки транзитной памяти (Ttm) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>; Т-терминальные эффекторы (Tte) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>. Для того чтобы проанализировать влияние каждой субпопуляции на развитие острой РТПХ все пациенты были разделены на две группы – это больные, у которых развилась острая РТПХ после +30 дня, и больные без острой РТПХ.

### Результаты

Были получены статистически значимые различия в абсолютном количестве CD8+ Tnv+Tscm на +30 день

в исследуемых группах. С помощью ROC-анализа мы определили пороговое значение (“cut off”) для CD8+ Tnv+scm на +30 день: если абсолютное количество CD8+ Tnv+scm в периферической крови на +30 день было меньше 1,31 кл/мкл, вероятность острой РТПХ была значимо меньше и составила 12,9% против 46,2%,  $p=0,008$  (Рис. 1).

### Заключение

В совокупности с ранее представленными данными о сравнимом влиянии режима профилактики РТПХ с посттрансплантационным циклофосфамидом и *ex vivo* Т-клеточной деплеции на реконституцию Т-клеточного звена иммунной системы на ранних сроках после трансплантации, это исследование продемонстрировало роль пула CD8+ Tnv+scm периферической крови в развитии острой РТПХ.

### Выводы

Количественное определение CD8+ Tnv+scm в периферической крови больных на +30 день после трансплантации может быть полезным для оценки рисков развития острой РТПХ и ранней модификации иммуносупрессивной терапии.

### Ключевые слова

Т-клетки памяти, реконституция иммунной системы, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток.

## IC-06

### Impact of lung involvement on overall survival in chronic GVHD patients

Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Yu. Drovkov, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Natalya M. Nikiforova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalya N. Popova, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Ulyana V. Maslikova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Vera A. Vasilyeva, phone: +7(916) 262 2316, e-mail: vasilyevaVA4@mail.ru

### Introduction

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a frequent complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), which significantly reduces the overall survival and quality of life.

### Aim

Evaluation of overall survival in patients with chronic GVHD-associated lungs involvement.

### Materials and methods

We analyzed the data of 723 allo-HSCT performed in 617 patients (2 and more allo-HSCTs performed in 78 cases) from January 2019 to June 2021. Chronic GVHD was diagnosed in 212 patients with mild cGVHD in 43, moderate in 91, and severe in 76 cases. Chronic was GVHD defined as per criteria of National Institutes of Health (NIH) [1]. Lung involvement was diagnosed in 55 patients (moderate in 16, and severe in 39 patients), 26 women and 29 men. The underlying

diagnosis was AL in 41, MDS/MPD in 9, and LPD in 5 cases, accordingly. Transplantation from a related matched donor was performed in 16 (29.1%) patients, from an unrelated mismatched donor in 11 (20%) patients, from an unrelated matched donor in 25 (45.5%), and from a haploidentical donor in 3 (5.4%) patients. Isolated lung involvement was detected in 11 patients; in other case skin/gut/liver/mucosa involvement was also observed. All the patients received immunosuppressive therapy. Prednisolone as the first line therapy was used only in 43 (76.8%) patients, 15 of them received second-line therapy, and 12 three or more lines of immunosuppression. Another first-line immunosuppressive regimens consisted of cyclosporin A, mycophenolate mofetil, extracorporeal photopheresis and/or ruxolitinib and were used in 13 (23.2%) patients with initially severe (n=5) or moderate (n=8) cGVHD. Prednisolone was withdrawn in four patients with moderate cGVHD, in one patient due to infectious complications and aseptic necrosis of femoral heads, in three patients due to stabilization of cGVHD-associated

pulmonary changes achieved on prior systemic steroids, inhalation therapy and adequate antimicrobial therapy. Nine patients received prednisolone as second-line treatment due to the lack of response to first-line therapy.

## Results

Nineteen patients with pulmonary cGVHD died; 8 of them died from cGVHD and associated infectious complications; 7, due to relapse of underlying disease, 2 from COVID-19, 1 patient developed a second tumor and died during its treatment, and 1 patient died of myocardial infarction. The overall survival of patients with cGVHD with and without lung involvement significantly differed is shown in Figure 1.

## Reference

1. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

## Keywords

Chronic graft-versus-host disease, lung involvement, overall survival.

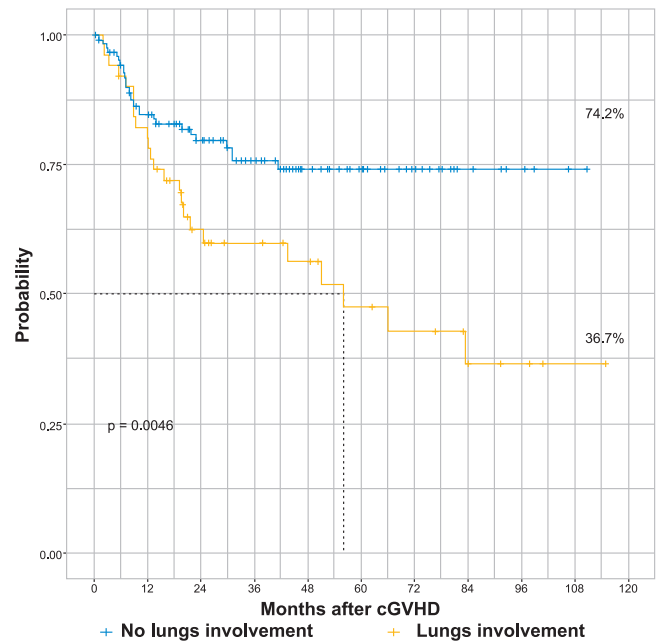


Figure 1. Overall survival of patients with and without lung involvement with cGVHD

## Влияние вовлечение легких на общую выживаемость пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрова, Наталья М. Никифорова, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Ульяна В. Масликова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Хроническая реакция трансплантат против хозяина (хрРТПХ) частое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), которое значительно снижает общую выживаемость и качество жизни больных.

## Цель

Оценка общей выживаемости пациентов с поражением легких при хрРТПХ.

## Материалы и методы

Проанализировано с января 2019 г. по июнь 2021г. 723 алло-ТГСК, которые выполнены 617 пациентам, из них повторных (2 и более) выполнены 78 больным. Развитие хрРТПХ констатировано у 212 пациентов, из них легкая степень хрРТПХ у 43, умеренная – 91, тяжелая – 76 пациентов. Для оценки тяжести хрРТПХ использовали балльную систему, разработанную Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health (NIH)) [1]. Поражение легких констатировано у 55 больных (умеренная степень поражения – 16, тяжелая – 39 больных). Из них женщин 26, мужчин 29. В основном преобладали пациенты с ОЛ – 41 пациент, МДС/МПЗ – 9 пациентов, ЛПЗ – 5. Трансплантация от родственного

совместимого донора выполнена 16 (29,1%) пациентам, от неродственного частично-совместимого донора 11 (20%) больным, от неродственного полностью совместимого донора – 25 (45,5%), от гаплоидентичного донора – 3 (5,4%). Только вовлечение легких констатировано у 11, у остальных отмечалось сочетанное поражение легких с кожей/кишечником/печенью/слизистыми. Всем пациентам проводилась иммуносупрессивная терапия, в качестве первой линии преднизолон был использован только у 43 (76,8%) больных, из них вторая линия терапии проведена 15 больным, а третья и более – 12. В качестве иной первой линии терапии были использованы: циклоспорин А, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез, руксолитиниб у 13 (23,2%) пациентов, из них с тяжелой степенью хрРТПХ – 5, умеренной – 8. При этом преднизолон далее не использовался у четырех больных с хрРТПХ с поражением легких умеренной степени тяжести, у одного больного из-за инфекционных осложнений и асептического некроза головок бедренных костей, у трех пациентов на фоне первой линии, ингаляционной и адекватной противомикробной терапии удалось стабилизировать явления хрРТПХ с поражением легких. Остальным 9 больным в качестве второй линии, в связи с отсутствием ответа на первую линию, был использован преднизолон.



## Результаты

19 пациентов погибли на фоне хрРТПХ легких, из них 8 пациентов непосредственно от хрРТПХ легких и присоединившихся инфекционных осложнений, 7 – пациентов на фоне рецидива заболевания, 2 пациента от новой коронавирусной инфекции, 1 пациент погиб на фоне терапии второй опухоли, 1 пациент на фоне инфаркта

миокарда. Общая выживаемость больных с хрРТПХ с и без поражения легких значительно различалась, представлена на рисунке 1.

## Ключевые слова

Хроническая реакция трансплантат против хозяина, поражение легких, общая выживаемость.

## PI-01

### Risk factors for bloodstream infections after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Mobil I. Akhmedov, Galina A. Klyasova, Elena N. Parovichnikova, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilyeva, Mikhail Yu. Drovok, Mariya V. Dovydenko, Anastasia V. Fedorova, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Feruza A. Omarova, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mobil Akhmedov, phone: +7 (926) 180-23-99, e-mail: mobilakhmedov@gmail.com

## Introduction

Bloodstream infections (BSI) are a major cause of morbidity and mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HCT) recipients. The purpose of this study was to analyze BSI incidence, risk factors and the outcomes after first allo-HCT.

## Materials and methods

This retrospective study included 242 patients (50.4% males and 49.6% females) who underwent first allo-HCT in the National Research Center for Hematology during from January 2018 to April 2021. The median age was 35 years (range 17-65 years). Allo-HSCTs were performed from matched related donor (MRD) in 68 (28.1%), matched unrelated donor (MUD) in 51 (21.1%), mismatched unrelated donor (MMUD) in 41 (16.9%), and haploidentical donor in 82 (33.9%) cases. A total of 98 (40.5%) patients without extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria obtained from rectal swabs received fluoroquinolone-based prophylaxis. Primary and secondary graft failure was detected in 27 (11.2%), and grade II-IV acute GvHD – in 58 (24.0%) patients, accordingly.

## Results

Overall, a total of 113 BSI episodes were registered in 95 (39.2%) patients, with one pathogen in 79 cases (83.2%), and 2 or more in 16 (16.8%) patients. The cumulative incidence of pre-engraftment and post-engraftment BSI were 31.0% and 11.0%, accordingly. The median time from allo-HSCT till pre-engraftment and post-engraftment BSI was 8 (range 2-33) days and 64 (range 0-142) days, accordingly. One pathogen was isolated in 94 (82.7%) episodes, two or more – in 19 (17.3%) episodes. A total of 134 different pathogens were isolated: 81 (60.4%) of them were gram-negative, and 53 (39.6%) were gram-positive bacteria. Bloodstream isolates were represented by *Escherichia coli* (25.3%; n=34), *Klebsiella spp* (17.9%; n=24), coagulase negative staphylococci (11.2%; n=15), *Staphylococcus aureus* (9.7%; n=13), *Enterobacter spp* (9.7%; n=13), streptococci viridans (8.9%; n=12), *Pseudomonas aeruginosa* (5.9%; n=8), *Enterococcus*

*spp* (6.7%; n=9), including 6 cases of *E.faecium* BSI, and other (4.5%; n=6). Among *Enterobacter* 26.7% (n=19) were ESBL, and 14.0% (n=10) were carbapenemase-producing. In univariate analysis the pre-engraftment BSI risk correlated significantly with donor type, primary graft failure and neutropenia duration of  $\geq 22$  days. For post-engraftment BSI, the most significant risk factors were secondary graft failure and poor graft function, donor type, acute GvHD grade II-IV, and acute gut GvHD (Table 1). In multivariate model the pre-engraftment BSI risk was significantly higher in MMUD compared to MRD transplants (HR=2.19; 95% CI:1.08-4.43; p=0.03), wherein post-engraftment BSI cases the most important risk factors were secondary graft failure (HR=30.33 95% CI:8.74-105.20; p<0.0001), poor graft function (HR=18.54 95% CI:4.55-75.62; p<0.0001), and acute gut GvHD (HR=5.62 95% CI: 1.22-25.96; p=0.027). The overall 30-day survival after BSI was 89.9%. It was lower after polymicrobial (76.2%) compared to gram-positive (94.9%) and gram-negative (92.5%) BSI episodes (p=0.06).

## Conclusions

Gram-negative bacterial BSI after allo-HCT prevailed in this study. The most significant factors of pre-engraftment BSI were MMUD transplantations, whereas secondary graft failure, secondary poor graft function and acute gut GvHD were associated with higher risk of post-engraftment BSI. Overall 30-day survival was lower after polymicrobial BSI episodes.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, bloodstream infections, risk factors.

**Table 1. Univariate analysis of pre- and post-engraftment BSI**

Parameter	Pre-engraftment	p	Post-engraftment	p
Age at transplant: <35 years (<35 years) ≥35 years (≥35 years)	43 (33.1) 33 (29.5)	0.580	10 (9.4) 15 (13.2)	0.405
Gender: Male Female	45 (36.9) 31 (25.8)	0.072	14 (13.0) 11 (9.8)	0.527
Disease status: Remission Active disease	66 (29.7) 10 (50.0)	0.078	3 (18.8) 22 (10.8)	0.402
Time from diagnosis to HSCT: <294 days ≥294 days	35 (29.9) 41 (32.8)	0.679	13 (11.8) 12 (10.9)	0.832
Therapy at the National Research Hematology Center (NRCH): Yes No	46 (36.8) 30 (25.6)	0.072	12 (10.6) 13 (11.6)	0.072
Conditioning: Myeloablative (MAC) Reduced intensity (RIC)	19 (27.5) 57 (32.9)	0.447	9 (13.8) 16 (10.3)	0.488
Graft Source: Bone marrow PBSC	14 (23.3) 62 (34.1)	0.149	3 (5.3) 22 (13.5)	0.143
Prior auto-HSCT: Yes No	3 (50.0) 73 (30.9)	0.382	1 (16.7) 24 (12.2)	0.546
Fluoroquinolone prophylaxis: Yes No	31 (31.6) 45 (31.3)	0.979	8 (8.8) 17 (13.2)	0.391
Colonization with ESBL/carbapenemase producers, VRE: Yes No	40 (32.5) 36 (30.3)	0.782	9 (8.3) 16 (14.3)	0.204
Donor: Matched related Matched unrelated) Mismatched unrelated Haploidentical	15 (22.1) 14 (27.5) 22 (53.7) 25 (30.5)	0.006	4 (6.0) 11 (22.4) 3 (10.7) 7 (9.2)	0.041
GvHD Prophylaxis: ATG Post-transplant Cy TCRab/CD19-depletion ATG+PTCy None	17 (23.9) 20 (31.3) 16 (34.0) 20 (44.4) 3 (20.0)	0.168	10 (14.3) 4 (7.3) 6 (14.0) 5 (13.2) 0 (0.0)	0.447
Primary graft failure: Yes No	11 (55.0) 65 (29.3)	0.024	- -	- -
Primary poor graft function: Yes No	6 (35.3) 70 (31.3)	0.788	- -	- -
Neutropenia duration: < 22 days ≥ 22 days	28 (23.5) 48 (39.3)	0.009	- -	- -
Secondary graft failure: Yes No	- -	-	5 (71.4) 20 (9.4)	<0.0001
Secondary poor graft function: Yes No	- -	-	3 (75.0) 22 (10.2)	0.005
Acute GvHD grade II-IV: Yes No	- -	-	12 (21.4) 13 (7.9)	0.013
Gut GvHD: Yes No	- -	-	11 (37.9) 14 (7.3)	<0.0001
Liver GvHD: Yes No	- -	-	3 (23.1) 22 (10.6)	0.172
Moderate or severe chronic GvHD: Yes No	- -	-	2 (12.5) 23 (11.3)	0.700

## Факторы риска развития инфекций кровотока у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Мобил И. Ахмедов, Галина А. Клясова, Елена Н. Паровичникова, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Михаил Ю. Дроков, Мария В. Довыденко, Анастасия В. Федорова, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Феруза А. Омарова, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитриева, Дарья С. Дубняк, **Валерий Г. Савченко**

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Инфекции кровотока (ИК) относятся к тяжелым осложнениям после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Цель исследования – изучить частоту, этиологию, факторы риска и результаты лечения ИК у больных после первых алло-ТГСК.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 242 пациента (50,4% мужчин и 49,6% женщин) после алло-ТГСК в ФГБУ НМИЦ Гематологии с января 2018 года по апрель 2021 года. Медиана возраста составила 35 лет (17-65 лет). Аллогенная родственная трансплантация (алло-ТГСК-Р) была выполнена 68 (28,1%) больным, аллогенная неродственная (алло-ТГСК-Н) – 51 (21,1%), трансплантация от частично совместимого донора (алло-ТГСК-Ч) – 41 (16,9%), от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) – 82 (33,9%). Профилактику фторхинолонами назначали 98 (40,5%) пациентам, не имевшим колонизации энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Первичная и вторичная несостоятельность трансплантата наблюдалась у 27 (11,2%) пациентов; гипофункция трансплантата – у 21 пациента (8,7%). Острая РТПХ II-IV степени развилась у 58 (24,0%) пациентов.

### Результаты

ИК возникли у 95 (39,2%) из 242 пациентов, из них у 79 (83,2%) – однократно, у 16 (16,8%) – повторно; общее число эпизодов ИК составило 113. Кумулятивная частота ИК до приживления трансплантата составила 31,0%, после приживления – 11,0%. Медиана времени возникновения первого эпизода ИК до приживления трансплантата составила 8 дней (от -2 до +33 дня после алло-ТГСК), после приживления – 64 дня (от 0 до 142 дней после даты приживления). В 94 (82,7%) эпизодах из гемокультуры был выделен 1 возбудитель, в 19 (17,3%) – два и более. Всего было выделено 134 микроорганизма, из них 81 (60,4%) – грамотрицательных и 53 (39,6%) – грамположительных бактерий. Распределение микроорганизмов, выделенных из гемокультуры было следующее: *Escherichia coli* – 25,3% (n=34), *Klebsiella spp* – 17,9% (n=24), коагулазонегативные стафилококки – 11,2% (n=15), *Staphylococcus aureus* – 9,7% (n=13), *Enterobacter spp* – 9,7% (n=13), стрептококки группы *viridans* – 8,9% (n=12), *Pseudomonas aeruginosa* – 5,9% (n=8), *Enterococcus spp* – 6,7% (n=9, включая *E.faecium* n=6), другие штаммы – 4,5% (n=6). Среди *Enterobacteriales* доля продуцентов БЛРС составила 26,7% (n=19), продуцентов карбапенемаз 14,0% (n=10). По результатам однофакторного анализа первичная несостоятельность трансплан-

тата, тип донора, продолжительность нейтропении  $\geq 22$  дней были достоверно ассоциированы с более высоким риском развития ИК до приживления трансплантата, а вторичная несостоятельность и гипофункция трансплантата, тип донора, острая РТПХ II-IV и острая РТПХ с поражением кишечника – после приживления трансплантата (Таблица 1). При многофакторном анализе алло-ТГСК-Ч в сравнении с алло-ТГСК-Р (HR=2,19; 95% ДИ:1,08-4,43; p=0,03) были достоверно связаны с высоким риском развития ИК в фазу до приживления трансплантата, а вторичная несостоятельность (HR=30,33 95% ДИ:8,74-105,20; p<0,0001), гипофункция трансплантата (HR=18,54 95% ДИ:4,55-75,62; p<0,0001) и острая РТПХ с поражением кишечника (HR=5,62 95% ДИ: 1,22-25,96; p=0,027) – после приживления. Выживаемость в течение 30 дней была ниже при возникновении полимикробных эпизодов ИК (76,2%) в сравнении с грамположительными (94,9%) и грамотрицательными (92,5%) ИК (p=0,06).

### Заключение

В этиологии ИК выявлено преобладание грамотрицательных бактерий. Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись алло-ТГСК-Ч, после приживления – острая РТПХ с поражением кишечника, вторичная несостоятельность и гипофункция трансплантата. Общая 30-дневная выживаемость была ниже при возникновении полимикробных эпизодов ИК.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекции кровотока, факторы риска.

## PI-02

Treatment of bloodstream infections caused by *E. coli* and *K. pneumoniae* in patients with acute leukemiaNatalia A. Balshova<sup>1</sup>, Ihar O. Stoma<sup>2</sup>, Ihar A. Iskrou<sup>1</sup><sup>1</sup> Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus; <sup>2</sup> Gomel State Medical University, Republic of Belarus

Contact: Dr. Natalia A. Balshova, phone: +375 (017) 277-19-36, e-mail: nbolshowa@gmail.com

## Introduction

Bloodstream infections are one of the most common and severe complications in immunocompromised patients. There is lately a significant shift in pathogens spectrum towards gram-negative microorganisms, including enterobacteria, generally represented by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, which have several antibiotic resistance mechanisms, most importantly extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL), AmpC cephalosporinases, and carbapenemases production. Our purpose was to evaluate effectiveness of initial antibiotic therapy regimens in the patients with bloodstream infections treated at Hematology Department.

## Materials and methods

A total of 51 bloodstream infection episodes confirmed in leukemia patients cohort by blood cultures were analyzed. All patients, from whom the cultures were obtained, were in agranulocytosis. Pathogen identification, antibiotic resistance evaluation and confirmation of ESBL production were carried out using an automatic Vitek 2 analyzer (BioMérieux, France).

## Results and discussion

The following blood cultures were obtained in leukemia patients cohort: *Klebsiella pneumoniae* (35.3%), *Escherichia coli* (37.3%), *Acinetobacter baumannii* (5.9%), *Enterobacter cloacae* (3.9%), *Enterococcus faecalis* (3.9%), and methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* (13.7%). During the study period, 37 different *E. coli* and *Kl. pneumoniae* strains were isolated. *E. coli* bloodstream infection was detected in 19 cases (37.3%), ESBL production was seen in 52.6% of *E. coli*

strains. Empiric antibiotic therapy implied prior to pathogen detection consisted of fourth-generation cephalosporin (cefepime; 47.4% of cases) or carbapenem (meropenem; 47.4% of cases) and aminoglycoside (amikacin). This empirical combination was regarded as rational in 73.7% of cases, in 26.3% of cases its escalation was required. The use of cefepime in the empiric therapy regimen proved to be ineffective in 44.4% of cases. Bloodstream infection caused by *K. pneumoniae* was detected in 18 (35.3%) cases, in 50% of them carbapenem resistance was registered. In 77.7% of *K. pneumoniae* bloodstream infection cases caused by carbapenem-resistant strains and in all cases with ESBL production there was a history of preceding bloodstream infection episode within 3 months. Among *K. pneumoniae* strains 44.4% produced ESBL and 11.1% of all enterobacteria strains were sensitive to extended spectrum cephalosporins and carbapenems.

## Conclusions

Given the high prevalence of multidrug-resistant strains of gram-negative enterobacteriaceae, initial empiric antibiotic therapy regimens including drugs combining  $\beta$ -lactam antibiotics with new  $\beta$ -lactamase inhibitors (ceftazidime/avibactam) may be beneficial for hematology department patients with bloodstream infections. It will allow skipping potentially ineffective unprotected cephalosporins and reduce the use of carbapenems.

## Keywords

Acute leukemia, bloodstream infection, *Enterobacteriaceae*.Лечение инфекций кровотока, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae* у пациентов с острыми лейкозамиНаталья А. Большова<sup>1</sup>, Игорь О. Стома<sup>2</sup>, Игорь А. Искров<sup>1</sup><sup>1</sup> Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь; <sup>2</sup> Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

## Введение

Инфекции кровотока являются одним из наиболее частых и тяжелых осложнений у иммунокомпрометированных больных. В настоящее время в структуре возбудителей инфекций кровотока отмечена тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов, включая энтеробактерии, из которых основную часть составляют *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Одним из важных механизмов устойчивости энтеробактерий является продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного

спектра (БЛРС), цефалоспоринов AmpC и карбапенемаз. Цель работы состояла в оценке эффективности стартовых режимов антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями кровотока в гематологическом стационаре.

## Материалы и методы

В исследование был включен 51 эпизод инфекции кровотока, подтвержденных бактериологическим исследованием крови у пациентов с острыми лейкозами.

В период с января 2020 по декабрь 2020 года в исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 71 года, 47,1% составляли мужчины, 52,9% – женщины. Медиана возраста составляла 43,5 года. У всех пациентов на момент развития инфекционных осложнений был зафиксирован миелотоксический агранулоцитоз. Детекция возбудителей инфекций кровотока осуществлялась при помощи автоматических бактериологических анализаторов серии BacT/ALERT (BioMerieux, Франция). Идентификация микроорганизмов, чувствительность к антимикробным препаратам и подтверждение продукции БЛРС осуществлялись на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Результаты и обсуждение. Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами были отмечены следующие возбудители: *Klebsiella pneumoniae* (35,3%), *Escherichia coli* (37,3%), *Acinetobacter baumannii* (5,9%), *Enterobacter cloacae* (3,9%), *Enterococcus faecalis* (3,9%), метициллин-резистентные *Staphylococcus spp.* (13,7%). За период исследования по результатам бактериологического исследования крови было выделено 37 штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*. Инфекция кровотока, вызванная *E. coli*, была выявлена в 19 случаях (37,3%), при этом продукция БЛРС была выявлена у 52,6% штаммов *E. coli*. В качестве эмпирической антибактериальной терапии использовалась комбинация цефалоспорины IV поколения (цефепим) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 47,4% случаев и комбинация карбапенема (меропенем) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 52,6% случаев, при этом проводимую эмпирическую антибактериальную терапию можно было расценивать как рациональную в 73,7% случаев, в 26,3% случаев требовалась эскалация. Использование цефалоспорины IV поколения (цефепим) в схеме эмпирической терапии показало себя неэффективным в 44,4% случаев.

В 94,7% случаев в исходе терапии наблюдалась стабилизация состояния пациента в результате проводимой терапии, в 5,3% случаев зарегистрирован летальный исход. Инфекция кровотока, вызванная *K. pneumoniae*, была выявлена в 18 случаях (35,3%), при этом резистентность к карбапенемам (меропенем) была зарегистрирована у 50% штаммов *K. pneumoniae*. У 77,7% пациентов с инфекцией кровотока, вызванной карбапенем-резистентными штаммами, и у всех пациентов с инфекцией кровотока, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, госпитализация являлась повторной в течение последних 3-х месяцев. Доля штаммов *K. pneumoniae*, БЛРС-продуцирующих составила 44,4%, при этом доля штаммов энтеробактерий, чувствительных к цефалоспорины расширенного спектра и карбапенемам составила 11,1%.

### Выводы

Учитывая высокую распространенность полирезистентных штаммов грамотрицательных энтеробактерий целесообразно рассмотреть схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии, включающие комбинации β-лактамов антибиотиков с новыми ингибиторами β-лактамаз (цефтазидим/авибактам) у пациентов с инфекциями кровотока в гематологическом стационаре, что позволит исключить этап назначения незащищенных цефалоспоринов и сократить использование карбапенемов.

### Ключевые слова

Острый лейкоз, инфекция кровотока, энтеробактерии.

## PI-03

### Influence of CMV serostatus of donor-recipient pairs on antiviral immunity reconstitution in the patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anna A. Dmitrova, Mikhail Yu. Drovok, Murad S. Vagida, Dmitriy O. Kiryukhin, Vera A. Vasilieva, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Daria S. Dubnyak, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Natalia M. Nikiforova, Uliyana V. Maslikova, Olga S. Starikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Dmitriy S. Tihomirov, Tatiana A. Tupoleva, Mikhail V. Demin, Larisa A. Kuzmina, Grigoriy A. Efimov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

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

### Introduction

T cell-mediated immunity is the most important factor in the control of the cytomegalovirus infection (CMV infection). The most significant risk for developing CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) depends upon donor (D) and recipient (R) CMV serostatus. The interaction of these factors is still poorly understood. In our study we aimed to assess the effect of CMV serostatus of D/R pairs on the reconstitution of the antiviral immunity after-HSCT.

### Patients and methods

Detailed characteristics of patients are presented in Table 1. The serological status of D/R pairs was determined at the stage before allo-HSCT. The samples of patients' peripheral blood were examined at +30, +90, +180 days after allo-HSCT. CMV-specific T-lymphocytes were determined by flow cytometry using fluorochrome-labeled monoclonal antibodies against CD3, CD8, CD45 molecules, viability reagent and tetramers. The tetramers were consisted of in house produced MHC class I monomers loaded with one of three

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	D-/R-, n=10	D-/R+, n=20	D+/R-, n=10	D+/R+, n=77	p-value <sup>1</sup>
<b>Sex, n (%)</b>					0.41
Female	3 (30%)	11 (55%)	6 (60%)	45 (58%)	
Male	7 (70%)	9 (45%)	4 (40%)	32 (42%)	
<b>Age, median (IQR)</b>	36 (31-41)	36 (30-46)	26 (21-40)	36 (27-43)	0.44
<b>Diagnosis, n (%)</b>					0.15
Aplastic anemia (AA)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	
Lymphoma	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	
Myelodysplastic syndrome (MDS)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	12 (16%)	
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	4 (40%)	7 (35%)	4 (40%)	25 (32%)	
Acute myeloid leukemia (AML)	3 (30%)	9 (45%)	5 (50%)	35 (45%)	
Primary myelofibrosis	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (1.3%)	
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chronic myelogenous leukemia (CML)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (1.3%)	
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	
<b>Conditioning regimen, n (%)</b>					0.20
MAC	1 (10%)	4 (20%)	4 (40%)	11 (14%)	
RIC	9 (90%)	16 (80%)	6 (60%)	66 (86%)	
<b>Graft source, n (%)</b>					0.23
Bone marrow	1 (10%)	6 (30%)	0 (0%)	17 (22%)	
Peripheral blood stem cells	9 (90%)	14 (70%)	10 (100%)	60 (78%)	
<b>Donor, n (%)</b>					
Mismatched unrelated donor (MMUD)	1 (10%)	7 (35%)	0 (0%)	8 (10%)	
Matched unrelated donor (MUD)	4 (40%)	9 (45%)	1 (10%)	17 (22%)	
Haploidentical related donor	4 (40%)	0 (0%)	8 (80%)	28 (36%)	
Matched related donor (MRD)	1 (10%)	4 (20%)	1 (10%)	24 (31%)	
<b>Acute Graft-versus-Host disease n (%)</b>					0.34
Yes	4 (40%)	7 (35%)	3 (30%)	16 (21%)	
No	6 (60%)	13 (65%)	7 (70%)	61 (79%)	
<b>Relapse, n (%)</b>					0.91
Yes	1 (10%)	1 (5%)	1 (10%)	10 (13%)	
No	9 (90%)	19 (95%)	9 (90%)	67 (87%)	
<b>Death, n (%)</b>					0.52
Yes	3 (30%)	6 (30%)	1 (10%)	15 (19%)	
No	7 (70%)	14 (70%)	9 (90%)	62 (81%)	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

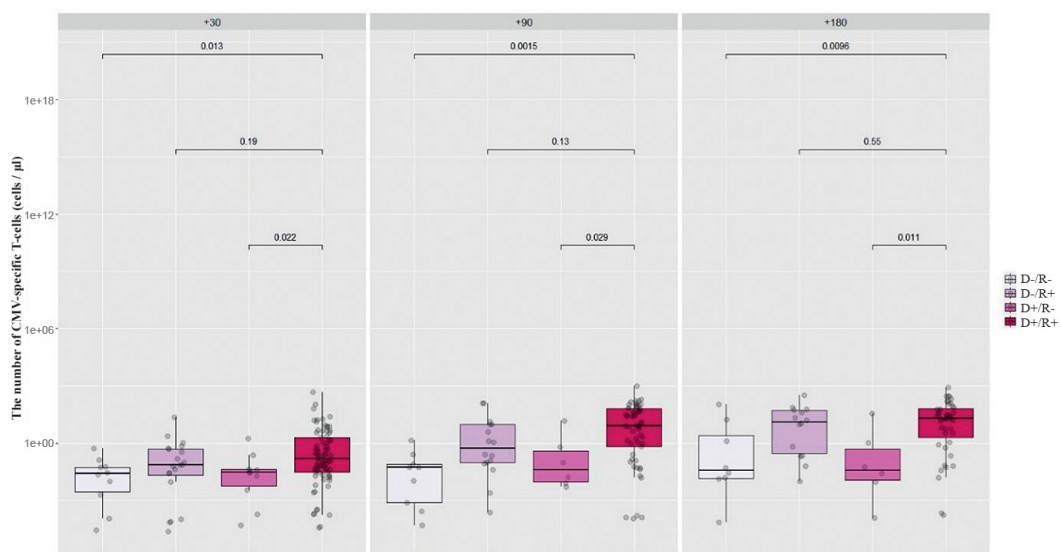


Figure 1. The number of CMV-specific T-cells (cells/μl) in the blood in patients at +30, +90, +180 days after allo-HSCT, depending on the CMV serostatus of the Donor-Recipient pairs (D/R)

\* D-/R- – CMV seronegative donor/CMV seronegative recipient; \* D-/R+ – CMV seronegative donor/CMV seropositive recipient; \* D+/R- – CMV seropositive donor/CMV seronegative recipient; \* D+/R+ – CMV seropositive donor/CMV seropositive recipient.

immunodominant epitopes of viral pp65 protein NLVPMVATV (NLV), TPRVTGGGAM (TPR), RPHERNNGFTVL (RPH) peptides presented in HLA-A\*02 and -B\*07 conjugated with phycoerythrin loaded streptavidin. Further, to calculate the absolute number of T cells, a two-platform method was used. The total number of leukocytes was estimated using a Sysmex X-2100 hematology analyzer, which was later used to calculate the absolute number of CMV-specific cells.

## Results

Figure 1 shows that CMV-seronegative patients before allo-HSCT have lower number of CMV-specific T-cells up to +180 day after allo-HSCT compared to CMV-seropositive patients.

## Conclusion

Thus, the reconstitution of CMV-specific immunity is influenced by primarily CMV infection before transplantation, which is most likely associated with the active proliferation of CMV-specific T-cells in response to antigenic stimulation.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus reactivation, CMV-specific T-lymphocytes, immunosuppressive therapy, graft-versus-host disease.

## Влияние серологического статуса донора и реципиента на восстановление противовирусного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Анна А. Дмитрива, Михаил Ю. Дроков, Мурад С. Вагида, Дмитрий О. Кирюхин, Вера А. Васильева, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Наталия М. Никифорова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Старикова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Дмитрий С. Тихомиров, Татьяна А. Туполева, Михаил В. Демин, Лариса А. Кузьмина, Григорий А. Ефимов, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Клеточный иммунитет, опосредованный Т-клетками, является наиболее важным фактором в контроле цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Риск развития ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде зависит от серологического статуса пары донор-реципиент (Д/Р). При этом взаимоотношение этих факторов до сих пор остается малоизученным. Цель нашей работы состояла в оценке влияния инфицирования ЦМВ парой донор-реципиент на восстановление противовирусного иммунитета к ЦМВ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

## Материалы и методы

Подробная характеристика пациентов представлены в таблице 1. На этапе до алло-ТГСК определялся серологический статус Д/Р. После алло-ТГСК на сроках +30, +90, +180 дни исследовали образцы периферической крови пациентов. ЦМВ-специфичные Т-лимфоциты определяли методом проточной цитометрии. Для этого использовали конъюгированные с флуорохромом моноклональные антитела против молекул CD3, CD8 и CD45, реагент для определения жизнеспособности и тетрамеры, состоящие из мономеров МНС класса I, которые связаны с одним из иммунодоминантных эпитопов вирусного белка pp65: пептиды NLVPMVATV, TPRVTGGGAM, RPHERNNGFTVL, представленные на аллелях HLA-A\*02 и -B\*07 в комплексе со стрептавидином, меченым фикоэритрином. Далее для расчета абсолютного числа Т-клеток применялся двухплатформенный метод. Общее число лейкоцитов оценивалось на гематологическом анализаторе Sysmex X-2100, что в дальнейшем было использовано для расчета абсолютного числа ЦМВ-специфичных клеток.

## Результаты

Как показано на рис.1, в случае ЦМВ-негативности пациентов на этапе до алло-ТГСК количество ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации в различные сроки было значимо ниже по сравнению с ситуацией, когда реципиент был инфицирован до момента алло-ТГСК.

## Выводы

Таким образом, было показано, что на восстановление числа ЦМВ-специфичных Т-клеток влияет прежде всего инфицированность ЦМВ до проведения трансплантации, что, по всей видимости, связано с активной пролиферацией ЦМВ-специфичных Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию.

## Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирусная инфекция, реактивация ЦМВ-инфекции, ЦМВ-специфичные Т-лимфоциты, иммуносупрессивная терапия, реакция «трансплантат против хозяина».

## PI-04

## Bloodstream infections in pediatric patients with CVCs after allogeneic HSCT: incidence, risk factors and outcome

Vladislav V. Kudlay, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Yulia V. Bogoslavskaya, Irada M. Alieva, Galina N. Stolbenko

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

Contact: Vladislav V. Kudlay, phone: +7 (981) 874-73-58, e-mail : wladyslaw.kudlaj@gmail.com

### Introduction

Bloodstream infection is a serious, life-threatening complication in neutropenic patients early after allogeneic HSCT and can lead to dramatic consequences such as a septic shock, multiple organ failure, and death. Bacteremia is associated primarily with installation of central venous catheter (CVC). The risks of CVC infection (CI) with development of bacteremia in HSC recipients can reach 20 to 40% during the period of neutropenia, before reconstitution of neutrophils. The CVC placement just before beginning of the conditioning regimen (RC) for long-term infusion therapy, parenteral nutrition and antibiotic therapy. The aim of our study was to assess incidence of CI, appropriate risk factors, frequency of pathogen verification, to identification of main causative agents and outcome of CI episodes in the patients with malignant oncohematological diseases during early period after allogeneic HSCT.

### Materials and methods

The study included a retrospective analysis of 61 CI cases with subsequent CVC replacement in 52 patients from 0 to 30 days after allo-HSCT over the period of 2019 to 2021. In 2019, the incidence of bloodstream infection (CI) was 26.7% (n=15); in 2020, 35.2% (n=30), and in 2021, 31.3% (n=16). The patients were diagnosed with AML (n=18), ALL (n=28), MDS/JMML (n=6). The median age of patients at the time of BMT was 7 years (0.4 months to 17 years). The main factors of observation were as follows: duration of the CVC placement, number of CVC installed, punctured vein, duration of febrile neutropenia (FN), the number of cultures during the FN period, frequency of pathogen detection, types of infectious agents seeded from blood and CVC, presence of mucositis, and its severity, transfer of the patient to intensive care unit, as well as outcomes of systemic inflammatory response (SIRS) episodes associated with CVC.

### Results

CVC-associated bloodstream infections (CI) developed at a median of 13 days after HSCT, with CVC placement terms

of 22 days. The median duration of FN before the change of CVC was 72 hours. Bacteriological cultures were performed in BD BACTEC vials, with a median number of 6 culture samples (1 to 25) per a single FN episode. Upon analyzing results of bacteriological cultures from blood and CVC, the frequency of pathogen detection in blood in absence of seeding from CVC was found in 42.6%. Positive cultures both from blood and CVC were revealed in 14.7%. Positive blood cultures in presence of pathogens from CVC were registered in 6.5%, whereas no pathogens in blood or CVC were detected in 36% of cases. *Staphylococcus epidermidis* (n=19) and *Klebsiella pneumoniae* (n=10) were identified as the most common pathogens in CVC-associated infections. Gram-positive bacteria were more common in blood and CVC cultures than Gram-negative microbes (n=18 and n=13, respectively). Mixed bacterial flora was identified in 8 cases. Clinically significant gastrointestinal mucositis was observed in 39 patients. There were 56 CI episodes which ended in body temperature normalization following CVC removal, and timely administration of antibiotic therapy. In 9 cases, the patients were transferred to intensive care unit, and two deaths were registered.

### Conclusion

Special features of managing the patients with febrile neutropenia after allogeneic HSCT include timely antibiotic therapy and evaluation of clinical response. In cases of lacking clinical response and suspected septicemia, CVC removal is required, even in absence of verifiable pathogens. This feature prolongs the time interval before CVC change, which subsequently leads to an unfavorable outcome. The priority task for nursing staff is to prevent the CVC-associated infections by following principles of aseptics and antiseptics when handling CVCs, as well as timely exchange of infusion systems and careful maintenance of the catheter entry site.

### Keywords

Central venous catheter, bloodstream infection, sepsis, nursing care.

## Инфекции кровотока у педиатрических пациентов с ЦВК после аллогенной ТГСК: частота, факторы риска, клиническое значение

Владислав В. Кудлай, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокар, Юлия В. Богославская, Ирада М. Алиева, Галина Н. Столбенко

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

### Введение

Инфекция кровотока (ИК) является наиболее серьезным жизнеугрожающим осложнением у пациентов

с нейтропенией в ранний период после аллогенной ТГСК и может привести к таким драматическим последствиям, как септический шок, полиорганная недостаточность



и смерть. Бактериemia ассоциируется прежде всего с носительством центрального венозного катетера (ЦВК). Риски инфицирования ЦВК с развитием бактериемии у реципиентов ГСК могут достигать от 20-40% в период нейтропении и до приживания нейтрофилов. Постановка ЦВК осуществляется непосредственно перед началом режима кондиционирования (РК) для проведения длительной инфузионной терапии, парентерального питания и антибиотикотерапии.

### Цель исследования

Оценка частоты развития ИК, факторов риска, частоты верификации возбудителя, выделение основных возбудителей и оценка исходов ИК у пациентов со злокачественными онкогематологическими заболеваниями в ранний период после аллогенной ТГСК.

### Материалы и методы

В исследовании проведен ретроспективный анализ 61 случая ИК с последующей сменой ЦВК у 52 пациентов от 0 до 30-го дня после алло-ТГСК в период с 2019 по 2021 г. В 2019 году частота развития инфекции кровотока (ИК) составила 26,7% (n=15), в 2020 году – 35,2% (n=30), а в 2021 году – 31,3% (n=16). Диагнозы пациентов: ОМЛ (n=18), ОЛЛ (n=28), МДС/ЮММЛ (n=6). Медиана возраста пациентов на момент ТКМ – 7 лет (от 0,4 месяцев – 17 лет). Основными факторами наблюдения явились: длительность стояния ЦВК, порядковый номер ЦВК, пунктируемая вена, продолжительность фебрильной нейтропении (ФН), количество взятых посевов в период ФН, частота выделения возбудителя, инфекционный агент из крови и ЦВК, наличие мукозита и степень тяжести, нахождение в ОРИИТ, а также исход эпизода системной воспалительной реакции (СВР), связанной с ЦВК.

### Результаты

Медиана развития ЦВК-ассоциированной инфекции кровотока (ИК) 13 день после ТГСК, с длительностью носительства ЦВК – 22 дня. Медиана длительности ФН до смены ЦВК составляет 72 часа. Бактериологические посева выполнялись с использованием питательных сред

BD ВАСТЕС, с медианой количества забора культуры – 6 раз (1-25) за период ФН. В ходе анализа бактериологических посевов крови и ЦВК, частота наличия возбудителя в крови и отсутствие высева из ЦВК встречалась в 42,6%, наличие высева из крови и ЦВК в 14,7%, отсутствие высева из крови и наличие в ЦВК – 6,5%, а в 36% случаях отсутствовала верификация возбудителя. Наиболее частыми возбудителями при ЦВК-ассоциированной ИК были выявлены *Staphylococcus epidermidis* (n=19) и *Klebsiella pneumoniae* (n=10). Грам-положительная флора в посевах крови и ЦВК встречалась чаще, чем Грам-отрицательная флора (n=18 и n=13, соответственно). Смешанная флора была выявлена в 8 случаях. Клинически значимый мукозит ЖКТ наблюдался у 39 пациентов. В 56 случаях эпизоды ИК завершились нормализацией температуры после удаления ЦВК, а также своевременного начала адекватной антибиотикотерапии. Переводов в ОРИИТ – 9 случаев, зарегистрированы 2 случая смерти.

### Заключение

Особенностью наших пациентов, находящихся на этапе проведения аллогенной ТГСК, в период фебрильной нейтропении является необходимость своевременной антибиотикотерапии, а также при отсутствии адекватного ответа и подозрении на ИК необходима смена ЦВК, даже при отсутствии верификации возбудителя. Это удлиняет временной промежуток до смены ЦВК, что впоследствии приводит к неблагоприятному исходу. Первостепенной задачей среднего медперсонала, является противодействие развитию ЦВК-ассоциированной инфекции через строгое следование принципам асептики и антисептики во время эксплуатации ЦВК, своевременной смене инфузионных систем, а также тщательный уход за местом входа катетера.

### Ключевые слова

Центральный венозный катетер, инфекция кровотока, сепсис, сестринский уход.

## PI-05

### Real-life large cohort single-center study on epidemiology of breakthrough invasive aspergillosis in the context of antifungal prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Vladislav V. Markelov <sup>1</sup>, Yulia A. Rogacheva <sup>1</sup>, Marina O. Popova <sup>1</sup>, Alisa G. Volkova <sup>1</sup>, Ilya Yu. Nikolaev <sup>1</sup>, Olga N. Pinegina <sup>1</sup>, Nikita P. Volkov <sup>1</sup>, Svetlana M. Ignatieva <sup>2</sup>, Tatyana S. Bogomolova <sup>2</sup>, Sergey N. Bondarenko <sup>1</sup>, Nikolay N. Klimko <sup>1,2</sup>, Alexander D. Kulagin <sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> 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

### Introduction

Invasive aspergillosis (IA) is dominant among invasive fungal disease (IFD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Current European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult allo-HSCT

recipients propose phase-specific recommendations where primary antifungal prophylaxis is required for three groups of patients [1]. Group 1 is low pre-engraftment risk of mold infections with the only one quality of evidence and strength of recommendations AI – fluconazole, group 2 is

high pre-engraftment risk of mold infections with absence of any antifungal agent recommendations AI, and group 3 is high risk post-engraftment period (GVHD) with AI recommendation – posaconazole oral solution or tablet. The limitation of these guidelines include non-comprehensive list of risk groups, evidence based medications, and forms of agents administration. The aim was to study the real-life practice implementation of European guidelines for antifun-

gal prophylaxis in large cohort adult allo-HSCT recipients and estimate the incidence of breakthrough IA.

**Patients and methods**

We analyzed 672 adult patients underwent allo-HSCT from 2017 to 2020 years in CIC 725. Patients were divided in into 3 groups according to the antifungal prophylaxis in the first 100 days of the post-transplant period: Group 1 – primary

**Table 1. The characteristic of antifungal agents used in the first 100 days of the post-transplant period**

Antifungal agents	Group 1, n=434 (%)	Group 2, n=212 (%)	Group 3, n=26 (%)
fluconazole	434 (100)	-	-
posaconazole oral solution	-	37 (17)	1 (4)
voriconazole	-	65 (31)	23 (88)
echinocandins	-	101 (48)	2 (8)
lipid forms amph B	-	9 (4)	-
Non-prophylactic use of antifungal agents (empiric therapy or treatment non-IA IFD)	-	29 (14)	-

**Table 2. Patients characteristics and comparative analysis**

Patient & transplant characteristics	Group 1, n=434 (%)	Group 2, n=212 (%)	Gr1 vs. Gr 2, p value	Group 3, n=26 (%)
<b>Gender:</b>				
male	241 (56)	103 (49)	0.097	11 (42)
female	193 (44)	109 (51)		15 (58)
<b>Diagnosis:</b>				
AML	157 (36)	84 (40)	0.395	14 (54)
ALL	108 (25)	47 (22)	0.448	3 (12)
CML	42 (10)	19 (9)	0.770	2 (8)
MDS	30 (7)	15 (7)	0.939	1 (4)
AA/PNH	25 (6)	15 (7)	0.515	1 (4)
HL	25 (6)	16 (8)	0.382	2 (8)
NHL	19 (4)	11 (5)	0.646	2 (8)
MM	6 (1)	0 (0)	0.085	0 (0)
Ph (-) MPNs	22 (5)	5 (12)	0.106	1 (4)
<b>Age:</b>				
Median, range	34 (18-66)	34 (18-66)	0.955	44 (18-62)
<b>Time from the ds to allo-HSCT (months):</b>				
Median, range	14.3 (0.3-311.2)	15.1 (0.2-215.9)	0.389	11.0 (0.8-216.2)
<b>Status of the disease at allo-HSCT:</b>				
Complete remission	304 (70)	123 (58)	0.002	16 (62)
No complete remission	130 (30)	89 (42)		10 (38)
<b>Condition regimen:</b>				
MAC	242 (56)	85 (40)	<0.001	14 (54)
RIC	186 (42)	121 (57)	0.001	10 (38)
No conditioning	6 (1)	6 (3)	0.201	2 (8)
<b>Donor type:</b>				
MRD	106 (24)	30 (14)	0.002	2 (8)
MMRD	2 (1)	0 (0)	0.332	0 (0)
Haploidentical	73 (17)	91 (43)	<0.001	10 (38)
MUD	179 (41)	65 (31)	0.009	9 (35)
MMUD	74 (17)	26 (12)	0.114	5 (19)
<b>HSC source:</b>				
PB	310 (71)	142 (67)	0.271	19 (73)
BM	121 (28)	68 (32)	0.247	7 (27)
PB + BM	3 (1)	1 (1)	0.731	0 (0)
<b>Number of the allo-HSCT:</b>				
first	411 (95)	168 (79)	<0.001	19 (73)
subsequent	23 (5)	44 (21)		7 (27)
<b>CMV-reactivation</b>	155 (36)	106 (50)	<0.001	7 (27)
<b>GVHD:</b>				
aGVHD 3-4	21 (5)	68 (32)	<0.001	5 (19)
chGVHD severe	26 (6)	25 (12)	0.010	0 (0)

antifungal prophylaxis with fluconazole (low-risk of mold infections, n=434); Group 2 – primary antifungal prophylaxis with anti-mold active agents (high-risk of mold infections, including cases with non-prophylactic use, n=212) and Group 3 – secondary antifungal prophylaxis in patients with pre-existing IA, n=26. The characteristic of antifungal agents used the first 100 days of the post-transplant period are outline in Table 1. During the 1-year observation period, 2 proven and 41 probable cases of breakthrough IA, according to EORTC/MSG criteria, were diagnosed. We conducted a comparative analysis of the main patients and HSCT characteristics in order to identify the reasons for choosing the type of primary antifungal prophylaxis, calculated the cumulative incidence (CI) of breakthrough IA and identified the risk factors. The median follow-up time for all patients was 12 (0-51) months.

## Results

The comparative analysis of real-life practice showed the main characteristics of high-risk group of patients where the anti-mold active agents mainly as primary antifungal prophylaxis have been used (Table 2): absence of complete remission of underlying disease (p=0.002), subsequent allo-HSCT (p<0.001), haploidentical donor (p<0.001), CMV-reactivation (<0.001), aGVHD grade 3-4 (p<0.001), severe chGVHD (p=0.010) and reduced intensity conditioning regimen (p=0.001). The low-risk group had the following characteristics: matched related (p=0.002) and unrelated donors (p=0.009), myeloablative conditioning regimen (p<0.001). One-year CI of breakthrough IA after allo-HSCT in low-risk of mold infections group with the first and subsequent allo-HSCT was 3.7% and 8.6%, respectively, in high-risk of mold infections group – 10% and 26%, in patients with pre-existing IA – 5% and 14%. The median time of development of breakthrough IA was 66 (2-282) days. Breakthrough IA more common diagnosed in patients with acute leukemia – 30% and lymphomas – 30%. The main sites of infection were lungs 93%, sinuses – 2%, disseminated lesions – 5%. The breakthrough IA was diagnosed by bronchoalveolar (BAL) or sinuses liquid culture in 41% cases,

and the etiology were *Aspergillus niger* – 8 (42%), *Aspergillus fumigatus* – 7 (36%), *Aspergillus flavus* – 2 (11%), *Aspergillus terreus* – 1 (5%), *Aspergillus spp.* – 1 (5%). Overall survival at 12 weeks in patients with breakthrough IA was 73%. Multivariate analysis showed, that significant risk factors, associated with incidence of breakthrough IA after allo-HSCT, in low-risk of mold infections group was diagnosis of Ph (-) MPNs (p=0.025), in high-risk of mold infections group – diagnosis of NHL (p=0.007). In patients with pre-existing IA, due to the few number of cases of IA (n=2), the analysis was not performed.

## Conclusions

The real-life data in large cohort adult allo-HSCT recipients showed that absence of complete remission, subsequent allo-HSCT, haploidentical donor, CMV-reactivation, aGVHD grade 3-4, severe chGVHD and reduced intensity conditioning regimen are characteristics of high-risk of mold infections group. CI of breakthrough IA demonstrated extra-high risk group – subsequent allo-HSCT. The most common etiological agent of breakthrough IA was *Aspergillus niger*. Diagnosis of Ph (-) MPNs was associated with higher risk of IA in post-transplant period in patients, received fluconazole prophylaxis, and diagnosis of NHL – in patients, received primary anti-mold prophylaxis.

## Reference

1. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12):3221-3230. doi: 10.1093/jac/dky286.

## Keywords

Stem cell transplantation, *Aspergillus*, invasive aspergillosis, antifungal prophylaxis.

## Эпидемиология инвазивного аспергиллеза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике: одноцентровое крупнокортное исследование

Владислав В. Маркелов<sup>1</sup>, Юлия А. Рогачева<sup>1</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Алиса Г. Волкова<sup>1</sup>, Илья Ю. Николаев<sup>1</sup>, Ольга Н. Пинегина<sup>1</sup>, Никита П. Волков<sup>1</sup>, Светлана М. Игнатъева<sup>2</sup>, Татьяна С. Богомолова<sup>2</sup>, Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Николай Н. Климко<sup>1,2</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) является преобладающим среди инвазивных микозов (ИМ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Текущие европейские руководства по первичной противогрибковой профилактике у взрослых реципиентов алло-ТГСК предлагают рекомендации в зависимости от фазы посттрансплантационного

периода, где первичная противогрибковая профилактика требуется трем группам пациентов [1]. Группа 1 – группа низкого риска развития плесневых (мицелиальных) ИМ в период «до приживления» с единственной рекомендацией с качеством доказательств и силой рекомендаций AI – флуконазол, группа 2 – группа высокого риска плесневых ИМ в период «до приживления» при отсутствии каких-либо рекомендаций по исполь-

зованию антимикотических препаратов АІ, и группа 3 – группа высокого риска развития ИМ в период «после приживления» (РТПХ) с рекомендацией АІ – пероральный раствор или таблетированная форма позаконазола. Ограничения этого руководства включают неполный список групп риска, научно-обоснованных препаратов, и их форм введения.

### Пациенты и методы

Целью исследования являлось изучение реализации европейских рекомендаций по противогрибковой профилактике у большой когорты взрослых реципиентов алло-ТГСК и частоты прорывного ИА. Мы проанализировали 672 взрослых пациента, получивших алло-ТГСК с 2017 по 2020 гг. в СІС 725. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типом противогрибковой профилактики в первые 100 дней посттрансплантационного периода: группа 1 – первичная противогрибковая профилактика флуконазолом (низкий риск развития плесневых ИМ, n=434); 2-я группа – первичная противогрибковая профилактика препаратами активными в отношении плесневых возбудителей ИМ (высокий риск плесневых ИМ, включая случаи непрофилактического применения, n=212) и 3-я группа – вторичная противогрибковая профилактика у пациентов с предсуществующим ИА. Характеристики противогрибковых препаратов, использованных в первые 100 дней посттрансплантационного периода, представлены в таблице 1. В течение 1-летнего периода наблюдения было диагностировано 2 доказанных и 41 вероятный случая прорывного ИА в соответствии с критериями EORTC/MSG. Мы провели сравнительный анализ основных характеристик пациентов и ТГСК с целью идентификации причин выбора типа первичной противогрибковой профилактики, рассчитали кумулятивную частоту (КЧ) прорывного ИА и определили факторы риска. Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 12 (0-51) месяцев.

### Результаты

Сравнительный анализ показал основные характеристики пациентов группы высокого риска, у которых применялись препараты в активные отношении плесневых возбудителей ИМ преимущественно в качестве первичной противогрибковой профилактики (таблица 2): отсутствие полной ремиссии основного заболевания (p=0,002), повторная алло-ТГСК (p < 0,001), трансплантация от гаплоидентичного донора (p < 0,001), реактивация ЦМВ (< 0,001), острая РТПХ 3-4 степени (p < 0,001), тяжелая хроническая РТПХ (p = 0,010) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (p=0,001). В группу низкого риска попали пациенты, которым выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного (p=0,002) и неродственного доноров (p=0,009), использование миелоаблативного режима кондиционирования (p < 0,001). Годовая КЧ прорывного ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых микозов после первой и повторной алло-ТГСК составила 3,7% и 8,6% соответственно, в группе высокого риска плесневых микозов – 10 % и 26%, у пациентов с ранее существовавшим ИА – 5% и 14%. Медиана времени развития прорывного ИА составила 66 (2-282) дней.

Прорывной ИА чаще диагностировался у больных острым лейкозом – 30% и лимфомами – 30%. Основными очагами инфекции были легкие 93%, носовые пазухи – 2%, диссеминированное поражение – 5%. Прорывной ИА был диагностирован с помощью культурального исследования бронхоальвеолярной (БАЛ) или синусовой жидкости в 41% случаев, этиология: *Aspergillus niger* – 8 (42%), *Aspergillus fumigatus* – 7 (36%), *Aspergillus flavus* – 2 (11%), *Aspergillus terreus* – 1 (5%), *Aspergillus spp.* – 1 (5%). Общая 12 недельная выживаемость у пациентов с прорывным ИА составила 73%. Многофакторный анализ показал, что значимыми факторами риска развития ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых ИМ был диагноз Ph (-) МПН (p=0,025), а в группе высокого риска плесневых ИМ – диагноз НХЛ (p=0,007). У пациентов с ранее существовавшим ИА из-за небольшого количества случаев ИА (n=2) анализ не проводился.

### Выводы

Данные реальной клинической практики большой когорты взрослых реципиентов алло-ТГСК показали, что отсутствие полной ремиссии, повторная алло-ТГСК, трансплантация от гаплоидентичного донора, реактивация ЦМВ, острая РТПХ 3-4 степени, тяжелая хроническая РТПХ и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью являются характеристиками группы высокого риска развития ИМ, обусловленных мицелиальными возбудителями. При исследовании КЧ прорывного ИА идентифицировала группа сверхвысокого риска – повторная алло-ТГСК. Наиболее частым этиологическим агентом прорывного ИА был *Aspergillus niger*. Диагноз Ph (-) МПН был связан с более высоким риском ИА в посттрансплантационном периоде у пациентов, получавших профилактику флуконазолом, а диагноз НХЛ – у пациентов, получавших первичную профилактику препаратами активными в отношении мицелиальных возбудителей.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *Aspergillus*, инвазивный аспергиллез, противогрибковая профилактика.

## PI-06

## Successful use of hydroxymethylquinoxalindioxide in complex antimicrobial therapy treating patients with Gram-negative fulminant infectious complications during induced hematopoiesis aplasia

Anastasia V. Mezentseva, Lyudmila V. Olkhova, Elena B. Machneva, Veronika V. Konstantinova, Alexandra E. Burya, Yulia A. Nikolaeva, Olga A. Filina, Basarma B. Purbueva, Olesya S. Fink, Michail M. Antoshin, Alya V. Martinenkova, Ekaterina A. Pristanskova, Elena V. Skorobogatova

Russian Children`s Clinical Hospital, N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anastasia V. Mezentseva, e-mail: mezentseva\_a\_v@mail.ru

### Introduction

Systemic infections caused by polyresistant gram-negative micro-organisms are a pressing issue in treatment polychemotherapy (PCT) and hematopoietic stem cell transplants (HSCT) recipients as their clinical course is often fulminant and they are highly lethal in patients with aplasia. One of antimicrobial treatment strategies is the systematic use of 0.5% hydroxymethylquinoxalindioxide (dioxidine) solution as a part of complex antibacterial therapy in patients with severe infectious complications. The drug has bactericidal properties and is characterized by a wide spectrum of antibacterial activity. Our aim was to demonstrate feasibility of systematic use of hydroxymethylquinoxalindioxide (0.5% dioxine solution) in patients with resistant infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Achromobacter xylosoxidans* developing during chemotherapy-induced aplasia.

### Materials and methods

In the Department of Bone Marrow Transplantation and Department of Hematology and Chemotherapy №1 (Russian Children`s Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Medical Research University), 18 patients with verified Gram-negative infection were administered 0.5% hydroxymethylquinoxalindioxide solution as part of combination antimicrobial therapy. The average age of patients was 6.9 years (6 months to 16 years). Pathogen verification and microbiological control of the infection process were carried out using blood, bronchoalveolar lavage, and wound drainage cultures, as well as swabs from mucous cavities and feces. All cancer patients have obtained a remission at the time of the study. The children had at least one site of verified Gram-negative infection, which progressed in spite of antibacterial therapy combination employed.

### Results

In 11 patients was reported bacteremia, in 4 cases associated with *Ps. aeruginosa*, and in 5 patients with *Kl. pneumoniae*, one with *E. cloacae*, one with *S. maltophilia*. Damage to oral mucosa associated with *P. aeruginosa* have been reported in 7 patients. In 2 cases, the infection was complicated by deep necrosis, in one patient *K. pneumoniae* culture was obtained. Five patients had ulcerative necrotic damage of perineum, in 3 cases caused by *P. aeruginosa*. In 2 patients, *K. pneumoniae* was found. Enterocolitis with *K. pneumoniae* colonization has been reported in 6 patients. In other cases the revealed pathogens were: *P. aeruginosa* (in 1 patient), *A. xylosoxidans* (in 1 patient), *S. maltophilia* (in 1 patient). Gram-negative

infection lesions (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*) in subcutaneous fat were observed in 6 patients. Pleuro-pneumonia associated with *P. aeruginosa* has been diagnosed in 4 patients. In one child, there were also multiple abscesses in the liver, spleen, pancreas, kidneys, lymph nodes detected by CT-scans. One patient had infection of soft tissues in the area of the ventricular bypass with inflammatory changes of the brain membranes caused by *P. Aeruginosa*. All the patients received 0.5% dioxine solution injection based on medical commission decision. The 0.5% solution of hydroxymethylquinoxalindioxide was used at a daily dose <10 mg/kg. The dose was divided into 2-3 injections. Prior to application the 0.5% solution as diluted to 0.1-0.2% by sterile saline. The average treatment duration was 17.9 days (5-67 days). The hydroxymethylquinoxalindioxide therapy allowed obtaining complete control of fulminant polyresistant Gram-negative infections in all patients. The pathogen eradication was in all cases confirmed by microbiological study. The drug remained effective throughout all treatment period, no cases of newly formed resistance were observed. In our study, none of the patients showed side effects.

### Conclusion

Based on experience presented, the 0.5% dioxidine solution can be used as a reserved treatment in young immunocompromised patients as it is effective in most severe forms of infections of different localizations caused by polyresistant strains of gram-negative microorganisms. The timely prescription of dioxidine can significantly reduce infections mortality in children with progressive resistant Gram-negative infections.

### Keywords

Sepsis, hydroxymethylquinoxalindioxide (dioxidine), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, children.

## Успешное внутривенное применение 0,5% раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями

Анастасия В. Мезенцева, Людмила В. Ольхова, Елена Б. Мачнева, Вероника В. Константинова, Александра Е. Буря, Юлия А. Николаева, Ольга А. Филина, Базарма Б. Пурбуева, Олеся С. Финк, Михаил М. Антошин, Алия В. Мартыненко, Екатерина А. Пристанкова, Елена В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Введение

Инфекционно-септические осложнения, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, являются одной из актуальных проблем при лечении пациентов после курсов полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в связи с высоким риском фульминантного течения на фоне аплазии кроветворения и высокой летальностью. Одной из эмпирически подобранных терапевтических стратегий противомикробного лечения стало включение в терапию пациентов с тяжелыми инфекционно-септическими осложнениями препарата 0,5% раствора диоксида, использующегося во взрослой и детской практике. Препарат обладает бактерицидным типом действия, широким спектром антибактериальной активности. Цель работы состояла в том, чтобы показать целесообразность системного применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5% раствор диоксида) у пациентов с прогрессирующими на фоне аплазии кроветворения инфекционными осложнениями, вызванными полирезистентными возбудителями *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*.

### Пациенты и методы

В отделениях трансплантации костного мозга и гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с ноября 2018 г. по август 2021 г. 18 пациентов получили терапию раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида в составе комбинированной антибактериальной терапии. Средний возраст пациентов составил 6,9 лет (6 месяцев – 16 лет). Верификация возбудителя и микробиологический контроль инфекционного процесса проводился микроскопическим методом после культивирования биологических жидкостей на питательных средах (кровь, бронхоальвеолярный лаваж, отделяемое ран), мазков со слизистых полости рта и кала. Все пациенты онкологического и онкогематологического профиля находились в ремиссии по течению основного заболевания. У всех детей выявлен по меньшей мере один очаг инфекции с верифицированным грамотрицательным возбудителем, прогрессия инфекционных осложнений протекала на фоне комбинированной антибактериальной терапии.

### Результаты

У 11 пациентов была зафиксирована бактериемия, в 4 случаях ассоциированная с *P. aeruginosa*, у 5 больных – с *K. pneumoniae*, у одного – с *E. cloacae*, у одного – с

*S. maltophilia*. Поражение слизистой оболочки полости рта синегнойной этиологии отмечалось у 7 пациентов, у 2 пациентов инфекционное поражение осложнилось глубоким некрозом, у одного пациента поражение слизистых полости рта ассоциировано с *K. pneumoniae*. У 5 пациентов наблюдались язвенно-некротические изменения промежности, в 3 случаях вызванные *P. aeruginosa*, в 2 – *K. pneumoniae*. Энтероколит с колонизацией кишечника *K. pneumoniae* диагностирован у 6 пациентов, *P. aeruginosa* – у 1 пациента, *A. xylosoxidans* – у 1 пациента, *S. maltophilia* – у 1 пациента. Инфекционно-септические отсевы в мышцах и подкожно-жировой клетчатке на фоне течения грамотрицательной инфекции (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*) отмечались у 6 пациентов. Плевропневмония, ассоциированная с *P. aeruginosa*, подтверждена лабораторно-инструментальными исследованиями у 4 пациентов. У одного ребенка по данным компьютерной томографии были обнаружены множественные абсцессы синегнойной этиологии в печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, лимфоузлах. Инфекция мягких тканей в месте клапана вентрикулоперитонеального шунта этиологии *P. aeruginosa* с последующим распространением в ликворное пространство с развитием воспалительных явлений мозговых оболочек отмечалось у одного пациента.

Терапия раствором диоксида всем пациентам была назначена по витальным показаниям, использовался 0,5% раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида в суточной дозе не более 10 мг/кг, разделенной на 2-3 введения, перед применением разводился стерильным изотоническим физиологическим раствором до концентрации 0,1-0,2%, внутривенное введение проводили в виде часовой инфузии. Продолжительность терапии в среднем составила 17,9 суток (5-67 суток). У всех пациентов отмечено полное купирование фульминантно развивающихся инфекционно-септических процессов, обусловленных полирезистентными микроорганизмами на фоне терапии гидроксиметилхиноксалиндиоксидом. Эрадикация возбудителя, по данным микробиологического исследования подтверждена практически у всех наблюдаемых пациентов, эффективность данного препарата сохранилась на протяжении всего периода лечения, развития резистентности микроорганизмов не отмечалось. Развитие нежелательных реакций в нашем исследовании не было отмечено ни у одного из пациентов.

### Выводы

На основании представленного опыта, 0,5% раствор диоксида можно рассматривать как необходимый препарат резерва для лечения наиболее тяжелых форм

инфекций различной локализации у детей, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов. Своевременное назначение препарата диоксида 0,5% внутривенно может существенно снизить летальность у детей с прогрессирующей резистентной грамотрицательной инфекцией.

### Ключевые слова

Сепсис, гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, дети.

## PO-01

### Neurological complications in children after hematopoietic stem cell transplantation: Single-center experience

Natalia V. Bronina, Evgeniy A. Burtsev, Inna O. Schederkina, Gleb O. Bronin

Morozov Children's Hospital, Moscow, Russia

Contact: Dr. Natalia V. Bronina, phone: +7(919) 770 2278, e-mail: nata-dim@mail.ru

#### Introduction

The neurological complications (NCs) incidence and severity in children receiving hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) varies in different trials. Among some most common causes of NCs are infections, drug toxicity, metabolic, immune-related and cerebrovascular complication.

#### Materials and methods

We analyzed NCs incidence, structure and severity in Morozov Children's hospital (Moscow, Russia) pediatric HSCT Department for a 3-year period. The clinical, laboratory, and magnetic resonance imaging (MRI) was collected and analyzed for all cases.

#### Results

A total of 109 pediatric patients receiving HSCT in 2018-2020 were analyzed for a history of acute neurological symptoms after HSCT. Acute NCs were registered in 7.3% (8/109) cases at a median of D+43(3-162) after transplant. The median age of patients with NCs was 8.8 (2-15) years. Pre-engraftment NCs were detected in 25% (2/8) of cases and were associated with drug toxicity. The early post-transplant NCs (before D+100) were observed in 62.5% (5/8) and included toxic and infections complications. The late post-transplantation NCs (after D+100) were registered in one patient (1/8; 12.5%). In accordance to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), NCs were classified as Gr2 in 37.5% (3/8), Gr3 in 25% (2/8), Gr4 in 25% (2/8), and Gr5 in 12.5% (1/8) cases. The causes of NCs were as follows: toxic leukoencephalopathy in 25% (2/8), human herpesvirus 6 (HHV-6) encephalitis in 25% (2/8), both of these causes, in 12.5% (1/8), cyclosporin A-associated posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in 12.5%, metabolic Wernicke's encephalopathy (WE – thiamine deficiency) in

12.5% (1/8), and immune encephalitis (IE) in 12.5% (1/8) cases. The latter developed 6 months after HSCT. In 62.5% (5/8) patients complete recovery was observed. Two (25%) children died later due to leukemia relapse (a girl with Gr 5 neurotoxicity) and systemic mould infection after second HSCT (the boy recovered from WE after the first HSCT). One child with IE remains alive in permanent coma 3 state (Glasgow Coma Scale).

#### Discussion

Severe NCs are a very important post-HSCT morbidity and mortality cause in studied cohort. The NCs CTCAE grade correlates with chances for recovery. Two patients (with Gr 4-5 NCs) died. Mild NCs could be prevented, e.g. our experience with antiepileptic drugs given in proper dose regimen during high-dose busulfan administration suggests that it can prevent seizures. The adequate nutrition is necessary for WE prophylaxis. Regular viral load and serum drug concentration monitoring can help to control severe toxic and viral NCs. Repeat competent neurological examination must be an essential part of post-HSCT surveillance.

#### Conclusion

Success of HSCT depends on effective and early prevention and treatment of different complications including NCs. There are various causes of NCs in pediatric patients after HSCT: drug toxicity, infections, metabolic disorders, immune-related damage and stroke. It is important to know a complete spectrum of possible neurological complications for timely and early treatment initiation.

#### Keywords

Neurological complications, leukoencephalopathy, encephalitis, hematopoietic stem cell transplantation.

## Неврологические осложнения у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Опыт одного центра

Наталья В. Бронина, Евгений А. Бурцев, Инна О. Щедеркина, Глеб О. Бронин

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия

#### Введение

Частота и тяжесть неврологических осложнений (НО) у детей после трансплантации гемопоэтических ство-

ловых клеток (ТГСК) варьирует в различных исследованиях. Наиболее частые причины осложнений – лекарственная токсичность, инфекции, метаболические,

иммунные и цереброваскулярные. Мы проанализировали частоту, структуру и тяжесть НО в отделении ТГСК Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ, Москва, Россия) за 3 года работы. Материалы и методы: Клиническое и лабораторное обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ).

## Результаты

Проанализированы результаты 109 ТГСК за период 2018-2020 гг. Были включены все случаи с острыми неврологическими симптомами после ТГСК. Общая частота НО составила 7,3% (8/109) всех трансплантаций. Средний возраст пациентов – 8,8 лет (от 2 до 15 лет). НО развились в среднем на 43,4 день после трансплантации (ДПТ) (от -3 до 162). НО, развившиеся до приживления трансплантата, отмечались в 25% случаев (2/8) и были связаны с лекарственной токсичностью. НО раннего посттрансплантационного периода (до +100 ПТД) были выявлены у 62,5% (5/8) больных и представляли собой токсические и инфекционные осложнения. НО позднего посттрансплантационного периода (после +100 ПТД) отмечалось у одного пациента – 12,5% (1/8). Согласно «Общим критериям терминологии для нежелательных явлений» (СТСАЕ), НО были классифицированы как G2 – 37,5% (3/8), G3 – 25% (2/8), G4 – 25% (2/8) и G5 – 12,5% (1/8). В структуре НО: 25% (2/8) – токсическая лейкоэнцефалопатия; 25% (2/8) – ННВ-6 энцефалит; 12,5% (1/8) – герпесвирусный энцефалит человека 6 типа (ННВ-6) и токсическая лейкоэнцефалопатия одновременно; 12,5% (1/8) – синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), вызванный приемом циклоспорина А; 12,5% (1/8) – метаболическая энцефалопатия Вернике (ЭВ ввиду дефицита тиамина); 12,5% (1/8) – иммунный энцефалит (ИЭ), развившийся через 6 месяцев после ТГСК. 62,5% (5/8) пациентов выздоровели. Двое детей

(25%) умерли вследствие рецидива лейкоза (девочка с нейротоксичностью 5 степени) и системной грибковой инфекцией после второй ТГСК (мальчик, выжил после ВЭ после первой ТГСК). Один ребенок с ИЭ – в перманентном состоянии комы 3 степени (шкала комы Глазго).

## Обсуждение

Тяжелые НО – одна из значимых причин длительной стационарной терапии и смертности в посттрансплантационном периоде. Степень тяжести НО (СТСАЕ) коррелирует прогнозами на выздоровление. Два пациента (с 4-й и 5-й степенью НО) умерли. Легкие НО излечиваются без последствий. Использование противосудорожных препаратов в терапевтических дозах при терапии бусульфаном целесообразно для профилактики судорог. Для профилактики ЭВ необходимо полноценное питание. Повторный мониторинг вирусной нагрузки и концентрации лекарств в крови можно использовать при тяжелых токсических и вирусных НО. Повторное неврологическое обследование должно быть неотъемлемой частью наблюдения после ТГСК.

## Заключение

Успех ТГСК зависит от эффективной и ранней профилактики и лечения различных осложнений, включая НО. Существуют различные причины НО у детей после ТГСК: лекарственная токсичность, инфекции, метаболические нарушения, иммунные процессы и инсульт. Знание полного спектра НО играет важную роль для своевременного начала рациональной терапии.

## Ключевые слова

Неврологические осложнения, лейкоэнцефалопатия, энцефалит, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## PO-02

### High-dose chemotherapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation effectiveness in patients with relapsed medulloblastoma: RM Gorbacheva Research Institute experience

Asmik G. Gevorgian, Ilya V. Kazantsev, Denis V. Kozlov, Polina S. Tolkunova, Tatiana V. Iukhta, Andrew V. Kozlov, Margarita S. Golenkova, Alexander N. Galimov, Olga I. Bogdanova, Alexander D. Kulagin, Yuri A. Punanov, Olga G. Zheludkova, Ludmila S. Zubarovskaya

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

Contact: Polina S. Tolkunova, phone: +7 (963) 348-05-24, e-mail: tolkunova\_polina@mail.ru

## Introduction

Although central nervous system (CNS) tumors are a second most common malignancy in children, they are a leading cause of cancer-related death in pediatric population. Medulloblastoma (MB) is the most common pediatric CNS tumor and although current treatment standards allow achieving remission in most patients, there are still disease variants characterized by high relapse rate. In spite of general trends to increased survival, the prognosis in patients with MB relapse is still dismal. High-dose chemotherapy (HDCT) with subsequent autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) may be an option able to improve results

in this group. This is a summary of R. M. Gorbacheva Institute experience in performing HDCT with auto-HSCT within a prospective cohort of patients with relapsed MB.

## Patients and methods

Over 2008-2021, a total of 62 patients (45 M/17 F) with relapsed MB received HDCT followed by auto-HSCT. The median age at diagnosis was 9 (2.5-34) years, and at the moment of auto-HSCT, 12 (4-38) years. The molecular variant evaluated in 18 patients was WNT in 1, SHH in 7, Gr. III in 1, and Gr. IV in 9 patients, accordingly. Only 11 patients were evaluated for MYCN amplification, 2 of these cases were positive. Prior to auto-HSCT all patients received chemo-



therapy achieving complete response (CR) in 21, partial (PR) in 34, and disease stabilization (S) in 7 cases. Most (n=59) patients received Carbo-Eto-Thio HDCT regimen, in 3 cases Thio-Tmz regimen was used. Afterwards, 7 patients with no signs of disease progression proceeded to radiation therapy.

## Results

Transplant engraftment was registered in 55/62 cases. The median time to engraftment was 13 (8-37) days. Seven patients died not reaching engraftment due to transplant-related complications. With a median follow-up of 27 (0.1-157) months after auto-HSCT, the 2-year event-free survival (EFS) is 49.6% (95% CI 36.5%-61.3%) and overall survival (OS) is 70.2% (95% CI 56.9%-80.1%), accordingly. Patients with CR and PR prior to auto-HSCT have better results compared to patients with S, which is valid for both overall (80% and 70.5% vs 35.7%, accordingly; p=0.04) and event-free (61.1% and 49.8% vs 14.3%, accordingly; p=0.006). Also, better results were registered in patients with classic and anaplastic MB compared to desmoplastic/nodular variant for overall (79.4% and 80% vs 27.8%, accordingly; p=0.001) and

event-free (57.6% and 60% vs 0%, accordingly; p=0.003) survival. No statistically significant difference was found between different molecular subtypes of MB or MYCN amplified/non-amplified cases. Conditioning regimens had relatively high toxicity with Grade 4 (CTCAE V 5.0) complications developing in 19.4% cases. Cumulative transplant-related mortality was 11.3% (95% CI 1.0%-35.4%).

## Conclusion

In spite of relatively high rate of toxic complication HDCT with auto-HSCT is still a curative option for a significant number of patients achieving at least partial response to prior chemotherapy. It is much less effective as salvage option. The small number of patients, in which molecular factors were evaluated, does not yet let us estimate the influence of these factors. For that a larger prospective cohort is required.

## Keywords

Medulloblastoma, relapse, high-dose chemotherapy, auto-HSCT.

## Эффективность высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с рецидивом медуллобластомы. Опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой.

Асмик Г. Геворгян, Илья В. Казанцев, Денис В. Козлов, Полина С. Толкунова, Татьяна В. Юхта, Андрей В. Козлов, Маргарита С. Голенкова, Александр Н. Галимов, Ольга И. Богданова, Александр Д. Кулагин, Юрий А. Пунанов, Ольга Г. Желудкова, 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

Злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – вторая по частоте категория детских злокачественных новообразований и ведущая причина онкологической смертности среди детей. Медуллобластома (МБ) – наиболее частая злокачественная солидная опухоль ЦНС. Несмотря на то, что применение комплексной терапии позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов с МБ, существуют подгруппы, риск рецидива в которых остается высоким, а прогноз пациентов с рецидивом заболевания остается крайне неблагоприятным. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может улучшить прогноз пациентов с рецидивом. Данное проспективное исследование НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой описывает опыт применения ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом МБ.

## Пациенты и методы

В 2008-2021 гг. была выполнена ВДХТ с ауто-ТГСК у 62 пациентов (45 М/17 Ж) с рецидивом МБ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 9 (2,5-34) лет, а на момент выполнения ауто-ТГСК 12 (4-38) лет. Молекулярные подгруппы были определены у 18 пациентов: WNT (n=1), SHH (n=7), III Gr. (n=1), IV Gr. (n=9). Амплификация MYC и MYC-N была исследована у 11 пациентов, обнаружена в 2 случаях. До этапа ауто-ТГСК все пациенты получили ПХТ, в 21 случаях был достигнут полный ответ (ПО), в 34 частичный

ответ (ЧО), а в 7 случаях стабилизация (С) заболевания (группа «спасения»). В 59 случаях проводилась ВДХТ по схеме Carbo-Eto-Thio, в 3 Thio-Tmz. Семь пациентов без признаков прогрессирования заболевания в дальнейшем получили лучевую терапию.

## Результаты

Приживление трансплантата зафиксировано в 55/62 случаях с медианой сроков приживления на Д+13 (8-37). В 7/62 пациенты умерли от осложнений до момента приживления трансплантата. При медиане срока наблюдения в 27 (0,1-157) месяцев от ауто-ТГСК 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 49,6% (95% CI 36,5%-61,3%), а общая (ОВ) 70,2% (95% CI 56,9%-80,1%) соответственно. Результаты у пациентов, достигших ПО или ЧО перед ауто-ТГСК были лучше, чем у пациентов, достигших стабилизации. Различия были статистически значимыми как для общей (80% и 70,5% vs 35,7% соответственно; p=0.04), так и для бессобытийной выживаемости (61,1% и 49,8% vs 14,3%, соответственно; p=0,006). Кроме того, статистически значимые различия были выявлены в подгруппах с классическим и анапластическим вариантами МБ по сравнению с десмопластическим/нодулярным подтипом, что также наблюдали как для общей (79,4% и 80% vs 27,8% соответственно; p=0,001), так и бессобытийной выживаемости (57,6% и 60% vs 0% соответственно; p=0,003). Не было обнаружено статистически значимой разницы в ОВ и БСВ между различными молекулярными

подгруппами МБ. Статистически значимая разница также не обнаружена в зависимости от наличия амплификации MYCN. Токсичность режимов кондиционирования была относительно высокой. Осложнения 4 степени (СТСАЕ V 5.0 2017) зафиксированы в 19,4% случаев. Значение кумулятивной трансплантационной летальности составило 11,3% (95% CI 1,0%-35,4%).

### Заключение

Несмотря на сравнительно высокое число токсических осложнений, ВДХТ с последующей ауто-ТГСК позволяет добиться ответа у значительного числа пациентов,

достигших ответа на противорецидивную ПХТ, но не в группе «терапии спасения». Небольшой объем выборки пациентов, у которых оценивали молекулярные факторы риска, пока не позволяет достоверно выявить их влияние на общую и бессобытийную выживаемость.

### Ключевые слова

Медуллобластома, рецидив, высокодозная терапия, ауто-ТГСК.

## PO-03

### First pediatric cases of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in Armenia

Mane S. Gizhlaryan<sup>1,3</sup>, Karen H. Meliksetyan<sup>2</sup>, Inga V. Khalatyan<sup>1,2</sup>, Armine Pepanyan<sup>4</sup>, Andranik G. Shamilyan<sup>4</sup>, Medea G. Anastasiadi<sup>1,2</sup>, Taguhi J. Hovhannisyan<sup>1,2</sup>, Gevorg N. Tamamyan<sup>1,3</sup>, Samvel H. Danielyan<sup>4</sup>, Lusine M. Krmoyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Prof. R. H. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup> Prof. R. H. Yeolyan Hematopoietic Stem Cell Transplant Department, Hematology Center; <sup>3</sup> Department of Pediatric Oncology and Hematology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; <sup>4</sup> R. H. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia

Contact: Dr. Mane Gizhlaryan, e-mail: gizhlaryan.maneh@mail.ru

### Background

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), either autologous or allogeneic, is an effective treatment for many malignant and non-malignant disorders. Unfortunately, due to economical and/or political constraints, not all countries have enough resources and expertise to establish an HSCT program.

### Methods

We retrospectively reviewed and analyzed all pediatric cases of autologous HSCT, which were performed at the HSCT Department of the Hematology Center after Prof. R. H. Yeolyan from 2018 till 2020.

### Results

The first pediatric autologous HSCT in Armenia was conducted in 2018. During last 2 years 10 children received auto-HSCT in Armenia. The median age was 6 years, range [2-16] years. 6 (60%) patients were males. 6 (60%) patients

had neuroblastoma, 1 patient with relapsed Ewing sarcoma, 1 with medulloblastoma, 1 case of relapsed nephroblastoma, and a patient with Hodgkin lymphoma relapsed. 2 patients with neuroblastoma underwent tandem auto-HSCT. From the 12 transplants there was only 1 case of transplant related mortality (8.3%). 4 patients later had a disease progression with a subsequent lethal outcome. The longest disease-free survivor is now 2 years out from transplantation.

### Conclusions

Here we report the introduction of pediatric autologous HSCT in Armenia and the results of the first transplants. During the 2 years of starting pediatric autologous HSCT program in our country from the performed 12 transplants, the transplant related mortality was 8.3%, which is comparable to the outcomes from the developed countries.

### Keywords

HSCT, autologous, solid tumors, pediatric, Armenia.

## Первый опыт проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Армении

Мане С. Гижларян<sup>1,3</sup>, Карен Х. Меликсетян<sup>2</sup>, Инга В. Халатян<sup>1,2</sup>, Арmine Пепанян<sup>4</sup>, Андраник Г. Шамилян<sup>4</sup>, Медея Г. Анастасиади<sup>1,2</sup>, Тагуи И. Хованнисян<sup>1,2</sup>, Геворг Н. Тамамян<sup>1,3</sup>, Самвел Х. Даниелян<sup>4</sup>, Лузине М. Крмоян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Армянский Центр Детской Онкологии и Гематологии, Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения;

<sup>2</sup> Отделение трансплантации костного мозга, Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения;

<sup>3</sup> Отделение детской онкологии и гематологии, Ереванский Государственный Медицинский Университет;

<sup>4</sup> Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения

### Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как аутологичная, так и аллогенная, эффективно применяется для лечения пациентов с рядом

злокачественных и незлокачественных заболеваний. К сожалению, не все страны способны организовать собственную программу ТГСК в связи с определенными экономическими и политическими ограничениями.

## Материалы и методы

Мы выполнили ретроспективный анализ всех случаев с 2018 по 2020 год, когда в отделении ТГСК Гематологического Центра им. проф. Р. Еоляна проводилась аутологичная ТГСК у ребенка.

## Результаты

Первая в Армении аутологичная ТГСК у ребенка выполнена в 2018 году. За последние 2 года число детей, которым проводилась аутологичная ТГСК, достигло 10. Медиана возраста составила 6 (2-16) лет. В 6 (60%) случаях трансплантация выполнялась у мальчиков, в 4 (40%) – у девочек. Показаниями к ТГСК были нейробластома (n=6), рецидив саркомы Юинга (n=1), медуллобластома (n=1), рецидив нефробластомы (n=1), рецидив лимфомы Ходжкина (n=1). У 2 пациентов с нейробластомой проводилась тандемная ТГСК. Смерть, связанная с трансплантацией, зафиксирована только в 1 из 12 (8,3%)

случаев. В дальнейшем у 4 пациентов развилось прогрессирование заболевания, повлекшее за собой смертельный исход. Наибольший срок наблюдения пациента в ремиссии составляет на данный момент 2 года.

## Выводы

Получены предварительные результаты, основанные на первом опыте применения аутологичной ТГСК у детей в Армении. За 2 года, которые прошли с момента запуска программы аутологичной ТГСК у детей, выполнено 12 трансплантаций и трансплантационная летальность составила 8,3%, что сопоставимо с данными крупных трансплантационных центров в развитых странах.

## Ключевые слова

ТГСК, аутологичная, солидные опухоли, дети, Армения.

## PO-04

### Dinutuximab beta immunotherapy after autologous and allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in patients with high- and ultrahigh-risk group neuroblastoma: RM Gorbacheva Research Institute experience

Ilya V. Kazantsev, Asmik G. Gevorgian, Polina S. Tolkunova, Tatiana V. Iukhta, Daria A. Drozdovskaya, Andrew V. Kozlov, Margarita S. Golenkova, Alexander N. Galimov, Olga I. Bogdanova, Ekaterina V. Goncharova, Yuri A. Punanov, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

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

Contact: Dr. Ilya V. Kazantsev, phone +7 (963) 348-05-24, e-mail: Ilya\_Kazantsev@inbox.ru

## Introduction

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in infants and younger children characterized by significant biological and clinical heterogeneity. The currently used Russian standard of treatment for high-risk patients allows achieving the long-term survival of about 40% in spite of highly intensive complex therapy used. In ultrahigh-risk group the results are even worse with less than 10% of patients achieving a durable response. Also, there is still no consensus on optimal treatment of patients with primary resistant disease or relapse and the prognosis in this cohort is still dismal. Immunotherapy with anti-GD2 antibodies is potentially effective in these situations. It may also be used in autologous (auto-HSCT) or haploidentical donor allogeneic stem cell transplantation (haplo-HSCT) settings.

## Patients and methods

In 2017-2021 a total of 19 patients with NB received 76 courses of anti-GD2 antibodies (dinutuximab beta) immunotherapy after auto-HSCT (n=13) and allo-HSCT (n=6) within two pilot trials conducted by RM Gorbacheva Research Institute. All auto-HSCT recipients belonged to high-risk group and previously achieved complete or very good partial response, 3 of them belonged to ultrahigh-risk group according to stratification scale by Morgentern DA et al. The haplo-HSCT recipients were treated for primary resistant-disease (n=1), first (n=4) or second (n=1) systemic relapse. In all cases prior to haplo-HSCT a non-myeloablative (Flu-Mel) conditioning

regimen was used. In 5 of 6 cases the graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis was post-transplant cyclophosphamide based. In 4 of 6 cases patients retained a complete or very good partial response at the time of immunotherapy initiation. In 2 cases patients received immunotherapy due to early relapse post haplo-HSCT. In both cases immunotherapy was given in combination with temozolomide.

## Results

With a median follow-up of 16 (6-27) months 11 of 13 patients receiving immunotherapy after auto-HSCT retain complete response. Two patients, both from ultrahigh-risk subgroup relapsed, but responded well to salvage therapy. Therefore, the EFS and OS in this group are currently 80% and 100%, accordingly. The patients with 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> relapse are still in remission 17, 37 and 43 months after haplo-HSCT. The patient with primary resistant disease relapsed in 55 months. Both patients receiving immunotherapy as salvage treatment died of disease progression with no signs of response. The overall anti-GD2 immunotherapy toxicity was acceptable. No signs of clinically significant GVHD were observed in haplo-HSCT recipients. There were, however, 4 cases of neurotoxicity (2 in auto- and 2 in haplo-HSCT recipients), requiring therapy cessation in 2 cases.

## Conclusion

Dinutuximab beta immunotherapy is characterized by acceptable toxicity both in auto- and haplo-HSCT recipients. It allows achieving good short-term results, although these

results are much worse in patients with chemoresistant disease of ultrahigh-risk group patients. The larger cohort and longer follow-up are needed to clearly evaluate long-term results.

## Keywords

Neuroblastoma, high-risk group, ultrahigh-risk group, immunotherapy, auto-HSCT, haplo-HSCT.

# Иммунотерапия динутуксимабом бета после аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого и сверхвысокого риска. Опыт НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Илья В. Казанцев, Асмик Г. Геворгян, Полина С. Толкунова, Татьяна В. Юхта, Дарья А. Дроздовская, Андрей В. Козлов, Маргарита С. Голенкова, Александр Н. Галимов, Ольга И. Богданова, Екатерина В. Гончарова, Юрий А. Пунанов, 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

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей раннего возраста, характеризующаяся значительной биологической гетерогенностью и значительным спектром вариантов клинического течения. При использовании текущего стандарта интенсивной комплексной терапии долгосрочная бессобытийная выживаемость пациентов группы высокого риска не превышает 40% в группе высокого и 5-10% в подгруппе «сверхвысокого». Кроме того, прогноз пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания также остается крайне неблагоприятным. Один из возможных подходов к лечению, потенциально позволяющий улучшить результаты, заключается в использовании иммунотерапии антителами к GD2, в том числе на этапе после аутологичной (ауто-ТГСК) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК).

## Пациенты и методы

В 2017-2021 году в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в рамках двух пилотных исследований получили иммунотерапию 13 пациентов после ауто-ТГСК и 6 пациентов после гапло-ТГСК. Всего проведено 76 курсов терапии. Показаниями к иммунотерапии после ауто-ТГСК были достижение полного или хорошего частичного ответа у пациента группы высокого риска. Три пациента относились к группе «сверхвысокого» риска при оценке по шкале Morgenstern DA et al. Показаниями к проведению иммунотерапии после гапло-ТГСК были первично-резистентное течение заболевания (n=1), первый (n=4) или второй (n=1) рецидив заболевания. Во всех кроме одного случаях при проведении гапло-ТГСК использовался немиелоаблативный режим кондиционирования (Flu-Mel) с профилактикой реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) на основе посттрансплантационного циклофосфана. На момент проведения иммунотерапии в 4 из 6 случаев было достигнуто полный или частичный ответ, в 2 случаях иммунотерапия проводилась как «терапия спасения» при прогрессировании после гапло-ТГСК. В этих случаях иммунотерапия проводилась параллельно с химиотерапией темозоломидом.

## Результаты

У больных, получавших поддерживающую иммунотерапию антителами к GD2 (динутуксимаб бета) после ауто-ТГСК, ответ сохраняется в 11 из 13 случаев при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК в 16 (6-27) месяцев. У двоих пациентов (оба относятся к подгруппе «сверхвысокого» риска) развился ранний рецидив заболевания. Оба пациента ответили на противорецидивную терапию. Таким образом, БСВ и ОВ в этой подгруппе составляют 80% и 100%, соответственно. У пациентов с первым или вторым рецидивом заболевания, достигших полного или хорошего частичного ответа после гапло-ТГСК в трех случаях сохраняется полный ответ в течение 17, 37 и 43 месяцев после гапло-ТГСК, а в одном случае отмечено прогрессирование заболевания через 55 месяцев. Оба больных, получавших лечение как «терапию спасения», умерли от прогрессирования заболевания без ответа на иммунотерапию. Иммунотерапия антителами к GD2 характеризовалась умеренной токсичностью. Ни у одного из реципиентов гапло-ТГСК на фоне введения антител к GD2 не отмечалось развития клинически значимой РТПХ. Тем не менее, в 4 случаях (2 пациента после ауто- и 2 пациента после гапло-ТГСК) отмечалось развитие нейротоксичности, в 2 случаях потребовавшее прервать терапию.

## Заключение

Иммунотерапия динутуксимабом бета характеризуется приемлемой токсичностью у реципиентов ауто- и гапло-ТГСК и позволяет добиться повышения выживаемости. Тем не менее, пока получены только данные краткосрочного наблюдения. Прогноз у пациентов группы «сверхвысокого» риска, а также у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне химиотерапии остается крайне неблагоприятным. Для более точной оценки эффективности необходимо продолжить наблюдение в более крупной когорте пациентов.

## Ключевые слова

Нейробластома, группа высокого риска, группа сверхвысокого риска, иммунотерапия, ауто-ТГСК, гапло-ТГСК.

## PO-05

## Everolimus with tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis in children with acute leukemia and JMML after allo-HSCT

Olesya V. Paina, Liubov A. Tsvetkova, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Zhemal Z. Rakhmanova, 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: tsvetluibov@mail.ru

### Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) is a significant cause of morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Everolimus, a new-generation mammalian target of rapamycin inhibitors, combines immunosuppressive properties with antineoplastic effect. Everolimus has demonstrated efficacy in the prevention of allograft rejection after solid organ transplantation. Everolimus has a convenient pharmacological form (dispersible tablets) for and shorter half-life and thus had lack of nephrotoxicity and more clinically manageable than sirolimus for prophylaxis and treatment GVHD in children. Data of the using everolimus in children after allo-HSCT are limited. Aim of this study was evidence of safety and efficiency of using everolimus for GVHD prophylaxis in children with acute leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) after allo-HSCT from donors with different HLA-compatibility.

### Patients and methods

We included 12 children with the median age 2 years old (1-3 y.o.) who underwent allo-HSCT in 2020-21 and received everolimus for GVHD prophylaxis at of the RM Gorbacheva Memorial Research Institute. Four patients (33%) had acute lymphoblastic leukemia, 6 pts (42%) – acute myeloid leukemia, 3 pts (25%) – JMML. Allo-HSCT from haploidentical donor was performed in 11/12 (92%) children, from matched unrelated donor (MUD) in one child. Remission of disease at the allo-HSCT was observed in 8/12 (67%), relapse/refractory disease – in 4/12 (33%) patients. All children received myeloablative regimen of conditioning (MAC) with GVHD prophylaxis posttransplant cyclophosphamide (PTCY), everolimus, tacrolimus. Busulfan-based conditioning regimen was administered in 10/12 (83%) pts. Everolimus was

given orally on day -3 and a starting dose of 1.6 mg/m<sup>2</sup>/day. The dose was subsequently adjusted to achieve a target blood concentration between 3 and 5 ng/ml. We studied overall survival (OS), disease free survival (DFS), GVHD-free, relapse free survival (GRFS) by Kaplan-Meier method. Also, we investigated incidence of acute GVHD, chronic GVHD, primary graft failure, toxicities and infectious complications.

### Results

Engraftment was achieved in 11/12 (92%) of children. At the median follow up 9 months (1.5-17 months) OS was 100%, disease-free survival – 75%. Toxicities and infectious complications 3-4 grade developed in 5/12 of the patients (42%). However, we did not observe thrombotic microangiopathy, nephrotoxicity, hepatotoxicity. The most common complication was oral mucositis, that associated with MAC. Acute GVHD 2<sup>nd</sup> grade occurred in 4/12 (33%) of children. We did not see acute GVHD 3-4 grades in our patients. Most patients had cutaneous GVHD. Chronic GVHD was registered in 6/12 (50%) of patients, severe grade as overlap syndrome – in one child. GFRS was 42% at the median follow-up of 9 months.

### Conclusions

We have shown that everolimus in combination with tacrolimus and PTCY after MAC did not increase the rates of adverse events and severe form of GVHD, leading to early transplant mortality, in children after allo-HSCT from haploidentical donors and MUD. The significant benefits of everolimus compared with sirolimus is its convenience when using in infants and children.

### Keywords

Allo-HSCT, graft-versus-host disease, everolimus, children.

## Эверолимус в комбинированной профилактике реакции трансплантат против хозяина у детей с острыми лейкозами и ЮММЛ после алло-ТГСК

Олеся В. Паина, Любовь А. Цветкова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Жемал З. Рахманова, 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

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из наиболее часто встречающихся осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которое ухудшает качество жизни больного и может приводить к летальному исходу. Эверолимус – mTOR ингибитор, производное сиrolимуса, обладающее иммуносупрессивным, противо-

опухолевым действиями. Препарат продемонстрировал эффективность в профилактике отторжения при трансплантации солидных органов. Ввиду наличия удобной фармакологической формы (диспергируемые таблетки) и короткого периода полувыведения, препарат обладает более управляемой концентрацией содержания в плазме крови и, следовательно, меньшим риском токсических осложнений, чем стандартные иммуносу-

прессивные агенты. Данные о применении эверолимуса у детей после алло-ТГСК крайне ограничены. Использование эверолимуса может быть перспективным у пациентов с высоким риском токсических осложнений. Целью данной работы стала оценка эффективности и безопасности эверолимуса в профилактике РТПХ у детей с острыми лейкозами и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) после алло-ТГСК от доноров с различной степенью совместимости.

### Пациенты и методы

В исследование включены 12 детей с медианой возраста 2 года (1-3 лет), которым в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в 2020-21 гг. была выполнена алло-ТГСК с применением эверолимуса в качестве компонента профилактики РТПХ. Из них 4 пациента (33%) – с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), 6 пациентов (42%) – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), 3 пациента (25%) – ЮММЛ. Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена 11/12 пациентам (92%), одному пациенту – алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора. На момент алло-ТГСК в ремиссии заболевания находились 8/12 (67%), прогрессии заболевания – у 4/12 (33%) пациентов. Всем пациентам был проведен миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) с трехкомпонентной профилактикой РТПХ – посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦф), эверолимус, такролимус. При этом бусульфан-содержащий режим кондиционирования применили у 10/12 (83%) детей. Прием таблеток эверолимуса (2,5 мг) в диспергируемой форме пациенты начинали с Д-3 перед алло-ТГСК в дозе 1,6 мг/м<sup>2</sup>. Дальнейшую дозу корректировали до достижения целевой концентрации 3-5 нг/мл. Проводили оценку общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), выживаемости без рецидива и клинически значимой

РТПХ методом Каплана-Майера, оценку частоты развития острой РТПХ, хронической РТПХ, первичного неприживания, токсических и инфекционных осложнений.

### Результаты

Приживление трансплантата зафиксировано у 11/12 (92%) детей. При медиане наблюдения 9 месяцев (1,5-17 месяцев) ОВ составила 100%, БРВ – 75%. Токсические/инфекционные осложнения 3-4 ст. развились у 5/12 пациентов (42%). При этом не наблюдали проявлений тромботической микроангиопатии, нефротоксичности, гепатотоксичности. Наиболее частым осложнением после алло-ТГСК был мукозит слизистых, связанный с МАК подготовкой. Острая РТПХ 2 ст. встречалась у 4/12 (33%) детей, острой РТПХ 3-4 ст. не наблюдалось. В большинстве случаев зафиксирована кожная форма острой РТПХ. Развитие хронической РТПХ отмечено у 6/12 (50%) пациентов, тяжелой степени по типу «возвратной формы» – у одного ребенка. Выживаемость без рецидива и клинически значимой РТПХ составила 42% при медиане наблюдения 9 месяцев.

### Выводы

Согласно представленным данным, эверолимус в сочетании с такролимусом и ПТЦф после МАК не увеличивает риск токсических осложнений, приводящих к ранней трансплантационной смертности, и может быть эффективным в профилактике РТПХ после алло-ТГСК от гаплоидентичного и неродственного донора. Учитывая наличие диспергируемой формы, эверолимус удобен в применении у детей раннего возраста.

### Ключевые слова

Алло-ТГСК, реакция трансплантат против хозяина, эверолимус, дети.

## PC-01

### Patient birthday celebration at the bone marrow transplant clinic during the COVID-19 pandemic

Rashida A. Bikulova, Anastasia A. Popova, Evgeniya S. Misyavichute, Svetlana I. Oleshko, Tatiana V. Kozlova, Angelica V. Pavlik, Alisa G. Volkova, Yulia A. Tarakanova, Galina N. Stolbenko

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

Contact: Alisa G. Volkova, e-mail: alisa-md@inbox.ru

### Introduction

Volunteers play an important role in the medical and social rehabilitation of patients with oncohematological diseases and improve the quality of life of patients. During the COVID-19 pandemic, clinic staff and volunteer organizations have been faced with the necessity to invent the new forms of interaction in the context of restrictions. The objective is to develop the most effective and safe format of interaction between volunteers of the social movement “MotoDonors for Children”, patients and hospital staff during the COVID-19 pandemic. The main goal of the study was focused on the development of an algorithm for the event “Birthday at the Hospital” and the analysis of the results.

### Materials and methods

The study was conducted on the basis of materials from events organized by volunteers in cooperation with the staff of the rehabilitation department from April 2020 to June 2021. The survey included the results from children and adolescents aged 0 to 18 years at different stages of treatment for hematological, oncological and hereditary diseases, including the period of cytopenia after chemotherapy and HSCT. The department staff collected up-to-date information about patients before their birthday, received parental consent for the event and accompanied their interaction with volunteers. A questionnaire for the parents of children and the patient's medical staff was compiled as a feedback form.

## Results

During the observation period, 87 events were held dedicated to the birthday of children treated at the clinic, 42 cases (48%) were in 2020 and 45 (52%) during 2021. All the patients received a gift chosen by their parent, depending on the wishes, age and interests of the child. All respondents confirmed the importance of individual approach to choosing a gift. Part of the gifts – 45 (40%) were given to the child through the medical staff, the other was received personally in an outpatient clinic. A photo session was organized in 50 (44%); motor biking, in 25 (29%), and video congratulations in 5 (6%) during the inpatient treatment. The majority of parents 80 (91%) noted an improvement in the child's emotional background after congratulations. There were no negative reactions from children and their parents after interaction with department staff and volunteers.

## Conclusions

An effective and safe algorithm of a birthday party during a long stay in the hospital has been formed in compliance with the strict quarantine rules. This way of birthday celebration has a positive effect on overcoming the hospital routine and helps to feel the moment of growing up.

## Keywords

Children, oncology, hematology, hematopoietic stem cell transplantation, rehabilitation.

## Празднование дней рождения пациентов в клинике трансплантации костного мозга в период пандемии COVID-19

Рашида А. Биккулова, Анастасия А. Попова, Евгения С. Мисьявичуте, Светлана И. Олешко, Татьяна В. Козлова, Анжелика В. Павлик, Алиса Г. Волкова, Юлия А. Тараканова, Галина Н. Столбенко

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

## Введение

Доказана важная роль работы волонтеров в медико-социальной реабилитации пациентов с онкогематологическими заболеваниями, значимо влияющая на улучшение качества жизни детей. В период пандемии COVID-19 сотрудники клиники и помогающие организации столкнулись с необходимостью выработки новых форм взаимодействия в условиях ограничительных мер. Цель данной работы – определить наиболее эффективный и безопасный формат взаимодействия волонтеров общественного движения «Мотодоноры детям», пациентов и медперсонала больницы в период пандемии COVID-19. Основной фокус исследования был сосредоточен на выработке алгоритма проведения мероприятия «День рождения в больнице» и анализе результатов.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе материалов мероприятий, организованных волонтерами в сотрудничестве с сотрудниками отделения восстановительной медицины в период с апреля 2020 года по июнь 2021 года. В работу были включены дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет, находящиеся на разных этапах лечения по поводу гематологических, онкологических и наследственных заболеваний, включая период цитопении после ПХТ и ТГСК. Сотрудники отделения формировали актуальные сведения о пациентах перед их днем рождения, получали согласие родителей на проведение мероприятия и сопровождали взаимодействие их с волонтерами. В качестве формы обратной связи сотрудниками отделения восстановительной медицины был составлен опросник для родителей, детей и медперсонала, курирующего пациента.

## Результаты

За период наблюдения было проведено 87 мероприятий, посвященных дню рождения детей, находящихся на лечении в клинике, 42 случая (48%) были в 2020 году и 45 (52%) в течение 2021 года. Все респонденты подтвердили важность индивидуального подхода в выборе подарка. Часть подарков – 45 (40%) была передана ребенку через сотрудников отделения, или получены лично в условиях дневного стационара. Фотосессия была организована у 50 (44%), катание на мотоцикле у 25 (29%) и видео-поздравления у 5 (6%) в период стационарного лечения. Большинство родителей 80 (91%) отметили улучшение эмоционального фона ребенка после поздравления на протяжении нескольких дней и больше. Негативных реакций со стороны детей и их родителей после взаимодействия с сотрудниками отделения и волонтерами не отмечалось.

## Выводы

Сформирован эффективный и безопасный алгоритм проведения праздника «День рождения в больнице» для онкогематологических пациентов в период длительного нахождения в больнице, включая жесткий режим карантина. Предложенный вариант сопровождения ребенка в клинике трансплантации положительно влияет на преодоление больничной рутины и переживание переходного состояния взросления в день рождения.

## Ключевые слова

Дети, онкология, гематология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реабилитация.

## PC-02

## Toxic skin lesions after chemotherapy and HSCT

Elvira A. Gasanova, Varvara N. Ovechkina, Nina N. Gurgeniidze, Inga E. Zavodova, Anna A. Dotsenko, Tatyana A. Bykova  
 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

Skin, mucous membranes, hair and nails are often damaged during HSCT. Manifestations of skin complications arising after chemotherapy (CT) or total body irradiation (TOT) may vary and there is also damage associated with graft-versus-host disease (GVHD), which may lead to severe changes (scleroderma or lichenoid lesions). Drug allergy, drug and radiation dermatitis, contact dermatitis, engraftment syndrome, GVHD and infectious lesions are most common causes of damage to the skin and its appendages. Transplant procedure can also cause damage to nail plates. It often happens due to chemotherapy and/or radiation therapy (RT), as well as GVHD. Hair lesions include partial or complete alopecia, more often temporary than permanent. It is also often associated with chemotherapy and/or radiation therapy, as well as GVHD. Damage may result in changes in hair color and structure. Mucositis of the gastrointestinal tract is a consequence of chemotherapy and/or radiation therapy. Infectious lesions of the skin and mucous membranes often develop during post-transplant aplasia and massive immunosuppressive therapy. They are caused by bacteria, fungi and viruses. GVHD often affects mucous membranes, skin and its appendages and develops due to recipient's tissues recognition as foreign to transplanted immunocompetent donor's T-lymphocytes. The objective of the work was to study the symptoms involving skin, which may be seen in oncohematological patients on different stages of treatment, in order to increase the awareness level and knowledge of nurses.

## Results

The epidermis and mucosal cells are often affected in HSCT recipients, because of their rapid self-renewal. Skin plays an important role in defense against microbial infections, protects against minor injuries, and prevents fluid loss. It is also involved in body temperature regulation. If its integrity is disturbed, these functions may be affected severely. Maintaining skin integrity is especially important in HSCT patients as they are prone to skin infections if the skin is damaged. Due to deep neutropenia, typical local symptoms (erythema, local hyperthermia, purulent discharge) are often absent, so a thorough examination of the skin during HSCT is very important. Also, patients undergoing long-term glucocorticosteroid therapy are more likely to be at risk of skin atrophy. Other risks for skin lesions development during HSCT include toxic complications of the conditioning regimen (because of chemotherapy and/or RT), presence of central venous catheter, surgery, GVHD, poor nutritional status, and diarrhea. Differential diagnosis of skin lesions is carried out between drug allergy, chemotherapy and/or radiotherapy toxicity, engraftment syndrome, GVHD, eczematous lesions associated with nutritional deficiency and contact dermatitis. Clinical manifestations of skin integrity disorders range from macular or papular rash to blisters and

bullae. Other cutaneous manifestations include hyper- and hypopigmentation, erythema, petechiae and bruising, urticaria, nevi, cracks, ulcers, scleroderma-like and lichenoid changes, striae. The probability of acute GVHD (aGVHD) development depends on donor type and GVHD prophylaxis regimen. aGVHD develops in 20-70% of all allo-HSCTs. It often affects the skin with manifestations varying from mild erythroderma on the palms and soles to total erythroderma and bullae. One or more organs may be involved. It often presents with a skin rash during neutrophil engraftment looking like maculopapular rash on the neck, shoulders, ears, palms and feet. As the rash progresses it may transform into generalized erythroderma and become complicated by blisters (bulls). Mild cases of aGVHD with skin involvement may need only topical immunosuppressive therapy. Chronic GVHD (cGVHD) usually occurs 100 to 400 days after HSCT, although it can start as early as 45 days after HSCT. It can be a debilitating chronic condition similar in presentation to classic autoimmune diseases. cGVHD usually occurs in patients with aGVHD (called progressive cGVHD), although it can occur in the absence of aGVHD (called *de novo* cGVHD). It most often involves skin, but mucous membranes of the eyes, oral cavity, and other organs may also be involved. Skin manifestations include dryness, dyspigmentation, hyperkeratosis, pruritus, scleroderma, lichenification, nail dystrophy, alopecia. Xerostomia, lichen planus and ulceration of the mucosa are found in the oral cavity. Ophthalmic manifestations include dry eye syndrome, photophobia, eye irritation and pain, blurry vision. The main cause of mortality in cGVHD are infectious complications, so teamwork and careful skin and mucosal membrane care are critical. Any skin damage must be carefully assessed and monitored, especially for signs or symptoms of infection due to poor wound healing. In addition, people with chronic skin GVHD should avoid direct sunlight and use sunscreen.

## Conclusion

The approach to all skin complications associated with chemotherapy and HSCT is constantly improving. It's achieved by interdisciplinary work, which aimed to prevent more effectively, diagnose and treat these effects, thereby improving the prognosis and quality of life of patients. It is necessary to increase the level of knowledge of nurses for the prevention of development, timely detection and adequate treatment of these complications.

## Keywords

HSCT, chemotherapy, dermatitis, infected wounds, graft-versus-host disease.



## Токсические поражения кожи после медикаментозной терапии и ТГСК

Эльвира А. Гасанова, Варвара Н. Овечкина, Нина Н. Гургенидзе, Инга Е. Заводова, Анна А. Доценко, Татьяна А. Быкова

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

### Введение

Поражение кожи, слизистых оболочек, волос и ногтей очень часто встречается при проведении ТГСК. Проявления кожных осложнений варьируют от нарушения целостности кожных покровов из-за проводимой химиотерапии (ХТ) или тотального облучения тела (ТОТ) до выраженных изменений (склеродермическое и лишеноидное поражение) вследствие развития реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ). К наиболее частым причинам повреждения кожи и ее придатков относятся лекарственная аллергия, лекарственные и лучевые дерматиты, контактный дерматит, синдром «острого» приживления трансплантата, РТПХ, инфекционное поражение. Также в следствии трансплантации могут повреждаться ногтевые пластины, наиболее часто из-за проводимой химио- и/или лучевой терапии (ЛТ), а также при РТПХ. К поражению волос относят частичную или полную алопецию, чаще временную, чем постоянную. Она возникает также на фоне химио- и/или ЛТ, а также при РТПХ. Также к поражению волос можно отнести изменение их цвета и структуры. Мукозит слизистой ЖКТ является последствием химио- и/или лучевой терапии. Инфекционные поражения кожи и слизистых чаще развиваются в период аплазии кроветворения и массивной иммуносупрессивной терапии, вызываются бактериями, грибами и вирусами. РТПХ часто поражает слизистые оболочки, кожу и ее придатки и развивается из-за распознавания тканей реципиента после алло-ТГСК как чужеродных для иммунокомпетентных донорских Т-лимфоцитов. Целью работы было изучение различных кожных изменений при прохождении лечения онкогематологических пациентов и повысить уровень знаний медицинских сестер.

### Результаты

Эпидермис и клетки слизистых оболочек часто поражаются у реципиентов ТГСК в силу того, что они относятся к быстро обновляющимся тканям. Кожные покровы играют важную роль в барьере против микробных инфекций, защищают от небольших травм, предотвращают потерю жидкости и принимают участие в регуляции температуры тела. Нарушение целостности кожных покровов может повлиять на эти важные функции. Поддержание целостности кожи особенно важно у пациентов, перенесших ТГСК, поскольку они подвержены кожным инфекциям, если кожа повреждена. Из-за глубокой нейтропении типичные местные симптомы (эритема, локальная гипертермия, гнойное отделяемое) зачастую отсутствуют, поэтому тщательный осмотр кожи во время ТГСК очень важен. Кроме того пациенты, длительно подвергающиеся терапии глюкокортикостероидами, чаще подвергаются риску атрофии кожи. К рискам развития поражения кожи во время ТГСК относятся токсические осложнения в ходе проведения

режима кондиционирования (на фоне химио- и/или ЛТ), наличие центрального венозного катетера, хирургическое вмешательство, РТПХ, плохой нутритивный статус и диарея. Дифференциальный диагноз поражения кожи проводят между лекарственной аллергией, токсичностью химио- и/или ЛТ, синдромом «острого» приживления трансплантата, РТПХ, экзематозным поражением на фоне алиментарной недостаточности и контактным дерматитом. Клинические проявления нарушения целостности кожных покровов варьируются от макулярной или папулезной сыпи до волдырей и булл. Другие кожные проявления включают гипер- и гипопигментацию, эритему, петехии и синяки, крапивницу, невусы, трещины, язвы, склеродермоподобные и лишеноидные изменения, стрии. Вероятность развития острой РТПХ (оРТПХ) зависит от выбора типа донора и режима профилактики РТПХ. оРТПХ развивается в 20-70% всех алло-ТГСК. оРТПХ чаще поражает кожу, начиная от легкой эритродермии на ладонях и подошвах и заканчивая тотальной эритродермией и буллами. Могут быть задействованы один или несколько органов. Она часто проявляется кожной сыпью во время приживления нейтрофилов, проявляющейся макуло-папулезной сыпью на шее, плечах, ушах, ладонях и стопах. По мере того, как сыпь прогрессирует, она может сливаться, в тяжелом случае доходя до генерализованной эритродермии и формирования волдырей (булл). Легкие случаи оРТПХ с поражением кожи могут потребовать только местной иммуносупрессивной терапии. Хроническая РТПХ (хРТПХ) обычно возникает через 100-400 дней после ТГСК, хотя может начаться уже через 45 дней после ТГСК. Это может быть изнурительное хроническое состояние, имитирующее аутоиммунное заболевание. хРТПХ обычно возникает у пациентов с оРТПХ (так называемая прогрессирующая хРТПХ), хотя она может возникать и в отсутствие оРТПХ (так называемая хРТПХ *de novo*). Проявления чаще всего возникают на коже, слизистой глаз, в ротовой полости, также могут вовлекаться другие органы. К кожным проявлениям относятся сухость, диспигментация, гиперкератоз, зуд, склеродермия, лишенификация, дистрофия ногтей, алопеция. В ротовой полости встречается ксеростомия, красный плоский лишай и изъязвление слизистой. Офтальмологические проявления включают в себя синдром «сухого глаза», светобоязнь, раздражение и боль глаз, нечеткое зрение. Основная причина летальности при хРТПХ – инфекционные осложнения, поэтому командная работа и тщательный уход за кожей и слизистыми критически важен. Из-за плохого заживления ран любое повреждение кожи необходимо тщательно оценивать и контролировать, особенно на предмет признаков или симптомов инфекции. Кроме того, пациентам с хронической кожной РТПХ необходимо избегать прямого воздействия солнечных лучей и обильно пользоваться солнцезащитным кремом.

## Заключение

Подход ко всем кожным осложнениям, связанным с химиотерапией и ТГСК постоянно улучшается. Это достигается за счет междисциплинарной работы, направленной на более эффективное предотвращение, диагностику и лечение этих эффектов, тем самым улучшая прогноз и качество жизни пациентов. Необходимо

повышать уровень знаний среди медицинских сестер для профилактики развития, своевременного выявления и адекватного лечения этих осложнений.

## Ключевые слова

ТГСК, химиотерапия, дерматит, инфицированные раны, реакция «трансплантат против хозяина».

## PC-03

### Role of medical nurse in observation and evaluation of the patients after CAR-T therapy

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

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center, Moscow, Russia*

**Contact:** Natalya P. Gusleva, phone: +7 (929) 594-24-62, e-mail: Natalja-leshhuk@rambler.ru

## Introduction

CAR-T-therapy is a novel method of acute lymphoblastic leukemia (AML) treatment in children and adults. This therapy is developed for the patients who cannot achieve remission by any of existing drug therapies. CAR-T cell therapy is associated with risks of severe and life-threatening complications, i.e., cytokine release syndrome (CRS), and neurotoxicity (NT). Therefore, to perform timely diagnostics, careful and permanent follow-up is required in these patients. Medical nurses observe the patient and contact with him during the shift, thus allowing them to be the first and very important link when detecting complications of this therapeutic mode. Our aim was to assess probable complications when performing novel treatment method, and to implement the developed diagnostic scales into systematic evaluation of somatic and neurological state of the patients receiving CAR-T cell therapy into everyday activity of medical nurses.

## Materials and methods

Since February 2018, CAR-T therapy was implemented at the D. Rogachev Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology in the frames of clinical trial. A total of 57 patients received this treatment. Since January 2021, the medical nurses initiated implementation of a score for evaluation of the patient receiving CAR-T cell therapy, according to the Consensus of American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). The scales of neurotoxicity evaluation were implied for the children of different ages as well CRS criteria. From the day of CAR-T cell infusion and over next 28 days, the medical nurses perform daily measurements of arterial blood pressure, body

temperature, and saturation levels every 6 hours, aiming for CRS diagnostics. To assess neurotoxicity, the nurses use three scales: for infants (1-2 years), for patients under 12 years old, and for children over 12 years (CAPD, ICE scales). By means of special questions, observation and cooperation with patients during the working time, appropriate scores are registered, thus assessing the grade of neurotoxicity. The results are retrieved by the daily electronic records in the patient's medical card.

## Results

Since January 2021, medical nurses at the Center perform active monitoring of the patients following CAR-T cell therapy using electronic records. Over this period, we performed monitoring of 7 patients at the age of 2 to 15 years. The observation results showed that all the patients exhibited CRS and neurotoxicity signs, with detailed information presented in Table 1.

## Conclusion

Active, detailed and structured observation of the patients after CAR-T cell therapy by medical nurses allows to recognize the CRS and neurotoxicity signs at earlier terms, provides more careful control of the patient's condition, as well as fast and clear information for attending doctors on appropriate changes, thus allowing to initiate treatment of these complications in due time.

## Keywords

CAR-T cell therapy, cytokine release syndrome, neurotoxicity, evaluation scores, nurse-assisted observation.

**Table 1. Complications of CAR-T cell therapy**

Patient No.	Patient ID	Age, years	CRS, grade	Neurotoxicity, grade	Neurotoxicity scores	Score
1.	B.	8	1	2	CAPD	6
2.	O.	15	3	1	ICE	1
3.	O.G.	5	3	1	CAPD	3
4.	S.	2	1	1	CAPD	1
5.	I.	13	1	1	ICE	6
6.	A.	6	1	1	CAPD	4
7.	N.	6	1	1	CAPD	1

## Роль медицинской сестры в наблюдении и оценке пациентов после CAR-T терапии

Наталья П. Гуслева, Ольга О. Молостова, Ольга В. Пименова, Лариса Н. Шелихова, Михаил А. Масчан  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Россия, Москва

### Введение

CAR-T-терапия – новый метод лечения острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Этот метод разработан для пациентов, у которых ни один из существующих методов лекарственной терапии не позволяет достичь ремиссии заболевания. CAR-T терапия связана с рисками тяжелых и жизнеугрожающих осложнений – синдромом выброса цитокинов (СВЦ) и нейротоксичности (НТ), поэтому для их своевременной диагностики крайне необходимо тщательное и постоянное наблюдение за пациентом. Медицинские сестры осуществляют непрерывное наблюдение за пациентом и часто контактируют с ним в течение смены, что позволяет стать им первым и очень важным звеном в диагностике осложнений данного вида терапии. Целью работы было изучение возможных осложнений при проведении нового метода лечения; разработанные шкалы внедрить в систематизированную оценку соматического и неврологического статусов пациентов, получивших CAR-T-терапию в ежедневную работу медицинских сестер.

### Материалы и методы

Начиная с февраля 2018 года в «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в рамках клинического исследования началось применение CAR-T-терапии, всего лечение получили 57 пациентов. С января 2021 года по инициативе медицинских сестер, в ежедневную работу палатной сестры были введены шкалы оценки статуса пациента, получающего CAR-T терапию, согласно консенсусу Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT). Введены шкалы оценки нейротоксичности для детей разных возрастов и критерии синдрома выброса цитокинов. Начиная со дня введения CAR-T клеток в течение 28 последующих дней медицинскими сестрами ведется ежедневная оценка артериального давления, температуры тела и сатурации каждые 6 часов для диагностики СВЦ. Для оценки нейротоксичности сестрами используются три шкалы: для пациен-

тов в возрасте 1-2 года, для пациентов до 12 лет и для пациентов старше 12 лет (шкалы CAPD, ICE). С помощью специальных вопросов, наблюдения и взаимодействия с пациентом в течение смены, проводится запись баллов, в результате чего выставляется степень тяжести нейротоксичности. Результаты оценки фиксируются с помощью ежедневной электронной записи в истории болезни пациента.

### Результаты

С января 2021 года медицинскими сестрами центра ведется активное наблюдение за пациентами после CAR-T-терапии с ведением электронных записей. За прошедшее время проведено наблюдение за 7 пациентами в возрасте от 2 до 15 лет. По результатам наблюдения у всех пациентов были выявлены признаки СВЦ и нейротоксичности, подробная информация представлена в Таблице 1.

### Заключение

Активное, детальное и структурированное наблюдение медицинскими сестрами пациентов после CAR-T-терапии позволяет распознать признаки синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности на ранних этапах их проявления, обеспечивает более тщательный контроль за состоянием пациента, быструю и четкую информированность врача об изменениях в нем, что позволяет своевременно начинать терапию осложнений.

### Ключевые слова

CAR-T-терапия, синдром выброса цитокинов, нейротоксичность, шкалы оценки осложнений, наблюдение медицинских сестер.

Таблица 1. Осложнения CAR-T клеточной терапии

Номер	Пациент	Возраст	СВЦ, степень	НТ, степень	Шкала оценки НТ	Балл
1.	Б.	8	1	2	CAPD	6
2.	О.	15	3	1	ICE	1
3.	О.Г.	5	3	1	CAPD	3
4.	С.	2	1	1	CAPD	1
5.	И.	13	1	1	ICE	6
6.	А.	6	1	1	CAPD	4
7.	Н.	6	1	1	CAPD	1

## PC-04

## Complications of central venous catheters in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Armenia

Taguhi J. Hovhannisyan<sup>1,2</sup>, Mane S. Gizhlaryan<sup>1,3</sup>, Armine H. Farmazyan<sup>2</sup>, Mira V. Saaryan<sup>2</sup>, Yervand K. Hakobyan<sup>2</sup>, Inga V. Khalatyan<sup>1,2</sup>, Lusine M. Krmoyan<sup>1,2</sup>, Mariam N. Fahradyan<sup>1,2</sup>, Vahe A. Mailyan<sup>4</sup>, Davit N. Dallaqyan<sup>4</sup>, Medea G. Anastasiadi<sup>1,2</sup>, Gevorg N. Tamamyan<sup>1,3</sup>, Samvel H. Danielyan<sup>4</sup>, Karen H. Meliksetyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Prof. R. H. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup> Prof. R. H. Yeolyan Hematopoietic Stem Cell Transplant Department, Hematology Center, Yerevan, Armenia; <sup>3</sup> Department of Pediatric Oncology and Hematology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; <sup>4</sup> Hematology Center After Prof. R. H. Yeolyan, Yerevan, Armenia

Contact: Taguhi J. Hovhannisyan, e-mail: taguhi.hovhannisyan.81@mail.ru

### Background

Central venous catheters (CVCs) are an important component of bone marrow transplantation (BMT) for chemotherapy, parenteral nutrition (PN), and blood infusion. Long-term CVC access is associated with an increased risk of infection and device dysfunction.

### Materials and methods

Medical records of thirty-nine patients are reviewed and analyzed to track catheter-related complications in the Bone Marrow Transplantation Department of R. H. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia. Examination of the central line was done daily. CVL dressing was replaced every day for non-tunneled catheters, and every third day for tunneled catheters. Transparent dressing (Tegaderm) was used to dress central lines. A 2% chlorhexidine-soaked cotton swab and 70% alcohol were used for at least 30 seconds to disinfect on and around the catheter. Both types of CVLs were flushed with 2.5 ml of heparinized saline (10 u/ml) twice a daily.

### Results

12 children (the median age 6 years, age range [2-16] years) and 27 adults (the median age – 41 years, range [19-60] years), underwent HSCT. 2 (5.1%) pediatric patients with sickle cell anemia underwent allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation. A single-lumen Hickman tunneled catheter was placed in 2 (5.1%) patients. A double-lumen non-tunneled catheter was placed in the rest of the patients 37 (94.9%). 4 (10%) children developed complications; 2 central line-associated bloodstream infections, 1 pneumothorax, and 1 local hematoma. 5 (12%) adult patients developed a catheter-associated infection. In 37 patients, CVL was removed to a platelet count >50000/mcL, and in 2 patients a platelet count <20000/mcL. No episodes of bleeding were reported. 7 patients were febrile at the time of CVL removal, of whom 5 become afebrile within and 2 patients needed a change of antibiotics. Positive blood cultures were found in the CVLs of 7 patients, 5 of whom became afebrile within 2 days of line removal.

### Conclusions

The first transplant was conducted in 2018 and here we reported CVL associated complications of our first 39 patients. CVC-associated complications are frequent during HSCT and nursing care is an ascension component of HSCT.

### Keywords

CVL, CVC, bone marrow transplantation, Armenia, developing countries.

## Осложнения, связанные с постановкой центрального венозного катетера, у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Армении

Тагуи И. Хованнисян<sup>1,2</sup>, Мане С. Гижларян<sup>1,3</sup>, Армине Х. Фармазян<sup>2</sup>, Мира В. Саарян<sup>2</sup>, Ерванд К. Хакобян<sup>2</sup>, Инга В. Халатян<sup>1,2</sup>, Лузине М. Крмоян<sup>1,2</sup>, Мариам Н. Фахрадян<sup>1,2</sup>, Вае А. Маильян<sup>4</sup>, Давит Н. Даллакян<sup>4</sup>, Медея Г. Анастасиади<sup>1,2</sup>, Геворг Н. Тамамян<sup>1,3</sup>, Самвел Х. Даниелян<sup>4</sup>, Карен Х. Меликсетян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Армянский Центр Детской Онкологии и Гематологии, Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения;

<sup>2</sup> Отделение трансплантации костного мозга, Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения;

<sup>3</sup> Отделение детской онкологии и гематологии, Ереванский Государственный Медицинский Университет, Ереван, Армения; <sup>4</sup> Гематологический Центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения

### Введение

Центральные венозные катетеры (ЦВК) играют ключевую роль в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и необходимы как для введения химиопрепаратов, так и для проведения сопроводительной терапии, в частности, парентельного питания (ПП) и трансфузий гемокомпонентов. Длительное стояние ЦВК может стать причиной развития инфекций и возникновения осложнений, связанных с использованием катетера.

### Материалы и методы

Был выполнен анализ медицинской документации пациентов отделения трансплантации костного мозга Гематологического Центра им. проф. Р. Еоляна (Ереван, Армения) с целью выявления осложнений, связанных с использованием ЦВК. Осмотры пациентов с ЦВК выполнялись ежедневно. У пациентов с туннельным ЦВК повязка в месте стояния катетера менялась раз в три дня, у остальных пациентов – ежедневно. При работе с центральными катетерами применялись прозрачные

наклейки (Tegaderm). При смене наклейки место стояния катетера и область вокруг него обрабатывалось тампоном, смоченным 2% хлоргексидином и 70% этиловым спиртом в течение 30 секунд. Оба типа ЦВК дважды в день промывались 2,5 мл физраствора с гепарином (10 Ед/мл).

### Результаты

ТГСК выполнена в когорте из 12 детей (медиана возраста 6 лет, диапазон 2 года – 16 лет) и 27 взрослых (медиана возраста 41 год, диапазон 19-60 лет). У 2 (5,1%) детей с серповидноклеточной анемией выполнена алогенная ТГСК. В 2 (5,1%) случаях использован однопросветный каттер Хикман, в остальных 37 (94,9%) случаях использовался двухпросветный нетуннелированный катетер. Осложнения зафиксированы у 4(10%) детей: в 2 случаях это были катетер-ассоциированные инфекции, в 1 – пневмоторакс и в 1 – развитие гематомы. У 5 (12%) взрослых пациентов развилась катетер-ассо-

циированная инфекция. У 37 пациентов ЦВК удален при значении числа тромбоцитов > 50000/мкл, у 2 пациентов при < 20000/мкл. Кровотечений не наблюдалось. У 7 пациентов на момент удаления ЦВК отмечалась иходрадка. В 5 случаях отмечалось разрешение лихорадки после удаления ЦВК и в 2 случаях потребовалась смена антибактериальной терапии. Высевы из ЦВК получены у 7 пациентов, в 5 случаях симптомы инфекции были купированы в течение 2 дней после удаления ЦВК.

### Заключение

С момента выполнения первой трансплантации в 2018 году осложнения, связанные с применением ЦВК, были выявлены у 39 пациентов. Учитывая высокую частоту таких осложнений, при проведении ТГСК необходимо уделять особое внимание сестринскому уходу за ЦВК.

### Ключевые слова

ЦВК, ТГСК, Армения, развивающиеся страны.

## PC-05

### Alcohol-associated avascular bone necrosis. Case report

Vsevolod G. Potapenko <sup>1</sup>, Evgenij P. Burlachenko <sup>4</sup>, Alexej I. Berdes <sup>5</sup>, Inna M. Corablina <sup>3</sup>, Alexander I. Kazancev <sup>2</sup>, Sergey L. Vorobyev <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No.31, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Municipal Polyclinic No.19, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> Medical center “Kardioklinika”, St. Petersburg, Russia; <sup>5</sup> Orthopedic Clinic, Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, phone: +7 (905) 284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

### Introduction

Avascular necrosis of the bones (AN) can be induced by different factors. There are very few reports of alcohol-associated AN as a factor. We present a case report of the patient with alcohol-associated AN.

### Case report

Male, 37 y.o., started regular strong drinks consumption. After two years pain in the right hip joint appeared. NSAIDs were taken daily. MRI scan revealed destruction of the right femoral bone head. After 7 months femoral spacer was implanted. The microscopic examination of the bone showed uneven osteolysis, weak osteoclastic reaction without osteoblastic proliferation, profound interbeam spaces fibrosis, and substitution of the bone marrow with fibrovascular tissue with mild local plasmocytic reaction. Plasma cells expressed CD138, but light chains restriction was not found. Alcohol consumption persisted and pain spread to knees, wrists and elbows. The pain was associated with movement. There was no local edema and swelling in affected joints. The patient was referred to a hematologist to exclude myeloma. CT scan revealed loosening and fragmentation of the right shoulder bone head and left femoral bone head with pseudoarthrosis (Fig. 1, 2). The diagnosis of advanced avascular necrosis stage was suspected. Alcoholisation stopped and in a next 11 month joint pain resolved. Then alcohol consumption resumed but mainly with mild drinks (20 alcohol units per week). The pain didn't recur during the next 30 months.

### Conclusion

Alcohol abuse can be the cause of bone avascular necrosis.

### Keywords

Avascular necrosis, alcohol consumption, multiple myeloma.



Figure 1. Pseudoarthrosis of the left hip joint. Head of the left femoral bone is fragmented



Figure 2. Avascular necrosis of right humeral bone head

## Алкоголь-ассоциированный аваскулярный некроз костей. Клиническое наблюдение

Всеволод Г. Потапенко<sup>1</sup>, Евгений П. Бурлаченко<sup>4</sup>, Алексей И. Бердес<sup>5</sup>, Инна М. Кораблина<sup>3</sup>, Александр И. Казанцев<sup>2</sup>, Сергей Л. Воробьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница N.31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Городская поликлиника N.19, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Медицинский центр «Кардиоклиника», Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> Клиника ортопедии, НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Аваскулярный некроз костей (АНК) может быть вызван многими причинами. Описания алкоголь-ассоциированного АНК редки. Мы приводим описание пациента с алкоголь-ассоциированным АНК.

### Клиническое наблюдение

Мужчина с 37 лет начал регулярно употреблять крепкие алкогольные напитки. После двух лет появились боли при движении в правом тазобедренном суставе с потребностью в ежедневном приеме НПВС. По данным МРТ обнаружена деструкция головки правой бедренной кости. Через 7 месяцев проксимальная часть кости была резецирована с установкой временного эндопротеза. При микроскопии был выявлен неравномерный остеолитический процесс со слабой остеокластической реакцией без пролиферации остеобластов. Также отмечались выраженный фиброз межбалочных пространств и замещение костного мозга соединительной тканью с незначительной очаговой плазмоцитарной инфильтрацией. Плазматические клетки экспрессировали на

поверхности CD138, но без рестрикции легких цепей. Алкоголизация продолжалась и боль распространилась на коленные, локтевые и кистевые суставы. Локального отека и покраснения не было. Обратился к гематологу для исключения гемобластоза. По результатам КТ была обнаружена фрагментация головки правой плечевой кости и левой бедренной кости с формированием ложного сустава. Был заподозрен АНК. Пациент прекратил алкоголизацию и в течение 11 месяцев боль разрешилась. Злоупотребление напитками (слабоалкогольными, около 20 алкогольных единиц в неделю) возобновилось. В течение 30 месяцев боль не рецидивировала.

### Вывод

Употребление алкоголя может быть причиной аваскулярного некроза костей.

### Ключевые слова

Аваскулярный некроз, алкоголь, множественная миелома.

## GC-01

### Development of methods for modifying nano- and microcarriers for *in vitro* and *in vivo* imaging

Darya R. Akhmetova<sup>1</sup>, Timofey E. Karpov<sup>1</sup>, Alisa S. Postovalova<sup>1</sup>, Albert R. Muslimov<sup>2</sup>, Alexander S. Timin<sup>1</sup>, Mikhail V. Zyuzin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya R. Akhmetova, phone: +7 (912) 691-35-90, e-mail: ahmetova.darya1999@yandex.ru

### Introduction

Nanoparticles have many advantages when used for various types of imaging. This type of drug carriers offers a wide range of material choices and are easily subject to various types of surface modifications. That is why there is currently a great deal of interest in this area and many organic and inorganic nanosystems have been developed that provide imaging signal, directionality and correction of the pharmacokinetics of particles. Despite a wide range of studies on combinations of various types of nanoparticles with fluorescent dyes and their widespread use in many types of research, the need of using new technologies and the appearance of particles that are more complex in their structure impose limitations on the already developed working protocols. Purpose of this project is to develop methods for modifying nano- and microcarriers with fluorescent dyes for *in vitro* and *in vivo* visualization.

### Materials and methods

Particles of micron and submicron sizes were investigated in this work. To obtain studied carriers, CaCO<sub>3</sub> cores were used for polymer microparticles with a Polyarginine/Dextran sulfate shell and SiO<sub>2</sub> cores with a TiO<sub>2</sub> metal shell as nanoparticles were used as a matrix of the multilayer structure. The modification was performed by the method of layer-by-layer deposition of polyelectrolytes; the adsorption of the layers was proved by measuring the change in ζ-potentials. To optimize fluorescence imaging techniques, the optical properties of Cyanine5, Cyanine7, and Rhodamine 800 dyes were investigated. To modify particles with fluorescent agents, these dyes were incorporated into the structure of carriers at the stage of matrix formation of nano- and microparticles. The efficiency of the developed protocols for labeling carriers with fluorescent agents was tested using confocal scanning laser microscopy (CLSM) and bioluminescence studies.

## Results

According to the results of the analysis by the CSLM methods and bioluminescence studies, it was proved that the developed protocols for fluorescent labeling of nano- and microcarriers demonstrated their effectiveness in preventing the release of the fluorescent label from the structure of the carriers. Experimental data have shown that the Cyanine5 fluorescent label is the most effective due to its high radiation intensity and long-term retention of fluorescent properties.

## Conclusions

According to the results of the study, methods for modifying nano- and microparticles with fluorescent agents for *in vitro*

and *in vivo* visualization were obtained and experimentally tested.

## Acknowledgments

The work was done with the support of the Federal State Budgetary Institution "V. A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

## Keywords

Nanobiotechnologies, polymeric microparticles, silica nanoparticles, modification, fluorescent visualization.

## Разработка методов модификации нано- и микроносителей для *in vitro* и *in vivo* визуализации

Дарья Р. Ахметова<sup>1</sup>, Тимофей Е. Карпов<sup>1</sup>, Алиса С. Постовалова<sup>1</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>2</sup>, Александр С. Тимин<sup>1</sup>, Михаил В. Зюзин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Наночастицы имеют множество преимуществ при их использовании для различных видов визуализации. Данные носителей лекарственных препаратов предполагают широкий спектр возможностей при выборе материалов и легко подвергаются различным видам поверхностных модификаций. Именно поэтому в настоящее время существует большой интерес к данной сфере и разработано множество органических и неорганических наносистем, которые обеспечивают сигнал визуализации, направленность и корректировку фармакокинетики частиц. Несмотря на широкий спектр исследований сочетаний различных видов наночастиц с флуоресцентными красителями и их широкое использование во многих видах исследований, необходимость использования новых технологий и появление усложненных по своей структуре частиц ставит ограничения уже отработанным рабочим протоколам. Целью данного проекта является разработка методов модификации нано- и микроносителей флуоресцентными красителями для *in vitro* и *in vivo* визуализации.

## Материалы и методы

В работе были исследованы частицы микронных и субмикронных размеров, в качестве матрицы многослойной структуры которых были использованы ядра CaCO<sub>3</sub> для полимерных микрочастиц с оболочкой Polyarginine/Dextran sulfate и ядра SiO<sub>2</sub> с металлической оболочкой TiO<sub>2</sub> в качестве наночастиц. Модификация была произведена методом послойного нанесения полиэлектролитов, адсорбция слоев была доказана измерением изменения ζ-потенциалов. Для оптимизации методик флуоресцентной визуализации были исследованы оптические свойства красителей Cyanine5, Cyanine7 и Rhodamine 800. Для модификации частиц флуоресцентными агентами данные красители были включены в структуру носителей на этапе образования матрицы нано- и микрочастиц. Эффективность разработанных

протоколов для мечения носителей флуоресцентными агентами была проверена с помощью методов конфокальной сканирующей лазерной микроскопии (КСЛМ) и биолюминографического исследования.

## Результаты

По результатам анализа методами КСЛМ и биолюминографического исследования было доказано, что разработанные протоколы флуоресцентного мечения нано- и микроносителей продемонстрировали свою эффективность для предотвращения высвобождения флуоресцентной метки из структуры носителей. Экспериментальные данные показали, что флуоресцентная метка Cyanine5 является наиболее эффективной благодаря высокой интенсивности излучения и длительности сохранения флуоресцентных свойств.

## Выводы

По результатам исследования были получены и экспериментально апробированы методы модификации нано- и микрочастиц флуоресцентными агентами для проведения *in vitro* и *in vivo* визуализации.

## Благодарности

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

## Ключевые слова

Нанобиотехнологии, полимерные микрочастицы, наночастицы диоксида кремния, модификация, флуоресцентная визуализация.

GC-02

Ofatumumab-based CD20-specific CARs: *in vitro* and *in vivo* activity

Tatyana N. Belovezhets, Andrey A. Gorchakov, Sergey V. Kulemzin

Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Tatyana Belovezhets, phone: +7 (903) 049-44-71, e-mail: ochotanya@gmail.com

Introduction

Impressive clinical activity of CD19-specific CAR T-cell therapy has bolstered active research in the field of adoptive cellular immunotherapy of cancer. To date, FDA has approved 5 CAR T-cell products. However, it becomes clear that further improvements are needed to ensure CAR T-cell homing and long-term persistence, broader range of targetable epitopes, reduced costs, and switching to an allogeneic format. In the present work, we compared *in vitro* and *in vivo* activities of three different CD20-specific CARs vs a reference FMC63-based CD19-specific CAR (Kymriah), the first CAR approved for clinical practice.

Materials and methods

We produced lentiviral constructs encoding two CARs based on the mAbs 1F5 and Leu16, as well as the CAR based on the sequence of a fully human mAb ofatumumab (2F2). These constructs differ only in the antigen-recognition domain. Based on these constructs and T cells obtained from peripheral blood of healthy donors, the CAR T-cells were produced and their performance was compared using several assays.

Results

First, we used FACS to measure surface expression of CARs on T-cells. Then, we observed that all CAR T-cells displayed similar level of cytotoxicity in a 4-hour co-incubation test against Nalm6 target cells expressing CD20 (Fig. 1). The proliferation rate of CAR T-cells with antigen-recognition regions from 1F5 and FMC63 was approximately 1.5 times higher than that of other CAR T-cells. In the replating assay, CAR T-cells based on 1F5 and Leu16 likewise showed more promising results (Fig. 2). All the CAR T-cells obtained

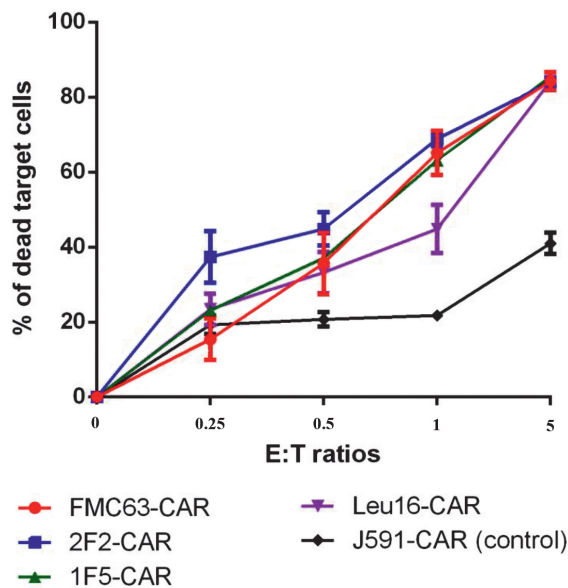


Figure 1. Level of momentary cytotoxicity of CAR-T cells against Nalm6-CD20+ after 4 hours of incubation

controlled xenografted tumors in NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ mice significantly better than irrelevant CAR T-cells (specific to PSMA) (Fig. 3).

Conclusion

CAR T-cells obtained display pronounced activity both *in vitro* and *in vivo* warranting their analysis in the clinic as well as the design and pre-clinical analysis of bi-specific CARs.

This study was supported by the RFBR grant № 19-415-543015 p\_мол\_a.

Keywords

T-cells, chimeric antigen receptor, CAR T-cell therapy, ofatumumab.

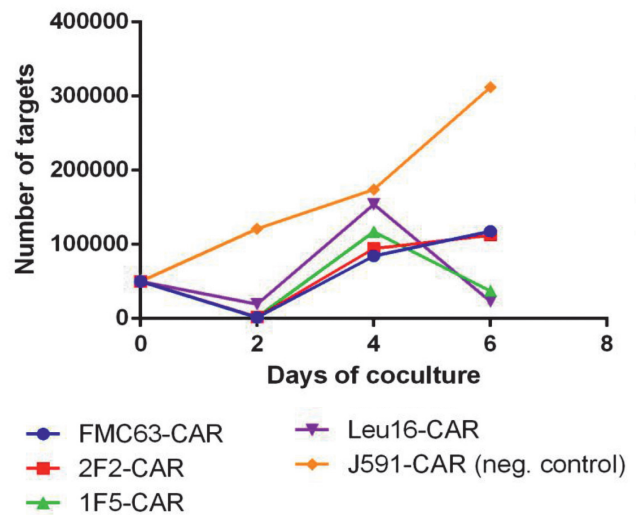


Figure 2. Level of cytotoxicity of CAR-T cells against Nalm6-CD20+ in replating test

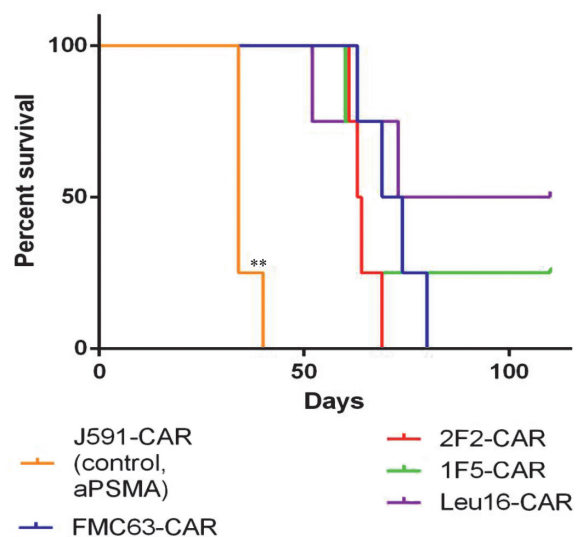


Figure 3. CAR-T cells effectively control the progression of B-ALL in a model experiment *in vivo*



## Доклинические исследования CD20-специфического Car-T клеточного препарата

Татьяна Н. Беловежец, Андрей А. Горчаков, Сергей В. Кулемзин

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия

### Введение

Выраженная клиническая активность CD19-специфичной CAR T-клеточной терапии обеспечила активные исследования в области адоптивной клеточной иммунотерапии онкологических заболеваний человека и привела к одобрению FDA 5 препаратов. Вместе с тем становится понятно, что необходимо дальнейшее улучшение данного подхода, а именно, обеспечение хоминга и долговременной персистенции, расширение спектра мишеней, снижение стоимости, переход к аллогенному формату. В настоящей работе было проведено сравнение *in vitro* и *in vivo* трех различных CD20-специфичных CAR T-клеток с референсным CD19-специфичным CAR на основе антитела FMC63 (Kymriah), первым допущенным к клинической практике.

### Материалы и методы

Были получены лентивирусные конструкции, кодирующие CAR с антиген-распознающими доменами от мышиных антител 1F5, Leu16 и человеческого антитела – офатумумаб (2F2). Полученные конструкции отличались только антигенраспознающим доменом. Затем были получены CAR T-клетки из периферических T-клеток здорового донора и проверена их активность.

### Результаты

В первую очередь был оценен уровень экспрессии всех полученных CAR на поверхности клеток при помощи

проточной цитометрии. Полученные CAR T-клетки проявляли одинаковую цитотоксичность в 4-х часовом тесте против клеток-мишеней линии Nalm6, эктопически экспрессирующих CD20 (рис. 1). Скорость пролиферации CAR T-клеток с антигенраспознающими районами от 1F5 и FMC63 была примерно в 1,5 раза выше всех остальных CAR T-клеток. В тесте на повторяющуюся цитотоксичность CAR T-клетки на основе 1F5 и Leu16 показали более перспективные результаты (рис. 2). Все полученные CAR T-клетки контролировали ксенотрансплантированную опухоль в мышцах линии NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ достоверно лучше, чем нерелевантные CAR T-клетки (специфичные к PSMA) (рис. 3).

### Выводы

Таким образом, все полученные CAR T-клетки проявляют выраженную активность в модельных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Основываясь на полученных данных, можно сделать прогноз о перспективности применения таких CAR T-клеток в клинике в моно- или биспецифичном формате.

Исследование было поддержано грантом РФФИ № 19-415-543015 p\_мол\_a.

### Ключевые слова

T-клетки, химерные антигенные рецепторы, терапия CAR T-клетками, офатумумаб.

## GC-03

### Increasing transfection level during delivery of genetic material by polymer carriers of complex composition

Anastasia S. Bukreeva<sup>1</sup>, Anna S. Rogova<sup>1</sup>, Tatiana V. Machel<sup>3</sup>, Darya R. Akhmetova<sup>1</sup>, Alexander S. Timin<sup>1,2</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasia S. Bukreeva, phone: +7 (912) 578-67-96, email: ana.bukreevaa@gmail.com

### Introduction

Currently, gene therapy is a promising approach to the treatment of a wide range of diseases. Low efficiency of genetic material delivery is the main limiting factor for development of gene therapy, since the use of “naked” nucleic acids does not provide the desired result. Polymeric carriers protect the genetic material during its transport to the target cells, but it is also necessary to protect it after its entrance to the cell. Background activity of nucleases is considered a significant obstacle to efficient gene delivery using non-viral vectors. To resolve this problem, it is necessary to select an inhibitor that protects the genetic material from degradation and has a positive effect on the efficiency of transfection. The aim of this work was to evaluate the effectiveness of the peptide

DNase II inhibitor (SLRLLQWFLWAC) in increasing the efficiency of transfection of mammalian cells.

### Materials and methods

In this work, polyelectrolyte particles have been used, being obtained by applying layers of differently charged polymers (Polyarginine/Dextran sulfate) on calcium carbonate cores prepared in advance by co-precipitation of aqueous sodium carbonate solutions and calcium chloride salts. The model genetic material was plasmid DNA encoding green fluorescent protein. Variants of pDNA encapsulation into the core, between polymer layers and simultaneous packing into the core and into the layer were considered. The peptide inhibitor was added to the DNA at the 1:1 ratio. The *in vitro* experiments were carried out with HEK 293 cell culture.

Different cell inoculation techniques were tested with the particles: they were added either to adherent cells, or were incubated with suspended cells, followed by seeding on culture plastic surface. Effects of fetal bovine serum (FBS) upon transfection efficiency was studied. The particles were added to the cells at a ratio of 100:1. Efficiency of transfection was assessed qualitatively by means of laser scanning confocal microscopy as well as quantitatively, using flow cytometry.

## Results

Analysis of the experimental results showed that the use of DNase II peptide inhibitor significantly increases the efficiency of transfection. The best results were obtained by incorporating genetic material both into the core and as a layer of a polymer particle. We have found that addition of

particles to adherent cells, as well as usage of FBS-free media exerted positive effects upon the level of transfection.

## Conclusions

In summary, the effect of a peptide inhibitor of DNase II upon transfection efficiency was investigated, and optimal conditions were determined for inoculation of mammalian cells with the particles containing genetic material.

## Acknowledgments

This work was supported by the project of the Russian Science Foundation No. 19-75-10010.

## Keywords

Gene therapy, DNase inhibitor, transfection efficiency.

## Повышение уровня трансфекции при доставке генетического материала полимерными носителями комплексного состава

Анастасия С. Букреева<sup>1</sup>, Анна С. Рогова<sup>1</sup>, Татьяна В. Машель<sup>3</sup>, Дарья Р. Ахметова<sup>1</sup>, Александр С. Тимин<sup>1,2</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

В настоящее время генная терапия является перспективным направлением для лечения широкого спектра заболеваний. Основным ограничением для развития генной терапии является проблема эффективной доставки генетического материала, так как использование «голых» нуклеиновых кислот не дает желаемого результата. Полимерные носители защищают генетический материал во время транспортировки к клеткам-мишеням, однако необходимо также защитить его и после попадания в клетку. Фоновая активность нуклеаз считается значительным препятствием для эффективной доставки генов с использованием невирусных векторов. Для решения данной проблемы необходимо подобрать ингибитор, защищающий генетический материал от деградации и положительно влияющий на эффективность трансфекции. Целью данной работы является оценка эффективности пептидного ингибитора ДНКаз II (SLRLLQWFLWAC) на увеличение уровня трансфекции клеток млекопитающих.

## Материалы и методы

В работе были использованы полиэлектролитные носители, полученные нанесением по технологии Layer-by-Layer слоев разнозаряженных полимеров (Polyarginine/Dextran sulfate) на ядра из карбоната кальция, предварительно полученные путем соосаждения водных растворов солей карбоната натрия и хлорида кальция. Модельным генетическим материалом являлась плазмидная ДНК, кодирующая зеленый флуоресцентный белок. Были рассмотрены варианты инкапсуляции пДНК в ядро, между полимерными слоями и одновременная упаковка в ядро и в слой. Пептидный ингибитор добавляли к пДНК в соотношении 1:1. Эксперименты ставились на клеточной культуре НЕК 293. Были рассмотрены разные способы засева частиц к клеткам: их добавляли

либо к уже адгезированным клеткам, либо частицы предварительно инкубировали с клетками, после чего их заседали на культуральный пластик. Было изучено влияние добавления эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) на эффективность трансфекции. Частицы добавлялись к клеткам в соотношении 100:1. Эффективность трансфекции оценивалась качественно на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе и количественно при помощи проточной цитометрии.

## Результаты

Анализ результатов экспериментов показал, что использование пептидного ингибитора ДНКазы II значительно повышает эффективность трансфекции. Наилучший результат был получен при включении генетического материала одновременно в ядро, и в качестве слоя полимерной частицы. Было выявлено, что добавление частиц к адгезированным клеткам, а также использование среды, не содержащей FBS, положительно влияет на уровень трансфекции.

## Выводы

В результате работы было исследовано влияние пептидного ингибитора ДНКазы II на эффективность трансфекции, а также выявлены оптимальные условия засева частиц, содержащих генетический материал, к клеткам млекопитающих.

## Благодарность

Работа выполнена при поддержке проекта Российского Научного Фонда 19-75-10010.

## Ключевые слова

Генная терапия, ингибитор ДНКаз, эффективность трансфекции.

## GC-04

Development of the *in vivo* model of therapy for prostate cancer and assessment of antitumor activity of oncolytic viruses combined with CAR T-cell immunotherapy

Anton N. Chikaev<sup>1</sup>, Sergey V. Kulemzin<sup>1</sup>, Olga Yu. Volkova<sup>1</sup>, Tatyana N. Belovezhets<sup>1</sup>, Anastasiya V. Semenova<sup>2</sup>, Sergey S. Zainutdinov<sup>2</sup>, Antonina A. Grazhdantseva<sup>2</sup>, Galina V. Kochneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup> State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Anton N. Chikaev, phone: +7 (913) 938-52-93, e-mail: chikaev@mcb.nsc.ru

## Introduction

Despite common views that the early-stage prostate cancer is usually well treatable with surgery and hormonal therapy, the disorder remains risky, due to a tendency to develop into the chemo- and castration-resistant metastatic forms. Thus, development and testing of effective therapy for prostate cancer are urgent tasks of modern oncology. Hence, we proposed a combination therapy for prostate cancer based on the two powerful anticancer platforms: CAR-T and oncolytic virotherapy. The first component is T cells expressing chimeric antigen receptor which specifically directed towards the main prostate cancer antigen PSMA (aPSMA-CAR-T). Together with aPSMA-CAR-T, it is proposed to use a recombinant vaccinia virus strain L-IVP (VV-GMCSF-CXCL11) which have been modified to express GM-CSF and CXCL11 cytokines. This should result in efficient lysis of PC3/PSMA prostate cancer cells, as well as boost the tumor homing activity and cytotoxicity of the host immune cells and adoptively transferred aPSMA-CAR-T. This project aims to develop an *in vivo* model of therapy for prostate cancer and to explore the antitumor potential of aPSMA-CAR-T and VV-GMCSF-CXCL11 platforms separately or in combination.

## Materials and methods

We used NOD/Scid mice for human prostate cancer xenograft model. The mice were subcutaneously injected with  $2 \times 10^6$  PSMA-expressing PC3 cells (PSMA-PC3) and divided into 5 groups. At the 16<sup>th</sup> day after tumor administration mice from the 1<sup>st</sup> group received intratumoral injections of VV-GMCSF-CXCL11 at a dose of  $10^7$  PFU/mouse. Each mouse from the 2<sup>nd</sup> group was intravenously treated with  $2 \times 10^7$  human aPSMA-CAR-T cells at the 18<sup>th</sup> and 23<sup>rd</sup> day after PSMA-PC3 engraftment. Third group received both virus and CAR-T: mice were intratumorally treated with  $10^7$  PFU/mouse of VV-GMCSF-CXCL11 at the day 16 followed by the two intravenous injections of  $2 \times 10^7$  aPSMA-CAR-T

at the 18<sup>th</sup> and 23<sup>rd</sup> days. Negative control groups were intratumorally injected with saline or intravenously treated with untransduced human T-cells.

## Results

We have shown that the single dose of oncolytic VV-GMCSF-CXCL11 virus inhibit tumor growth up to 90% at the 15<sup>th</sup> day after treatment, whereas mice that received aPSMA CAR-T only or virus with aPSMA CAR-T didn't control tumors. The probable reason was insufficient immunodeficiency of NOD/Scid mice, since even at the 7<sup>th</sup> day after second injection no human CAR-T cells were already presented in mice blood. Such rapid elimination of CAR-T may be due to the "host versus graft" reaction. Thus, we repeated the experiments using more immunocompromised NSG mouse model. We showed that CAR-T cells were able to persist and proliferate in NSG mice and, in contrast to NOD/Scid model, the highest antitumor activity was observed in aPSMA-CAR-T only group. However, mice that received combined therapy or virus only were not able to control tumors, which may be due to the spread of viral infection over the bodies of severely immunodeficient NSG mice. High concentration of viral particles in the blood of animals was confirmed by qPCR. The NSG model could be optimized by lowering the dose of VV-GMCSF-CXCL11.

## Conclusion

Overall, it seems that both NOD/Scid and NSG-based mice models are not optimal translational models of combination therapy for prostate cancer. Apparently, it is necessary to use an immunocompetent mouse model with syngeneically transplanted PSMA+ tumors, as well as mouse CAR-T cells as a therapy.

This work was supported by the RFBR grant mk18-29-09044.

## Keywords

Oncolytic virus, CAR-T, prostate cancer, PSMA.

Создание *in vivo* модели терапии рака простаты для исследования противоопухолевого потенциала онколитических вирусов в сочетании с CAR T-клеточной иммунотерапией

Антон Н. Чикаев<sup>1</sup>, Сергей В. Кулемзин<sup>1</sup>, Ольга Ю. Волкова<sup>1</sup>, Татьяна Н. Беловежец<sup>1</sup>, Анастасия В. Семенова<sup>2</sup>, Сергей С. Зайнутдинов<sup>2</sup>, Антонина А. Гражданцева<sup>2</sup>, Галина В. Кочнева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup> Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирск, Россия

## Введение

Несмотря на то, что рак простаты неплохо поддается хирургической и гормональной терапии на ранних стадиях, данное заболевание крайне опасно из-за склон-

ности к метастазированию и развитию хеморезистентных форм. В связи с этим разработка и тестирование высокоэффективных средств терапии рака простаты являются актуальными задачами. Нами был предложен

вариант комбинированной терапии, объединяющий два перспективных подхода к лечению опухолей: CAR-T-клеточную терапию и виротерапию онколитическими вирусами. Первым компонентом выступают Т-лимфоциты, «вооруженные» химерным антигенным рецептором со специфичностью к основному антигену рака простаты PSMA (aPSMA-CAR-T). Совместно с aPSMA-CAR-T предлагается использовать рекомбинантный вирус осповакцины штамма Л-ИВП, в геном которого интегрированы гены секретируемых цитокинов GM-CSF и CXCL11 (VV-GMCSF-CXCL11). В дополнение к собственной онколитической активности вируса, данная комбинация трансгенов должна привлекать в очаг опухоли как клетки иммунной системы, так и экзогенно вводимые CAR-T. Данная работа посвящена созданию *in vivo* модели для оценки противоопухолевого потенциала исследуемых aPSMA-CAR-T и VV-GMCSF-CXCL11 как в комбинации, так и в формате монотерапии.

### Материалы и методы

Нами были получены ксенографты клеток аденокарциномы простаты человека PC3, экспрессирующих PSMA (PC3-PSMA), на мышцах линии NOD/Scid. PC3-PSMA вводились животным подкожно в количестве  $2 \times 10^6$  клеток/мышь. Первая группа животных получала монотерапию VV-GMCSF-CXCL11 на 16-е сутки в виде внутриопухолевых инъекций ( $10^7$  БОЕ/мышь). Мышам из второй группы внутривенно вводили aPSMA-CAR T-лимфоциты человека ( $2 \times 10^6$  клеток/мышь) на 18-е и 23-и сутки. Третья группа получала оба компонента терапии: однократную внутриопухолевую инъекцию VV-GMCSF-CXCL11 и два системных введения aPSMA-CAR-T в аналогичных концентрациях с теми же временными интервалами. Контрольным группам интрагуморально вводили физраствор и внутривенно нетрансдуцированные Т-клетки.

### Результаты

Было показано, что однократное введение вируса ингибирует рост опухоли на 90% на 15-е сутки после начала лечения. При этом инъекции PSMA-специфичных

CAR-T клеток человека не имели терапевтического успеха в этой модели ни моноформате, ни в комбинации с виротерапией. Причиной стал недостаточный уровень иммуносупрессии линии NOD/Scid: CAR-T-клетки элиминировались из организма мышей уже на 7-е сутки вследствие реакции «хозяин против трансплантата». Поэтому эксперимент был повторен на более иммунокомпрометированной мышью линии NSG. Было показано, что в NSG мышцах CAR-T способны к персистенции и пролиферации, и, в отличие от модели NOD/Scid, в данном случае наиболее эффективной оказалась монотерапия именно CAR-T-клетками. При монотерапии вирусом, как и при комбинированной терапии, эффективность существенно снижалась. Вероятно, это связано с генерализацией вирусной инфекции на фоне тяжелого иммунодефицита у NSG мышей (количественный ПЦР анализ показал наличие большого числа вирусных частиц в крови животных). Оптимизировать модель можно посредством корректировки дозы вируса, чтобы избежать его негативного воздействия на организм мышей.

### Выводы

В целом следует признать, что оба предложенных варианта имеют существенные ограничения и не являются оптимальными трансляционными моделями комбинированной терапии рака простаты. По-видимому, целесообразно использовать иммунокомпетентную мышиную модель с сингенно трансплантированными PSMA+ опухолями, а в качестве терапии – CAR T-клетки мышей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ мк18-29-09044.

### Ключевые слова

Онколитический вирус, CAR-T, рак простаты, PSMA.

## GC-05

### Long non-coding RNAs as potential targets for genome editing and gene therapy

Anton S. Dome, Dmitry V. Semenov, Grigory A. Stepanov

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia*

**Contact:** Anton S. Dome, phone: +7 (953) 876-97-17, e-mail: domeanton@ya.ru

#### Introduction

The development of genome editing methods and the discovery of the RfxCas13d endonuclease (CasRx) allow to target not only protein-coding genes but also non-coding RNAs. Regulators of the processes of transcription and translation, long noncoding RNAs (lncRNAs) become promising targets for gene therapy. Glioblastoma is one of the oncological diseases, which develop involving lncRNAs. An incomplete understanding of the pathogenesis of glioblastoma makes it difficult to develop an effective therapy. The study of

pathogenesis is usually carried out on model cell lines. The models of glioblastoma are the cell lines U87MG, U251MG, U343MG.

#### Materials and methods

In this work, bioinformatic analysis of the transcriptomic data of the cell lines U87MG, U251MG, and U343MG was carried out in comparison with the lines WI-38, HEK293FT, HEB, BEAS2B, IMR90.

## Results

Based on the data of current analysis, three lncRNA have an increased level of expression in glioma lines compared to the group of control cell lines and were selected as potential targets. A high level of LINC00461 is observed in glioma cell lines [1] and in patients with multiple myeloma [2]. LINC01152 is localized mainly in the nucleus and is involved both in the regulation of gene transcription, in particular, IL-23 [3], and in post-transcriptional regulation, for example, by interacting with the 3'-UTR of MAML2 [4]. In glioblastoma, increased expression of LINC01152 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) [5]. It is shown that LINC01272 also promotes EMT in gastric and colorectal cancer [6].

Using the CasRx system, we will get and characterize cell lines with knockdown of selected lncRNAs. This will allow a deeper study of the role of the selected targets in oncogenesis, as well as improve the strategy of finding and suppressing target genes for gene therapy of oncology.

This work was carried out with the support of the Russian Science Foundation (project No. 21-14-00195), as well as with partial support of the project of basic budgetary financing of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (0245-2019-0001).

## References

1. Yang Y. et al. LINC00461, a long non-coding RNA, is important for the proliferation and migration of glioma cells. *Oncotarget*. 2017; 8(48): 84123.
2. Deng M. et al. Exosome-transmitted LINC00461 promotes multiple myeloma cell proliferation and suppresses apoptosis by modulating microRNA/BCL-2 expression. *Cytotherapy*. 2019; 21(1): 96-106.
3. Chen T. et al. HBx-related long non-coding RNA 01152 promotes cell proliferation and survival by IL-23 in hepatocellular carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;115:108877.
4. Wu J. et al. LINC01152 upregulates MAML2 expression to modulate the progression of glioblastoma multiforme via Notch signaling pathway. *Cell death & disease*. 2021; 12(1):1-14.
5. Chang L. et al. LncRNA RP11-84E24. 3 drives tumorigenesis and epithelial-to-mesenchymal transition of glioma cells by promoting TFAP2C-mediated activation of SNAI1. *J. Neuro-Oncol*. 2021; 151(2): 157-171.
6. Leng X. et al. LINC01272 promotes migration and invasion of gastric cancer cells via EMT. *OncoTargets and Therapy*. 2020; 13:3401.

## Keywords

CasRx, lncRNA, glioblastoma.

## Длинные некодирующие РНК как потенциальные мишени для геномного редактирования и генной терапии

Антон С. Доме, Дмитрий В. Семенов, Григорий А. Степанов

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

## Введение

Развитие технологии геномного редактирования и открытие эндонуклеазы RfxCas13d (CasRx) позволяет направлять системы геномного редактирования не только на белок-кодирующие гены, но и некодирующие РНК. Выступая регуляторами процессов транскрипции и трансляции, длинные некодирующие РНК (днРНК) становятся перспективными мишенями для генной терапии. Одним из примеров онкологического заболевания, в развитии которого принимают участие днРНК, является глиобластома. Неполное понимание патогенеза глиобластомы затрудняет разработку эффективной терапии. Изучение патогенеза принято проводить на модельных клеточных линиях. В числе клеточных моделей глиобластомы – линии U87MG, U251MG, U343MG.

## Материалы и методы

В рамках данной работы был проведен биоинформатический анализ транскриптомных данных линий клеток U87MG, U251MG и U343MG в сравнении с линиями WI-38, HEK293FT, HEV, BEAS2B, IMR90.

## Результаты

По результатам анализа были отобраны три потенциальные днРНК-мишени, имеющие повышенный уровень экспрессии в глиомных линиях по сравнению с

группой контрольных линий клеток. Высокий уровень LINC00461 отмечается в клеточных линиях глиомы [1] и у пациентов с множественной миеломой [2]. LINC01152 локализуется преимущественно в ядре, участвует как в регуляции транскрипции генов, в частности, IL-23 [3], так и в посттранскрипционной регуляции, например, взаимодействуя с 3'-UTR MAML2 [4]. При глиобластоме повышенная экспрессия LINC01152 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) [5]. Показано, что LINC01272 также способствует ЭМП при раке желудка и колоректальном раке [6].

С использованием системы CasRx нами будут созданы и охарактеризованы клеточные линии с нокадаун выбранных днРНК. Это позволит глубже изучить роль выбранных мишеней в онкогенезе, а также усовершенствовать стратегию поиска и подавления генов-мишеней для генной терапии онкологических заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 21-14-00195, а также при частичной поддержке проекта базового бюджетного финансирования Минобрнауки РФ (0245-2019-0001).

## Ключевые слова

CasRx, днРНК, глиобластома.

## GC-06

Modification of silicon oxide nanocarriers with metal shells for capturing  $^{225}\text{Ac}$  and its daughter isotopes

Timofey E. Karpov, Mikhail V. Zyuzin, Alexander S. Timin, Dmitry O. Antuganov, Albert R. Muslimov

Granov Russian Research Center of Radiology &amp; Surgical Technologies, Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Contact: Timofey E. Karpov, phone: +7 (921) 658-73-67, e-mail: timofius39@mail.ru

**Introduction**

The alpha emitting radionuclide  $^{225}\text{Ac}$  is currently one of the most promising isotopes in alpha therapy due to its high linear energy transfer during four consecutive alpha decays. However, the main obstacle preventing the full implementation of  $^{225}\text{Ac}$  in clinical practice is the lack of stable retention of daughter radioactive isotopes ( $^{221}\text{Fr}$  and  $^{213}\text{Bi}$ ), which leads to their free circulation in the body and the destruction of healthy cells in the body.

**Materials and methods**

In this work, the surface of silica nanoparticles ( $\text{SiO}_2$ ) obtained by the sol-gel method was modified with metal shells consisting of nanostructures of titanium butoxide ( $\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_4$ ) and hydrogen tetrachloroaurate ( $\text{HAuCl}_4$ ) to retain  $^{225}\text{Ac}$  and its decomposition products in developed nanocarriers.

**Results**

*In vitro* and *in vivo* studies in healthy mice show that a metal shell applied to the surface of  $\text{SiO}_2$  nanoparticles contributes to enhanced inhibition of the release of radionuclides ( $^{225}\text{Ac}$  and its daughter isotopes) compared to unmodified  $\text{SiO}_2$  nanoparticles for a long period of time. Unmodified titanium/gold-coated silicon nanoparticles exhibited a  $^{225}\text{Ac}$  leakage

of  $20\pm 3\%$  in the first 5 days and 60%-70% after 15-30 days of incubation. In contrast, only 0.3% and 2.6%  $^{225}\text{Ac}$  release was found in the case of titanium and gold coated nanoparticles during 30 days of incubation. Histological analysis has shown that the developed nanocarriers do not have a significant toxic effect on the organ systems of laboratory mice within 3-10 days after injections. At the same time, practically no accumulation of released radionuclides was found in non-target organs (for example, in the kidneys). In contrast, unmodified carriers demonstrated the release of free radionuclides, which were distributed throughout the animal's body with subsequent morphological changes in the tissues of the lungs, liver and kidneys.

**Conclusion**

These results highlight the potential of the developed nanocarriers for use as radionuclide delivery systems and propose a technology for the manufacture of new nanotherapeutic agents. This work was supported by the project of the Russian Science Foundation "19-75-10010".

**Keywords**

Radiotherapy, nanoparticles, radionuclides, alpha radiation, silica, titanium, gold.

Модификация наноносителей оксида кремния металлическими оболочками с целью удержания  $^{225}\text{Ac}$  и его дочерних изотопов

Тимофей Е. Карпов, Михаил В. Зюзин, Александр С. Тимин, Дмитрий О. Антуганов, Альберт Р. Муслимов

«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия; Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Введение**

В настоящее время альфа-излучающий радионуклид  $^{225}\text{Ac}$  является одним из наиболее многообещающих изотопов в альфа-терапии из-за его высокой линейной передачи энергии во время четырех последовательных альфа-распадов. Однако основным препятствием, мешающим полноценно внедрить  $^{225}\text{Ac}$  в клиническую практику, является отсутствие стабильного удержания дочерних радиоактивных изотопов ( $^{221}\text{Fr}$  и  $^{213}\text{Bi}$ ), что приводит к их свободной циркуляции в организме и разрушению здоровых клеток организма.

**Материалы и методы**

В данной работе поверхность наночастиц кремнезема ( $\text{SiO}_2$ ), полученных с помощью золь-гель метода, была модифицирована металлическими оболочками, состоящими из наноструктур бутаоксида титана ( $\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_4$ )

и тетрахлоаурата водорода ( $\text{HAuCl}_4$ ), для удерживания  $^{225}\text{Ac}$  и продуктов его распада в разработанных наноносителях.

**Результаты**

Исследования *in vitro* и *in vivo* на здоровых мышах показали, что металлическое оболочка, нанесенная на поверхность  $\text{SiO}_2$  наночастиц, способствует удержанию радионуклидов ( $^{225}\text{Ac}$  и его дочерних изотопов) по сравнению с немодифицированными  $\text{SiO}_2$  наночастицами в течение длительного периода времени. Немодифицированные титановой/золотой оболочками наночастицы кремния, продемонстрировали утечку  $^{225}\text{Ac}$   $20\pm 3\%$  в первые 5 дней и 60%-70% после 15-30 дней инкубации. Напротив, только 0,3% и 2,6% высвобождения  $^{225}\text{Ac}$  было обнаружено в случае наночастиц, покрытых титановой и золотой оболочками в течение 30 дней инкубации. Гистологический анализ продемонстрировал, что

в течение 3-10 дней после инъекций разработанные наночастицы не оказывают значимого токсического действия на системы органов лабораторных мышей. В то же время практически не было обнаружено скопление высвободившихся радионуклидов в нецелевых органах (например, в почках). Напротив, немодифицированные носители продемонстрировали высвобождение свободных радионуклидов, которые распределялись по всему телу животного с последующими морфологическими изменениями в тканях легких, печени и почек.

## Выводы

Эти результаты подчеркивают потенциал разработанных наночастиц для использования в качестве систем доставки радионуклидов и предлагают технологию изготовления новых нанотерапевтических агентов. Работа выполнена при поддержке проекта Российского Научного Фонда «19-75-10010».

## Ключевые слова

Радиотерапия, наночастицы, радионуклиды, альфа-излучение, силика, титан, золото.

## GC-07

### Treatment of oncological diseases with micro-carriers using combined therapy

Alisa S. Postovalova <sup>1</sup>, Timofey E. Karpov <sup>1</sup>, Darya R. Akhmetova <sup>1</sup>, Albert R. Muslimov <sup>2</sup>, Alexander S. Timin <sup>1</sup>, Mikhail V. Zyuzin <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Alisa S. Postovalova, phone: +7 (922) 155-83-02, e-mail: tiger.ru12@mail.ru

#### Introduction

Lung cancer is the most common malignant tumor, one of the most frequent causes of cancer-related deaths worldwide and the most common cause of death from oncological pathology. In fact, existing methods of treatment, such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, still are able to evoke side effects in normal tissues when administered alone. That is why it is necessary to improve the effectiveness of lung cancer therapy by developing new approaches. Methods based on the combined use of several approaches of treatment have great potential. Radionuclide and chemotherapy can be considered the most promising methods of treating lung cancer. The aim of this project is to study effectiveness of combined radiotherapy and chemotherapy in lung cancer.

#### Materials and methods

This study developed a potentially promising treatment with a combination of <sup>177</sup>Lu-MPs as polymeric micro-carrier radionuclide, and Cisplatin (a cytostatic for chemotherapy). Balb/c mice with lung metastases received this treatment followed by harvesting and examination of the mice lungs. In the course of experiments, effectiveness of treatment was evaluated by measuring mass of lung tissues and counting

the number of metastatic pulmonary nodules in the H&E-stained images calculated by means of *Image-Pro Plus*.

#### Results

Histological analysis revealed that the number of metastatic foci in the lungs was significantly decreased. Thus, higher efficiency of the combined therapy was shown, as compared to local radiation therapy with <sup>177</sup>Lu-MPs, or Cisplatin chemotherapy.

#### Conclusion

According to the results of the study, obtained data showed the effectiveness of combined radiotherapy and chemotherapy during *in vivo* experiments, thus requiring more detailed further studies in the area.

#### Acknowledgment

The study was performed with the support of the V. A. Almazov NMHC of the Ministry of Health of the Russian Federation.

#### Keywords

Lung cancer, nanobiotechnologies, nanoparticles, combined therapy, micro-carriers.

### Лечение онкологических заболеваний микроносителями с использованием комбинированной терапии

Алиса С. Постовалова <sup>1</sup>, Тимофей Е. Карпов <sup>1</sup>, Дарья Р. Ахметова <sup>1</sup>, Альберт Р. Муслимов <sup>2</sup>, Александр С. Тимин <sup>1</sup>, Михаил В. Зюзин <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

#### Введение

Рак легкого является наиболее распространенной злокачественной опухолью, одной из наиболее частых

причин смертности от рака во всем мире и наиболее распространенной причиной смерти от онкологической патологии. Фактически, существующие и активно используемые методы лечения, такие как химио-

терапия, лучевая терапия и иммунотерапия, все еще способны вызывать побочные эффекты в нормальных тканях организма при их самостоятельном применении. Именно поэтому необходимо повысить эффективность терапии рака легких путем разработки новых подходов. Методы, основанные на совместном использовании нескольких подходов к лечению, обладают большим потенциалом. Радионуклидная терапия и химиотерапия могут быть определены как одни из наиболее перспективных методов лечения рака легких. Целью данного проекта является изучение эффективности комбинированной лучевой терапии и химиотерапии в отношении рака легких.

### Материалы и методы

В этом исследовании было разработано потенциально перспективное лечение с использованием  $^{177}\text{Lu}$ -MPs в качестве полимерных микроносителей с участием  $^{177}\text{Lu}$  в качестве радионуклида и цисплатина (химиотерапевтического цитостатика) в комбинированной терапии. Мыши линии Balb/c с метастазами в легких получали лечение. После этого легкие мышей изымали и анализировали. В ходе работы эффективность лечения оценивалась путем измерения массы легочных тканей и подсчета количества метастатических легочных узелков на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, рассчитанных с помощью *Image-Pro Plus*.

### Результаты

Гистологический анализ показал, что количество очагов метастазирования в легких значительно уменьшилось. Таким образом, была показана наибольшая эффективность комбинированной терапии по сравнению с индивидуальной лучевой терапией  $^{177}\text{Lu}$ -MPs и химиотерапией цисплатином.

### Вывод

Согласно результатам исследования и полученным данным показана эффективность комбинированной лучевой терапии и химиотерапии в ходе экспериментов *in vivo*, что является причиной для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

### Благодарность

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### Ключевые слова

Рак легкого, нанотехнологии, наночастицы, комбинированная терапия, микроносители.

## GC-08

### Study of the biodistribution of polymer carriers for further use in gene therapy

Anna S. Rogova<sup>1</sup>, Anastasia S. Bukreeva<sup>1</sup>, Alisa S. Postovalova<sup>1</sup>, Darya R. Akhmetova<sup>1</sup>, Alexander S. Timin<sup>1,2</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna S. Rogova, phone: +7 (904) 601-79-55, e-mail: anna.aroo@mail.ru

### Introduction

Various methods of gene therapy demonstrate great prospects in the treatment of various hereditary, infectious and oncological diseases. However, now, the effectiveness of their use is limited by the lack of effective and safe methods of delivering genetic material to cells. To solve this problem, a method consisting in the delivery of genetic material using polymer particles can be used. One of the important advantages of this method is the structure of the capsule, which allows it to protect the contents from the aggressive effects of biological environments of the body. However, for further use of these carriers in clinical practice, it is necessary to study in detail their bio-distribution after introduction into the body. The purpose of this work is to study the bio-distribution of polymer particles on mouse model by various methods, as well as histopathological analysis of tissues after the introduction of carriers.

### Materials and methods

In this work, polymer particles obtained by applying polyarginine and dextran sulfate (PARG/DEXS) using Layer-by-Layer technology to calcium carbonate nuclei were used. The nuclei were obtained by co-precipitation of aqueous

solutions of salts: sodium carbonate and calcium chloride with the addition of fluorescent dyes FITC and Cy5, as well as magnetite particles. The synthesized carriers were evaluated by light and confocal microscopy, as well as dynamic light scattering. Then the particles were injected into the tail vein of the mice, after which their organs (heart, lungs, liver, spleen and kidneys) were analyzed on the IVIS Spectrum CT device for *in vivo* fluorescence imaging on days 2, 5, 7, 10 and 15. The data of histological sections were also obtained using imaging methods on a confocal laser scanning microscope (CLSM) and a light microscope.

### Results

The results obtained by the methods of CLSM (particles labeled with FITC), light microscopy (labeled with magnetite) and IVIS bioluminograph (labeled with Cy5) correlate with each other, but the assessment of biodistribution using particles labeled with magnetite is not optimal due to the characteristics of the liver and spleen tissue. After administration, the particles are found in large quantities in the lungs, presumably due to the small size of the capillaries and in the liver. Then there is a general decrease in the number of particles in the organs. On day 10, the number of particles in the lungs becomes minimal, while a sufficient amount is



recorded in the liver. Also, on days 10 and 15, particles were registered in the spleen. Histopathological analysis illustrates the absence of pathological changes when using polymer micron particles. There is a significant accumulation of particles in tissues with a highly developed reticuloendothelial system (liver, spleen and lungs).

### Conclusion

The presented data allow us to better understand the distribution of particles in the animal's body over a long time and provide information about which organs can potentially be delivered therapeutic agents using this delivery system.

In the future, it is planned to conduct experiments on the delivery of clinically relevant genetic material *in vivo*.

### Acknowledgments

The work was carried out with the support of the project of the Russian Science Foundation "19-75-10010".

### Keywords

Polymer carriers, delivery of genetic material, bio-distribution, histological examination, *in vivo* visualization.

## Изучение биораспределения полимерных носителей для дальнейшего использования в генной терапии

Анна С. Рогова <sup>1</sup>, Анастасия С. Букреева <sup>1</sup>, Алиса С. Постовалова <sup>1</sup>, Дарья Р. Ахметова <sup>1</sup>, Александр С. Тимин <sup>1,2</sup>, Альберт Р. Муслимов <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Различные методы генной терапии имеют большие перспективы при лечении различных наследственных, инфекционных и онкологических заболеваний. Тем не менее, в настоящее время эффективность их применения ограничена отсутствием действенных и безопасных методов доставки генетического материала в клетки. Для решения этой проблемы может быть использован следующий метод, заключающийся в доставке генетического материала с использованием полимерных частиц. Одним из важных преимуществ данного метода является структура капсулы, позволяющая обеспечить защиту содержимого ее полости от агрессивного воздействия биологических сред организма. Однако для дальнейшего использования данных носителей в клинической практике необходимо детально изучить их биораспределение после введения в организм. Цель исследования: изучение биораспределения полимерных частиц в организме мыши различными методами, а также гистологический анализ тканей после введения носителей.

### Материалы и методы

В данной работе использовались полимерные частицы, полученные путем нанесения полиаргинина и сульфата декстрана (PARG/DEXS) по технологии Layer-by-Layer на ядра из карбоната кальция. Ядра были получены путем соосаждения водных растворов солей: карбоната натрия и хлорида кальция с добавлением флуоресцентных красителей FITC и Cy5, а также частиц магнетита. Синтезированные носители были оценены методами световой и конфокальной микроскопии, а также динамического светорассеяния. Далее частицы вводились мышам в хвостовую вену, после чего на 2, 5, 7, 10 и 15 день анализировались их органы (сердце, легкие, печень, селезенка и почки) на приборе для *in vivo* визуализации флуоресценции – IVIS Spectrum CT. Также были получены данные гистологических срезов с помощью методов визуализации на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе (КЛСМ) и световом микроскопе.

### Результаты

В данной работе результаты, полученные методами КЛСМ (частицы, меченные FITC), световой микроскопии (меченные магнетитом) и биолюминографе IVIS (меченные Cy5) коррелируют между собой, однако оценка биораспределение с помощью частиц, меченных магнетитом, не является оптимальной из-за особенностей ткани печени и селезенки. После введения частицы обнаруживаются в большом количестве в легких, предположительно из-за малого размера капилляров и в печени. Далее замечается общее снижение количества частиц в органах. В легких на 10 день количество частиц становится минимальным, в то время как в печени регистрируется достаточное количество. Также, на 10 и 15 день частицы были зарегистрированы в селезенке. Общая картина иллюстрирует отсутствие патологических изменений при использовании полимерных микронных частиц. Наблюдается значительное накопление частиц в тканях с высокоразвитой ретикулоэндотелиальной системой (печень, селезенка, а также легкие).

### Заключение

Представленные данные позволяют лучше понять распределение частиц в организме животного в течение длительного времени и предоставить информацию о том, в какие органы потенциально можно доставлять терапевтические агенты с помощью данной системы доставки. В дальнейшем запланированы проведение экспериментов по доставке клинически релевантного генетического материала *in vivo*.

### Благодарность

Работа выполнена при поддержке проекта Российского Научного Фонда «19-75-10010»

### Ключевые слова

Полимерные носители, доставка генетического материала, биораспределение, гистологическое исследование, визуализация *in vivo*.

## GC-09

## Testing of small molecules for homology-directed repair stimulation at *CCR5* locus during the transfection of primary human hematopoietic stem cells by *CCR5*-Uco-TALEN mRNA

Alyona I. Shakirova<sup>1</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Albert A. Muslimov<sup>1</sup>, Vladislav S. Sergeev<sup>1</sup>, T. R. Karpov<sup>1</sup>, K. I. Anoshkin<sup>2</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Boris Fehse<sup>1,3</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Research Department of Cell and Gene Therapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Contact: Dr. Alena Shakirova, phone: +7 (911) 733-51-48, e-mail: alyona.i.shakirova@gmail.com

### Introduction

Targeted insertion of protein-coding sequences regions into the genome of hematopoietic stem cells (HSCs) mediated by engineered nucleases represents a promising platform for gene therapy of monogenic diseases. Homologous recombination (HR) represents the key mechanism for the introduction of genetic material into the double-stranded breaks (DSBs) generated by the targeted nuclease. Increasing the HR efficiency may enable the insertion of large DNA fragments into the HSC genome more efficiently upon delivery of donor repair templates by both viral and non-viral carriers. The mechanisms of DNA damage-induced innate immune response represent an important factor influencing the outcomes of DSB formation induced by engineered nucleases. The aim of this work is to evaluate the effects of adding small-molecule inhibitors of TLR9/AIM2/cGAS, STING and caspase antagonists A151, H151, and Z-VAD-FMK to cultures of primary human HSCs on the HR rate at the *CCR5* locus after *CCR5*-Uco-TALEN mRNA transfection.

### Materials and methods

Uridine-depleted *CCR5*-Uco-TALEN mRNA was synthesized by Trilink. Magnetic selection of CD34 + HSCs from the bone marrow of healthy donors was performed using the CD34 MicroBead kit (Miltenyi Biotec). After the activation phase of cultivation, HSCs were transfected with 25 µg/ml *CCR5*-Uco-TALEN mRNA using Gene Pulser Xcell (BioRad) device. After transfection, HSCs were cultured for 24 hours at 32°C in a StemMACS HSC Expansion Media XF (Miltenyi Biotec) medium. Small molecule inhibitors A151, H151 and FMK were added at concentrations 4 mkg/ml, 0.5 mkg/ml, and 25 mkg/ml respectively at 3 hours before the electroporation. The proportion of non-homologous end joining (NHEJ) events at the *CCR5* locus was estimated by digital droplet PCR (ddPCR) on a QX200 System (Bio-Rad) according to the previously described protocol (Mock et al., 2015). In order to count the burden of HR-repaired *CCR5* alleles the copy number of the reference gene *EPOR* was additionally estimated by the method of multiplex ddPCR (Schwarze et al., 2021). The difference between the copy number of the reference gene and the sum of HR-repaired and wild-type alleles was considered the proportion of alleles repaired by HR.

### Results

The total average efficiency of the *CCR5* gene knockout, calculated as the sum of the NHEJ- and HR-repaired alleles, ranged from 9 to 53.5%. The addition of a FMK small molecule to the HSCs culture significantly affected not only the *CCR5* gene knockout overall efficiency (53.5%), but the frequency of both NHEJ (27.2%) and HR (26.3%) as well. The addition of H151 did not affect the overall efficiency of the *CCR5* gene knockout (33.5%), as well as the ratio of NHEJ (18.3%) and HR (15.2%) events in the samples. In the presence of A151 small molecule, the *CCR5* knockout efficiency was significantly reduced (9%), and 95.6% of knockout alleles were the result of NHEJ events at DSB formed by *CCR5*-Uco-TALEN.

### Conclusion

The small molecules contribution to the stimulation of HR-mediated DSB repair after the *CCR5*-Uco-TALEN mRNA transfection of primary hematopoietic stem cells was studied. Z-VAD-FMK seems to be the most promising.

### Acknowledgments

K.V. Lepik thanks the Russian Foundation for Basic Research for the support, grant No. 19-29-04025mk.

### Keywords

TALEN, homology directed repair, STING inhibitors, HSC.

## Тестирование малых молекул для стимуляции процесса гомологичной репарации концов двуцепочечных разрывов ДНК в локусе *CCR5* при трансфекции гемопоэтических стволовых клеток человека мРНК *CCR5-Uco-TALEN*

Алена И. Шакирова<sup>1</sup>, Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1</sup>, Владислав С. Сергеев<sup>1</sup>, Т. Р. Карпов<sup>1</sup>, К. И. Аношкин<sup>2</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Борис Фезе<sup>1,3</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Медико-генетический научный Центр им. Н. П. Бочкова, Москва, Россия; <sup>3</sup> Отдел клеточной и генной терапии, Департамент трансплантации стволовых клеток, Университетский медицинский центр Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

### Введение

Таргетные инсерции в геном гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) участков белок-кодирующих последовательностей с последующей аутологичной трансплантацией таких клеток является показанием для генной терапии целого ряда моногенных заболеваний человека. Беспрецедентной точностью в этом плане обладает генная терапия с использованием современных инструментов редактирования генома (RNA-guided инженерные нуклеазы, TALEN, ZFN). При их применении процесс протекает за счет так называемого гомологичной репарации (ГР) концов двуцепочечного разрыва (ДР) ДНК, образуемого нуклеазой. Повышение эффективности ГР является актуальной задачей, решение которой позволит с большей эффективностью производить вставки крупных участков ДНК в геном ГСК при доставке донорской репарационной матрицы как вирусными, так и невирусными носителями. Механизмы врожденного иммунного ответа, вызванного повреждением ДНК, представляют собой важный фактор, влияющий на результаты образования ДР, индуцированных инженерными нуклеазами. Целью данной работы является оценка влияния добавления низкомолекулярных ингибиторов TLR9/AIM2/cGAS, STING и антагонистов каспаз A151, H151 и Z-VAD-FMK к культурам первичных ГСК человека на частоту ГР в локусе *CCR5* после трансфекции мРНК *CCR5-Uco-TALEN*.

### Материалы и методы

Синтез предварительно кодон-оптимизированной посредством деплеции уридина мРНК *CCR5-Uco-TALEN* был осуществлен компанией Trilink (США). Магнитную селекцию CD34+ ГСК из костного мозга здоровых доноров проводили с помощью набора CD34 MicroBead kit (Miltenyi Biotec). Далее, после активирующей фазы культивирования, осуществляли трансфекцию ГСК мРНК *CCR5-Uco-TALEN* на приборе Gene Pulser Xcell (BioRad). После трансфекции ГСК в течение суток культивировали при 32°C в среде StemMACS HSC Expansion Media XF (Miltenyi Biotec). Низкомолекулярные ингибиторы A151, H151 и FMK добавляли в концентрациях 4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, и 25 мкг/мл соответственно за 3 часа до электропорации. Долю событий негомологичного (НГР) сшивания концов разрыва в локусе *CCR5* оценивали методом цифровой капельной ПЦР по описанному ранее протоколу (Mock et al., 2015) на приборе Bio-Rad QX200. Для оценки аллельной нагрузки репарированных на основе гомологии разрывов дополнительно методом мультиплексной цифровой капельной ПЦР

оценивали количество копий референсного гена *EPOR* и копий гена *CCR5* дикого типа (Schwarze et al., 2021). Разницу между количеством копий референсного гена и суммой аллелей НГР и дикого типа считали долей аллелей, репарированных ГР.

### Результаты

Согласно полученным результатам суммарная средняя эффективность нокаута гена *CCR5*, рассчитанная как сумма репарированных НГР и ГР аллелей, составляла от 9 до 53,5%. Добавление в культуру ГСК малой молекулы FMK значительно отразилось на общей эффективности нокаута гена *CCR5*, которая в этом образце была максимальной и составляла 53,5%, причем увеличилась частота как НГР (27,2%), так и ГР (26,3%) событий по сравнению с контролем. Добавление H151 на общей эффективности нокаута гена *CCR5* не отразилось (33,5%), причем это касалось также соотношения НГР (18,3%) и ГР (15,2%) аллелей в образцах. В образцах ДНК, выделенной из клеток, культивируемых в присутствии A151, эффективность нокаута гена *CCR5* была значительно снижена и составила 9%, причем 95,6% нокаутированных аллелей были результатом НГР в локусах разрывов, формируемых *CCR5-Uco-TALEN*.

### Заключение

Выполнено тестирование эффективности добавления малых молекул в плане стимуляции ГР в первичных гемопоэтических стволовых клетках человека при трансфекции мРНК *CCR5-Uco-TALEN*. FMK представляется наиболее перспективной из них в плане разработки генной терапии на основе комбинации донорской матрицы и инструментов редактирования генома.

### Благодарности

Лепик К.В. благодарит за поддержку Российский фонд фундаментальных исследований, грант No. 19-29-04025mk.

### Ключевые слова

TALEN, гомологичная репарация, ингибиторы STING, гемопоэтические стволовые клетки.

## GC-10

## Bioinformatic analysis of the RAD54L oncogene for detecting the effect on the occurrence of hematopoietic stem disorders

**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

A number of workers demonstrated an ATP-dependent activity of moving hematopoietic stem cells from immunopurified FLAG-labeled RecQL1 eluate using the example of the human gene RAD54L. Also in the UCSC genome browser presented many publications related to mutant gene activity, which indicates the biomedical potential of the study of this gene.

### Materials and methods

Data were collected and maintained by the UCSC Genome Browser. For the gene under consideration, most matches with Human mRNA were found in the NCBI RefSeq, UCSC genes, and GENCODE databases. The ratio of most introns and exons (only the initial ones have different lengths), their length corresponds to Human mRNA and the Human expressed sequence tag (EST). When considering the RAD54L gene with different annotations in RefSeq, it is impossible to give an accurate assessment of the comparison with the experimental and predicted RNAs with PolyA end (there are no such RNAs). According to the RAD54L gene, sequencing in the cell culture K562 PolyA + predominates, found many pseudogenes. Most of the transcript located in the cytosol and nucleosome. The expression level for CAGE is most observed in the nucleosome and cytosol.

### Results

The study revealed that this gene in the annotations was reasonably correctly calculated and interpreted. A large number

of peptides are observed for the RAD54L gene, a high level of ribosomal profiling signals that coincide with the exon structure of the gene, therefore it is a protein-coding gene. According to COSMIC, multiple mutations were identified that correspond to all exons of the gene in hematopoietic, endometrial and lung tumor diseases. Adenocarcinoma, colonic, somatic, Lymphoma, non-Hodgkin, Breast cancer, pathologies of stem cells were found in the OMIM database.

### Conclusions

Based on the results obtained, it can be argued that this RAD54L gene encodes a protein, which is an important link in many physiological, functional and pathological processes in the human body. The mutational activity of this gene is highly likely to lead to the development of pathologies of different genesis: the analysis showed an effect on the oncogenic process, the development of somatic diseases. It has a large role in the development of hereditary diseases. In conclusion, there is a sufficient number of publications on the information of this gene, which indicates possible promising studies of biomedicine in terms of prevention and treatment of somatic and oncogenic diseases of humans.

### Keywords

Bioinformatics analysis, hematopoietic stem cells, RAD54L gene.

## Биоинформатический анализ онкогена RAD54L для выявления влияния на возникновение гемопоэтических стволовых нарушений

**Богдан О. Щеглов**

*Школа медицины, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия*

### Введение

В ряде исследований была продемонстрирована АТФ-зависимая активность гемопоэтических стволовых клеток из иммуноочищенного меченого маркера элюата RecQL1 на примере человеческого гена RAD54L. Также в браузере генома UCSC представлено множество публикаций, связанных с мутантной активностью гена, что указывает на биомедицинский потенциал изучения этого гена.

### Материалы и методы

Данные были собраны и сохранены в геномном браузере UCSC. Для рассматриваемого гена большинство совпадений с мРНК человека были обнаружены в базах данных NCBI RefSeq, UCSC и GENCODE. Соотношение большинства интронов и экзон (только исходные имеют

разную длину), их длина соответствует мРНК человека и аннотации экспрессированному тэгу последовательности (EST) человека. При рассмотрении гена RAD54L с различными аннотациями в RefSeq невозможно дать точную оценку сравнения с экспериментальными и прогнозируемыми РНК с концом PolyA (таких РНК нет). Согласно гену RAD54L, при секвенировании в клеточной культуре K562 PolyA+ преобладает множество псевдогенов. Большая часть транскрипта находится в цитозоле и нуклеосоме. Уровень экспрессии для CAGE в большей степени наблюдается в нуклеосоме и цитозоле.

### Результаты

Результаты показали, что этот ген в аннотациях был достаточно точно рассчитан и интерпретирован. Для гена RAD54L наблюдается большое количество пептидов,

высокий уровень рибосомных сигналов профилирования, которые совпадают со структурой экзона гена, поэтому он является геном, кодирующим белок. По данным базы данных COSMIC, были выявлены множественные мутации, которые соответствуют всем экзонам гена при заболеваниях гемопоэза, эндометрия и опухолей легких. Аденокарцинома, толстая кишка, соматика, лимфома, неходжкинский рак, рак молочной железы, патологии стволовых клеток были обнаружены в базе данных OMIM.

### Заключение

Исходя из полученных результатов, можно утверждать, что данный ген RAD54L кодирует белок, который является важным звеном во многих физиологических,

функциональных и патологических процессах в организме человека. Мутационная активность этого гена с высокой вероятностью приводит к развитию патологий различного генеза: анализ показал влияние на онкогенный процесс, развитие соматических заболеваний. Он играет большую роль в развитии наследственных заболеваний. Более того, имеется достаточное количество публикаций по исследованиям рассматриваемого гена, что указывает на возможные перспективные исследования биомедицины в части профилактики и лечения соматических и онкогенных заболеваний человека.

### Ключевые слова

Биоинформатический анализ, гемопоэтические стволовые клетки, ген RAD54L.

## GC-II

### Complications after chimeric antigen receptor T-cell therapy in adults

Antonina E. Shchekina, Gennady M. Galstyan, Olga A. Gavrulina, Zalina T. Fidarova, Vera V. Troitskaya, Vera A. Vasilyeva, Elena N. Parovichnikova, Michael A. Maschan

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Antonina E. Shchekina, phone: +7 (916) 330-96-10, e-mail: shekina\_ae@mail.ru

### Introduction

Chimeric antigen receptor T-lymphocytes (CAR-T) therapy is a highly effective method in treating refractory B-cell lymphomas and acute lymphoblastic leukemias (ALL). However, CAR-T therapy can be associated with the development of severe life-threatening complications. Cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) are the most serious toxicities. The aim of this study is to evaluate the nature, frequency and treatment methods of CAR-T therapy complications in adult patients.

### Materials and methods

The prospective analysis included 9 CAR-T therapy procedures, which were performed in 5 patients (3 women, 2 men) with B-cell lymphomas and B-ALL at the age from 19 to 38 years (median – 29 years). 1 patient with relapse B-ALL underwent 4 CAR-T-therapy procedures, 1 patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma underwent 2 procedures. In 3 patients with extramedullary relapses of B-ALL (1 patient with neuroleukemia relapse), CAR-T therapy procedures were performed once. The dose and type of CAR-T therapy were determined individually. All patients before CAR-T therapy received tocilizumab and were observed in the intensive care unit (ICU). The timing of complications, the types of complications based on the accepted criteria<sup>1</sup> and the effectiveness of the treatment of complications of CAR-T therapy were recorded.

### Results

CRS developed in 4 of 9 CAR-T therapy procedures. The incidence of severe CRS (grade  $\geq 3$ ) was 25%. All patients with CRS had a fever  $>39^{\circ}\text{C}$ . Hypotension was presented in 3 of 4 cases of CRS. Shock with multiple organ dysfunction developed in 1 case, in which vasopressor agents, extracor-

poreal cytokine adsorption and hemodiafiltration were used. Hypoxemia was registered in 2 of 4 cases, none of patients required mechanical ventilation. The median time to the onset of CRS was +6.5 days (range 4-7) after the transfusion of CAR-T cells, the median duration of CRS was 4.5 days (range 2-5 days). Tocilizumab (8 mg/kg) was used in 2 cases of CRS as single injections. Hypofibrinogenemia was observed in 8 of 9 cases of CAR-T therapy (median 1.2 g/l, range 0.8-1.9 g/l). In 6 of 9 cases, hyponatremia was noted (median 124 mmol/l, range 122-132 mmol/l). 1 patient with neuroleukemia developed ICANS grade 3 on +7 day. Cerebrospinal fluid (CSF) cytosis was 77 cells/ml (CAR-T cells were detected in the CSF by immunophenotyping). ICANS was resolved within 24 hours after the initiation of dexamethasone in dose 20 mg/m<sup>2</sup>/day. Tumor lysis syndrome developed in 2 of 9 cases, septic shock developed in 1 case and caused the patient's death. The overall survival rate after CAR-T therapy was 89%.

### Conclusions

The incidence of serious CAR-T therapy complications (CRS, ICANS, septic) requiring intensive differential diagnosis and treatment can reach 55%.

### Reference

Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood and Marrow Transplant.* 2019; 25 (4): 625-38. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758

### Keywords

CAR-T therapy, cytokine release syndrome, neurotoxicity syndrome.

## Осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых

Антонина Е. Щекина, Геннадий М. Галстян, Ольга А. Гаврилина, Залина Т. Фидарова, Вера В. Троицкая, Вера А. Васильева, Елена Н. Паровичникова, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T-терапия) является высокоэффективным методом лечения рефрактерных к химиотерапии В-клеточных лимфом и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Однако CAR-T-терапия может сопровождаться развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, среди которых наиболее серьезные – синдром выброса цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС). Цель работы – установить характер, частоту развития и методы лечения осложнений CAR-T-терапии у взрослых больных.

### Материалы и методы

В проспективный анализ включено 9 процедур CAR-T-терапии, которые были проведены у 5 больных (3 женщины, 2 мужчины) В-клеточными лимфомами и В-ОЛЛ в возрасте от 19 до 38 лет (медиана – 29 лет). 1 больному с рецидивом В-ОЛЛ выполнено 4 процедуры CAR-T-терапии, у 1 больной с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой – 2 процедуры. У 3 больных с экстрамедуллярными рецидивами В-ОЛЛ (у 1 больного – нейрорецидив) процедуры CAR-T-терапии выполнялись однократно. Доза и вид CAR-T-терапии определялись индивидуально. Все больные перед CAR-T-терапией получали тоцилизумаб и наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Регистрировали сроки возникновения осложнений, виды осложнений на основании принятых критериев<sup>1</sup>, эффективность проводимого лечения осложненной CAR-T-терапии.

### Результаты

СВЦ развился в 4 из 9 процедур CAR-T-терапии. Частота развития тяжелого СВЦ ( $\geq 3$  степени) составила 25%.

У всех больных с СВЦ была лихорадка  $> 39^{\circ}\text{C}$ . Артериальная гипотензия была в 3 из 4 случаев СВЦ. В 1 случае развился шок с полиорганной дисфункцией, для лечения которого применялась вазопрессорная терапия, экстракорпоральная сорбция цитокинов, гемодиализация. Гипоксемия зарегистрирована в 2 из 4 случаев, ни в одном из них не потребовалось проведения искусственной вентиляции легких. Медиана времени развития СВЦ составила +6,5 день (4-7 дни) после трансфузии CAR-T-клеток, медиана продолжительности СВЦ – 4,5 дня (2-5 дней). Тоцилизумаб (8 мг/кг) применяли в 2 случаях СВЦ в виде однократных введений. В 8 из 9 случаев CAR-T-терапии наблюдалась гипофибриногенемия (медиана 1,2 г/л, разброс 0,8-1,9 г/л). В 6 из 9 случаев отмечена гипонатриемия (медиана 124 ммоль/л, разброс 122-132 ммоль/л). У 1 больного с нейрорейкемией на +7 сутки развился ИКАНС 3 степени тяжести. Цитоз ликвора составил 77 клеток/мл, при иммунофенотипировании в ликворе обнаружены CAR-T-клетки. Проводилась терапия дексаметазоном (20 мг/м<sup>2</sup>/сут.), реверсия ИКАНС наблюдалась в течение 24 ч после начала терапии дексаметазоном. В 2 из 9 случаев развился синдром лизиса опухоли, в 1 случае развился септический шок, явившийся причиной смерти больного. Общая выживаемость после CAR-T-терапии составила 89%.

### Выводы

В 55% случаев после CAR-T-терапии могут развиваться серьезные осложнения (СВЦ, ИКАНС, септический шок), требующие интенсивной дифференциальной диагностики и лечения.

### Ключевые слова

CAR-T-терапия, синдром высвобождения цитокинов, синдром нейротоксичности.

## GC-12

### Combining bispecifics and CARs: novel design of chimeric antigen receptor with CD3ε extracellular domain for redirecting antitumor specificity with bispecific antibodies

Daniil I. Shmidt<sup>1</sup>, Ivan N. Gaponenko<sup>1</sup>, Nikita D. Yolshin<sup>2</sup>, Olga S. Epifanovskaya<sup>1</sup>, Tatyana N. Belovezhets<sup>3</sup>, Andrey A. Gorchakov<sup>3</sup>, Sergey V. Kulemzin<sup>3</sup>, Andrey M. Chekalov<sup>1</sup>, Elena V. Babenko<sup>1</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1</sup>, Vladislav S. Sergeev<sup>1</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Institute of Molecular and Cellular Biology, SB RAS, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Daniil I. Shmidt, e-mail: daniil.shmidt@yahoo.com, lepikkv@gmail.com

### Introduction

Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) and bispecific antibody technologies (BsAbs) became a breakthrough in the therapy of relapsed/refractory B-cell malignancies.

CAR-T cells possess not negligible toxicity that can be fatal in some patients, while their efficiency may be hampered by mechanisms of resistance, such as antigen escape and CAR-T exhaustion. Most of the BsAbs bind CD3ε protein on T-cells alongside with tumor-associated

antigen, lacking important co-stimulatory signals present in CAR structure, which may limit their potential. Introducing CD3 epsilon as an extracellular portion of CAR allows to engage CAR in immune synapse formation using BsAbs. Our approach addresses limitations of both methods, combining potential for control of toxicity by controlling BsAbs infusion, ability to modify antigen-specificity by changing the BsAbs as well as enabling dual or multi-targeting. Moreover, the possibility of making CAR-T cells “rest” by stopping BsAbs infusion may presumably prevent their exhaustion [1].

### Materials and methods

cDNA of extracellular domain (ECD) of CD3E gene was derived from healthy donor peripheral blood mononuclear cells (PBMC) mRNA and cloned to pIRES. Then CD3E ECD was inserted in pCDH lentiviral plasmid containing FMC63-CD8stalk-41bbz CAR with NGFR as reporter gene substituting FMC63 (clone 7). Lentiviral preparations were made using HEK293T cells and pMD2.G and psPAX2 packaging plasmids. Lentiviral preparation was titrated using HEK293 cell line. PBMCs of a healthy donor were separated using Ficoll density gradient centrifugation. Cells were plated at the density of  $1-2 \times 10^6$  cells/ml and activated with 0.1 mcg/mL OKT3 antibody with 50 IE/mL of IL-2 for 3 days. On day 3 cells were transduced with lentiviral vector for 2 days. Cells were assessed for NGFR expression on day 5-8 post-activation using flow cytometry. On the next day after determining the percentage of NGFR-positive cells, cytotoxicity test was conducted. For cytotoxicity test Raji cell line stained with CFSE dye were plated with CAR-T cells at different effector:target (E:T) ratio in duplicates; BsAbs – blinatumomab or glofitamab – was added at different concentrations. Percentage of living target cells were determined by flow cytometry after 4 or 24 hours. Cytotoxicity was determined by the formula:  $100 - \frac{\text{cells alive}}{\text{control cells alive (no effectors)}}$ . Results. Lentiviral titer was  $8 \times 10^4$ /μL using HEK293T cells. Efficiency of T-cell transduction ranged from 30 to 90%. Cytotoxicity tests conducted for 4 and 24 hours with blinatumomab at concentrations 0, 10, 100 and 200 ng/mL at E:T ratio of 0.3:1, 1:1, 3:1, 5:1 did not reveal the difference of cytotoxicity from control T cells.

Cytotoxicity with glofitamab was tested at concentrations 0, 1, 10 pM/L with E:T ratio of 0.3:1, 1:1, 5:1 for 24 hours. The most evident difference was seen in 5:1 E:T ratio with increase of cytotoxicity in CAR-T compared to untransduced T-cells at glofitamab concentration 1 pM/L (93% vs 59%) and 10 pM/L (96% vs 74%).

### Conclusion

Novel chimeric antigen receptors with extracellular portion of CD3E redirected by bispecific antibody glofitamab, but not blinatumomab may have activity against B-cell lymphoma cells *in vitro*. These may be explained by the fact that OKT3 antibody fragment, on which blinatumomab is based, can't recognize CD3E as monomer, only as a dimer [2-4]. Therefore, design of CARs with CD3epsilon/CD3gamma and CD3epsilon/CD3delta extracellular domains is warranted.

### References

1. Weber EW, Parker KR, Sotillo E, et al. Transient rest restores functionality in exhausted CAR-T cells through epigenetic remodeling. *Science*. 2021.
2. Salmerón A, Sánchez-Madrid F, Ursa MA, Fresno M, Alarcón B. A conformational epitope expressed upon association of CD3-epsilon with either CD3-delta or CD3-gamma is the main target for recognition by anti-CD3 monoclonal antibodies. *J Immunol*. 1991.
3. Law CL, Hayden-Ledbetter M, Buckwalter S, McNeill L, Nguyen H, Habecker P, Thorne BA, Dua R, Ledbetter JA. Expression and characterization of recombinant soluble human CD3 molecules: presentation of antigenic epitopes defined on the native TCR-CD3 complex. *International Immunology*, 2002.
4. Trinklein ND, Pham D, Schellenberger U, et al. Efficient tumor killing and minimal cytokine release with novel T-cell agonist bispecific antibodies. *MAbs*. 2019.

### Keywords

CAR-T, chimeric antigen receptor, cell therapy, B-cell malignancies, bispecific antibodies.

## Комбинируя CAR-T и биспецифические антитела: новый дизайн химерного антигенного рецептора с внеклеточным доменом CD3E для перенаправления противоопухолевой специфичности с помощью биспецифических антител

Даниил И. Шмидт<sup>1</sup>, Иван Н. Гапоненко<sup>1</sup>, Никита Д. Ёлшин<sup>2</sup>, Ольга С. Епифановская<sup>1</sup>, Татьяна Н. Беловежец<sup>3</sup>, Андрей А. Горчаков<sup>3</sup>, Сергей В. Кулемзин<sup>3</sup>, Андрей М. Чекалов<sup>1</sup>, Елена В. Бабенко<sup>1</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1</sup>, Владислав С. Сергеев<sup>1</sup>, Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии, СО РАН, Новосибирск, Россия

### Введение

T-клеточная терапия с использованием рекомбинантного химерного антигенного рецептора (CAR-T) стала выдающийся терапевтической опцией для лечения некоторых В-клеточных злокачественных новообразований. Однако, примерно у половины пациентов наблю-

даются рецидивы. Важным механизмом устойчивости к CAR-T терапии являются уменьшение экспрессии антигена и истощение CAR-T продукта. Большинство биспецифических T-клеточных антител (BsAbs) связывают белок CD3-эпсилон (CD3ε) на T-клетках вместе с ассоциированным с опухолью антигеном. Использование CD3ε в качестве внеклеточного домена CAR

позволяет задействовать данный рецептор в формировании иммунных синапсов как при взаимодействии BsAbs с Т-клеточным рецептором. CAR-T-терапия обладает непренебрежимой токсичностью – вплоть до фатальных исходов у некоторых пациентов. Наш подход потенциально нацелен на снижение токсического воздействия CAR-T путем контроля путем контроля инфузии BsAbs, а подбор специфичности возможен путем изменения BsAbs. Кроме того, возможность перевода CAR-T клеток в неактивное состояние путем прекращения инфузии BsAbs предположительно устраняет истощение клеточного продукта [1].

## Материалы и методы

кДНК внеклеточного домена (ВКД) гена CD3E была получена из мРНК мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) здорового донора и клонирована в pIRES. Затем кДНК внеклеточный домен CD3E была вставлена в лентивирусную плазмиду pCDH, содержащую FMC63-CD8stalk-41bbz CAR с NGFR в качестве репортерного гена заменяя FMC63 (клон 7). Лентивирусные препараты получали с использованием клеток HEK293T и упаковывающих плазмид pMD2.G и psPAX2. Лентивирусный препарат титровали с использованием линии клеток HEK293. PBMC здорового донора выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности фикола. Клетки были посажены в лунку в концентрации  $1-2 \times 10^6$  клеток/мл и активированы 0,1 мкг/мл anti-CD3 антителами (ОКТ3) с добавлением 50 ЕД/мл IL-2 в течение 3 дней. На 3-й день клетки были трансдуцированы лентивирусным вектором в течение 2 дней. На 5-8 день после активации с помощью проточной цитометрии клетки оценивали на экспрессию NGFR. На следующий день после определения процента NGFR-положительных клеток проводили тест на цитотоксичность: клеточную линию Raji, окрашенную CFSE, инкубировали с CAR-T-клетками в различных соотношениях

в двух повторах с добавлением в различных концентрациях BsAbs (блинатумомаб или глофитамаб). Процент выживших клеток-мишеней (Raji) определяли методом проточной цитометрии через 4 или 24 часа. Цитотоксичность определяли по формуле:  $100 - \frac{\text{живые клетки/контрольные клетки живые (без эффекторов)}}{\text{...}}$

## Результаты

Титр лентивируса составил  $8 \times 10^4/\mu\text{L}$  на клетках HEK293T. Эффективность трансдукции составила 30-90%. Цитотоксичность при инкубации 4 и 24 часа с блинатумомабом в концентрациях 0, 10, 100 и 200 нг/мл при соотношении эффектор:мишень (Э:М) – 0,3:1, 1:1, 3:1, 5:1 статистически значимо не отличалась от контроля. Цитотоксичность глофитамаба тестировали при концентрациях 0, 1, 10 пМ/л с соотношением (Э:М) 0,3: 1, 1: 1, 5: 1 в течение 24 часов. Наибольшая цитотоксичность была в соотношении (Э:М) 5:1, где CAR-T был более эффективным, чем нетрансдуцированные Т-клетки при концентрации глофитамаба 1 пМ/л (59% против 93%) и 10 пМ/л (74% против 96%).

## Вывод

Новые CAR с внеклеточным доменом CD3E, перенаправляемые BsAbs (глофитамабом), активны против В-клеточной лимфомы *in vitro*, но при применении блинатумомаба подобного не замечено, что можно объяснить тем, что фрагмент ОКТ3, на котором основан блинатумомаб, распознает CD3ε только в качестве димера, но не мономера [2-4]. Следовательно, является оправданным создание CAR с внеклеточными доменами CD3εpsilon/CD3gamma и CD3εpsilon/CD3delta.

## Ключевые слова

CAR-T, химерный антигенный рецептор, клеточная терапия, В-клеточные опухоли, биспецифические анти-тела.

## GC-13

### Comparative assessment of cryopreservation conditions for K562 and mesenchymal stromal cells cultures

Irina A. Sidorova, Kirill V. Lepik, Albert R. Muslimov, M. A. Trofimov, Olga S. Epifanovskaya, Vladislav S. Sergeev, Alexander D. Kulagin

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

Contact: Dr. Irina A. Sidorova, e-mail: sidorovaia03@gmail.com

## Introduction

Cryopreservation is a crucial step in the cell lines culturing, as well as in the production of cellular therapy products (CTP). Currently the elimination of xenogenic components of cryopreservation media is considered as a necessary condition for CTP development. The aim of this study is to compare a set of cryopreservation conditions for cell line and primary cell cultures and their effect on the viability and proliferative activity of cells.

## Materials and methods

The study was carried out on the K 562 cell line and primary murine mesenchymal stromal cells (mMSC). The study

included 5 groups differing in the composition of the cryopreservation medium: a) standard conditions - complete medium (CM, RPMI/°-MEM+10%FBS)+10%DMSO using a cryo container (Mr. Frosty, Nalgene, USA), b) CM+10%DM-SO without use of a cryocontainer, c) commercially available xeno-free medium CryoStor® CS10 (Stem Cell Technologies, USA), d) SSP+ solution (MacoPharma, France) with 10%DMSO, e) negative control CM without DMSO. Each sample from the group was tested in three repeats, subjected to cryopreservation for 7 days at -80°C, in three independent experiments. After thawing, the cell viability was assessed by flow cytometry with the 7AAD vital staining. The dynamics of the proliferative activity of  $1 \times 10^4$  cells of each



of the studied groups was analyzed by the spectrophotometric method using the alamar blue vital dye after 24, 72 and 168 hours. Statistical assessment of the groups was performed with the Man-Whitney U test.

## Results

Assessment of K562 cells viability after thawing, demonstrated the median proportion of 7-AAD(+) cells in group a) of 1.5% (1.2-2.1), group b) 1.6% (1.1-1, 8) group c) 1.4% (1.2-1.9), group d) 1.4% (1.1-1.8), group e) 4.5% (2.7-5,6). Comparison of viability showed no differences between conditions a, b, c, d. The listed conditions had a statistically significant advantage over the negative control (e) ( $p=0.02$ ). When assessing the viability of mMSC cells, the median proportion of 7-AAD + cells in group a) was 43.8% (16-62), b) 46.0% (22-65), c) 30.2% (17-46), d) 19.7% (16-26), e) 90.1% (86-97). The comparison revealed a statistically significant advantage of conditions a, b, c, d compared to control e ( $p < 0.001$ ). The number of 7AAD+ cells after conservation using SSP+ based medium was significantly lower compared to other conditions of conservation ( $p < 0.05$ ). Assessment of

K562 cell line proliferative activity, showed an increase in the median value of the fluorescence intensity of resorufin after 168 hours compared to the value after 24 hours in group a) by 39% b) by 61% c) by 67% d) by 44% e) by 23 %. All conditions of conservation had an advantage over the negative control group ( $p < 0.0001$ ). The fluorescence score was significantly higher in the Cryostor group compared to standard conditions (complete medium + DMSO).

## Conclusion

The performed analysis demonstrates no advantages of a cryo container use for cryopreservation of the studied cell types. Cryopreservation using Cryostor® CS10 medium and SSP+ based medium demonstrated the greatest potential in terms of maintaining the viability and proliferative activity of the studied cultures.

## Keywords

Cryopreservation, cell cultures, cell products, DMSO.

## Сравнительная оценка условий криоконсервации клеточных культур K562 и мезенхимальных стромальных клеток

Ирина А. Сидорова, Кирилл В. Лепик, Альберт Р. Муслимов, М. А. Трофимов, Ольга С. Епифановская, Владислав С. Сергеев, 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

Криоконсервация клеточного материала является необходимым этапом при ведении клеточных линий, а также при создании биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). В настоящее время актуальной задачей является устранение компонентов ксеногенного происхождения из сред для криоконсервации клеток, входящих в состав БМКП. Целью данного исследования является сравнение различных параметров криоконсервации культур и влияние их на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на клеточных линии K 562 и культуре первичных мезенхимальных стромальных клеток мыши (mMSC). В исследование включены 5 групп, различающихся по составу среды для криоконсервации: а) стандартные условия – полная среда (RPMI®-MEM+10% FBS)+10%DMSO с использованием криоконтейнера (Mr. Frosty, Nalgene, США), б) полная среда+10%DMSO без использования криоконтейнера, в) коммерчески доступная среда CryoStor® CS10 (Stem Cell Technologies, США), г) раствор SSP+ (MacoPharma, Франция) с 10% DMSO, д) негативный контроль полная среда без добавления DMSO. Каждый образец из группы исследовался в трех повторах, подвергался заморозке в течении 7 дней при температуре -80°C, в трех независимых экспериментах. После разморозки производилась оценка жизнеспособности клеток методом проточной цитофлуориметрии с добавлением витального краси-

теля 7AAD. Проведен анализ динамики пролиферативной активности образца клеток числом  $1 \times 10^4$  в исследуемых группах спектрофотометрическим методом с использованием витального красителя alamar blue через 24, 72 и 168 ч. Статистическое сравнение групп проводилось методом Мана-Уитни.

## Результаты

При оценке жизнеспособности клеточной линии K562 после разморозки, медиана доли 7-AAD+ клеток составила в группе а) 1,5% (1,2-2,1), группе б) 1,6% (1,1-1,8) группе в) 1,4% (1,2-1,9), группе г) 1,4% (1,1-1,8), группе д) 4,5% (2,7-5,6). При сравнении показателей жизнеспособности не было выявлено различий между условиями а, б, в, г. Перечисленные условия обладали статистически значимым преимуществом по сравнению с негативным контролем (д) ( $p=0,02$ ). При оценке жизнеспособности клеток mMSC медиана доли 7-AAD+ клеток составила в группе а) 43,8% (16-62), б) 46,0% (22-65), в) 30,2% (17-46), г) 19,7% (16-26), д) 90,1% (86-97). При сравнении выявлено статистически значимое преимущество условий а, б, в, г по сравнению с контролем д ( $p < 0,001$ ). Выявлено преимущество среды на основе SSP+ по сравнению с остальными условиями консервации ( $p < 0,05$ ). При оценке пролиферативной активности клеточной линии K562 отмечалось увеличение медианы значения интенсивности флуоресценции резорюфина через 168 ч. по сравнению со значением через 24 часов в группе а) на 39% б) на 61% в) на 67% г) на 44% д) на 23%. Все условия консервации обладали преимуществом по сравнению с

группой негативного контроля ( $p < 0,0001$ ). Показатель флюоресценции был значимо выше в группе Cryostor по сравнению со стандартными условиями (полная среда+DMSO).

## Вывод

Проведенный анализ демонстрирует отсутствие преимуществ использования криоконтейнера при заморозке исследованных клеточных типов. Криоконсервация

с использованием среды Cryostor CS10 и SSP+ с добавлением DMSO продемонстрировали наибольший потенциал в отношении сохранения жизнеспособности и пролиферативной активности исследованных культур.

## Ключевые слова

Криоконсервация, клеточные культуры, клеточные продукты, ДМСО.

## GC-14

### CaCO<sub>3</sub> dextran sulfate-coated vaterites as a system for regional doxorubicin administration

Natalia N. Sudareva<sup>1,2</sup>, Olga M. Suvorova<sup>1</sup>, Dmitry N. Suslov<sup>3</sup>, Oleg V. Galibin<sup>2</sup>, Alexander D. Vilesov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Natalia N. Sudareva, phone:+7 (921) 921-35-65, e-mail: nnsas@mail.ru

## Introduction

Doxorubicin (DOX) is a water-soluble anthracycline antibiotic with high anti-cancer efficacy. Reducing the concentration of DOX in the blood below the cardiotoxic level during therapy can be achieved by forming a depot containing DOX delivery systems with prolonged drug release. For these purposes, calcium carbonate porous vaterites coated with polyanion dextran sulfate (DexS) were used. The sub-micron size of the carriers does not allow them to be freely included in the bloodstream. The toxic drug spreads through the body only after it enters the blood as a result of release from the delivery systems (DS). Intraperitoneal administration of DOX-containing DS to rats with transplanted Seidel's hepatoma allowed us to evaluate the effective concentration of DOX, which inhibits tumor growth and reduces the volume of ascitic fluid.

## Methods and results

The dynamics of DOX intake into the blood of healthy rats after intraperitoneal administration of DOX in DS based on submicron DexS-coated porous CaCO<sub>3</sub> cores was determined by HPLC. The reaction of experimental rats with Seidel's hepatoma inoculated within 21 days after DS administration was controlled on the basis of physical examination results, as well as autopsy of rats.

## Results

It was shown that intraperitoneal administration of 2 mg of DOX in a DS in rats increases the life expectancy by 1.75 times and reduces the volume of ascites in experimental animals by half. A more effective suppression of the tumor can be expected by increasing the dose of DOX to 4 mg per animal. The dynamics of the appearance of DOX in blood plasma after intraperitoneal administration of the drug in DS to healthy rats was compared with free DOX dynamics. 2 days after the administration of free DOX to rats, it disappears from the blood plasma. As can be seen from Figure 1, the use of DS allows us to prolong the presence of the drug in the blood. Porous carbonate cores coated with dextran sulfate

showed DOX release at the concentrations below cardiotoxic within two weeks.

## Conclusion

No negative reactions were detected in rats using DS, which was confirmed by the behavior and physical condition of the experimental animals, as well as the results of autopsy. Therefore, the studied DS based on CaCO<sub>3</sub> carbonate cores coated by DexS can be used for prolonged regional delivery of the DOX antitumor drug.

## Keywords

Doxorubicin, drug delivery system, CaCO<sub>3</sub>, dextran sulfate, Seidel's hepatoma.

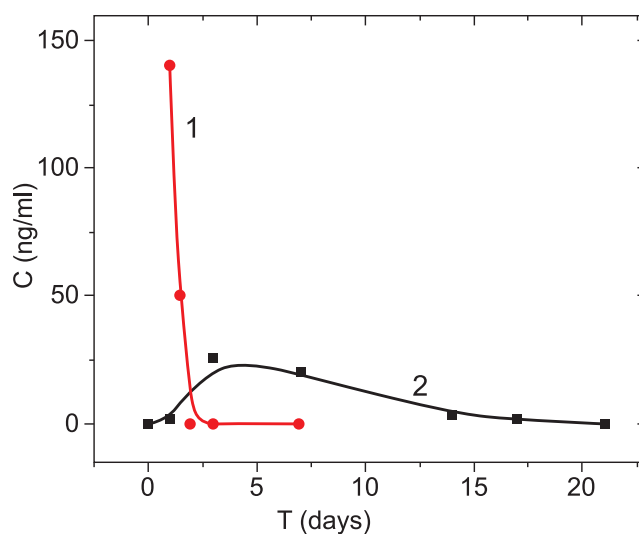


Figure 1. DOX concentrations in rats' plasma after intraperitoneal administration. 1 – free DOX; 2 – CaCO<sub>3</sub>+DexS+DOX

## CaCO<sub>3</sub> ватериты, покрытые декстрансульфатом, как системы для регионарного введения доксорубицина

Наталья Н. Сударева<sup>1,2</sup>, Ольга М. Суворова<sup>1</sup>, Дмитрий Н. Сулов<sup>3</sup>, Олег В. Галибин<sup>2</sup>, Александр Д. Вилесов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Доксорубин (ДОХ) – водорастворимый антрациклиновый антибиотик, обладающий высокой противораковой эффективностью. Уменьшения концентрации ДОХ в крови ниже кардиотоксического уровня в процессе терапии можно добиться, формируя депо, содержащее системы доставки ДОХ с пролонгированным высвобождением лекарства. Для этих целей использовали кальций карбонатные пористые ватериты, допированные полианионом декстран сульфатом (ДекС). Субмикронные размеры носителей не позволяют свободно включаться им в кровеносное русло. Распространяется токсическое лекарство по организму только после попадания в кровь в результате высвобождения из систем доставки (СД). Внутрибрюшинное введение крысам с перевитой гепатомой Зайделя ДОХ-содержащих систем доставки позволило оценить эффективную концентрацию ДОХ, тормозящую рост опухоли и уменьшающую объем асцитной жидкости.

### Методы и результаты

Динамику поступления ДОХ в кровь здоровых крыс после внутрибрюшинного введения ДОХ в СД состоящих из пористых CaCO<sub>3</sub> ядер, покрытых ДекС, определяли при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакцию экспериментальных крыс с перевитой гепатомой Зайделя контролировали на основании результатов физикального осмотра и аутопсии крыс в течение 21 дня после введения СД. Показано, что внутрибрюшное введение в крыс с приви-

той гепатомой Зайделя 2 мг ДОХ в системе доставки на базе допированных декстрансульфатом пористых кальций карбонатных ядер увеличивает в 1,75 раз продолжительность жизни и вдвое уменьшает объем асцита у экспериментальных животных. Более эффективного подавления опухоли можно ожидать, увеличивая дозу ДОХ до 4 мг на животное. Динамику появления ДОХ в плазме крови после внутрибрюшинного введения здоровым крысам лекарства в СД сравнивали с динамикой свободного ДОХ, который через 2 дня после введения крысам исчезает из плазмы крови. Как видно из рис. 1, использование СД позволяет продлевать присутствие лекарства в крови. Пористые карбонатные ядра, покрытые декстрансульфатом, высвобождают ДОХ в течение 2 недель в концентрациях, ниже кардиотоксичной.

### Выводы

При использовании систем доставки ДОХ на базе кальций карбонатных пористых ядер, покрытых декстрансульфатом, негативных реакций у крыс не обнаружено, что подтверждено поведением и физическим состоянием подопытных животных, а также результатами аутопсии. Следовательно, исследованные системы доставки могут быть использованы для пролонгированной регионарной доставки противоопухолевого препарата ДОХ.

### Ключевые слова

Доксорубин, системы доставки лекарств, CaCO<sub>3</sub>, декстрансульфат, гепатома Зайделя.

## GC-15

### Investigation of the characteristics of micro-sized carriers, using "soft lithography" for packaging of genetic material

Anastasia A. Yakubova<sup>1,2</sup>, Pavel M. Talianov<sup>3</sup>, Mikhail V. Zyuzin<sup>3</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1,2</sup>, Alexander S. Timin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Alferov Institution of Higher Education and Science Saint Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> School of Physics and Engineering, ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anastasia A. Yakubova, phone: +7 (981) 795-72-41, e-mail: yakubova.nastya@bk.ru

### Introduction

For the effective delivering of genetic material to target cells, it's necessary to provide sustainable conditions of transfection and protect it from intracellular microenvironment, pH, enzymes. It's possible with a method of creating micro-sized carriers by new method of "soft lithography", allowing to stamp polymer carriers with precise size and shape. This way passes undesirable stage of fabrication of polyelectrolyte

carriers, such as synthesis of template, application of polymers on this template, deletion of the template. The process is becoming more controlled and effective, packing the cargo and the medium does not depend on affinity of the cargo to the template, charge of the polymers. In the research process hydrophobic and hydrophilic structures from 10nm to 5µm were packed, which tend to be unstable in external environment. Also sterile carriers were fabricated. The purpose of

the study is to assess stability of the micro-carriers, toxicity for living system and ability to save the cargo over definite time.

## Materials and methods

Silicon PDMS mold for micro-carriers fabrication was used. Stability was assessed with a confocal microscope and spectrofluorometry. The following polymers were tested: polylactid PLA, Polycaprolactone PCL, polymethylmethacrylate PMMA. We used several test mediums: water, phosphate-buffered saline, human serum. Toxicity was determined with CT-26 cell line.

## Results

Experimental results showed that polymer micro-carriers are not toxic for cells. Micro-carriers were able to 10 nm structures, while maintaining their medium.

## Conclusions

Fabrication of micro-sized carriers by "soft lithography" is possibly effective for packing and saving of genetic material with its microenvironment.

## Keywords

Microcarriers, micro-sized carriers, microcapsules, delivery, lithography, genetic material, polymer.

## Изучение свойств полимерных микрокапсул, синтезированных с помощью метода «мягкой литографии» для запаковки генетических конструкций

Анастасия А. Якубова<sup>1,2</sup>, Павел М. Тальянов<sup>3</sup>, Михаил В. Зюзин<sup>3</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1,2</sup>, Александр С. Тимин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет имени Ж. И. Алферова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Для эффективной доставки генетического материала в клетки, необходимо обеспечить благоприятные условия проведения трансфекции, защитить его от внутриклеточного микроокружения, pH среды, ферментов. Это реализуемо при запаковке его в микроносители новым методом – «мягкая литография», позволяющая «отпечатывать» на мягкой силиконовой подложке с определенной микроструктурой полимерные микрокапсулы заданной величины и формы. Этот способ минует такие нежелательные стадии производства полиэлектролитных микрокапсул как: образование ядра, нанесение полимеров на поверхность ядра и последующее его удаление. Процесс производства становится более контролируемым и эффективным, при этом запаковка веществ и среды в микрокапсулы не зависит от сродства веществ к ядру, заряда носителя. В процессе исследования были успешно запакованы гидрофобные и гидрофильные структуры от 10 нм до 5 мкм, являющиеся неустойчивыми в условиях окружающей среды. Был проведен синтез стерильных микрокапсул. Цель исследования: оценить стабильность микрокапсул, токсичность для живых сред и способность удерживать материал в течении определенного времени.

## Материалы и методы

Использовали силиконовую подложку для синтеза микрокапсул. Стабильность изучалась на конфокальном микроскопе, спектрофлюориметре. Полимеры: полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиметилметакрилат (ПММА). Среда, в которых исследовалась стабильность: вода, натрий-фосфатный буфер, сыворотка крови. Токсичность определялась *in vitro* на клетках СТ-26.

## Результаты

Полимерные микрокапсулы не являются токсичными для клеток. Данные носители продемонстрировали высокую удерживающую способность, сохраняя свойства инкапсулированных биологически активных соединений в течение длительного периода времени (>7 дней).

## Выводы

Таким образом, производство микрокапсул методом «мягкой литографии» может быть эффективным для инкапсулирования генетического материала с сохранением его биологической активности.

## Благодарность

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 20-45-01012).

## Ключевые слова

Микрокапсулы, доставка, литография, генетический материал, полимеры, носители.

OD-01

**Increasing the HLA phenotypes diversity of potential hematopoietic stem cells donors**

Alena V. Hlaz, Anatoly L. Uss

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

Contact: Dr. Alena V. Hlaz, e-mail: zumgluckja@gmail.com

**Introduction**

Recruitment of donors with unique HLA phenotypes increases an overall antigenic diversity of hematopoietic stem cell (HSC) donor pool and thus may increase the likelihood of donor detection for patients with rare phenotypes. According to the World Association of Bone Marrow Donors, no more than 11 unique phenotypes per thousand new donors were added to donor database in 2020. An increase in the antigenic diversity of potential HSC donors makes it possible to select optimal donors for patients with rare HLA phenotypes. There is currently no generally accepted strategy for attracting potential HSC donors. Some donor centers perform typing among small ethnic groups in order to increase the number of rare phenotypes and recruit donors with unique or rare HLA antigens. In addition, donor centers or registries can analyze regional differences in phenotype frequencies and selectively recruit donors from specific regions. Attracting related donors with rare antigens may be optimal with regard to efficiency.

**Results**

Summarized analysis of the donor database from the HSC Registry of the Republic of Belarus are presented in Table 1.

The frequency of phenotypes with rare antigens in Grodno was lower than in other regions ( $p < 0.05$ ). In Mogilev, the frequency of occurrence is higher than in Vitebsk, Gomel and Grodno ( $p < 0.05$ ). The distribution of rare and frequent antigens among men and women, adjusted by region, is homogeneous (Breslow-Day test of homogeneity of the odds ratio  $p = 0.452$ ) and indistinguishable: the Cochran-Mantel-Haenszel estimate (CMH method) is 1.05 (95% CI 0, 97-1.12),  $p = 0.215$ .

**Conclusion**

Hence, a strategy for attracting potential donors to the registry can be represented by the following algorithm:

- inclusion of related donors with “rare” antigens in the phenotype, regardless of age;
- attracting potential donors with “rare” antigens in the phenotype, regardless of gender, taking into account the frequency of occurrence of “rare” antigens under the age of 50;
- recruiting young men under the age of 40 without taking into account the likelihood of detecting rare antigens in the phenotype.

**Keywords**

Donor, phenotype, registry, Belarus.

**Table 1. The distribution of phenotypes by region, taking into account the number of rare antigens**

Phenotype*	Minsk, n (%)	MOSPК, n (%)	Mogilev, n (%)	Vitebsk, n (%)	Brest, n (%)	Gomel, n (%)	Grodno, n (%)	% (to the total number of donated donors)
5+1	2762 (14.3)	82 (12.6)	285 (15.9)	34 (10.0)	124 (13.2)	244 (12.8)	91 (8.7)	139.1
4+2	289 (1.49)	2 (0.31)	40 (2.23)	2 (0.59)	6 (0.64)	20 (1.05)	8 (0.77)	14.1
3+3	15 (0.08)	1 (0.15)	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)	1 (0.10)	0.7
2+4	2 (0.01)	-	-	-	-	-	1(0.10)	0.1

**Повышение разнообразия HLA-фенотипов потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток**

Елена В. Глаз, Анатолий Л. Усс

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

**Введение**

Привлечение доноров с уникальными фенотипами HLA увеличивает антигенное разнообразие пула доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и, таким образом, может повысить вероятность нахождения донора для пациентов с редкими фенотипами. По данным Всемирной ассоциации доноров костного мозга в 2020 году в базу доноров внесено не более 11 уникальных фенотипов на тысячу новых доноров. Увеличение антигенного разнообразия потенциальных доноров ГСК позволяет выбрать оптимальных доноров для пациен-

тов с редкими фенотипами HLA. В настоящее время отсутствует общепризнанная стратегия рекрутирования потенциальных доноров ГСК. Часть донорских центров с целью увеличения количества редких фенотипов проводит набор доноров с уникальными или редкими антигенами HLA выполняя типирование среди малых этнических групп. Кроме того, донорские центры или реестры могут анализировать региональные различия в частоте фенотипов и выборочно привлекать доноров из определенных регионах. Оптимальным с точки зрения эффективности может быть привлечение родственных доноров с редкими антигенами. Результаты анализа ин-

формационной базы доноров ГСК реестра Республики Беларусь представлены в таблице 1. Частота встречаемости фенотипов с редкими антигенами в Гродно была ниже, чем в других регионах ( $p < 0,05$ ). В Могилеве частота встречаемости выше, чем в Витебске, Гомеле и Гродно ( $p < 0,05$ ). Распределение редких и частых антигенов среди мужчин и женщин с поправкой по регионам Республики Беларусь гомогенно (критерий Бреслоу-Дей гомогенности отношения шансов  $p = 0,452$ ) и неразлично: оценка Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН-метод) равна 1,05 (95% ДИ 0,97-1,12),  $p = 0,215$ .

## Выводы

На сегодняшний день современная стратегия привлечения потенциальных доноров в регистр может быть представлена следующим алгоритмом:

- включение родственных доноров с «редкими» антигенами в фенотипе в независимости от возраста;
- привлечение потенциальных доноров с «редкими» антигенами в фенотипе, независимо от пола, проживающих в Могилеве и Могилевской области (учитывая частоту встречаемости «редких» антигенов) в возрасте до 50 лет;
- рекрутирование молодых мужчин в возрасте до 40 лет без учета вероятности обнаружения редких антигенов в фенотипе.

## Ключевые слова

Донор, фенотип, регистр, Беларусь.

## OD-02

### Medication commitment of the patients before allo-HSCT

Elmira I. Kolgaeva, Mikhail Yu. Drovok, Dmitri E. Vybornykh, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Natalia M. Nikiforova, Feruza A. Omarova, Olga S. Starikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Elmira I. Kolgaeva, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: kolgaeva@inbox.ru

## Introduction

Complications and outcomes after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells are determined not only by biological factors, such as the status of disease, age, comorbidity, etc., but also depend on the patient's commitment to follow the doctor's recommendations. Our aim was to demonstrate the effect of gender upon medication commitment among patients undergoing allo-HSCT.

## Materials and methods

We analyzed 23 patients who entered to the National Medical Research Centre of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation for allo-HSCT. Patients had diagnosis "Acute myeloid leukemia" – 10, with the diagnosis "Acute lymphoblastic leukemia" – 9 patients and 4 patients with myelodysplastic syndrome. The average age of the patients was 40 years. Sex distribution: man 9 (39%), women 14 (61%). Medication commitment was studied using a specialized questionnaire KOP-25. The answer to each question was evaluated in points, which were then summed up and quantitative indicators were calculated. On the basis of the obtained indicators, the indices of commitment expressed in conditional percentages were calculated: to modification of the lifestyle, to drug therapy, to medical care. The Mann-Whitney test was used for comparison between the two groups. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

The median of commitment to medical care for men was 63% (57%-72%), for women – 82% (77%-87%). The differences in the groups were statistically significant. The median commitment to lifestyle modification for men was 60%

(45%-74%), for women – 62% (51%-75%). Differences among groups are not statistically significant. The commitment to drug therapy for men was 73% (53%-87%), for women – 87% (78%-90%), the differences in the groups are also not statistically significant. Integral commitment to treatment for men was 65%, range from 53% to 81%, for women – 77%, range from 68% to 86%. We did not get statistically significant differences between the groups.

## Conclusion

The commitment to lifestyle modification, drug therapy before allo-HSCT does not differ depending on gender. At the same time, the commitment to medical care in women is significantly higher than in men. The greater commitment of women to medical supervision can make a significant contribution to long-term results after transplantation.

## Keywords

Commitment to lifestyle modification, commitment to drug therapy, commitment to medical care, recipients of allo-HSCT.

## Особенности приверженности к лечению пациентов перед алло-ТГСК

Эльмира И. Кольгаева, Михаил Ю. Дроков, Дмитрий Э. Выборных, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Наталия М. Никифорова, Феруза А. Омарова, Ольга С. Старикова, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрова, Дарья С. Дубняк, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, **Валерий Г. Савченко**

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Многочисленные осложнения и исходы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток определяются не только биологическими факторами, такими как статус основного заболевания, возраст, коморбидность и т.д., но и зависят от приверженности пациента выполнять рекомендации врача. Целью работы была оценка влияния пола на приверженность к лечению среди пациентов, которым предстоит алло-ТГСК.

### Материалы и методы

В исследование включены 23 пациента, которые поступили в НКО ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для выполнения алло-ТГСК. С диагнозом «Острый миелоидный лейкоз» – 10 пациентов, с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз» – 9 пациентов и 4 пациента с миелодиспластическим синдромом. Средний возраст больных составил 40 лет, диапазон от 22 до 62 лет. Распределение по полу: муж. 9 (39%), жен. 14 (61%). 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 врачебному сопровождению. Для сравнения между двумя группами был использован критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Медиана оценки приверженности к медицинскому сопровождению у мужчин составила 63% (57%-72%), у женщин – 82% (77%-87%). При этом различия в группах были статистически значимы. Медиана приверженности к модификации образа жизни у мужчин составила 60% (45%-74%), у женщин – 62% (51%-75%). Различия в группах статистически не значимы. Приверженность к лекарственной терапии у мужчин – 73% (53%-87%), у женщин – 87% (78%-90%), различия в группах также статистически не значимы. Интегральная приверженности к лечению у мужчин – 65%, диапазон от 53% до 81%, у женщин – 77%, диапазон от 68% до 86%. Мы не получили статистически значимых различий в группах.

### Заключение

Исходя из полученных данных приверженность модификации образа жизни, лекарственной терапии перед алло-ТГСК не имеет различий в зависимости от пола. В то время как приверженность к медицинскому сопровождению у женщин значимо выше, чем у мужчин. Большая приверженность женщин к медицинскому контролю может вносить существенный вклад в долгосрочные результаты после трансплантации.

### Ключевые слова

Приверженность к модификации образа жизни, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению, реципиенты алло-ТГСК.

## OD-03

### Red blood cell transfusion dosing for chronic anemia in children of different ages receiving anticancer therapy

Polina S. Kuga, Evgeny A. Bakin, Maxim A. Kucher, Boris A. Baryshev, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

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

Contact: Dr. Ludmila S. Zubarovskaya, phone: +7 (921) 973-14-31, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru

### Background

Red blood cell (RBC) transfusion is an important supportive therapy modality for children with different malignancies during diagnostic workup, chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). There is no professional community consensus towards RBC dosing and single transfusion effectiveness assessment in pediatric patients with chronic anemia. Therefore, the situations associated with high risk of post-transfusion reactions and volemic disorders are still possible. Our purpose was to construct a predictive model for hemoglobin (Hb) level increase after single RBC

infusion suitable for children of different ages with chronic anemia due to cancer or anticancer treatment received.

### Materials and methods

The data on 753 RBC transfusions performed for 175 patients admitted to RM Gorbacheva Research Institute in December 2018 to September 2020 for diagnostic workup, chemotherapy or HSCT were included in the analysis. With a median age of 4 (3 months-11 years) years these patients weighted from 5 to 30 kg. The male to female ratio was 1.65:1 (109 boys and 66 girls). All patients were transfused leukoreduced irradiated RBCs due to moderate to severe

chronic anemia without signs of hemorrhagic syndrome. The data was processed using regression model based on the LASSO method. Age, sex, diagnosis, therapy modality, presence of hepato/splenomegaly, transfusion medium shelf life, BMI, BSA, temperature, initial haemoglobin level, and volume of transfusion related to body weight were chosen as the initial set of independent variables. The hemoglobin increase value was a dependent variable. The maximal value providing an error that exceeded the minimum value by no more than one standard deviation was set as a regulating value. Thus, the final model included age, presence of MDS or JMML, presence of hepatosplenomegaly, excess body weight, and febrile fever presence. The root square error of prediction based on cross-validation results was 5.8 g/L. The calculation was carried out using the glmnet package of the R programming language, version 3.7.

## Results

There were no post-transfusion reactions and complications registered in our patients. In infants the excess (more than 31 g/l) increase in the Hb level was registered in 23.5% cases (16 transfusions). In 10 (62.5%) of these children there was a subsequent GFR decrease by up to 22% compared to pre-transfusion value. In children older than 1 year the excess increase in Hb level was evident in 11.8% cases

(81 transfusions). In this group the GFR decrease incidence was 49.4% (40 transfusions) with maximal decrease of up to 30.9% compared to baseline value. This data suggest that the safety window for Hb level increase after the single RBC transfusion is 10 to 30 g/l. Currently, a prognostic model for hemoglobin increase after RBC transfusion in children is being constructed. By the time of this publication we included 18 patients in the prospective part of the study (31 transfusions), and the online dose calculator interface was created. Using the preliminary calculated data, it is possible to predict the hemoglobin level dynamics after transfusion, and to increase the safety of treatment.

## Conclusions

The preliminary data demonstrates the feasibility of optimal RBC volume calculation. Conversion of program interface created into the freely available smartphone and PC application may help to predict the post-transfusion Hb increment making the whole supportive therapy for children with cancer more effective and safe.

## Keywords

Anticancer therapy, erythrocyte transfusion, children, predictive model.

## Определение разовой дозы донорских эритроцитов для трансфузии у детей разных возрастных групп с онкогематологическими заболеваниями при хронической анемии

Полина С. Куга, Евгений А. Бакин, Максим А. Кучер, Борис А. Барышев, 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

Трансфузии донорских эритроцитов (ДЭ) являются важным элементом заместительной терапии пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями на этапе обследования, проведения полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В трансфузиологическом сообществе нет единого подхода к выбору дозы ДЭ и оценке эффективности разовой трансфузии пациентам детского возраста при хронической анемии, что может повышать риск развития посттрансфузионных реакций и волевических нарушений. Целью исследования было построение модели прогнозирования прироста гемоглобина от разовой трансфузии ДЭ у детей разных возрастных групп с онкогематологическими заболеваниями при хронической анемии.

## Материалы и методы

В период с декабря 2018 по сентябрь 2020 гг. при обследовании и лечении в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой были оценены 753 трансфузии ДЭ у 175 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (медиана 4 года), с массой тела от 5 до 30 кг. Среди них 109 мальчиков и 66 девочек. В качестве трансфузионной среды (ДЭ), использовалась эритроцитная взвесь, облученная, лейкоредуцированная. Показанием к трансфузиям являлась хроническая анемия средней и тяжелой

степени тяжести, без достоверных признаков геморрагического синдрома в период обследования, проведения ПХТ и ТГСК. При построении регрессионной модели был использован метод LASSO. Для начального множества независимых переменных были выбраны возраст, пол, диагноз, вид терапии, вид органомегалии, день от момента заготовки трансфузионной среды, индекс массы тела, площадь поверхности тела, температура, начальный уровень гемоглобина и объем трансфузии, отнесенный к массе тела. В качестве зависимой переменной использован прирост гемоглобина. Регуляризирующим показателем было принято максимальное значение, обеспечивающее ошибку, превышающую минимальное значение, не более чем на одно стандартное отклонение. Таким образом, в итоговую модель были включены возраст, наличие МДС или ЮММЛ, гепатоспленомегалии, избытка массы тела и фебрильной лихорадки. Среднеквадратическая ошибка предсказания по итогам кросс-валидации при этом составила 5,8 г/л. Расчет проводился средствами пакета glmnet языка программирования R, версии 3.7.

## Результаты

В 100 % случаев при трансфузии ДЭ не было отмечено посттрансфузионных реакций и осложнений. У детей до 1 года в 23,5% (16 трансфузий) отмечался избыточный прирост уровня Hb (от 31 г/л). Из них в 62,5% (n=10) после трансфузий отмечалось снижение СКФ макси-



мально на 22% от исходного уровня В группе старше года в 11,8% (n=81) был выявлен избыточный прирост Нб. В данной группе СКФ уменьшалась в 49,4% случаев (n=40) максимально на 30,6% от исходных значений. Основываясь на полученных данных, был определен коридор «эффективность-безопасность» возможного прироста Нб (10-30 г/л) от разовой трансфузии ДЭ. В настоящее время осуществляется построение прогностической модели прироста гемоглобина от разовой трансфузии ДЭ у пациентов детского возраста, и в проспективную часть исследования включено 18 больных (31 трансфузия), создан интерфейс онлайн-калькулятора дозы ДЭ. Предварительные расчетные данные при использовании калькулятора, позволяют спрогнозировать динамику гемоглобина после трансфузии,

что создает предпосылки к повышению безопасности трансфузии.

### Выводы

Создание прогностической модели прироста гемоглобина, оформленной в виде мобильного приложения-калькулятора для телефонов и персональных компьютеров позволит эффективно и безопасно осуществлять коррекцию хронической анемии у пациентов детского возраста.

### Ключевые слова

Противоопухолевая терапия, переливание эритроцитов, дети, прогностическая модель.

## OD-04

### Benefits of centralized preparation of cytostatic drugs

Yulia V. Mirenkova

*Republican Research and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minck, Republic of Belarus*

Contact: Yulia V. Mirenkova, e-mail: mirenkova@oncology.by

#### Introduction

Chemotherapy of malignancies implies clinical usage of medical drugs which hamper growth or cause irreversible damage to the tumor cells. Effects of cytostatic drugs are directed for destruction of rapidly dividing cells. Therefore, their action affects both cancer cells, but also normal actively proliferating cells. There are different classes of antitumor drugs which exert various action upon the cells at different stages of their division and replication. Combination of several cytostatics affecting different cell cycle stages causes destruction of most cancer cells. With advent of polychemotherapy, the questions arised with preparation (dilution) of cytostatic drugs under the conditions providing safety for medical staff contacting with them, and for the patients.

#### Materials and methods

Arrangement of the unit for centralized cytostatic drug preparation for all the departments of oncological profile is the optimal solution. The benefits of such approach to handling with cytostatics are as follows: simpler arrangement of protective measures for minimization of harmful cytostatic drug effects upon medical staff; higher safety for the patients, i.e., control of chemotherapy by the specialists at different levels, and guarantees for aseptic conditions; lower costs of chemotherapy for the entire clinics. Currently, such a unit

functions at the Republican Research and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus).

#### Results

Solutions of cytostatic drugs are prepared by medical nurses according to the requirements from clinical pharmacologists and provisor, with respect to all the necessary regulations and taking into account specific preparation rules for each drug. Safe handling of anticancer drugs presumes proper usage of individual protection tools. Appropriate tools should be used at all steps of handling with such drugs, including their preparation, injections and utilization as well as when handling biological fluids of the patients following recently performed chemotherapy.

#### Conclusion

Arrangement of special unit for centralized dilution of cytostatic drugs for all departments at the oncology clinics is the optimal solution for the protection of personnel and rational processing of anticancer medical drugs.

#### Keywords

Chemotherapy, cytostatic medical drugs, centralized dilution, protective measures, laminar air-flow boxes, safety.

## Преимущества централизованного разведения цитостатических препаратов

Юлия В. Миренкова

*Республиканский научно-практический Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь*

#### Введение

Химиотерапия злокачественных заболеваний – это применение в клинической практике лекарственных препаратов, тормозящих размножение или необратимо повреждающих опухолевые клетки. Действие ци-

тостатических лекарственных средств (цитостатиков) направлено на уничтожение быстро делящихся клеток. Поэтому их действию подвергаются не только раковые клетки, отличающиеся высокой скоростью деления, но также и другие быстро делящиеся клетки организма.

Существует множество разных видов противоопухолевых лекарственных средств, которые по-разному воздействуют на клетки на разных стадиях их деления и репликации. Сочетание нескольких цитостатиков, которые работают на разных этапах клеточного цикла, приводит к уничтожению большинства раковых клеток. С введением полихимиотерапии, встал вопрос о приготовлении (разведении) цитостатических лекарственных средств в условиях, обеспечивающих безопасность как для медицинских работников, непосредственно контактирующих с ними, так и для пациентов.

### Материалы и методы

Организация кабинета централизованного приготовления цитостатиков для всех отделений клиники онкологического профиля является наиболее оптимальным решением. Преимущества такого подхода к приготовлению цитостатиков: организация защитных мероприятий по минимизации вредного воздействия цитостатиков на организм медицинских работников; повышение безопасности для пациентов; контроль химиотерапии специалистами на разных уровнях и обеспечение асептических условий работы; снижение стоимости проведения химиотерапии для клиники в целом.

### Результаты

На сегодняшний день в Республиканском научно – практическом Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) функционирует

кабинет подобного профиля. Приготовление растворов цитостатиков осуществляется медицинскими сестрами по требованиям, полученным от провизора, с соблюдением установленных нормативов и учетом специфики восстановления каждого отдельного препарата. Безопасное обращение с противоопухолевыми лекарственными средствами предполагает правильное использование средств индивидуальной защиты. Соответствующие СИЗ следует использовать на всех этапах обращения с такими препаратами, включая подготовку, введение и утилизацию, а также при работе с биологическими жидкостями организма пациентов, которые недавно получили химиотерапию.

### Выводы

Организация специально оборудованного кабинета централизованного разведения цитостатиков для всех отделений клиники онкологического профиля является наиболее оптимальным решением проблем защиты персонала, безопасности для пациентов, рационализации работы с противоопухолевыми лекарственными средствами.

### Ключевые слова

Химиотерапия, цитостатические лекарственные средства, централизованное разведение, защитные мероприятия, ламинары, безопасное обращение.

## OD-05

### Approaches, problems and prospects of nursing education in Russia

**Natalia G. Petrova**

*Pavlov University, St. Petersburg, Russia*

**Contact:** Dr. Natalia G. Petrova, e-mail: nursingdep@mail.ru

Ensuring a high-quality medical care is possible when there are necessary conditions, the most important of which is the professionalism of all categories of medical staff, the most numerous category of which are nurses. The nurses receive their education predominately in colleges. The new educational standard provides for a significant (1 year) reduction in the duration of this training, which, in our opinion, will significantly affect its quality. Nurses can also receive higher education in the form of bachelor's and master's degrees, which significantly improves the quality of nursing care and corresponds to international trends. However, unlike other countries, there is no differentiation of bachelor's degree directions in the field of nursing in Russia, which does not allow for targeted training within the framework of the future specialization of nurses, and the lack of a clear list of recommended disciplines in the standard significantly complicates the academic mobility of students. There is no target set of bachelors. There is also no possibility to differentiate the programs and terms of bachelor's degree preparation depending on presence (or absence) of their special education. Training in a master's degree ("Public Health" or "Management in nursing") does not give a preferential right to hold managerial positions and an appropriate incentive to receive

this education (professional retraining in the organization of nursing is sufficient to occupy the position of a senior nurse). The earlier Concept of nursing development provided for the creation of a scientific specialty in nursing management, but this was not implemented, which greatly restricts the conduct of scientific research in various areas of nursing activity. So, the opportunities for professional and career growth of nurses are limited, and this situation reduces the motivation to obtain a higher level of education. Special attention should be paid to the issues of specialization of nursing activities. One of medicine development directions is its specialization, which, in particular, is reflected in the increasing number of medical specialties. Accordingly, there are also specifics of the work of nurses in various medical organizations (divisions). However, the list of nursing specialties is quite limited and does not differ in different structures. For example, the new order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 55n of 5.02.2021 provides for the presence of at least 6 specialists-doctors in the field of pediatric oncology and hematology and only traditional nursing specialists (a post nurse, a procedural nurse, a dressing nurse). The latter at the stage of obtaining education do not have a sufficient idea of the future field of activity and when applying for a job in the

relevant departments, they must go through a difficult period of adaptation (primarily professional, but also psychological), which should be regulated accordingly (including the financial incentives for mentors). And taking into account the constantly updated medical and organizational technologies in this branch of medicine, it is necessary to organize a special system of advanced training for nurses, but not in its traditional form, but taking into account the specifics and

best practices of leading domestic and foreign clinics. All of the above dictates the need to create a Concept for the development of nursing that meets modern requirements, including the revision of the system of nursing education.

### Keywords

Medical nurses, nursing education.

## Подходы, проблемы и перспективы сестринского образования в России

Наталья Г. Петрова

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

Обеспечение высокого качества медицинской помощи возможно при соблюдении ряда условий, важнейшим из которых является профессионализм всех категорий медицинских сотрудников, наиболее многочисленной категорией которых является средний медицинский персонал (СМП). Преимущественно подготовка СМП ведется в средних специальных учебных заведениях (училищах и колледжах). Новый образовательный стандарт предусматривает существенное (на 1 год) сокращение длительности этой подготовки, что, на наш взгляд, существенно повлияет на ее качество. Также СМП может получить высшее образование в форме бакалавриата и магистратуры, что существенно повышает качество сестринской помощи и соответствует международным тенденциям. Однако в отличие от западных стран в России отсутствует дифференцировка направлений бакалавриата в области сестринского дела, что не позволяет проводить целевую подготовку в рамках будущей специализации медицинских сестер, а отсутствие в стандарте четкого перечня рекомендуемых дисциплин в значительной степени осложняет академическую мобильность студентов. Не предусмотрен целевой набор бакалавров. Отсутствует также возможность дифференцировать программы и сроки подготовки бакалавров в зависимости от наличия (отсутствия) у них среднего специального образования. Подготовка в магистратуре («Общественное здравоохранение» либо «Управление сестринской деятельностью») не дает преимущественного права занимать руководящие должности и соответствующего стимула для получения данного образования (для занятия должности старшей медицинской сестры достаточны профессиональная переподготовка по организации сестринского дела). Существовавшей Концепцией развития сестринского дела предусматривалось создание научной специальности по управлению сестринским делом, однако это не было реализовано, что весьма ограничивает проведение диссертационных исследований по различным направлениям сестринской деятельности. Т.е., возможности профессионального и карьерного роста СМП невелики, что снижает мотивацию в получении более высокого уровня образования.

Особого внимания заслуживают вопросы специализации сестринской деятельности. Одним из направлений развития медицины является ее специализация, что, в частности, находит отражение в увеличении (изменении) числа врачебных специальностей. Соответственно

существует и специфика работы среднего медицинского персонала в различных медицинских организациях (подразделениях). Однако перечень сестринских специальностей достаточно ограничен и не отличается в различных структурах. Например, в новом приказе МЗ РФ №55н от 5.02.2021 предусмотрено наличие как минимум 6 специалистов-врачей в области детской онкологии и гематологии и традиционных специалистов сестринского дела (медицинская сестра постовая, медицинская сестра процедурной, медицинская сестра перевязочной). Последние на этапе получения образования не имеют достаточного представления о будущей сфере деятельности и при поступлении на работу в соответствующие подразделения должны пройти сложный период адаптации (в первую очередь, профессиональной, но также и психологической), что должно быть соответствующим образом регламентировано (в т.ч. с точки зрения материального поощрения наставников). А с учетом постоянно обновляющихся медицинских и организационных технологий в данной отрасли медицины необходимо организовывать специальную систему повышения квалификации сестер, но не в ее традиционной форме, а с учетом специфики и передового опыта ведущих отечественных и зарубежных клиник. Все указанное диктует необходимость создания отвечающей современным требованиям Концепции развития сестринского дела, включая пересмотр системы подготовки специалистов.

### Ключевые слова

Средний медицинский персонал, сестринское образование.

## OD-06

## Optimization of blood transfusiology service at the First St. Petersburg State Medical University and improvement of hemocomponent supply for the patients subjected to transplantation of hematopoietic stem cells and solid organs

Dmitry E. Pevtsov, Bakhovadin B. Bakhovadinov, Boris A. Baryshev, Irina I. Kulagina, Maria A. Estrina, Maxim A. Kucher, Alexander D. Kulagin, Marina I. Likhacheva, Polina S. Kuga, Maria A. Sharapova

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

**Contact:** Dr. Boris A. Baryshev, phone: +7 (921) 912-69-43, e-mail: baryshevb@mail.ru

### Introduction

The number of patients undergoing hematopoietic stem cell (HSCT) and organ transplantation is growing every year in the country. Their outcomes largely depend not only on the degree of satisfaction of patients' needs for donor blood components, but also on their immunological and infectious safety. In the clinics of R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Research Institute of Nephrology of the First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, more than 420 allogeneic, autologous HSCTs are performed annually in adults and children, as well as kidney transplantations in adult patients. Meeting the needs of patients with HSCT and organs with effective and safe components of donated blood is an important task of the blood transfusion department (BPK). It provides blood components for patients with other pathologies undergoing treatment in university clinics. Production activity of the blood bank is addressing the needs of transplant and other patients supplying effective and safe components of donor blood for 2015–2020, indicators of donation of blood and components, collection and separation of donor blood into components, issuance of blood components to university clinics is based on the annual industry reporting form No. 39 (Appendix No. 3 to the letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 22, 2017 No. 13-2/10/2-8871) and other reporting documents.

### Results

In 2020, the number of donors of blood and components increased from 5,391 to 7183 compared to 2015, and the supply of whole blood from 6879.3 liters to 13307.2 liters (by 93.4%). The number of non-repayable donors increased from 95.5% in 2015 to 100% in 2020. More than 95% of the harvested blood was fractionated into components. As a result of fractionation in 2020, 2333.9 liters of erythrocytes were obtained, which is 97.1% more than in 2015 (1184.2 liters). The immunological safety of donor erythrocytes is ensured by their obligatory leukoreduction (prevention of allosensitization by HLA), X-ray irradiation (prevention of GVHD), individual selection (screening of anti-erythrocyte antibodies, erythrocyte compatibility test) and the use of supplemental solutions (SAGM). In 2015, no more than 10% of erythrocyte doses were leukoreduced (the main harvest was in the erythrocyte mass), and in 2020 all erythrocyte doses were leukoreduced and the preparation of erythrocyte mass was completely stopped. In 2020, 62.3% of the harvested leukoreduced erythrocyte suspension in an additional SAGM solution was subjected to X-ray irradiation. By the end of 2020, the strategic stock of cryopreserved erythrocytes (-80°C) amounted to 35.8 liters. These are erythro-

cytes of blood group 0, Rh-, Rh +, K-. In 2020, 27759 units ( $0.6 \times 10^9$ ) of thromboconcentrate were prepared by apheresis, which is more than in 2015 (12010 units). In 2020, by centrifugation, 641 units of thromboconcentrate were produced from blood units, compared to 4947 units in 2015, and from blood units pooled, leucoreduced 365 units of thromboconcentrate (2020) to 1280 units (2015). This ratio is associated with the amount of platelet concentrate rejection at the expiration of the shelf life: apheresis/from a unit of blood/pooled = 3.4%/28%/35%. Ensuring the infectious safety of donor thrombocyte concentrate is carried out by pathogen reduction (preventing the transmission of viruses, bacteria and protozoa) and leukoreduction (preventing the transmission of intracellular viruses). Immune safety of donor platelet concentrates is achieved by mandatory leukoreduction (prevention of allosensitization by HLA), X-ray irradiation (prevention of GVHD), individual selection (screening of antiplatelet antibodies, platelet compatibility test) and the use of additional solutions (SSP +). In 2020, 16 patients with platelet refractoriness were tested for compatibility with 90 samples of platelet concentrate. Only 40 were compatible. In 2020, 2800.1 liters of fresh frozen plasma were procured, which is more than in 2015 (1534.7 liters). All the patients with HSCT receive only leukoreduced components of donor blood, irradiated with X-ray (25 Gray) and individually selected. From the total procurement of the DIC in 2020: 73.46% of erythrocytes, 10.95% of fresh frozen plasma and 90.99% of platelets were used for transfusion to patients of the R. M. Gorbacheva Institute, the rest of the components were given to other clinics of the university. There is also a decrease in the rejection of donor blood components suitable for transfusion as a result of the expiration of the shelf life in 2020 (1.1%) compared to 2015 (4.6%). The improvement in performance was achieved as a result of optimizing the management of blood transfusion media stocks.

### Conclusions

The analysis of our blood bank in time course has shown an increased number of non-repayable donors, higher numbers of blood donations, donor plasma and - thrombocytopenesis, sharply decreased utilization rates for the blood components, fulfillment of increased needs of patients at the university clinics for high-quality and safe blood components. Additional processing of the obtained components of donor blood by leukoreduction, X-ray irradiation and pathogen reduction, individual selection of erythrocytes and platelets made it possible to ensure both infectious and immunological safety for patients.

### Keywords

Blood service, donation, blood service management.

## Оптимизация трансфузиологической службы ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и улучшение обеспечения гемокомпонентами больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов

Дмитрий Э. Певцов, Баховадин Б. Баховадинов, Борис А. Барышев, Ирина И. Кулагина, Мария А. Эстрина, Максим А. Кучер, Александр Д. Кулагин, Марина И. Лихачева, Полина С. Куга, Мария А. Шаропова

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

### Введение

С каждым годом в стране растет количество больных, которым осуществляется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и органов. Их исходы во многом зависят не только от степени удовлетворения потребности больных в компонентах донорской крови, но и от их иммунологической, а также инфекционной безопасности. На базе клиники научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова Минздрава России ежегодно осуществляется более 420 аллогенных, аутологичных ТГСК взрослым и детям, трансплантации почек взрослым больным. Обеспечение потребностей больных с ТГСК и органов эффективными и безопасными компонентами донорской крови является важной задачей отделения переливания крови (ОПК). Оно обеспечивает компонентами крови и больных с другими патологиями, находящихся на лечении в университетских клиниках. Была проанализирована производственная деятельность ОПК по обеспечению потребности трансплантационных и других больных эффективными и безопасными компонентами донорской крови за 2015-2020 годы, показатели донорства крови и компонентов, сбора и разделения донорской крови на компоненты, выдачу гемокомпонентов университетским клиникам, на основании ежегодной отраслевой отчетной формы №39 (Приложение №3 к письму Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.11.2017 № 13-2/10/2-8871) и другим отчетным документам.

### Результаты

В 2020 году количество доноров крови и компонентов по сравнению с 2015 годом возросло с 5 391 до 7183, а заготовка цельной крови с 6879,3 л до 13307,2 л (на 93,4%). Число безвозмездных доноров возросла с 95,5% в 2015 году до 100% в 2020 году. Более 95% заготовленной крови подвергалась фракционированию на компоненты. В результате фракционирования в 2020 году получено 2333,9 л эритроцитов, что на 97,1% больше чем в 2015 году (1184,2 л). Обеспечение иммунологической безопасности донорских эритроцитов осуществляется их обязательной лейкоредукцией (предотвращением аллосенсибилизации по HLA), рентгеновским облучением (предотвращением РТПХ), индивидуальным подбором (скрининг антиэритроцитарных антител, тест на совместимость по эритроцитам) и использование добавочных растворов (SAGM). В 2015 году лейкоредукции подверглось не более 10% доз эритроцитов (основная

заготовка приходилась на эритроцитную массу), а в 2020 году были лейкоредуцированы все дозы эритроцитов и полностью прекращено приготовление эритроцитной массы. В 2020 году 62,3% заготовленной лейкоредуцированной эритроцитной взвеси на добавочном растворе SAGM подвергли рентгеновскому облучению. К окончанию 2020 года стратегический запас криоконсервированных эритроцитов (-80°C) составил 35,8 л. Это эритроциты группы крови 0, Rh-, Rh+, K-. В 2020 году методом афереза заготовлено 27759 ед. (0,6×10<sup>9</sup>) тромбоконцентрата, что больше чем в 2015 году (12010 ед.). В 2020 году методом центрифугирования из единиц крови произведено 641 ед. тромбоконцентрата, против 4947 ед. в 2015 году и из единиц крови пулированные, лейкоредуцированные 365 ед. тромбоконцентрата (2020 г.) к 1280 ед. (2015 г.). Это соотношение связано с величиной брака тромбоконцентрата по истечению срока хранения: аферез/из единицы крови/пулированные = 3,4%/28%/35%. Обеспечение инфекционной безопасности донорского тромбоконцентрата осуществляется патогенредукцией (предотвращением передачи вирусов, бактерий и простейших) и лейкоредукцией (предотвращением передачи внутриклеточных вирусов). Обеспечение иммунологической безопасности донорского тромбоконцентрата осуществляется обязательной лейкоредукцией (предотвращением аллосенсибилизации по HLA), рентгеновским облучением (предотвращением РТПХ), индивидуальным подбором (скрининг антитромбоцитарных антител, тест на совместимость по тромбоцитам) и использование добавочных растворов (SSP+). В 2020 г. 16 пациентам с рефрактерностью к тромбоцитам провели тест на совместимость с 90 образцами тромбоконцентрата. Совместимыми оказались лишь 40 из них. В 2020 году было заготовлено 2800,1 л свежзамороженной плазмы, что больше чем в 2015 году (1534,7 л). Все пациенты с ТГСК получают клеточные компоненты донорской крови только лейкоредуцированные, облученные рентгеном (25 Грей) и по индивидуальному подбору. Из общей заготовки ОПК в 2020 году: 73,46% эритроцитов, 10,95% свежзамороженной плазмы и 90,99% тромбоцитов использованы для трансфузии пациентам клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, остальные компоненты были выданы другим клиникам университета. Также отмечается уменьшение выбраковки компонентов донорской крови годных для трансфузии в результате истечения срока хранения в 2020 г. (1,1%) по сравнению с 2015 г. (4,6%). Улучшение показателей достигнуто в результате оптимизации управления запасами гемотрансфузионных сред. Выводы. В результате анализа деятельности ОПК в динамике, было показано увеличение количества безвозмездных доноров, количества кроводач, донорского плазма и –

тромбоцитоза, резкого снижения утилизации компонентов крови, полное удовлетворение возросших в динамике потребностей больных университетских клиник качественными и безопасными компонентами крови. Дополнительная обработка полученных компонентов донорской крови путем лейкоредукции, рентгеновского облучения и патоген-редукции, индивидуаль-

ного подбора эритроцитов и тромбоцитов позволили обеспечить как инфекционную, так и иммунологическую безопасность для больных.

### Ключевые слова

Служба крови, донорство, менеджмент службы крови.

## OD-07

### Influence of the qualitative characteristics of thrombocyte concentrate on its clinical efficacy in the treatment of oncohematological patients

**Maria A. Sharapova**

*Blood Transfusion Department, RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia*

**Contact:** Maria A. Sharapova, phone: +7 (904) 632-64-69, e-mail: kvakva29@gmail.com

#### Introduction

Platelets play a key role in the process of blood clotting after vascular injury, regulating the wound healing process. Platelet concentrate (PCT) isolated from donor blood is a suspension of viable and hemostatically active platelets in plasma and with the addition of a platelet storage solution, prepared by serial centrifugation of preserved blood or by the method of platelet apheresis of blood from single donors. Platelet concentrate obtained by plateletapheresis is a CT scan prepared from, at least, 1.5 L of blood from an individual donor with a blood cell separator (Trima Accel, MCS, Com Tec) Such PCT contains at least  $2.0 \cdot 10^{11}$  platelets in 200-300 ml of plasma, or in 150-180 ml of solution for platelet storage, at a volume of 240 ml. From 2013 to 2020, the number of hematopoietic stem cell transplants was increased, thus requiring more platelet concentrates. Harvesting of apheresis platelets provided 4098 therapeutic units ( $200 \cdot 10^9$ ) in 2016, and this figure increased to 6300 therapeutic doses in 2019. When choosing a component for transfusion, the following factors must be taken into account: the number of platelets in the donor, the number of platelets in the component, the immature platelet fraction (IPF) in donor blood, and IPF numbers in the platelet concentrate. The immature platelet fraction (IPF) is a more accurate marker of platelet formation and reflects the percentage of immature platelets from their total number. This index denotes newly formed platelets with an increased content of RNA, the number of which correlates with the activity of megakaryocytes. Immature platelets are more reactive than mature ones and have an

increased prothrombotic potential. Young immature platelets, which have a high density and residual amount of RNA (traditionally called reticulated platelets), are more reactive because they are able to form and release more thrombogenic substances, which are important markers of platelet activation.

#### Materials and methods

The study involved 50 donors, with male/female ratio of 45/5, the age range was from 18 to 41 years old, with blood platelet counts from  $200 \cdot 10^9$  to  $400 \cdot 10^9/l$ . The level of IPF in the donor before donation and in the platelet concentrate was determined. From the data obtained, the following conclusions can be drawn: there is a direct relationship between IPF in the harvested platelet component and IPF in the donor blood. With IPF > 15.03 in the donor, the IPF in the component will be 59.30 ( $p < 0.05$ ).

#### Conclusion

It is advisable to procure platelet concentrate from donors whose IPF is >15.03, or to take this into account when selecting donors. At IPF level exceeding 15.03, the platelet increase after transfusion is higher. It is necessary to continue further research on the relationship between the donor IPF level and the increase in the patient's platelet level.

#### Keywords

Platelets, platelet concentrate, immature platelet fraction.

### Влияние качественных характеристик тромбоконцентрата на его клиническую эффективность в лечении онкогематологических пациентов

**Мария А. Шарапова**

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

#### Введение

Тромбоциты играют важную роль в процессе тромбообразования после повреждения сосудов, регулировании процесса заживления ран. Концентрат тром-

боцитов (КТ), выделенный из донорской крови – это суспензия жизнеспособных и гемостатически активных тромбоцитов в плазме и с добавлением раствора для хранения тромбоцитов, приготовленная методом

серийного центрифугирования консервированной крови или методом тромбоцитафереза крови одного донора. Концентрат тромбоцитов, полученный тромбоцитаферезом – это КТ, заготовленный не менее, чем из 1,5 литров крови одного донора на сепараторе клеток крови (Trima Accel, MSC, Com Tec). Такой КТ содержит не менее  $2,0 \cdot 10^{11}$  тромбоцитов в 200-300 мл плазмы либо в 150-180 мл плазмы с добавлением раствора для хранения тромбоцитов объемом 240 мл. В период с 2013 по 2020 годы количество трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток увеличивается и как следствие растет необходимость в заготовке концентрата тромбоцитов. Заготовка аферезных тромбоцитов в 2016 году составляла 4098 лечебных доз ( $200 \cdot 10^9$ ), в то время как в 2019 этот показатель увеличился до 6300 лечебных доз. При выборе компонента при переливании необходимо учитывать следующие факторы: количество тромбоцитов у донора, количество тромбоцитов в компоненте, показатель IPF у донора, показатель IPF в концентрате тромбоцитов. Фракция незрелых тромбоцитов (IPF) является более точным маркером образования тромбоцитов и отражает процент незрелых тромбоцитов от их общего количества. Этот показатель обозначает вновь образованные тромбоциты с повышенным содержанием РНК, количество которых соотносится с активностью мегакариоцитов. Незрелые тромбоциты обладают большей реактивностью, чем зрелые, и имеют повышенный протромботический потенциал. Молодые незрелые тромбоциты, имеющие большую плотность и остаточное количество РНК (традиционно называемые рети-

кулированными тромбоцитами), обладают большей реактивностью, поскольку они способны образовывать и высвобождать больше тромбогенных веществ, которые являются важными маркерами активации тромбоцитов.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 50 доноров, соотношение мужчин/женщин составило 45/5, возрастная группа от 18 лет до 41 года. Уровень тромбоцитов от  $200 \cdot 10^9$  до  $400 \cdot 10^9$ . Определялся уровень IPF у донора до донации и в концентрате тромбоцитов. Из полученных данных можно сделать следующие выводы: существует прямая зависимость между IPF в компоненте и IPF у донора. При IPF >15,03 у донора, IPF в тромбоцитарном концентрате будет составлять 59.30 ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

Целесообразно заготавливать тромбоконцентрат от доноров, IPF которых >15,03 или учитывать это при отборе доноров. При уровне IPF >15,03 прирост тромбоцитов после их переливания – выше у пациентов. Необходимо продолжить дальнейшее исследования зависимости уровня IPF донора и прироста уровня тромбоцитов у пациента.

### Ключевые слова

Тромбоциты, тромбоконцентрат, фракция незрелых тромбоцитов.

## OD-08

### Prevalence of allele-specific anti-HLA-antibodies

Olga S. Starikova, Ekaterina G. Khamaganova, Mikhail Yu. Drokov, Igor Yu. Urybin, Vera A. Vasilieva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Daria S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Natalia M. Nikiforova, Zoya V. Konova, Mobile I. Akhmedov, Maria V. Dovydenko, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Anna S. Garmash, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Mikhail Y.u Drokov, e-mail: mdrokov@gmail.com

### Introduction

Several studies demonstrate that anti-HLA antibodies can be detected in both patients and healthy donors. Risk factors for anti-HLA antibodies formation are primarily pregnancy and donor blood components transfusions. However, the mechanism remains the same and consists of exposure to foreign donor cells alleles. However, data on exposure frequency and immunogenicity of these alleles are not available. In our study we tried to assess based on indirect data the frequency of exposure to foreign HLA and their immunogenicity by evaluation of anti-HLA antibodies occurrence rate in patients with hemoblastosis and bone marrow donors. Purpose of our work was to evaluate the rates of anti-HLA antibodies occurrence directed against various alleles and their immunogenicity.

### Materials and methods

We analyzed serum samples of 12 people, including 4 healthy donors and 8 patients with hematological diseases (5, acute

leukemia; 1, MDS; 1, aplastic anemia; 1, primary myelofibrosis). The median age was 46.5 years (range 24 to 65). M/F ratio was 1/10, and the donor group included only women with history of 2 or more pregnancies. Serum samples were taken from patients before conditioning regimen initiation and from donors prior to start of the stimulation. The presence of allele-specific anti-HLA antibodies in serum was tested by solid-phase immunoluminescence analysis on the LUMINEX platform. The assay is carried out on a 96-hole plate. The patient's serum is added to the microspheres carrying antigens of different HLA loci on their surface. If serum contains antibodies, then an antigen-antibody complex is formed on the surface of microspheres. Then anti-human IgG connected with phycoerythrin is added and incubated. And then the fluorescence intensity is measured. "Positive" is the result of an average fluorescence intensity (MFI) of more than 750. Moreover, the higher the MFI, the greater the number of antibodies to a particular allele detected in a person.

**Results**

The results are shown in Figures 1-5, where vertical axis indicate the particular HLA locus alleles, while horizontal one contains MFI values. The dots correspond to MFI values in the studied sera. The vertical lines in blue, yellow, and red serve as cutoffs for the MFI value. The high MFI values are more often detected for the most polymorphic HLA-B locus.

**Conclusion**

The high frequency of anti-HLA cells to certain alleles may be due to the higher occurrence of these alleles in the population, as well as their higher immunogenicity in comparison

with others, or a combination of these conditions. This issue seems to us extremely interesting and requires further study in a larger cohort.

**Keywords**

Anti-HLA antibodies, allo-HSCT.

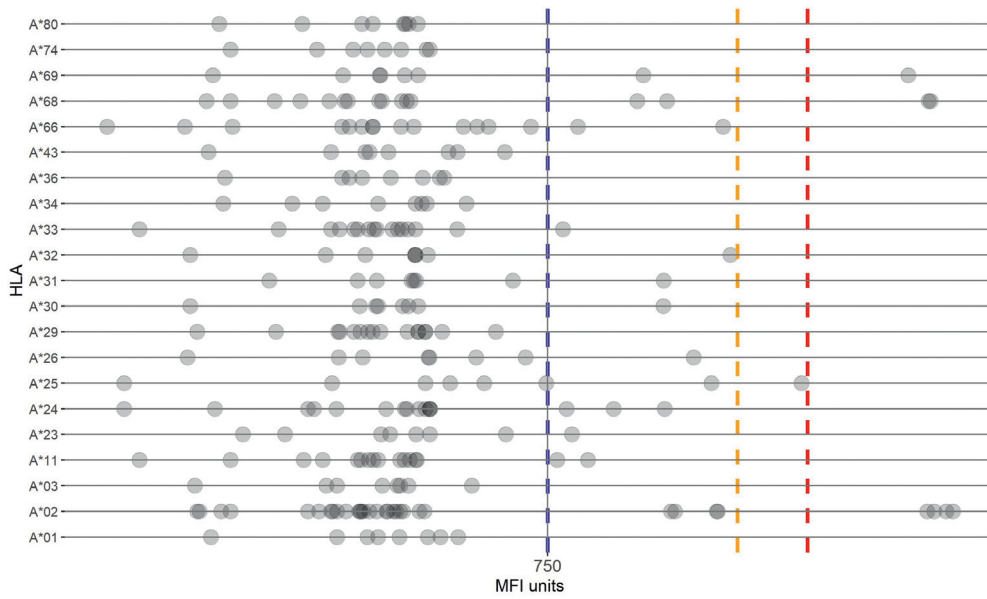


Figure 1. MFI value for anti-HLA antibodies to various HLA-A alleles

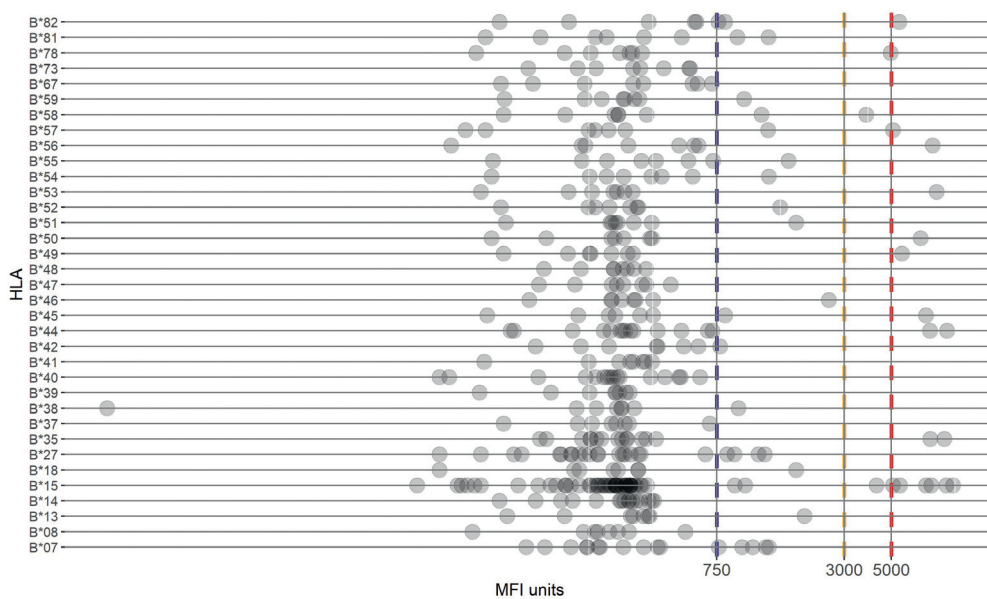


Figure 2. MFI value for anti-HLA antibodies to various HLA-B alleles



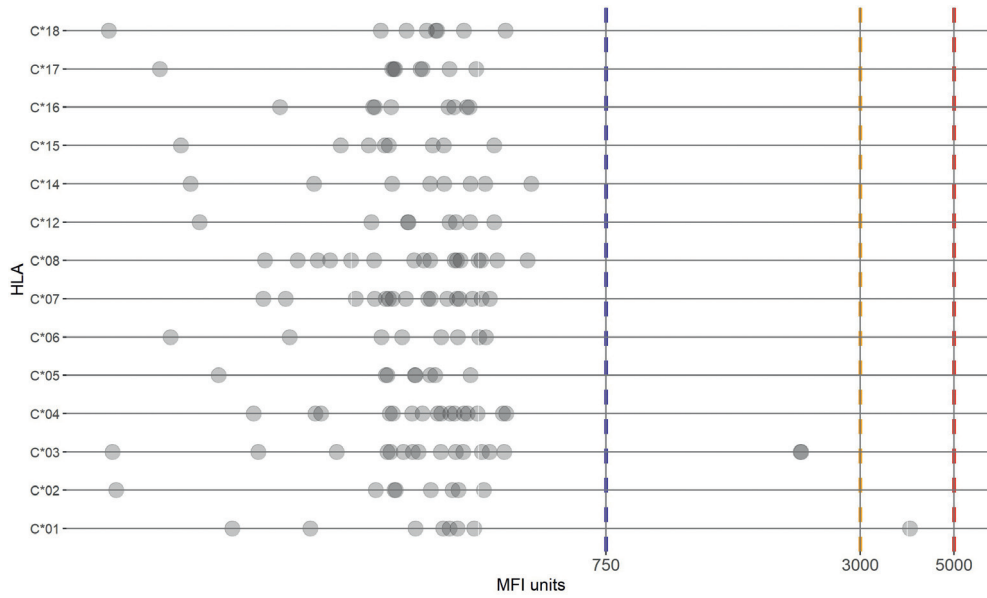


Figure 3. MFI value for anti-HLA antibodies to various HLA-C alleles

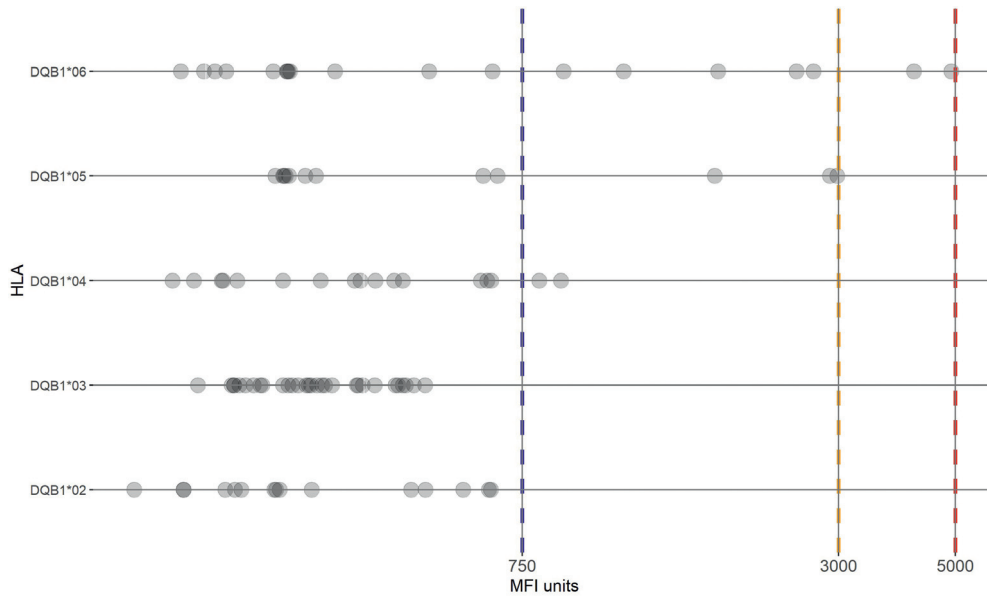


Figure 4. MFI value for anti-HLA antibodies to various HLA-DQB1

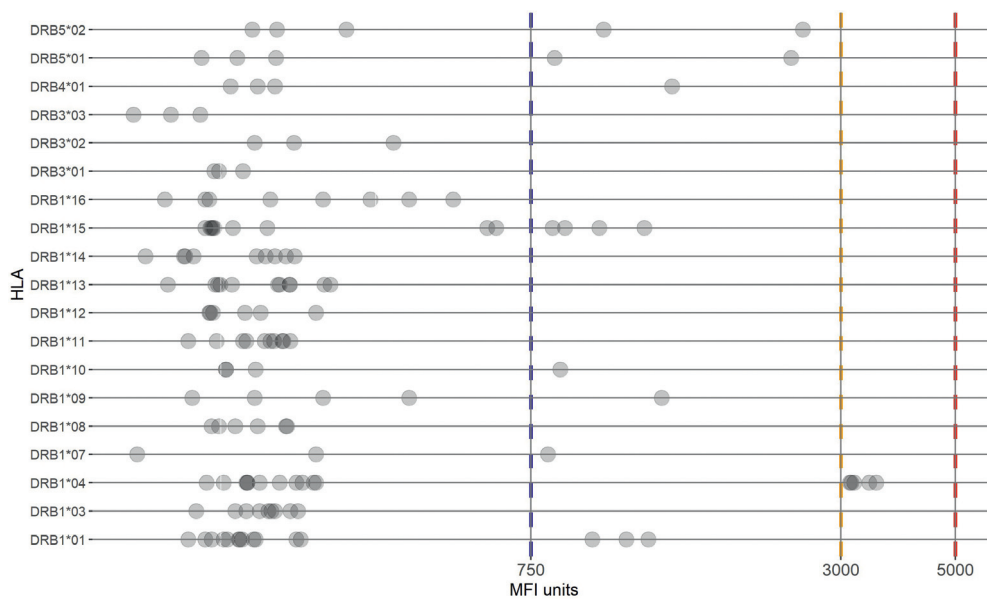


Figure 5. MFI value for anti-HLA antibodies to various HLA-DRB1 alleles

## Распространенность аллель-специфичных анти-HLA-антител

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

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Ряд исследований демонстрирует, что анти-HLA-антитела могут выявляться как у пациентов, так и у здоровых доноров. Факторами риска формирования анти-HLA-антител в первую очередь являются беременность и переливание компонентов донорской крови. Однако механизм остается одним и тем же – экспозиция чужеродных аллелей клеткам донора. При этом данные о частоте экспозиции и иммуногенности этих аллелей недоступны. В нашем исследовании, основываясь на косвенных данных, мы попытались оценить частоту экспозиции чужеродных HLA/их иммуногенность посредством оценки частоты встречаемости антител к системе HLA среди пациентов с гемобластозами и донорами костного мозга. Цель работы: исследование частоты встречаемости анти-HLA-антител к различным аллелям и их иммуногенности.

### Материалы и методы

В работе проанализированы результаты исследований сыворотки 12 человек, среди которых 4 здоровых донора и 8 пациентов, страдающих заболеваниями системы крови (5 – острые лейкозы, 1 – МДС, 1 – апластическая анемия, 1 – первичный миелофиброз). Медиана возраста составила 46,5 лет (от 24 до 65). Распределение по полу: 2 мужчин и 10 женщин, причем в группу доноров входили только женщины с 2 и более беременностями в анамнезе. У пациентов перед выполнением алло-ТГСК и доноров перед началом стимуляции выполнялось исследование наличия аллель-специфичных анти-HLA антител в сыворотке твердофазным иммунолюминесцентным анализом на платформе LUMINEX. Анализ проводится в лунках 96-луночного планшета с пористым дном. К микросферам, несущим на своей поверхности антигены разных локусов HLA, добавляют сыворотку пациента. В случае наличия в последней антител, на поверхности микросфер образуется комплекс антиген-антитело, затем добавляются анти-IgG человека, меченные фикоэритрином, а после инкубации проводят измерение интенсивности флюоресценции. «Положительным» считается результат среднего значения интенсивности флюоресценции (MFI) более 750. При этом, чем выше MFI, тем большее число антител к определенному аллелю выявлено у человека.

### Результаты

Результаты представлены на рисунках 1-5, где по вертикали обозначены аллели определенного локуса HLA, по горизонтали величина MFI, а точками на линиях обозначены значения MFI в исследуемых сыворотках. Вертикальные линии синего, желтого и красного цвета служат отсечками для величины MFI. Наиболее часто высокие значения MFI выявляются для наиболее полиморфного локуса HLA-B.

### Заключение

Высокая частота выявления анти-HLA антител к определенным аллелям может быть обусловлена более высокой распространенностью данных аллелей в популяции, а также их большей иммуногенностью в сравнении с другими, либо сочетанием этих условий. Этот вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

### Ключевые слова

Анти-HLA-антитела, алло-ТГСК.

Index by keywords

<b>4</b>		
48-hour blood cell culture . . . . .	45	
<b>A</b>		
acute leukemia . . . . .	11, 56, 68	
acute lymphoblastic leukemia . . . . .	15	
acute myeloid leukemia . . . . .	17, 19, 21, 24, 54	
alcohol consumption . . . . .	93	
alpha radiation . . . . .	102	
allo-HSCT . . . . .	27, 58, 81, 84, 85, 128	
allogeneic . . . . .	26, 34	
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation . . . . .	24, 43, 48, 53, 54, 60, 71	
allogeneic stem cell transplantation . . . . .	15, 62	
anti-HLA antibodies . . . . .	128	
anticancer therapy . . . . .	120	
antifungal prophylaxis . . . . .	75	
aplastic anemia . . . . .	51	
Armenia . . . . .	82, 92	
<i>Aspergillus</i> . . . . .	75	
auto-HSCT . . . . .	30	
autologous . . . . .	34, 82	
autologous hematopoietic stem cell transplantation . . . . .	32	
avascular necrosis . . . . .	93	
<b>B</b>		
B-cell malignancies . . . . .	111	
BCR/ABL . . . . .	15	
Belarus . . . . .	117	
bendamustine . . . . .	37	
bio-distribution . . . . .	105	
bioinformatics analysis . . . . .	108	
bispecific antibodies . . . . .	111	
blood service . . . . .	124	
blood service management . . . . .	124	
bloodstream infections . . . . .	65, 68, 72	
bone marrow failure . . . . .	51	
bone marrow transplantation . . . . .	92	
bortezomib . . . . .	36	
BRAF . . . . .	47	
bronchiolitis obliterans . . . . .	58	
<b>C</b>		
CaCO <sub>3</sub> . . . . .	114	
CAR-T . . . . .	99, 111, 112	
CAR T-cell therapy . . . . .	90, 96	
CAR-T therapy . . . . .	109	
CasRx . . . . .	101	
cell cultures . . . . .	113	
cell products . . . . .	113	
cell therapy . . . . .	111	
central venous catheter . . . . .	72	
centralized dilution . . . . .	121	
checkpoint inhibitors . . . . .	44	
chemotherapy . . . . .	88, 121	
children . . . . .	22, 32, 54, 77, 85, 87, 120	
chimeric antigen receptor . . . . .	96, 111	
chimerism . . . . .	11	
chronic graft-versus-host disease . . . . .	15, 58, 64	
chronic lymphatic leukemia . . . . .	41	
cluster of differentiation . . . . .	50	
CMV-specific T-lymphocytes . . . . .	71	
CNS disease . . . . .	9	
combined therapy . . . . .	103	
commitment to drug therapy . . . . .	118	
commitment to lifestyle modification . . . . .	118	
commitment to medical care . . . . .	118	
complex karyotype . . . . .	21	
COVID-19 . . . . .	51	
cryopreservation . . . . .	113	
CVC . . . . .	92	
CVL . . . . .	92	
cytogenetics . . . . .	21, 45	
cytokine release syndrome . . . . .	90, 109	
cytomegalovirus infection . . . . .	71	
cytomegalovirus reactivation . . . . .	71	
cytostatic medical drugs . . . . .	121	
<b>D</b>		
data mining . . . . .	41	
delivery . . . . .	116	
delivery of genetic material . . . . .	105	
dermatitis . . . . .	88	
developing countries . . . . .	92	
dextran sulfate . . . . .	114	
diffuse large B-cell lymphoma . . . . .	9	
DMSO . . . . .	113	
DNase inhibitor . . . . .	98	
donation . . . . .	124	
donor . . . . .	117	
double refractory . . . . .	36	
drug delivery system . . . . .	114	
doxorubicin . . . . .	114	
<b>E</b>		
ECOG . . . . .	9	
efficiency . . . . .	34, 54	
encephalitis . . . . .	79	
endovascular treatment . . . . .	40	
<i>Enterobacter cloacae</i> . . . . .	77	
<i>Enterobacteriaceae</i> . . . . .	68	
erythrocyte transfusion . . . . .	120	

evaluation scores . . . . . 90  
 everolimus . . . . . 85  
 expression . . . . . 50

**F**

first-line therapies . . . . . 9  
 flow cytometry . . . . . 50  
 fluorescent visualization . . . . . 955

**G**

gemtuzumab ozogamicin . . . . . 17  
 gene therapy . . . . . 98  
 genetic material . . . . . 116  
 gilteritinib . . . . . 19  
 glioblastoma . . . . . 101  
 glomerular filtration rate . . . . . 41  
 gold . . . . . 102  
 graft failure . . . . . 53  
 graft-versus-host disease . . . . . 11, 71, 85, 88

**H**

haplo-HSCT . . . . . 84  
 haploidentical . . . . . 22  
 hematology . . . . . 87  
 hematopoietic stem cell  
 transplantation . . . . . 22, 26, 34, 65, 79, 87  
 hematopoietic stem cells . . . . . 108  
 high-dose chemotherapy . . . . . 81  
 high-risk group . . . . . 84  
 histiocytosis . . . . . 47  
 histological examination . . . . . 105  
 HIV infection . . . . . 9  
 Hodgkin lymphoma . . . . . 13, 26  
 homology directed repair . . . . . 106  
 HSC . . . . . 106  
 HSCT . . . . . 82, 88  
 hydroxymethylquinoxalinoxide (dioxidine) . . . . . 77

**I**

immature platelet fraction . . . . . 126  
 immune cells . . . . . 56  
 immune reconstitution . . . . . 62  
 immunosuppressive therapy . . . . . 71  
 immunotherapy . . . . . 13, 84  
*in vivo* visualization . . . . . 105  
 lncRNA . . . . . 101  
 infected wounds . . . . . 88  
 infectious episode . . . . . 56  
 interim analysis . . . . . 37  
 invasive aspergillosis . . . . . 75

**K**

killer immunoglobulin-like receptor . . . . . 53  
*Klebsiella pneumoniae* . . . . . 77

**L**

laminar air-flow boxes . . . . . 121  
 lenalidomide . . . . . 27, 36  
 leukemia . . . . . 22  
 leukoencephalopathy . . . . . 79  
 lung cancer . . . . . 103  
 lung involvement . . . . . 64  
 lythography . . . . . 116

**M**

M-FISH . . . . . 21  
 m-NHL-BFM-90 . . . . . 27  
 mantle cell lymphoma . . . . . 30  
 medical nurses . . . . . 123  
 medulloblastoma . . . . . 81  
 micro-carriers . . . . . 103  
 micro-sized carriers . . . . . 116  
 microcapsules . . . . . 116  
 microcarriers . . . . . 116  
 minimal residual disease . . . . . 24  
 modification . . . . . 95  
 multicenter study . . . . . 9  
 multiple myeloma . . . . . 40, 93  
 myelofibrosis . . . . . 45  
 myeloid neoplasms . . . . . 44  
 myelodysplastic syndrome . . . . . 43, 48, 50  
 myeloma . . . . . 36

**N**

nanobiotechnologies . . . . . 95, 103  
 nanoparticles . . . . . 102, 103  
 natural killer cells . . . . . 53  
 neuroblastoma . . . . . 84  
 neurological complications . . . . . 79  
 neurotoxicity . . . . . 90  
 neurotoxicity syndrome . . . . . 109  
 nivolumab . . . . . 13  
 non-Hodgkin lymphoma . . . . . 9, 32, 37  
 nurse-assisted observation . . . . . 90  
 nursing care . . . . . 72  
 nursing education . . . . . 123

**O**

ofatumumab . . . . . 96  
 oncology . . . . . 87  
 oncolytic virus . . . . . 99  
 outcomes . . . . . 26  
 overall survival . . . . . 41, 64

<b>P</b>	
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria . . . . .	51
PD-1 inhibitors . . . . .	13
pediatric . . . . .	43, 82
peripheral T cell lymphoma . . . . .	34
Ph-positive . . . . .	15
phenotype . . . . .	117
plasmablastic lymphoma . . . . .	27
plasmacytoma . . . . .	40
platelet concentrate . . . . .	126
platelets . . . . .	126
polatuzumab vedotin . . . . .	37
polymer . . . . .	116
polymer carriers . . . . .	105
polymeric microparticles . . . . .	95
polyploid karyotype . . . . .	45
portable non-invasive ventilation . . . . .	58
post-transplant prophylaxis	
of acute myeloid leukemia relapse . . . . .	24
post-transplant cyclophosphamide . . . . .	54
predictive model . . . . .	120
pretransplant status . . . . .	26
prostate cancer . . . . .	99
protective measures . . . . .	121
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . . . . .	77
PSMA . . . . .	99
<b>R</b>	
RAD54L gene . . . . .	108
radionuclides . . . . .	102
radiotherapy . . . . .	102
RAEB-T . . . . .	43
recipients of allo-HSCT . . . . .	118
rehabilitation . . . . .	87
refractory . . . . .	37
refractory anemia with excess blasts . . . . .	43
registry . . . . .	117
relapse . . . . .	15, 81
risk factors . . . . .	65
rituximab . . . . .	9, 30, 37
<b>S</b>	
safety . . . . .	121
secondary immunodeficiency . . . . .	56
Seidel's hepatoma . . . . .	114
sepsis . . . . .	72, 77
silica . . . . .	102
silica nanoparticles . . . . .	95
solid tumors . . . . .	82
STING inhibitors . . . . .	106
stem cell transplantation . . . . .	75
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . . . . .	77
<b>T</b>	
T memory cells . . . . .	62
T-cell immunity . . . . .	60
T-cells . . . . .	96
T-regulatory cells . . . . .	11
TALEN . . . . .	106
target therapy . . . . .	17, 19
therapy . . . . .	37
TIM-3 . . . . .	44
titanium . . . . .	102
transfection efficiency . . . . .	98
tyrosine kinase inhibitors . . . . .	15
<b>U</b>	
ultrahigh-risk group . . . . .	84
unknown malignancy potential . . . . .	47
upfront . . . . .	27

## Указатель ключевых слов

- 4**  
48-часовые культуры клеток крови . . . . . 46
- A**  
*Aspergillus*. . . . . 76
- B**  
B-клеточные опухоли . . . . . 112  
BCR/ABL . . . . . 16  
BRAF . . . . . 48
- C**  
CaCO<sub>3</sub>. . . . . 115  
CAR-T. . . . . 100, 112  
CAR-T-терапия . . . . . 91, 110  
CasRx . . . . . 101  
COVID-19 . . . . . 52
- E**  
ECOG . . . . . 10  
*Enterobacter cloacae* . . . . . 79
- K**  
*Klebsiella pneumoniae* . . . . . 79
- M**  
M-FISH . . . . . 22  
m-NHL-BFM-90. . . . . 28
- P**  
PD-1 ингибиторы. . . . . 14  
Ph-позитивный . . . . . 16  
*Pseudomonas aeruginosa* . . . . . 79  
PSMA . . . . . 100
- S**  
*Stenotrophomonas maltophilia* . . . . . 79
- T**  
TALEN . . . . . 107  
TIM-3 . . . . . 45
- A**  
аваскулярный некроз . . . . . 94  
алкоголь . . . . . 94  
алло-ТГСК . . . . . 28, 59, 86, 130  
аллогенная . . . . . 27, 35  
аллогенная трансплантация  
гемопозитических клеток. . . . . 44  
аллогенная трансплантация гемопозитических  
стволовых клеток. . . . . 16, 25, 49, 55
- альфа-излучение . . . . . 103  
анти-HLA-антитела . . . . . 130  
апластическая анемия . . . . . 52  
Армения . . . . . 83, 93  
аутологичная . . . . . 31, 35, 83  
аутологичная трансплантация гемопозитических  
стволовых клеток. . . . . 33  
ауто-ТГСК . . . . . 82, 84
- Б**  
безопасное обращение. . . . . 122  
Беларусь . . . . . 118  
бендамустин . . . . . 38  
биоинформатический анализ . . . . . 109  
биораспределение . . . . . 105  
биспецифические антитела . . . . . 112  
бортезомиб . . . . . 36
- В**  
визуализация *in vivo* . . . . . 105  
ВИЧ-инфекция . . . . . 10  
вторичный иммунодефицит . . . . . 57  
высокодозная терапия . . . . . 82
- Г**  
гапло-ТГСК . . . . . 84  
гаплоидентичная . . . . . 23  
гематология . . . . . 87  
гемопозитические стволовые клетки. . . . . 107, 109  
гемтузумаб озогомицин . . . . . 18  
ген RAD54L . . . . . 109  
генная терапия . . . . . 98  
генетический материал . . . . . 116  
гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин). . . . . 79  
гилтеритиниб . . . . . 20  
гепатома Зайделя . . . . . 115  
гистиоцитоз . . . . . 48  
гистологическое исследование . . . . . 105  
глиобластома . . . . . 101  
гомологичная репарация . . . . . 107  
группа высокого риска. . . . . 84  
группа сверхвысокого риска . . . . . 84
- Д**  
двойная рефрактерность . . . . . 36  
декстрансульфат . . . . . 115  
дерматит . . . . . 90  
дети . . . . . 23, 33, 44, 55, 79, 83, 86, 87, 121  
диффузная B-клеточная  
крупноклеточная лимфома. . . . . 10  
ДМСО . . . . . 114

днРНК . . . . .101  
 доксорубин . . . . .115  
 донор . . . . .118  
 донорство . . . . .126  
 доставка . . . . .116  
 доставка генетического материала . . . . .105

**З**  
 защитные мероприятия . . . . .122  
 золото . . . . .103

**И**  
 иммуносупрессивная терапия . . . . . 71  
 иммунотерапия . . . . . 14, 84  
 иммунофенотипирование . . . . . 50  
 инвазивный аспергиллез . . . . . 76  
 ингибиторы STING. . . . .107  
 ингибиторы иммунных контрольных точек. . . . . 45  
 ингибитор ДНКаз. . . . . 98  
 ингибиторы тирозинкиназ . . . . . 16  
 интеллектуальный анализ данных . . . . . 42  
 инфекции кровотока . . . . . 67  
 инфекционный эпизод . . . . . 57  
 инфекция кровотока . . . . . 69, 73  
 инфицированные раны . . . . . 90  
 исходы лечения . . . . . 27

**К**  
 киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор. . . 53  
 кластер дифференцировки . . . . . 50  
 клетки иммунной системы . . . . . 57  
 клеточные культуры . . . . .114  
 клеточные продукты . . . . .114  
 клеточная терапия . . . . .112  
 клинический статус пациента . . . . . 27  
 комбинированная терапия . . . . .104  
 костномозговая недостаточность . . . . . 52  
 криоконсервация . . . . .114

**Л**  
 ламинары. . . . .122  
 лейкозы. . . . . 23  
 лейкоэнцефалопатия. . . . . 80  
 леналидомид. . . . . 28, 36  
 лимфома Ходжкина . . . . . 14, 27  
 литография . . . . .116

**М**  
 мантийноклеточная лимфома . . . . . 31  
 медуллобластома . . . . . 82  
 менеджмент службы крови . . . . .126  
 миелодиспластический синдром . . . . . 44, 49, 50

миелоидные неоплазии . . . . . 45  
 миелома . . . . . 36  
 миелофиброз . . . . . 46  
 микрокапсулы. . . . .116  
 микроносители . . . . .104  
 минимальная остаточная болезнь. . . . . 25  
 многоцентровое исследование . . . . . 10  
 множественная миелома . . . . . 40, 94  
 модификация . . . . . 95

**Н**  
 наблюдение медицинских сестер . . . . . 91  
 нанобиотехнологии . . . . . 95  
 нанотехнологии. . . . .104  
 наночастицы. . . . . 103, 104  
 наночастицы диоксида кремния . . . . . 95  
 натуральные киллеры . . . . . 53  
 неврологические осложнения . . . . . 80  
 неизвестный злокачественный потенциал. . . . . 48  
 нейробластома . . . . . 84  
 нейротоксичность . . . . . 91  
 несостоятельность трансплантата. . . . . 53  
 неходжкинская лимфома . . . . . 10, 33, 38  
 ниволумаб . . . . . 14  
 носители . . . . .116

**О**  
 облитерирующий бронхиолит . . . . . 59  
 общая выживаемость . . . . . 42, 65  
 онколитический вирус. . . . .100  
 онкология . . . . . 87  
 острый лейкоз. . . . . 12, 57, 69  
 острый лимфобластный лейкоз . . . . . 16  
 острый миелоидный лейкоз . . . . . 18, 20, 22, 25, 55  
 офатумумаб . . . . . 97

**П**  
 пароксизмальная ночная гемоглобинурия. . . . . 52  
 переливание эритроцитов . . . . .121  
 периферическая Т-клеточная лимфома . . . . . 35  
 плазмобластная лимфома. . . . . 28  
 плазмоцитомы . . . . . 40  
 полатузумаб ведотин. . . . . 38  
 полимеры . . . . .116  
 полимерные микрочастицы . . . . . 95  
 полимерные носители . . . . .105  
 полиплоидный кариотип . . . . . 46  
 поражение легких . . . . . 65  
 поражение ЦНС . . . . . 10  
 портативная неинвазивная вентиляция легких. . . . 59  
 посттрансплантационная профилактика рецидива ОМЛ . . . . . 25

- посттрансплантационный циклофосфамид . . . . . 55  
 приверженность к лекарственной терапии . . . . . 119  
 приверженность к медицинскому сопровождению . . 119  
 приверженность к модификации образа жизни . . . 119  
 прогностическая модель . . . . . 121  
 промежуточный анализ . . . . . 38  
 противогрибковая профилактика . . . . . 76  
 противоопухолевая терапия . . . . . 121
- Р**
- радионуклиды . . . . . 103  
 радиотерапия . . . . . 103  
 развивающиеся страны . . . . . 93  
 РАИБ-Т . . . . . 44  
 рак легкого . . . . . 104  
 рак простаты . . . . . 100  
 реабилитация . . . . . 87  
 реактивация ЦМВ-инфекции . . . . . 71  
 реакция трансплантат против хозяина . . . 12, 71, 86, 90  
 регистр . . . . . 118  
 реконституция иммунной системы . . . . . 63  
 рефрактерная . . . . . 38  
 рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) . . 44  
 реципиенты алло-ТГСК . . . . . 119  
 рецидив . . . . . 16, 82  
 ритуксимаб . . . . . 10, 31, 38
- С**
- сепсис . . . . . 73, 79  
 сестринский уход . . . . . 73  
 сестринское образование . . . . . 123  
 силика . . . . . 103  
 синдром выброса цитокинов . . . . . 91  
 синдром высвобождения цитокинов . . . . . 110  
 синдром нейротоксичности . . . . . 110  
 системы доставки лекарств . . . . . 115  
 скорость клубочковой фильтрации . . . . . 42  
 сложный кариотип . . . . . 22  
 служба крови . . . . . 126  
 солидные опухоли . . . . . 83  
 средний медицинский персонал . . . . . 123
- Т**
- Т-клетки . . . . . 97  
 Т-клетки памяти . . . . . 63  
 Т-клеточный иммунитет . . . . . 61  
 Т-регуляторные клетки . . . . . 12  
 таргетная терапия . . . . . 18, 20  
 ТГСК . . . . . 83, 90, 93  
 терапия . . . . . 38  
 терапия CAR Т-клетками . . . . . 97
- терапии первой линии . . . . . 10  
 титан . . . . . 103  
 трансплантация аллогенных  
 гемопоэтических клеток . . . . . 61, 63  
 трансплантация аллогенных гемопоэтических  
 стволовых клеток . . . . . 53, 71  
 трансплантация гемопоэтических  
 стволовых клеток . . . . . 23, 27, 31, 35, 67, 76, 80, 87  
 тромбоконцентрат . . . . . 127  
 тромбоциты . . . . . 127
- Ф**
- факторы риска . . . . . 67  
 фенотип . . . . . 118  
 флуоресцентная визуализация . . . . . 95  
 фракция незрелых тромбоцитов . . . . . 127
- Х**
- химеризм . . . . . 12  
 химерные антигенные рецепторы . . . . . 97  
 химерный антигенный рецептор . . . . . 112  
 химиотерапия . . . . . 90, 122  
 хроническая реакция  
 «трансплантат против хозяина» . . . . . 16, 59, 65  
 хронический лимфолейкоз . . . . . 42
- Ц**
- ЦВК . . . . . 93  
 централизованное разведение . . . . . 122  
 центральный венозный катетер . . . . . 73  
 цитогенетика . . . . . 22, 46  
 цитомегаловирусная инфекция . . . . . 71  
 цитостатические лекарственные средства . . . . . 122  
 ЦМВ-специфичные Т-лимфоциты . . . . . 71
- Ш**
- шкалы оценки осложнений . . . . . 91
- Э**
- эверолимус . . . . . 86  
 экспрессия . . . . . 50  
 эндоваскулярное лечение . . . . . 40  
 энтеробактерии . . . . . 69  
 энцефалит . . . . . 80  
 эффективность . . . . . 35, 55  
 эффективность трансфекции . . . . . 98



Index by author name

**A**

Abdulkhalikova, ZK . . . . . 48  
 Afanaseva, KS . . . . . 14  
 Akhmedov, MI . . . . . 11, 59, 63, 65, 69, 127  
 Akhmetova, DR . . . . . 94, 97, 103, 104  
 Alieva, IM. . . . . 72  
 Alyanskiy, AL. . . . . 23, 42, 54  
 Anastasiadi, MG. . . . . 82, 92  
 Anoshkin, KI . . . . . 106  
 Antoshin, MM . . . . . 77  
 Antuganov, DO. . . . . 102  
 Ayubova, BI. . . . . 17, 19

**B**

Babenko, EV . . . . . 17, 23, 25, 31, 42, 44, 54, 110  
 Bakhovadinov, BB . . . . . 124  
 Bakin, EA . . . . . 14, 119  
 Balshova, NA . . . . . 68  
 Barabanshikova, MV. . . . . 48  
 Barkhatov, IM . . . . . 14, 17, 19, 23, 44, 54  
 Baryshev, BA . . . . . 119, 124  
 Baykov, VV . . . . . 9, 31, 33  
 Belovezhets, TN . . . . . 96, 99, 110  
 Belyaeva, SS. . . . . 19  
 Berdes, AI. . . . . 93  
 Beynarovich, AV . . . . . 9, 12, 25  
 Biderman, BV . . . . . 27  
 Bikulova, RA . . . . . 86  
 Bogdanova, OI . . . . . 31, 80, 83  
 Bogomolova, MV . . . . . 51  
 Bogomolova, TS . . . . . 73  
 Bogoslavskaya, YV. . . . . 72  
 Bondarenko, SN . . . . . 14, 17, 19, 73  
 Borovkova, AS . . . . . 42, 54  
 Borzenkova, ES. . . . . 12, 25, 28, 33  
 Bronin, GO . . . . . 79  
 Bronina, NV . . . . . 79  
 Bukreeva, AS . . . . . 97, 104  
 Burlachenko, EP . . . . . 93  
 Burtsev, EA . . . . . 79  
 Burya, AE . . . . . 77  
 Bykova, TA . . . . . 42, 54, 88

**C**

Chaginskaya, DA. . . . . 35  
 Chebykina, DA. . . . . 51  
 Chekalov, AM . . . . . 9, 110  
 Chernih, YB . . . . . 19  
 Chikae, AN . . . . . 99  
 Chukhlovin, AB . . . . . 3

**D**

Dallaqyan, DN . . . . . 92  
 Danielyan, SH . . . . . 82, 92  
 Davydova, JO . . . . . 11, 59, 61  
 Demchenkova, MV . . . . . 9, 33  
 Demin, MV. . . . . 69  
 Dmitrova, AA . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Dome, AS . . . . . 100  
 Dorofeeva, NV . . . . . 35  
 Dotsenko, AA . . . . . 88  
 Dovydenko, MV . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Drovkov, MY. . . . . 11, 27, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Drozdovskaya, DA . . . . . 83  
 Dubnyak, DS . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Dulaeva, EN . . . . . 35

**E**

Efimov, GA . . . . . 69  
 Ekushov, KA . . . . . 42, 54  
 Emile, JF. . . . . 46  
 Epifanovskaya, OS . . . . . 44, 110, 112  
 Estrina, MA. . . . . 31, 124

**F**

Fahradyan, MN. . . . . 92  
 Farmazyan, AH. . . . . 92  
 Fedorova, AV . . . . . 65  
 Fedorova, LV . . . . . 12, 28, 37  
 Fehse, B . . . . . 106  
 Fidarova, ZT . . . . . 109  
 Filina, OA . . . . . 77  
 Fink, OS. . . . . 77  
 Frolova, AS . . . . . 23, 54, 85

**G**

Gabeeva, NG . . . . . 27  
 Galibin, OV. . . . . 114  
 Galimov, AN . . . . . 31, 80, 83  
 Galstyan, GM. . . . . 109  
 Galtseva, IV. . . . . 11, 59, 61  
 Gaponenko, IN. . . . . 110  
 Garmash, AS . . . . . 59, 127  
 Gasanova, EA. . . . . 88  
 Gavrilina, OA. . . . . 109  
 Gerasimovich, OV. . . . . 55  
 Gevorgian, AG . . . . . 31, 80, 83  
 Gindina, TL. . . . . 14, 17, 19, 21, 23, 42, 45  
 Gizhlaryan, MS. . . . . 82, 92  
 Golenkova, MS. . . . . 31, 80, 83  
 Golubovskaya, IK . . . . . 51  
 Goncharova, EV . . . . . 83

Corablina, IM . . . . . 93  
 Gorchakov, AA . . . . . 96, 110  
 Gracheva, TY . . . . . 21, 45  
 Grazhdantseva, AA . . . . . 99  
 Grigorieva, MV . . . . . 9  
 Gurgenidze, NN . . . . . 88  
 Gusleva, NP . . . . . 90

**H**

Hakobyan, YK . . . . . 92  
 Hlaz, AV . . . . . 117  
 Hovhannisyan, TJ . . . . . 82, 92

**I**

Ignatieva, SM . . . . . 73  
 Ilyasov, RK . . . . . 19  
 Ilyasova, DS . . . . . 21, 45  
 Iskrou, IA . . . . . 39, 49, 55, 68  
 Iukhta, TV . . . . . 31, 80, 83  
 Iurovskaia, KS . . . . . 48

**K**

Kanunnikov, MM . . . . . 19  
 Kaplanov, KD . . . . . 9  
 Kapranov, NM . . . . . 11, 59, 61  
 Karpov, TE . . . . . 94, 102, 103  
 Karpov, TR . . . . . 106  
 Karyagina, EV . . . . . 17, 19  
 Kazancev, AI . . . . . 93  
 Kazantsev, IV . . . . . 31, 80, 83  
 Kemaikin, VM . . . . . 33  
 Khabibullina, AA . . . . . 21, 45  
 Khalatyan, IV . . . . . 82, 92  
 Khamaganova, EG . . . . . 52, 127  
 Kiryukhin, DO . . . . . 69  
 Klimko, NN . . . . . 73  
 Klimovich, AV . . . . . 35  
 Klyasova, GA . . . . . 65  
 Kochergina, AP . . . . . 19  
 Kochneva, GV . . . . . 99  
 Kolesnikova, MA . . . . . 9  
 Kolgaeva, EI . . . . . 11, 59, 61, 69, 118, 127  
 Kondakova, EV . . . . . 12, 25, 28, 33, 37  
 Konova, ZV . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Konstantinova, VV . . . . . 77  
 Kopeikina, YV . . . . . 9  
 Koroleva, DA . . . . . 27  
 Koroleva, OM . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Kotova, NA . . . . . 35  
 Kotselyabina, PV . . . . . 12, 28  
 Kovalik, VV . . . . . 33  
 Kovrigina, AM . . . . . 27  
 Kozak, AN . . . . . 39

Kozhokar, PV . . . . . 23, 42, 54, 72, 85  
 Kozlov, AV . . . . . 31, 33, 80, 83  
 Kozlov, DV . . . . . 80  
 Kozlova, TV . . . . . 86  
 Krivolapov, YA . . . . . 46  
 Krmoyan, LM . . . . . 82, 92  
 Ksenzova, TI . . . . . 9  
 Kucher, MA . . . . . 119, 124  
 Kudlay, VV . . . . . 72  
 Kuga, PS . . . . . 119, 124  
 Kulagin, AD . . . . . 3, 9, 12, 14, 17, 19, 25, 28, 31, 33, 37, 42,  
 48, 54, 73, 80, 83, 85, 106, 110, 112, 119, 124  
 Kulagin, EA . . . . . 57  
 Kulagina, II . . . . . 124  
 Kulemzin, SV . . . . . 96, 99, 110  
 Kulikov, AN . . . . . 57  
 Kuserova, G . . . . . 22  
 Kuzmina, LA . . . . . 11, 27, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Kuznetsov, YN . . . . . 51, 57

**L**

Latypova, MV . . . . . 21, 45  
 Lazarev, MY . . . . . 19  
 Lebedeva, TV . . . . . 49  
 Leenman, EE . . . . . 46  
 Lendina, IY . . . . . 49, 55  
 Lepik, EE . . . . . 33  
 Lepik, KV . . . . . 9, 12, 25, 28, 33, 37, 44, 106, 110, 112  
 Likhacheva, MI . . . . . 124

**M**

Machel, TV . . . . . 97  
 Machneva, EB . . . . . 77  
 Mailyan, VA . . . . . 92  
 Markelov, VV . . . . . 37, 73  
 Markov, NV . . . . . 57  
 Markova, IV . . . . . 54  
 Markovtseva, MV . . . . . 41  
 Martinenkova, AV . . . . . 77  
 Maschan, MA . . . . . 90, 109  
 Maslikova, UV . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 127  
 Medvedeva, NV . . . . . 9, 35  
 Meliksetyan, KH . . . . . 82, 92  
 Mezentseva, AV . . . . . 77  
 Mikhailova, NB . . . . . 9, 12, 25, 28, 31, 33, 37  
 Mikhaltsova, ED . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Mirenkova, YV . . . . . 121  
 Misyavichute, ES . . . . . 86  
 Moiseev, IS . . . . . 12, 14, 17, 19, 25, 28, 33, 37, 44, 48, 54  
 Molostova, OO . . . . . 90  
 Morozova, EV . . . . . 19, 31, 42, 44, 48  
 Muslimov, AR . . . . . 94, 97, 102, 103, 104, 106, 110, 112, 115  
 Myasnikov, AA . . . . . 9

**N**

Nabilkova, MI . . . . . 35  
 Nebelitskaya, OV . . . . . 35  
 Neredko, YS. . . . . 19  
 Nikiforova, KA . . . . . 59  
 Nikiforova, NM . . . . . 11, 61, 63, 69, 118, 127  
 Nikolaev, IY. . . . . 31, 73  
 Nikolaeva, YA. . . . . 77  
 Nurgaliev, D . . . . . 22

**O**

Obukhova, AA . . . . . 57  
 Obukhova, TN . . . . . 27  
 Oleshko, SI . . . . . 86  
 Oleynikova, YD . . . . . 19  
 Olkhova, LV . . . . . 77  
 Omarova, FA . . . . . 11, 59, 61, 65, 69, 118, 127  
 Osipova, AA . . . . . 42, 54  
 Ovechkina, VN. . . . . 42, 88

**P**

Paina, OV . . . . . 23, 42, 54, 72, 85  
 Parfenenkova, AN . . . . . 44  
 Parovichnikova, EN . . . . . 11, 27, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 109  
 . . . . . 118, 127  
 Pavlik, AV . . . . . 86  
 Pavlova, VA . . . . . 57  
 Pavlyuchenko, ES . . . . . 9  
 Pepanyan, A . . . . . 82  
 Petrova, IA . . . . . 21, 45  
 Petrova, NG. . . . . 122  
 Pevtsov, DE . . . . . 124  
 Pimenova, OV . . . . . 90  
 Pinegina, ON . . . . . 73  
 Pirogova, OV . . . . . 14  
 Popova, AA . . . . . 86  
 Popova, CA . . . . . 57  
 Popova, MO . . . . . 9, 12, 73, 106  
 Popova, NN. . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Pospelova, TI . . . . . 9  
 Postovalova, AS. . . . . 94, 103, 104  
 Potapenko, VG . . . . . 9, 35, 46, 93  
 Pristanskova, EA . . . . . 77  
 Punanov, YA . . . . . 31, 80, 83  
 Purbueva, BB . . . . . 77

**R**

Rabik, JD . . . . . 57  
 Rakhmanova, ZZ. . . . . 23, 54, 85  
 Razumova, SV . . . . . 23, 42, 54  
 Risinskaya, NV . . . . . 11  
 Rogacheva, YA . . . . . 9, 73  
 Rogova, AS . . . . . 97, 104  
 Ryabchikova, VV. . . . . 35  
 Ryabikova, ES. . . . . 21

**S**

Saaryan, MV . . . . . 92  
 Samorodova, IA . . . . . 19, 35  
 Savchenko, VG . . . . . 52, 63, 65, 69, 118, 127  
 Schederkina, IO . . . . . 79  
 Semenov, DV . . . . . 100  
 Semenova, AV . . . . . 99  
 Semenova, EV . . . . . 23, 42, 54, 85  
 Sergeev, VS . . . . . 106, 110, 112  
 Sergeevicheva, VV . . . . . 33  
 Serkov, AV . . . . . 35  
 Shakirova, AI . . . . . 44, 106  
 Shamilyan, AG . . . . . 82  
 Sharapova, MA . . . . . 124, 126  
 Shcheglov, BO . . . . . 108  
 Shchekina, AE . . . . . 109  
 Shelikhova, LN . . . . . 90  
 Shmidt, DI . . . . . 110  
 Shvetsov, AN . . . . . 31  
 Schneider, TV . . . . . 9, 33  
 Sidorova, IA. . . . . 112  
 Skorobogatova, EV. . . . . 77  
 Skorokhod, IA . . . . . 35  
 Skoryukova, KA . . . . . 35  
 Skvortsova, RD. . . . . 57  
 Smirnova, AG . . . . . 14, 17, 19, 57  
 Smolnikova, VV . . . . . 49  
 Smykova, OG. . . . . 37  
 Starikova, OS . . . . . 11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 118, 127  
 Stelmakh, LV . . . . . 25, 37  
 Stepanov, GA . . . . . 100  
 Stolbenko, GN . . . . . 72, 86  
 Stoma, IO . . . . . 68  
 Sudareva, NN. . . . . 114  
 Sudarikov, AB . . . . . 11  
 Suslov, DN . . . . . 114  
 Suvorova, OM . . . . . 114

**T**

Talianov, PM . . . . . 115  
 Tamamyán, GN. . . . . 82, 92  
 Tarakanova, YA. . . . . 86  
 Tatarnikova, SA . . . . . 27  
 Tcvetkov, NY . . . . . 19, 44, 48  
 Tihomirov, DS . . . . . 69  
 Timin, AS . . . . . 94, 97, 102, 103, 104, 115  
 Tolkunova, PS . . . . . 31, 80, 83  
 Trachanou, DE . . . . . 39  
 Trofimov, MA. . . . . 112  
 Troitskaya, VV . . . . . 109  
 Trubkina, HS . . . . . 49  
 Tsiarentsyeva, MA . . . . . 39  
 Tsygankov, IV. . . . . 9  
 Tsvetkova, LA. . . . . 23, 54, 85  
 Tupoleva, TA . . . . . 69

## U

Umirbekova, B . . . . .	22
Urybin, IY. . . . .	52, 127
Uspenskaya, OS . . . . .	17, 33
Uss, AL . . . . .	117

## V

Vagida, MS . . . . .	69
Vashchenkov, RV. . . . .	35
Vasilyeva, VA . . . . .	11, 52, 59, 61, 63, 65, 69, 109, 118, 127
Vilesov, AD . . . . .	114
Vlasova, ME . . . . .	45
Vlasova, YY. . . . .	19, 48
Volkov, NP . . . . .	9, 25, 28, 73
Volkova, AG . . . . .	73, 86
Volkova, OY . . . . .	99
Vorobyev, SL . . . . .	93
Vybornykh, DE. . . . .	118

## Y

Yakubova, AA . . . . .	115
Yanbukhtina, VR. . . . .	57
Yolshin, ND. . . . .	110
Yudintseva, OS . . . . .	31

## Z

Zabutova, JV . . . . .	35
Zainutdinov, SS. . . . .	99
Zalyalov, YR . . . . .	28
Zavodova, IE . . . . .	88
Zguralskaya, EN . . . . .	41
Zhelnova, EI . . . . .	17
Zheludkova, OG . . . . .	80
Zhogolev, DK. . . . .	19
Zinchenko, AV . . . . .	57
Zinina, EE. . . . .	9
Zola, SS . . . . .	9
Zorina, NA . . . . .	19
Zubarovskaya, LS. . . . .	23, 31, 42, 54, 80, 83, 85, 119
Zvonkov, EE . . . . .	27
Zvyagintseva, DA . . . . .	31
Zyuzgin, IS . . . . .	9
Zyuzin, MV . . . . .	94, 102, 103, 115

## Авторский указатель

### А

Абдулхаликова, ЗК . . . . .	48
Алиева, ИМ . . . . .	72
Алянский, АЛ . . . . .	24, 43, 54
Анастасиади, МГ . . . . .	82, 92
Аношкин, КИ . . . . .	107
Антошин, ММ. . . . .	78
Антуганов, ДО . . . . .	102
Афанасьева, КС . . . . .	16
Ахмедов, МИ . . . . .	12, 61, 64, 67, 71, 130
Ахметова, ДР . . . . .	95, 98, 103, 105
Аюбова, БИ . . . . .	18, 20

### Б

Бабенко, ЕВ . . . . .	18, 24, 26, 32, 43, 44, 54, 111
Байков, ВВ . . . . .	10, 32, 34
Бакин, ЕА . . . . .	16, 120
Барабанщикова, МВ . . . . .	48
Бархатов, ИМ . . . . .	16, 18, 20, 24, 44, 54
Барышев, БА. . . . .	120, 125
Баховадинов, ББ . . . . .	125
Бейнарович, АВ. . . . .	10, 13, 26
Беловежец, ТН . . . . .	97, 99, 111
Беляева, СС . . . . .	20
Бердес, АИ . . . . .	94
Бидерман, БВ . . . . .	28
БикULOва, РА. . . . .	87
Богданова, ОИ. . . . .	32, 81, 84
Богомолова, МВ. . . . .	51
Богомолова, ТС . . . . .	75
Богославская, ЮВ. . . . .	72
Большова, НА . . . . .	68
Бондаренко, СН. . . . .	16, 18, 20, 75
Борзенкова, ЕС . . . . .	13, 26, 30, 34
Боровкова, АС. . . . .	43, 54
Бронин, ГО. . . . .	79
Бронина, НВ. . . . .	79
Букреева, АС. . . . .	98, 105
Бурлаченко, ЕП . . . . .	94
Бурцев, ЕА . . . . .	79
Буря, АЕ . . . . .	78
Быкова, ТА. . . . .	43, 54, 89

### В

Вагида, МС. . . . .	71
Васильева, ВА . . . . .	12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 110, 119, 130
Ващенко, РВ . . . . .	36
Вилесов, АД . . . . .	115
Власова, МЕ . . . . .	46
Власова, ЮЮ . . . . .	20, 48
Волков, НП. . . . .	10, 26, 30, 75
Волкова, АГ . . . . .	75, 87

Волкова, ОЮ. . . . .	99
Воробьев, СЛ . . . . .	94
Выборных, ДЭ. . . . .	119

### Г

Габеева, НГ . . . . .	28
Гаврилина, ОА. . . . .	110
Галибин, ОВ . . . . .	115
Галимов, АН . . . . .	32, 81, 84
Галстян, ГМ . . . . .	110
Гальцева, ИВ. . . . .	12, 61, 62
Гапоненко, ИН. . . . .	111
Гармаш, АС. . . . .	61, 130
Гасанова, ЭА . . . . .	89
Геворгян, АГ . . . . .	32, 81, 84
Герасимович, ОВ . . . . .	56
Гижларян, МС. . . . .	82, 92
Гиндина, ТЛ . . . . .	16, 18, 20, 21, 24, 43, 46
Глаз, ЕВ . . . . .	117
Голенкова, МС. . . . .	32, 81, 84
Голубовская, ИК . . . . .	51
Гончарова, ЕВ . . . . .	84
Горчаков, АА. . . . .	97, 111
Гражданцева, АА . . . . .	99
Грачева, ТЮ . . . . .	21, 46
Григорьева, МВ . . . . .	10
Гургенидзе, НН . . . . .	89
Гуслева, НП . . . . .	91

### Д

Давыдова, ЮО. . . . .	12, 61, 62
Даллакян, ДН . . . . .	92
Даниелян, СХ . . . . .	82, 92
Демин, МВ . . . . .	71
Демченкова, МВ. . . . .	10, 34
Дзола, СС. . . . .	10
Дмитрова, АА . . . . .	12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130
Довыденко, МВ . . . . .	12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130
Доме, АС . . . . .	101
Дорофеева, НВ . . . . .	36
Доценко, АА . . . . .	89
Дроздовская, ДА . . . . .	84
Дроков, МЮ . . . . .	12, 28, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130
Дубняк, ДС. . . . .	12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130
Дулаева, ЭН . . . . .	36

### Е

Екушов, КА . . . . .	43, 54
Епифановская, ОС . . . . .	44, 111, 113
Ефимов, ГА. . . . .	71

- Ё**  
 Ёлшин, НД . . . . . 111
- Ж**  
 Желнова, ЕИ. . . . . 18  
 Желудкова, ОГ . . . . . 81  
 Жоголев, ДК . . . . . 20
- З**  
 Забутова, ЮВ . . . . . 36  
 Заводова, ИЕ. . . . . 89  
 Зайнутдинов, СС . . . . . 99  
 Залялов, ЮР . . . . . 30  
 Звонков, ЕЕ . . . . . 28  
 Звягинцева, ДА . . . . . 32  
 Згуральская, ЕН. . . . . 41  
 Зинина, ЕЕ . . . . . 10  
 Зинченко, АВ . . . . . 58  
 Зорина, НА. . . . . 20  
 Зубаровская, ЛС . . . . . 24, 32, 43, 54, 81, 84, 85, 120  
 Зюзгин, ИС. . . . . 10  
 Зюзин, МВ . . . . . 95, 102, 103, 116
- И**  
 Игнатъева, СМ . . . . . 75  
 Ильясов, РК . . . . . 20  
 Ильясова, ДС . . . . . 21, 46  
 Искров, ИА . . . . . 40, 50, 56, 68
- К**  
 Казанцев, АИ . . . . . 94  
 Казанцев, ИВ . . . . . 32, 81, 84  
 Канунников, ММ . . . . . 20  
 Капланов, КД . . . . . 10  
 Капранов, НМ. . . . . 12, 61, 62  
 Карпов, ТЕ . . . . . 95, 102, 103  
 Карпов, ТР . . . . . 107  
 Карягина, ЕВ. . . . . 18, 20  
 Кемайкин, ВМ. . . . . 34  
 Кирюхин, ДО . . . . . 71  
 Клишко, НН . . . . . 75  
 Климович, АВ . . . . . 36  
 Клясова, ГА . . . . . 67  
 Ковалик, ВВ . . . . . 34  
 Ковригина, АМ . . . . . 28  
 Кожокаръ, ПВ . . . . . 24, 43, 54, 72, 85  
 Козак, ОН . . . . . 40  
 Козлов, АВ . . . . . 32, 34, 81, 84  
 Козлов, ДВ . . . . . 81  
 Козлова, ТВ . . . . . 87  
 Колесникова, МА . . . . . 10  
 Кольгаева, ЭИ . . . . . 12, 61, 62, 71, 119, 130  
 Кондакова, ЕВ . . . . . 13, 26, 30, 34, 38  
 Конова, ЗВ . . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Константинова, ВВ . . . . . 78
- Копейкина, ЮВ . . . . . 10  
 Кораблина, ИМ . . . . . 94  
 Королева, ДА . . . . . 28  
 Королева, ОМ . . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Котова, НА. . . . . 36  
 Коцелябина, ПВ. . . . . 13, 30  
 Кочергина, АП . . . . . 20  
 Кочнева, ГВ . . . . . 99  
 Криволапов, ЮА . . . . . 47  
 Крмойн, ЛМ . . . . . 82, 92  
 Ксензова, ТИ . . . . . 10  
 Кута, ПС . . . . . 120, 125  
 Кудлай, ВВ . . . . . 72  
 Кузнецов, ЮН . . . . . 51, 58  
 Кузьмина, ЛА . . . . . 12, 28, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Кулагин, АД . . . . . 5, 10, 13, 16, 18, 20, 26, 30, 32, 34, 38, 43, 48, 54, 75, 81, 84, 85, 107, 111, 113, 120, 125  
 Кулагин, ЕА . . . . . 58  
 Кулагина, ИИ . . . . . 125  
 Кулемзин, СВ . . . . . 95, 99, 111  
 Куликов, АН . . . . . 58  
 Кучер, МА . . . . . 120, 125  
 Кушерова, Г . . . . . 23
- Л**  
 Лазарев, МЮ . . . . . 20  
 Латыпова, МВ . . . . . 21, 46  
 Лебедева, ТВ . . . . . 50  
 Леенман, ЕЕ . . . . . 47  
 Лендина, ИЮ . . . . . 50, 56  
 Лепик, ЕЕ. . . . . 34  
 Лепик, КВ . . . . . 10, 13, 26, 30, 34, 38, 44, 107, 111, 113  
 Лихачева, МИ . . . . . 125
- М**  
 Маилян, ВА . . . . . 92  
 Маркелов, ВВ . . . . . 38, 75  
 Марков, НВ . . . . . 58  
 Маркова, ИВ . . . . . 54  
 Марковцева, МВ . . . . . 41  
 Мартыненко, АВ . . . . . 78  
 Масликова, УВ . . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 130  
 Масчан, МА . . . . . 91, 110  
 Мачнева, ЕБ . . . . . 78  
 Машель, ТВ . . . . . 98  
 Медведева, НВ. . . . . 10, 36  
 Мезенцева, АВ. . . . . 78  
 Меликсетян, КХ. . . . . 82, 92  
 Миренкова, ЮВ. . . . . 121  
 Мисявичуте, ЕС. . . . . 87  
 Михайлова, НБ . . . . . 10, 13, 26, 30, 32, 34, 38  
 Михальцова, ЕД. . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Моисеев, ИС. . . . . 13, 16, 18, 20, 26, 30, 34, 38, 44, 48, 54  
 Молостова, ОО . . . . . 91

Морозова, ЕВ . . . . . 20, 32, 43, 44, 48  
 Муслимов, АР . . . 95, 98, 102, 103, 105, 107, 111, 113, 116  
 Мясников, АА . . . . . 10

**Н**

Набилкова, МИ . . . . . 36  
 Небелицкая, ОВ . . . . . 36  
 Нередько, ЮС . . . . . 20  
 Никифорова, КА . . . . . 61  
 Никифорова, НМ . . . . . 12, 62, 64, 71, 119, 130  
 Николаев, ИЮ . . . . . 32, 75  
 Николаева, ЮА . . . . . 78  
 Нургалиев, Д . . . . . 23

**О**

Обухова, ТН . . . . . 58  
 Обухова, ТН . . . . . 28  
 Овечкина, ВН . . . . . 43, 89  
 Омарова, ФА . . . . . 12, 61, 62, 67, 71, 119, 130  
 Олейникова, ЮД . . . . . 20  
 Олешко, СИ . . . . . 87  
 Ольхова, ЛВ . . . . . 78  
 Осипова, АА . . . . . 43, 54

**П**

Павлик, АВ . . . . . 87  
 Павлова, ВА . . . . . 58  
 Павлюченко, ЕС . . . . . 10  
 Паина, ОВ . . . . . 24, 43, 54, 72, 85  
 Паровичникова, ЕН . . . 12, 28, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 110,  
 119, 130  
 Парфененкова, АН . . . . . 44  
 Певцов, ДЭ . . . . . 125  
 Пепанян, А . . . . . 82  
 Петрова, ИА . . . . . 21, 46  
 Петрова, НГ . . . . . 123  
 Пименова, ОВ . . . . . 91  
 Пинегина, ОН . . . . . 75  
 Пирогова, ОВ . . . . . 16  
 Попова, АА . . . . . 87  
 Попова, КА . . . . . 58  
 Попова, МО . . . . . 10, 13, 75, 107  
 Попова, НН . . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Поспелова, ТИ . . . . . 10  
 Постовалова, АС . . . . . 95, 103, 105  
 Потапенко, ВГ . . . . . 10, 36, 47, 94  
 Пристанскова, ЕА . . . . . 78  
 Пунанов, ЮА . . . . . 32, 81, 84  
 Пурбуева, ББ . . . . . 78

**Р**

Рабик, ЮД . . . . . 58  
 Разумова, СВ . . . . . 24, 43, 54  
 Рахманова, ЖЗ . . . . . 24, 54, 85

Рисинская, НВ . . . . . 12  
 Рогачева, ЮА . . . . . 10, 75  
 Рогова, АС . . . . . 98, 105  
 Рябикова, ЕС . . . . . 21  
 Рябчикова, ВВ . . . . . 36

**С**

Саарян, МВ . . . . . 92  
 Савченко, ВГ . . . . . 53, 64, 67, 71, 119, 130  
 Самородова, ИА . . . . . 20, 36  
 Семенов, ДВ . . . . . 101  
 Семенова, АВ . . . . . 99  
 Семенова, ЕВ . . . . . 24, 43, 54, 85  
 Сергеев, ВС . . . . . 107, 111, 113  
 Сергеевичева, ВВ . . . . . 34  
 Серков, АВ . . . . . 36  
 Сидорова, ИА . . . . . 113  
 Скворцова, РД . . . . . 58  
 Скоробогатова, ЕВ . . . . . 78  
 Скороход, ИА . . . . . 36  
 Скорюкова, КА . . . . . 36  
 Смирнова, АГ . . . . . 16, 18, 20, 58  
 Смольникова, ВВ . . . . . 50  
 Смыкова, ОГ . . . . . 38  
 Старикова, ОС . . . . . 12, 53, 61, 62, 64, 67, 71, 119, 130  
 Стельмах, ЛВ . . . . . 26, 38  
 Степанов, ГА . . . . . 101  
 Столбенко, ГН . . . . . 72, 87  
 Стома, ИО . . . . . 68  
 Суворова, ОМ . . . . . 115  
 Сударева, НН . . . . . 115  
 Судариков, АБ . . . . . 12  
 Суслов, ДН . . . . . 115

**Т**

Тальянов, ПМ . . . . . 116  
 Тамамян, ГН . . . . . 82, 92  
 Тараканова, ЮА . . . . . 87  
 Татарникова, СА . . . . . 28  
 Терентьева, МА . . . . . 40  
 Тимин, АС . . . . . 95, 98, 102, 103, 105, 116  
 Тихомиров, ДС . . . . . 71  
 Толкунова, ПС . . . . . 32, 81, 84  
 Траханов, ДЭ . . . . . 40  
 Троицкая, ВВ . . . . . 110  
 Трофимов, МА . . . . . 113  
 Трубкина, АС . . . . . 50  
 Туполева, ТА . . . . . 71

**У**

Умирбекова, Б . . . . . 23  
 Урыбин, ИЮ . . . . . 53, 130  
 Успенская, ОС . . . . . 18, 34  
 Усс, АЛ . . . . . 117

<b>Ф</b>	
Фармазян, АХ . . . . .	92
Фахрадян, МН. . . . .	92
Федорова, АВ . . . . .	67
Федорова, ЛВ . . . . .	13, 30, 38
Фезе, Б . . . . .	107
Фидарова, ЗТ . . . . .	110
Филина, ОА . . . . .	78
Финк, ОС. . . . .	78
Фролова, АС. . . . .	24, 54, 85
<b>Х</b>	
Хабибуллина, АА . . . . .	21, 46
Хакобян, ЕК . . . . .	92
Халатян, ИВ . . . . .	82, 92
Хамаганова, ЕГ . . . . .	53, 130
Хованнисян, ТИ. . . . .	82, 92
<b>Ц</b>	
Цветков, НЮ . . . . .	20, 44, 48
Цветкова, ЛА . . . . .	24, 54, 85
Цыганков, ИВ . . . . .	10
<b>Ч</b>	
Чагинская, ДА. . . . .	36
Чебыкина, ДА . . . . .	51
Чекалов, АМ. . . . .	10, 111
Черных, ЮБ . . . . .	20
Чикаев, АН. . . . .	99
Чухловин, АБ . . . . .	5
<b>Ш</b>	
Шакирова, АИ. . . . .	44, 107
Шамян, АГ . . . . .	82
Шарапова, МА . . . . .	125, 126
Швецов, АН . . . . .	32
Шелихова, ЛН. . . . .	91
Шмидт, ДИ. . . . .	111
Шнейдер, ТВ. . . . .	10, 34
<b>Щ</b>	
Щеглов, БО . . . . .	108
Щедеркина, ИО . . . . .	79
Щекина, АЕ . . . . .	110
<b>Э</b>	
Эмиль, ЖФ. . . . .	47
Эстрина, МА. . . . .	32, 125
<b>Ю</b>	
Юдинцева, ОС. . . . .	32
Юровская, КС . . . . .	48
Юхта, ТВ . . . . .	32, 81, 84
<b>Я</b>	
Якубова, АА . . . . .	116
Янбухтина, ВР. . . . .	58



## 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).



