

данных до среднего покрытия 100х. Геномные данные были пропущены через биоинформационную платформу. Все варианты, которые встречались в базах dbSNP, 1,000 Genomes и ExAC с частотой более 1%, были удалены из анализа. Оставшиеся варианты дополнительно были аннотированы с использованием баз данных COSMIC, ClinVar, OMIM и биоинформационных предикторных программ.

Результаты и обсуждение. К настоящему времени обработаны результаты полноэкзомного секвенирования 2-х образцов. В первом образце опухоли был выявлен ряд мутаций, наибольшего внимания из которых заслуживают две патогенные находки: мутация в гене *KDR* и мутация в гене *SPEN*. Ген *KDR* относится к онкогенам и кодирует белок VEGFR-2. Ген *SPEN*, напротив, выполняет туморсупрессорные функции и кодирует белок, вовлеченный в деацетилирование гистонов. Второй образец характеризовался высокой мутационной нагрузкой. Были выявлены множественные функционально значимые точечные мутации, в том числе в генах сигнальных путей: BCR/NF-κB пути (CD79b и MYD88), JAK-STAT пути (JAK2 и PIM1), NOTCH

пути (NOTCH1). Кроме того, выявлены патогенные мутации в туморсупрессорном гене *PRDM1*, регулирующем пролиферацию и дифференцировку лимфоидных клеток, а также онкогенах: *EGFR* и *FGFR3*, кодирующих рецепторы факторов роста эндотелия и фибробластов, и рецепторной тирозинкиназе ALK. Множественность находок в данном случае может быть объяснена выявленной в данном образце мутацией в гене *MSH2*, приводящей к сдвигу рамки считывания и синтезу лишнего функциональной активности белка. Ген *MSH2* входит в систему генов мисс-матч репарации и играет критически важную роль в процессах исправления инсерций, делеций и включений ошибочных нуклеотидов в последовательность ДНК в процессе репликации.

Заключение. Мутационный профиль ДВККЛ индивидуален для каждого пациента. В первом описанном случае потенциально эффективными могут быть подходы регуляции ангиогенеза. Высокая мутационная нагрузка, выявленная во втором образце опухоли, является биомаркером чувствительности к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Хрущев С. О., Дроков М. Ю., Гемджян Э. Г., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие когнитивных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови практически всегда сопровождается проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Когнитивные нарушения существенно снижают качество жизни пациентов, а в случае выраженных расстройств — сказываются на результатах лечения.

Цель работы. Разработка терапевтической стратегии при когнитивных нарушениях у пациентов с заболеваниями системы крови на различных этапах после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинико-психологическим, нейропсихологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами обследовано 46 пациентов с различными заболеваниями системы крови (острые лейкозы (миелоидный (n=29), лимфобластный (n=4), апластическая анемия (n=3), лимфобластная (диффузная) неходжкинская лимфома (n=3), миелодиспластический синдром (n=3), хронический миелолейкоз (n=1), миелопролиферативное заболевание (n=1) и грибовидный микоз (n=1), в предтрансплантационный период, через 1–3 месяца после трансплантации, через 6 месяцев после трансплантации и через 12–15 месяцев после алло-ТГСК. Статистический анализ данных проводили с использованием дисперсионного анализа (с повторными измерениями) и анализа таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение. На 4-х этапах было проведено исследование когнитивных нарушений, развившихся у пациентов с заболеваниями системы крови после алло-ТГСК, и их терапии. При этом была выявлена определенная динамика таких нарушений. Так, до трансплантации выявляется т.н. «фоновый» уровень КН, представляющий собой континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимального развития КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1–3 месяца после трансплантации) с постепенным снижением их выраженности через полгода после алло-ТГСК к отдаленному периоду, не достигая тем не менее «нормального» уровня, наблюдавшегося в предтрансплантационном периоде. Мы предложили терапевтическую стратегию, носящую персонализированный характер, в отношении выявленных когнитивных нарушений, которая включает в себя применение психотропных, нейропротективных препаратов и психотерапии.

Заключение. Динамика когнитивных нарушений в целом отражает воздействие различных факторов, сопровождающих алло-ТГСК, на ЦНС, и формируется во многом благодаря проводимой терапии. При этом можно отметить эффективность и безопасность психотропных и нейротропных препаратов, которые были выбраны для осуществления избранной терапевтической тактики. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125/19.

Габдулхакова А. Х., Овсянян В. А., Трегубова Е. В., Назарова Е. Л.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *JAK2*, *CALR* И *MPL* С ФЕНОТИПОМ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся развитием ретикулинового или коллагенового фиброза костного мозга, пролиферацией мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков гемопоэза с признаками дисплазии мегакариоцитов. Доказано, что в основе патогенеза заболевания находится неконтролируемая активация клеточного сигнального пути JAK-STAT при участии мутаций генов *JAK2*, *CALR*, а также *MPL*.

Цель работы. Оценить распространенность драйверных соматических мутаций у пациентов с ПМФ и определить их взаимосвязь с гемограммой.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 141 пациента с ПМФ, наблюдавшихся в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Возраст обследованных в дебюте заболевания колебался от 24 до 87 лет (медиана 58 лет), из них 61 (43,3%) мужчина и 80 (56,7%) женщины, сопоставимых по возрасту. Мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL* определяли с использованием праймеров ЗАО «Евроген»

(Москва) и компании «Синтол» (Москва). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью критерия Краскела–Уоллеса. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у 103 (73%) человек (*JAK2+*), мутации гена *CALR* — у 20 (14,3%) пациентов, в 1 (0,7%) случае — мутация W515L гена *MPL* (*MPL+*). У 17 (12%) пациентов драйверных мутаций не обнаружено (т.н. «тройной негативный статус (TN+»)). Мутационный статус гена *CALR* складывался из двух *like* мутаций — p.L367fs*46 (делеция в 52 п.о. — тип 1) и p.K385fs*47 (инсерция в 5 п.о. — тип 2). Мутации типов 1/*like* (*CALR1+*) и 2/*like* (*CALR2+*) обнаружены у 14 (70%) и 6 (30%) пациентов соответственно. При сравнительном анализе параметров гемограммы в зависимости от выявленных мутаций (табл. 1) установлено, что в дебюте ПМФ уровень гемоглобина статистически значимо отличался у больных с мутацией гена *JAK2*, превышая аналогичный показатель пациентов