

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-37-52>



Генетические особенности вялотекущих и агрессивных форм системного мастоцитоза

Д.И. Шихбабаева¹, О.Ю. Виноградова^{1–3}, Ю.Н. Кобзев¹, А.Л. Неверова¹, С.Г. Малахо¹, М.А. Молитвина¹, М.М. Панкрашкина¹, М.В. Черников¹, В.В. Птушкин^{1–3}

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Джарият Исмаиловна Шихбабаева djeri.shih@mail.ru

Введение. Мастоцитоз – группа заболеваний, характеризующаяся опухолевой пролиферацией тучных клеток и их накоплением в органах и тканях, включая кожу, органы кроветворения (костный мозг, селезенка, лимфатические узлы), желудочно-кишечный тракт, что клинически проявляется симптомами активации тучных клеток и инфильтрацией органов в виде гепатоспленомегалии, портальной гипертензии, асцита, цитопений.

Наибольший научный и клинический интерес представляет системный мастоцитоз (СМ), в котором выделяют вялотекущие (индолентный, тлеющий, СМ с изолированным поражением костного мозга) и продвинутые формы (агрессивный, СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием и тучноклеточный лейкоз).

Клиническое течение СМ крайне гетерогенно и многообразно. Пациенты значимо отличаются друг от друга как по симптоматике, так и по агрессивности течения заболевания. Нет однозначных патогенетических объяснений такого многообразия клинических проявлений. Более чем у 80 % пациентов с СМ обнаруживается мутация KITD816V, а также описано более 50 других мутаций в гене KIT. Выявляются дополнительные мутации, не связанные с геном KIT, которые, вероятно, и определяют то клиническое разнообразие, которое присуще СМ.

Одно из направлений, которое, вероятно, поможет разобраться в гетерогенности СМ, – расширенное изучение генетических характеристик СМ с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS).

Цель исследования – изучить генетические особенности и различия вялотекущих и агрессивных форм СМ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 27 пациентов (11 (41 %) мужчин и 16 (59 %) женщин) с СМ, наблюдавшихся в Московском городском гематологическом центре ММНКЦ им. С.П. Боткина. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – с продвинутыми вариантами СМ; 2-я – с вялотекущими вариантами СМ. Всем пациентам выполнено NGS с использованием панели Illumina Myeloid Panel, включающей 40 генов.

Результаты. В результате проведенного NGS-исследования 27 пациентов мутации неблагоприятного клинического значения обнаружены в 18 генах: CBL, CALR, JAK2, MPL, ASXL1, EZH2, NF1, SETBP1, DNMT3A, SF3B1, SRSF2, ABL1, RUNX, SH2B3, STAG2, TET2, KIT, PHF6. Частота выявления дополнительных (недрайверных) мутаций в общей группе: TET2 – 37 %, SRSF2 – 22 %, DNMT3A/STAG2 – по 19 %, CBL – 11 %, SF3B1/NF1/PHF6 – по 7 %, ASXL1/EZH2/RUNX/SH2B3/ABL1 – по 3,5 %. В группе 1 дополнительные мутации неблагоприятного клинического значения обнаружены у 13 (93 %) из 14 пациентов; в группе 2 – у 3 (23 %) из 13. Ни у одного из пациентов с индолентным СМ дополнительных мутаций неблагоприятного клинического значения не выявлено.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что дополнительные мутации неблагоприятного клинического значения определяют более агрессивное течение СМ. Проведение NGS-исследования пациентам с СМ помогает в диагностике заболевания и прогнозировании его течения.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, агрессивный системный мастоцитоз, вялотекущий системный мастоцитоз, NGS-исследование

Для цитирования: Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю., Кобзев Ю.Н. и др. Генетические особенности вялотекущих и агрессивных форм системного мастоцитоза. Онкогематология 2025;20(2):37–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-37-52>

Genetic features of indolent and advanced forms of systemic mastocytosis

D.I. Shikhbabaeva¹, O. Yu. Vinogradova^{1–3}, Yu. N. Kobzev¹, A. L. Neverova¹, S. G. Malakho¹, M. A. Molitvina¹, M. M. Pankrashkina¹, M. V. Chernikov¹, V. V. Ptushkin^{1–3}

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;¹Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia**Contacts:** Dzhariyat Ismailovna Shikhabaeva djeri.shih@mail.ru

Background. Mastocytosis is a group of diseases characterized by tumor proliferation of mast cells and their accumulation in organs and tissues, including skin, hematopoietic organs (bone marrow, spleen, lymph nodes), and the gastrointestinal tract, which is clinically manifested by symptoms of mast cell activation and organ infiltration in the form of hepatosplenomegaly, portal hypertension, ascites, and cytopenia.

Of the greatest scientific and clinical interest is systemic mastocytosis (SM), where indolent (indolent SM, smoldering SM, SM with isolated bone marrow involvement) and advanced forms (aggressive SM, SM with associated hematological neoplasm and mast cell leukemia) are distinguished.

The SM clinical course is extremely heterogeneous and diverse. Patients differ significantly from each other both in clinical manifestations and in the aggressiveness of the disease. Currently, there are no clear pathogenetic explanations for such a variety of clinical manifestations. More than 80 % of SM patients have the KITD816V mutation, and more than 50 other mutations in the *KIT* gene have been described. Additional mutations not associated with the *KIT* gene are being identified, which likely determine the SM clinical diversity.

One of the directions that may help to understand the SM heterogeneity is an extended study of SM genetic characteristics using next-generation sequencing (NGS).

Aim. To study the genetic features and differences between indolent and advanced SM forms.

Materials and methods. The data of 27 SM patients (11 (41 %) men and 16 (59 %) women), observed at the Moscow City Hematology Center of the Botkin's Hospital, were analyzed. The patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with advanced SM variants, group 2 – patients with indolent SM variants. NGS was performed in all patients using the Illumina Myeloid Panel, which includes 40 genes.

Results. As a result of the NGS study of 27 patients, mutations of unfavorable clinical significance were found in 18 genes: *CBL*, *CALR*, *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH2*, *NF1*, *SETBP1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ABL1*, *RUNX*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *KIT*, *PHF6*. The frequency of additional mutations (non-driver) in the total group was as follows: *TET2* – 37 %, *SRSF2* – 22 %, *DNMT3A*/*STAG2* – 19 % each, *CBL* – 11 %, *SF3B1*/*NF1*/*PHF6* – 7 % each, *ASXL1*/*EZH2*/*RUNX*/*SH2B3*/*ABL1* – 3.5 % each. In group 1 additional mutations of unfavorable clinical significance were detected in 13 (93 %) of 14 patients. In group 2 additional mutations of unfavorable clinical significance were detected in only 3 (23 %) of 13 patients. No additional mutations of adverse clinical significance were found in any of patients with indolent SM variants.

Conclusion. The results of this study suggest that additional mutations of unfavorable clinical significance determine a more aggressive SM course. In patients with SM, NGS helps in diagnosis and prognosis of the disease course.

Keywords: systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, indolent systemic mastocytosis, next-generation sequencing

For citation: Shikhabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Kobzev Yu.N. et al. Genetic features of indolent and advanced forms of systemic mastocytosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):37–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-37-52>

Введение

Мастоцитоз — группа заболеваний, характеризующаяся опухолевой пролиферацией тучных клеток и их накоплением в органах и тканях, включая кожу, органы кроветворения (костный мозг, селезенка, лимфатические узлы), желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку. Клиническая симптоматика при мастоцитозе включает как симптомы активации тучных клеток (в том числе реакции анафилаксии), так и проявления инфильтрации органов (гепатосplenомегалия, портальная гипертензия, асцит, цитопении) [1].

Классификация мастоцитоза претерпела череду изменений с 2001 г., и в настоящее время актуальной является классификация Всемирной организации здравоохранения 2022 г. [2, 3]:

1) кожный мастоцитоз:

- пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз;

- диффузный кожный мастоцитоз;
 - солитарная мастоцитома кожи;
- 2) системный мастоцитоз (СМ):
- индолентный СМ (ИСМ);
 - тлеющий СМ (ТСМ);
 - СМ с изолированным поражением костного мозга;
 - СМ, ассоциированный с гематологическими неоплазиями (СМ-АГН);
 - агрессивный СМ (АСМ);
 - тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз;
- 3) тучноклеточная саркома.

Наибольший научный и клинический интерес представляет СМ, в котором выделяют вялотекущие (ИСМ, ТСМ, СМ с изолированным поражением костного мозга) и продвинутые (АСМ, СМ-АГН, тучноклеточный лейкоз) формы. Вариант течения СМ определяют исходя из наличия В- и С-критериев.

К В-критериям относятся:

- >30 % тучных клеток в биоптате костного мозга и общий уровень сывороточной триптазы >200 нг/мл;
 - признаки дисплазии/миелопролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточных для постановки диагноза ассоциированного гематологического новообразования (АГН), при нормальных или слегка измененных гематологических показателях;
 - пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия без нарушения функции органов;
 - аллельная нагрузка D816V в клетках костного мозга или лейкоцитах периферической крови >10 %.
- К С-критериям относятся:

- цитопении (абсолютное число нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, и/или концентрация гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, и/или количество тромбоцитов в крови $<100 \times 10^9/\text{л}$);
- гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией;
- крупные остеолитические очаги ($\geq 2 \text{ см}$) + патологические переломы ± боли в костях;
- пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом, мальабсорбция с гипоальбуминемией и снижением массы тела.

При наличии менее 2 В-симптомов пациента относят к группе ИСМ; в случае 2 и более симптомов — к ТСМ. Достаточно наличия 1 из С-симптомов для того, чтобы диагностировать у пациента АСМ. Обнаружение ≥ 20 % тучных клеток в костном мозге позволяет установить диагноз тучноклеточного лейкоза [4].

Вариант СМ-АГН возможно установить только при экспертной морфологической диагностике, так как для этого необходимо обнаружение в костном мозге критериев как мастоцитоза, так и АГН [5]. Наиболее частым АГН является хронический миеломоноцитарный лейкоз. Следующими по частоте являются острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативное новообразование и миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование [6, 7].

Такое разделение объясняется тем, что вялотекущие варианты СМ характеризуются более благоприятным течением, большей продолжительностью жизни пациентов и потребностью только в симптоматическом лечении, в то время как продвинутые варианты отличаются агрессивным течением, значительно меньшей общей выживаемостью (ОВ) и необходимостью проведения циторедуктивной терапии [8].

Отдельного внимания заслуживает СМ-АГН. Согласно классификации, данный вариант относится к продвинутым формам СМ. Однако при принятии решения о его терапии определяющим является то, насколько агрессивно протекает каждый из компонентов заболевания. К примеру, если компонент мастоцитоза характеризуется неагрессивным течением,

то определяющим для выбора терапии является АГН. Такая особенность ведения данной группы пациентов хорошо прослеживается в одном из последних алгоритмов лечения пациентов с продвинутыми вариантами СМ, предложенным клиникой Мейо. Авторы данного алгоритма предлагают при наличии СМ-АГН, в котором АГН — вялотекущее миелопролиферативное новообразование, а компонент мастоцитоза носит индолентный или вялотекущий характер, рассматривать симптоматическое лечение мастоцитоза, что, вероятно, оправданно, так как зачастую СМ в такой ситуации никак себя клинически не проявляет [9].

Более чем у 80 % пациентов с СМ обнаруживается мутация в гене *KIT*, а именно KITD816V [10]. Кроме того, описано более 50 других мутаций в гене *KIT*, обнаруживаемых при СМ [11]. В связи с этим в обновленных критериях СМ указано, что одним из малых критериев при установлении диагноза является обнаружение активирующей точечной мутации кодона 816 (или другого участка) гена *KIT* в клетках костного мозга, крови или других органов [4]. В последние годы для выявления мутации KITD816V наиболее активно используется метод высокочувствительной аллель-специфичной количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), однако он ограничен возможностью выявления только специфической мутации KITD816V. Выявление мутаций в других кодонах гена *KIT* возможно с помощью исследования методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), однако его применение ограничено при аллельной нагрузке мутантного гена 1–5 % [12].

Мутации в гене *KIT* не могут определять весь спектр патогенетических и клинических особенностей СМ. Это подтверждается тем, что мутация KITD816V встречается практически с одинаковой частотой как при индолентных, так и при продвинутых вариантах СМ. Соответственно, за прогрессирование отвечают другие патогенетические механизмы [13].

При СМ также выявляются дополнительные мутации, не связанные с геном *KIT*, которые, возможно, и определяют то клиническое разнообразие, которое присуще СМ. К ним относятся гены, влияющие на сигнальные молекулы (*CBL*, *KRAS*, *NRAS*), кодирующие факторы транскрипции (*RUNX1*), эпигенетические регуляторы (*ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* или *TET2*), факторы сплайсинга (*SRSF2*, *SF3B1* или *U2AF1*). Большая часть этих мутаций изучена в аспекте миелоидных новообразований, а также миелоидных опухолей, являющихся показателем более агрессивного течения заболевания. В аспекте СМ наиболее часто эти мутации встречаются при АСМ и СМ-АГН [14–16]. Мутации некоторых из этих генов (*SRSF2*, *RUNX1*, *ASXL1*, *NRAS*) вошли в прогностические шкалы, такие как MAPS (Mayo alliance prognostic system), MARS (mutation adjusted risk score for advanced mastocytosis), а также GPSM-OS (global prognostic scores for mastocytosis — overall survival) [17–19].

Информации относительно встречаемости тех или иных дополнительных мутаций при различных вариантах СМ немного, при этом по клинической значимости отдельных генов эта информация противоречива. Сведений об индолентных вариантах СМ значительно меньше, чем о продвинутых формах, и это направление требует дополнительного изучения [20].

В последнее время встречается все больше данных о семейных случаях мастоцитоза. В одном из исследований, в котором участвовал 1541 пациент с кожным мастоцитозом или СМ, семейные варианты СМ обнаружены в 1,5 % случаев [21].

Клиническое течение СМ крайне гетерогенно и многообразно. Пациенты значимо отличаются друг от друга как по клиническим проявлениям, так и по агрессивности течения заболевания. Однозначных патогенетических объяснений такого многообразия на сегодняшний день нет.

Одно из направлений, которое, вероятно, поможет дать ответы на эти вопросы, — расширенное изучение генетических характеристик СМ путем более широкого внедрения NGS. Опубликовано несколько работ, в которых исследован мутационный статус пациентов с СМ методом NGS.

В одном из исследований проанализированы данные 19 пациентов с продвинутыми вариантами СМ. У 74 % пациентов выявлена по крайней мере 1 дополнительная мутация. Наиболее часто были вовлечены гены *ASXL1*, *TET2*, *CBL*. Наличие 3 и более дополнительных мутаций значимо снижало ОВ в сравнении с меньшим числом дополнительных мутаций. Также самостоятельное отрицательное влияние на ОВ оказывало наличие мутаций в генах *TET2* и *ASXL1* [16].

В аналогичном исследовании с включением 39 пациентов с различными вариантами СМ и наличием мутации KITD816V акцент сделан на мутациях в генах *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* и *TET2*. У 39 % пациентов выявлены мутации в гене *TET2*, при этом у 67 % из них имело место сочетание мутации *TET2* с другими мутациями. Также показано, что ОВ в группе пациентов с изолированной мутацией KITD816V была выше в сравнении с теми, у кого выявлены дополнительные мутации [22].

Одна из работ по NGS-исследованию данных 150 пациентов с СМ представлена А. Pardanani и соавт., в которой показано, что наиболее часто дополнительные мутации (не связанные с геном *KIT*) обнаруживаются у пациентов с СМ по частоте встречаемости в следующем порядке: СМ-АГН, АСМ, ИСМ ($p < 0,0001$). Наиболее часто вовлечены гены *TET2* (29 %), *ASXL1* (17 %) и *CBL* (11 %). Также показано, что мутации в генах *ASXL1* и *RUNX1* при продвинутых вариантах СМ ассоциированы с более низкой ОВ. Кроме того, обнаружено, что ОВ зависит от числа вовлеченных генов и что у пациентов с ИСМ наиболее часто встречались соматические мутации в генах *TET2* (7 %) и *DNMT3A* (5 %) [23].

Большинство данных указывают на то, что дополнительные мутации чаще встречаются при продвинутых вариантах СМ, наиболее часто — при СМ-АГН [22, 24].

В одном из исследований показано, что у больных СМ-АГН мутации в генах *KIT*, *TET2*, *ASXL1* и *CBL* встречались с частотой 87, 27, 14 и 11 % соответственно, при этом мутация в гене *ASXL1* имела большее влияние на ОВ в сравнении с мутацией в гене *TET2* [25].

При ИСМ и ТСМ отмечена более редкая встречаемость дополнительных мутаций, часть из которых является специфичной для определенных миелоидных неоплазий (*JAK2V617F*, *FIPL1-PDGFR*, *BCR-ABL1*), что наводит на мысль об их возможной связи с АГН [19, 26]. Также есть данные о том, что мутации в генах *SRSF2*, *ASXL1* и *RUNX1* в сочетании с мутацией в гене *DNMT3A* определяют плохой прогноз при ИСМ и ТСМ [27].

В исследовании J.I. Muñoz-González и соавт. на большой группе пациентов ($n = 322$) с ИСМ показано, что в 17 % случаев обнаруживаются дополнительные мутации. У больных с дополнительными мутациями в генах *ASXL1*, *RUNX1* и/или *DNMT3A* (A/R/D) при аллельной нагрузке >30 % наблюдалось значительное уменьшение выживаемости без прогрессирования и ОВ ($p < 0,001$). При этом не выявлено влияния на ОВ и выживаемость без прогрессирования таких факторов, как возраст, уровень лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и наличие более чем 1 дополнительной мутации, отличной от KITD816V [27].

Европейско-американская объединенная группа в 2022 г. включила в рекомендации обследование пациентов с СМ с использованием NGS, аргументируя это тем, что информация о дополнительных мутациях позволит клиницистам более четко разбираться в клинической гетерогенности СМ [12].

Несмотря на наличие данных о дополнительных мутациях при СМ, до сих пор остаются вопросы относительно их влияния на течение заболевания, а также на эффективность таргетной терапии.

Терапия вялотекущих вариантов СМ (ИСМ и ТСМ) заключается в профилактике и лечении анафилактических реакций и контроле над симптомами активации тучных клеток (кожные симптомы, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, анафилаксия, остеопороз, неврологические симптомы). В том случае, если симптомы не поддаются коррекции с помощью симптоматической терапии (антигистаминными препаратами, ингибиторами протонной помпы, глюкокортикоидами, бисфосфонатами и т.д.), рассматривается вопрос о циторедуктивной терапии. Кроме того, некоторые проявления ТСМ могут потребовать инициации циторедуктивной терапии (клинически значимая спленомегалия, выраженная лимфаденопатия) в отсутствие критериальных признаков агрессивности, что зачастую требует индивидуализированного подхода. Данные молекулярно-генетических исследований

могут помочь в принятии решения о варианте терапии, так как имеющиеся таргетные препараты зарегистрированы для продвинутых вариантов СМ.

При продвинутых вариантах СМ применяется различная циторедуктивная терапия: интерферон-альфа, гидроксикарбамид, кладрибин, а также доступные в мире таргетные препараты: иматиниб, мидостаурин и авапритиниб. В России для лечения СМ зарегистрирован только один из них — мидостаурин. У части пациентов применяется гидроксикарбамид: чаще всего это пациенты с АГН группы миелоидных новообразований [28, 29].

Есть данные о неблагоприятном влиянии дополнительных мутаций на результаты терапии мидостаурином. Показано, что пациенты с наличием мутаций группы S/A/R (*SRSF2/ASXL1/RUNX1*) имели более низкие частоту ответов и ОВ в сравнении с пациентами без указанных мутаций [30].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток применяется крайне редко при лечении СМ — как правило, у молодых пациентов при крайне агрессивных вариантах течения заболевания. Ограниченность применения данного вида лечения чаще всего связана с рисками летальности. Выявление дополнительных мутаций, входящих в шкалы риска (*SRSF2/ASXL1/RUNX1/NRAS/DNMT3A*), имеет значение при принятии решения о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [31]. В то же время нет однозначных данных о влиянии дополнительных мутаций на результаты трансплантации, однако накопление данных о молекулярно-генетических особенностях СМ, возможно, позволит принимать более взвешенные и стратегически правильные решения при выборе данного варианта терапии [32].

Таким образом, исследование дополнительных мутаций (не связанных с геном *KIT*) методом NGS должно расширить возможности в понимании гетерогенности клинических проявлений и течения различных вариантов СМ, а также поможет в принятии решения о варианте и интенсивности лечения как продвинутых, так и вялотекущих форм СМ.

Цель исследования — изучить молекулярно-генетические особенности и различия вялотекущих и продвинутых вариантов СМ методом NGS.

Материалы и методы

Проанализированы данные 27 пациентов (11 (41 %) мужчин и 16 (59 %) женщин) с СМ, наблюдавшихся в Московском городском гематологическом центре ММНКЦ им. С.П. Боткина. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я — больные с продвинутыми вариантами СМ; 2-я — с вялотекущими вариантами.

Верификацию диагноза проводили согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [33]. Всем пациентам для подтверждения диагноза выполнены трепанобиопсия костного мозга, исследование мутации *KITD816V* и уровня триптазы.

Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 63 (24–87) года, медиана наблюдения с момента установления диагноза — 31 (2–218) мес.

В анализируемой группе 14 пациентов получали терапию мидостаурином, 2 — гидроксикарбамидом, 2 — интерфероном-альфа, 1 — без терапии, 8 — симптоматическую терапию (блокаторы H1-, H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы и т.д.).

Мутация *KITD816V* ранее была выявлена методом аллель-специфичной ПЦР у 17 (62 %) пациентов, не выявлена у 10 (38 %). Для исследования использовали периферическую кровь или пунктат костного мозга.

Распределение вариантов СМ в общей группе представлено в табл. 1.

Таблица 1. Варианты системного мастоцитоза в общей группе

Table 1. Clinical variants of systemic mastocytosis in total group

Вариант системного мастоцитоза Systemic mastocytosis variant	n (%)
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis	11 (41)
Индолентный системный мастоцитоз Indolent systemic mastocytosis	8 (30)
Тлеющий системный мастоцитоз Smoldering systemic mastocytosis	3 (11)
Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием: Systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm:	5 (18)
вялотекущий indolent	2 (7)
агрессивный aggressive	3 (11)

Среди 5 пациентов с СМ-АГН АГН были представлены хроническим миеломоноцитарным лейкозом ($n = 3$), эссенциальной тромбоцитемией ($n = 2$), первичным миелофиброзом ($n = 1$).

При распределении по группам пациентов с СМ-АГН определяющим являлся характер течения компонента СМ независимо от АГН. Таким образом, если течение мастоцитоза в случае СМ-АГН носило вялотекущий характер, такие больные были отнесены в группу 2; в группу 1 отнесены больные СМ-АГН с продвинутым вариантом течения мастоцитозного компонента.

В группу 1 включены 14 пациентов, из них 3 (21 %) — с СМ-АГН с агрессивно протекающим компонентом мастоцитоза, 11 (79 %) — с АСМ. В группу 2 включены 13 пациентов, из них 3 (23 %) — с ТСМ, 2 (15 %) — с СМ-АГН с вялотекущим компонентом мастоцитоза, 8 (62 %) — с ИСМ (табл. 2).

Всем пациентам выполнено NGS. Для этого выделяли ДНК из цельной крови набором реагентов К-СОРБ (НПК «Синтол», Россия) по инструкции

Таблица 2. Варианты системного мастоцитоза в группах
 Table 2. Clinical variants of systemic mastocytosis in groups

Вариант системного мастоцитоза Systemic mastocytosis variant	n (%)
Группа 1 (n = 14) Group 1 (n = 14)	
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis	11 (79)
Агрессивный системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием Aggressive systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm	3 (21)
Группа 2 (n = 13) Group 2 (n = 13)	
Индолентный системный мастоцитоз Indolent systemic mastocytosis	8 (54)
Тлеющий системный мастоцитоз Smoldering systemic mastocytosis	3 (23)
Вялотекущий системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием Indolent systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm	2 (15)

производителя. Чистоту ДНК и РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США), для всех образцов соотношение OD260/280 >1,8. Концентрацию ДНК определяли флуорометрическим количественным методом с использованием флуориметра Qubit 4.0 (ThermoFisher Scientific, США) с набором для анализа QuDye HS (Lumiprobe, Россия). Использовали готовую панель генов AmpliSeq for Illumina Myeloid Panel (Illumina Inc., США). Данная панель позволяет проводить мультиплексное целевое ПЦР-обогащение 17 генов полностью (экзоны и интроны) и 23 генов по горячим точкам (*CBL*, *CALR*, *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *SETBP1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ABL1*, *RUNX*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *BRAF*, *KIT*, *U2AF1*, *WT1*, *CSF3R*, *MYD88*, *FLT3*, *NPM1*, *BCOR*, *RBI*, *CEBPA*, *ETV6*, *TP53*, *GATA2*, *HRAS*, *PTPN11*, *IKZF1*, *ZRSR2*, *PHF6*, *PRPF8*). Пробоподготовку к NGS проводили с использованием набора AmpliSeq Library PLUS for Illumina (Illumina Inc., США) с индексированием AmpliSeq UD Indexes for Illumina (Illumina Inc., США) по инструкции производителя. Секвенирование проводили на приборе MiSeqDx (Illumina Inc., США) с набором MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina Inc., США).

Для анализа полученных данных использовали приложения для ампликонов ДНК (Illumina Inc., США) от BaseSpace Sequence Hub. Варианты отобраны и отфильтрованы с использованием различных баз данных, включая COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP/ASCO/CAP, ClinGen (Clinical Genome Resource), CGC (Cancer Genomics Consortium), VICC (Variant Interpretation for Cancer Consortium) по интерпретации и отчетности соматических вариантов [34, 35].

Сбор и анализ данных проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Характеристики исследуемых групп, вариантов СМ оценивали с помощью методов описательной статистики.

Результаты

По данным проведенного NGS-исследования 27 пациентов мутации неблагоприятного клинического значения обнаружены в 18 генах: *CBL*, *CALR*, *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH2*, *NF1*, *SETBP1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ABL1*, *RUNX*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *KIT*, *PHF6*.

Мутации в генах *CALR*, *JAK2*, *MP*, *KIT* рассматривались как драйверные, мутации в остальных генах — как дополнительные.

Мутация KITD816V выявлена у 13 (48 %) пациентов, не выявлена у 14 (52 %), что не соответствовало данным, полученным ранее методом аллель-специфичной ПЦР.

Мутация JAK2V617F обнаружена у 3 пациентов с СМ-АГН, мутация в гене *CALR* — у 1 пациента с СМ-АГН (эссенциальная тромбоцитопения), что также подтверждало ранее полученные данные методом секвенирования по Сэнгеру.

Частота выявления дополнительных (недрайверных) мутаций в общей группе составила: *TET2* — 37 %, *SRSF2* — 22 %, *DNMT3A/STAG2* — по 19 %, *CBL* — 11 %, *SF3B1/NF1/PHF6* — по 7 %, *ASXL1/EZH2/RUNX/SH2B3/ABL1* — по 3,5 %.

В группе 1 дополнительные мутации неблагоприятного клинического значения обнаружены у 13 (93 %) из 14 пациентов: в генах *CBL*, *ASXL1*, *NF1*, *SETBP1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ABL1*, *RUNX*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *KIT*, *PHF6*. Частота вовлечения генов в группе 1 составила: *TET2* — 71 %, *SRSF2* — 43 %, *STAG2* — 36 %, *DNMT3A* — 28 %, *CBL* — 21 %, *ASXL1* — 7 %. У большинства больных мутации были выявлены в нескольких генах: у 4 больных — в 2, у 7 — в 3 и более.

В группе 2 дополнительные мутации неблагоприятного клинического значения обнаружены лишь у 3 (23 %) из 13 пациентов: в генах *DNMT3A*, *EZH2*, *NF1* (у каждого пациента по 1 мутации). Из них 2 пациента — с ТСМ, 1 — с СМ-АГН (эссенциальная тромбоцитопения). Ни у одного из больных ИСМ дополнительных мутаций неблагоприятного клинического значения не выявлено.

У 1 пациента с ИСМ, у которого ранее не обнаруживалась мутация KITD816V методом аллель-специфичной ПЦР, при NGS-исследовании обнаружена другая мутация в гене *KIT* — M541L.

Общая картина результатов NGS-исследования представлена на рис. 1.

■ Мутация неблагоприятного клинического значения / Unfavorable clinical significance mutation

■ Драйверная мутация / Driver mutation
■ KITM541L

Группа 1 – пациенты с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза / Group 1 – patients with advanced variants of systemic mastocytosis

Группа 2 – пациенты с индолентными вариантами системного мастоцитоза / Group 2 – patients with indolent variants of systemic mastocytosis

	Пациент 1 / Patient 1	Пациент 2 / Patient 2	Пациент 3 / Patient 3	Пациент 4 / Patient 4	Пациент 5 / Patient 5	Пациент 6 / Patient 6	Пациент 7 / Patient 7	Пациент 8 / Patient 8	Пациент 9 / Patient 9	Пациент 10 / Patient 10	Пациент 11 / Patient 11	Пациент 12 / Patient 12	Пациент 13 / Patient 13	Пациент 14 / Patient 14
ABL1														
ASXL1					1									
BCOR														
BRAF					1									
CALR				2	1									
CBL	1													
CEBPA														
CSF3R														
DNMT3A		1	1		1			1						
ETV6														
EZH2														
FLT3														
GATA2														
HRAS														
IDH1														
IDH2														
IKZF1														
JAK2				1				1						
KIT	1	1	1		1		1			1			1	1
KRAS														
MPL														
MYD88														
NF1		1												
NRAS														
PHF6				1				1						
PRPF8														
PTPN11														
RB1														
RUNX1									1					
SETBP1														
SF3B1								1	1					
SH2B3	1													
SRSF2	1				1	1	1				1		1	
STAG2				1	1	1		1		1				
TET2	4			2	2	2	1	2			1	1	2	
TP53														
U2AF1														
WT1														
ZRSR2														

У 93 % больных выявлены мутации неблагоприятного значения / 93 % of patients had mutations of unfavorable significance

	Пациент 15 / Patient 15	Пациент 16 / Patient 16	Пациент 17 / Patient 17	Пациент 18 / Patient 18	Пациент 19 / Patient 19	Пациент 20 / Patient 20	Пациент 21 / Patient 21	Пациент 22 / Patient 22	Пациент 23 / Patient 23	Пациент 24 / Patient 24	Пациент 25 / Patient 25	Пациент 26 / Patient 26	Пациент 27 / Patient 27
ABL1													
ASXL1													
BCOR													
BRAF													
CALR													1
CBL													
CEBPA													
CSF3R													
DNMT3A												1	
ETV6													
EZH2						1							
FLT3													
GATA2													
HRAS													
IDH1													
IDH2													
IKZF1													
JAK2			1										
KIT		1			1				1	1		1	
KRAS													
MPL													
MYD88													
NF1													1
NRAS													
PHF6													
PRPF8													
PTPN11													
RB1													
RUNX1													
SETBP1													
SF3B1													
SH2B3													
SRSF2													
STAG2													
TET2													
TP53													
U2AF1													
WT1													
ZRSR2													

У 23 % больных выявлены мутации неблагоприятного значения / 23 % of patients had mutations of unfavorable significance

Рис. 1. Результаты исследования методом секвенирования нового поколения данных пациентов с системным мастоцитозом
Fig. 1. Results of next-generation sequencing in patients with systemic mastocytosis

Подробное описание вариантов мутаций, транскриптов, геномов, белков, частоты альтернативного аллеля, глубины прочтения приведено в табл. 3. У части выявленных мутаций глубина прочтения была менее 100, однако с учетом того, что данные мутации ранее были описаны в литературе как значимые для течения заболевания, они были приняты к рассмотрению.

Данные о наиболее часто вовлеченных генах в группах представлены в табл. 4.

Обсуждение

Группа больных, включенная в исследование, была небольшой ($n = 27$). Однако с учетом того, что мастоцитоз относится к редким заболеваниям и его распространенность невысока, а NGS-исследование не проводится в рутинной клинической практике, данные

настоящего исследования представляют ценность, особенно в перспективе их накопления [36].

Важным аспектом исследования является то, что в него включены не только продвинутые варианты СМ, но и индолентные, которым, к сожалению, уделяется не так много внимания в литературе. Также отличительной особенностью исследования является большое число пациентов с АСМ, а не СМ-АГН. Тот факт, что все трепанобиоптаты были пересмотрены в референс-лаборатории, дает уверенность в достоверности морфологических вариантов СМ представленных пациентов.

Кроме того, при разделении пациентов на группы был сделан акцент на том, как протекает компонент мастоцитоза в случаях СМ-АГН. Обычно СМ-АГН относят к продвинутым вариантам СМ, что, с точки

Таблица 3. Варианты мутаций, транскриптов, геномов, белков, частоты альтернативного аллеля, глубины прочтения
Table 3. Mutation variants, transcripts, genomes, proteins, alternative allele frequency, read depth

№ паци- ента Patient No.	Ген Gene	Транскрипт Transcript	Вариант, координаты Variant, coordinates		Тип варианта Variant type	Частота альтерна- тивного аллеля, % Alternative allele frequency, %	Глубина прочтения Read depth
			Геном (сборка hg19) Genome (assembly hg19)	CDS, белок CDS, protein			
2	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	6,40	218x
	<i>DNMT3A</i>	NM_022552.5	chr2-25458684-A-C	c.2489T>G (p.Val830Gly)	Миссенс Missense	6,80	206x
	<i>NFI</i>	NM_001042492.3	chr17-29533301-A-T	c.1304A>T (p.His435Leu)	Миссенс Missense	6,20	130x
3	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	17,00	5277x
	<i>DNMT3A</i>	NM_022552.5	chr2-25457231-GC-AT	c.2655_2656delinsAT (p.Gln886Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	26,20	6882x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106155806-AT-A	c.709del (p.Cys237ValfsTer13)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	34,20	559x
4	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106197149-C-T	c.5482C>T (p.Gln1828Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	34,70	251x
	<i>JAK2</i>	NM_004972.4	chr9-5073770-G-T	c.1849G>T (p.Val617Phe)	Миссенс Missense	19,80	227x
	<i>CBL</i>	NM_005188.4	chr11-119148892-A-G	c.1112A>G (p.Tyr371Cys)	Миссенс Missense	36,10	269x
	<i>CBL</i>	NM_005188.4	chr11-119148931-G-A	c.1151G>A (p.Cys384Tyr)	Миссенс Missense	15,30	649x
	<i>STAT2</i>	NM_001042750.2	chrX-123185061-C-T	c.1108C>T (p.Arg370Trp)	Миссенс Missense	9,00	67x
1	<i>PHF6</i>	NM_001015877.2	chrX-133549127-G-C	c.811G>C (p.Glu271Gln)	Миссенс Missense	13,50	52x
	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	7,10	481x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106162568-G-C	c.3482G>C (p.Arg1161Thr)	Миссенс Missense	13,40	254x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106164020-TTG-ATC	c.3530_3532delinsATC (p.Ile1177_Glu1178delinsAsnGln)	Миссенс Missense	10,40	163x

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

№ паци- ента Patient No.	Ген Gene	Транскрипт Transcript	Вариант, координаты Variant, coordinates		Тип варианта Variant type	Частота альтерна- тивного аллеля, % Alternative allele frequency, %	Глубина прочтения Read depth
			Геном (сборка hg19) Genome (assembly hg19)	CDS, белок CDS, protein			
1	TET2	NM_001127208.3	chr4-106180835-G-A	c.3863G>A (p.Gly1288Asp)	Миссенс Missense	32,60	423x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106182972-T-A	c.4011T>A (p.Tyr1337Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	9,60	450x
	CBL	NM_005188.4	chr11-119149235-G-A	c.1243G>A (p.Gly415Ser)	Миссенс Missense	9,60	291x
	SH2B3	NM_005475.3	chr12-111856181-G-A	c.232G>A (p.Glu78Lys)	Миссенс Missense	46,80	216x
	SRSF2	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-T	c.284C>A (p.Pro95His)	Миссенс Missense	35,80	81x
9	SF3B1	NM_012433.4	chr2-198267359-C-A	c.1998G>T (p.Lys666Asn)	Миссенс Missense	41,90	1123x
	RUNX1	NM_001754.5	chr21-36231791-T-C	c.593A>G (p.Asp198Gly)	Миссенс Missense	42,10	1672x
	PHF6	NM_001015877.2	chrX-133559248-A-G	c.986A>G (p.His329Arg)	Миссенс Missense	84,80	1067x
	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	39,20	212x
	DNMT3A	NM_022552.5	chr2-25466800-G-A	c.1903C>T (p.Arg635Trp)	Миссенс Missense	45,40	588x
5	TET2	NM_001127208.3	chr4-106157845-C-T	c.2746C>T (p.Gln916Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	43,90	196x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106197355-G-T	c.5688G>T (p.Arg1896Ser)	Миссенс Missense	46,10	347x
	CBL	NM_005188.4	chr11-119148949-A-T	c.1169A>T (p.Asp390Val)	Миссенс Missense	18,80	511x
	SRSF2	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-T	c.284C>A (p.Pro95His)	Миссенс Missense	62,50	32x
	CALR	NM_004343.4	chr19-13051211-C-T	c.647C>T (p.Pro216Leu)	Миссенс Missense	51,90	422x

№ паци- ента Patient No.	Ген Gene	Транскрипт Transcript	Вариант, координаты Variant, coordinates		Тип варианта Variant type	Частота альтерна- тивного аллеля, % Alternative allele frequency, %	Глубина прочтения Read depth
			Геном (сборка hg19) Genome (assembly hg19)	CDS, белок CDS, protein			
5	ASXL1	NM_015338.6	chr20-31023408-C-T	c.2893C>T (p.Arg965Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	43,30	704x
	STAG2	NM_001042750.2	chr20-31023821-G-T	c.3691A>T (p.Met1231Leu)	Миссенс Missense	9,70	72x
6	TET2	NM_001127208.3	chr4-106158178-AC-A	c.3081del (p.Met1028TrpfsTer5)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	20,50	112x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106196907- CAAAACATGGACATATAAA-C	c.5243_5258del (p.Asn1748MetfsTer10)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	23,10	234x
	SRSF2	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-A	c.284C>T (p.Pro95Leu)	Миссенс Missense	9,80	41x
	STAG2	NM_001042750.2	chrX-123185061-C-T	c.1108C>T (p.Arg370Trp)	Миссенс Missense	6,70	75x
7	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	39,50	205x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106197285-T-C	c.5618T>C (p.Ile1873Thr)	Миссенс Missense	38,90	203x
	ABL1	NM_005157.6	chr9-133748279-A-T	c.940A>T (p.Ile314Phe)	Миссенс Missense	45,00	362x
	SRSF2	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-T	c.284C>A (p.Pro95His)	Миссенс Missense	47,80	67x
8	DNM1T3A	NM_022552.5	chr2-25467472-G- GACTGGTAGCCGTCGT CGTCGT	c.1603_1604insACGACGACGAC GGCTACCAGT (p.Tyr528_ Gln534dup)	Вставка in-frame In-frame insertion	38,40	292x
	SF3B1	NM_012433.4	chr2-198267480-T-G	c.1877A>C (p.Asn626Thr)	Миссенс Missense	44,10	227x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106157989-C-T	c.2890C>T (p.Gln964Ter)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	45,00	229x
	TET2	NM_001127208.3	chr4-106164876-T-TA	c.3745dup (p.Thr1249AsnfsTer19)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	38,02	406x
	JAK2	NM_004972.4	chr9-5073770-G-T	c.1849G>T (p.Val617Phe)	Миссенс Missense	40,10	192x

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

№ паци- ента Patient No.	Ген Gene	Транскрипт Transcript	Вариант, координаты Variant, coordinates		Тип варианта Variant type	Частота альтерна- тивного аллеля, % Alternative allele frequency, %	Глубина прочтения Read depth
			Геном (сборка hg19) Genome (assembly hg19)	CDS, белок CDS, protein			
8	STAG2	NM_001042750.2	chrX-123185061-C-T	c.1108C>T (p.Arg370Trp)	Миссенс Missense	9,50	148x
14	Клинически значимых мутаций не обнаружено No clinically significant mutations						
15	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	10,60	385x
16	JAK2	NM_004972.4	chr9-5073770-G-T	c.1849G>T (p.Val617Phe)	Миссенс Missense	39,50	301x
17	MPL	NM_005373.3	chr1-43805148-C-T	c.598C>T (p.Pro200Ser) – неяс- ное значение	Миссенс Missense	5,00	179x
18	KIT	NM_000222.3	chr4-55593464-A-C	c.1621A>C (p.Met541Leu)	Миссенс Missense	52,10	754x
19	Клинически значимых мутаций не обнаружено No clinically significant mutations						
24	Клинически значимых мутаций не обнаружено No clinically significant mutations						
22	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	42,50	522x
	KIT	NM_000222.3	chr4-55599326-A-G	c.2452A>G (p.Lys818Glu)	Миссенс Missense	42,90	522x
23	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	12,20	270x
21	Клинически значимых мутаций не обнаружено No clinically significant mutations						
20	KIT	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	14,80	378x
	EZH2	NM_004456.5	chr7-148525904-C-G	c.553G>C (p.Asp185His)	Миссенс Missense	48,90	188x
25	DNMT3A	NM_022552.5	chr2-25457289-C-G	c.2598G>C (p.Arg866Ser)	Миссенс, сплайсинг Missense, splicing	50,50	329x

№ паци- ента Patient No.	Ген Gene	Транскрипт Transcript	Вариант, координаты Variant, coordinates		Тип варианта Variant type	Частота альтерна- тивного аллеля, % Alternative allele frequency, %	Глубина прочтения Read depth
			Геном (сборка hg19) Genome (assembly hg19)	CDS, белок CDS, protein			
25	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	13,10	191x
26	<i>CALR</i>	NM_004343.4	chr19-13054627-A-ATTGTC	c.1154_1155insTTGTC (p.Lys385fs)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	36,50	189x
	<i>NFI</i>	NM_001042492.3	chr17-29556229-C-T	c.2596C>T (p.Pro866Ser)	Миссенс Missense	54,30	210x
27	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	19,50	298x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106164914-G-A	c.3782G>A (p.Arg1261His)	Миссенс Missense	43,90	268x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106193931-C-T	c.4393C>T (p.Arg1465*)	Нонсенс (stop gained) Nonsense (stop gained)	45,60	568x
	<i>SRSF2</i>	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-A	c.284C>T (p.Pro95Leu)	Миссенс Missense	23,50	17x
12	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106157572-TC-T	c.2474delC (p.Ser825fs)	Сдвиг рамки считывания Frameshift	74,50	208x
13	<i>SRSF2</i>	NM_001195427.2	chr17-74732959-G-T	c.284C>A (p.Pro95His)	Миссенс Missense	46,70	30x
	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	41,40	227x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106196829-T-G	c.5162T>G (p.Leu1721Trp)	Миссенс Missense	51,30	160x
11	Клинически значимых мутаций не обнаружено No clinically significant mutations						
10	<i>KIT</i>	NM_000222.3	chr4-55599321-A-T	c.2447A>T (p.Asp816Val)	Миссенс Missense	29,70	165x
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	chr4-106196829-T-G	c.5162T>G (p.Leu1721Trp)	Миссенс Missense	56,20	121x
	<i>STAG2</i>	NM_001042750.2	chrX-123185061-C-T	c.1108C>T (p.Arg370Trp)	Миссенс Missense	9,80	92x

Таблица 4. Наиболее часто вовлеченные гены в группах, % (n)

Table 4. Most frequently involved genes in groups, % (n)

Вовлеченный ген Involved gene	Общая группа (n = 27) Total group (n = 27)	Группа 1 (n = 14) Group 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 13) Group 2 (n = 13)
<i>TET2</i>	37 (10)	71 (10)	—
<i>SRSF2</i>	22 (6)	43 (10)	—
<i>STAG2</i>	19 (5)	36 (5)	—
<i>DNMT3A</i>	19 (5)	28 (4)	8 (1)
<i>CBL</i>	11 (3)	21 (3)	—
<i>SF3B1</i>	7 (2)	14 (2)	—
<i>NF1</i>	7 (2)	7 (1)	8 (1)
<i>PHF6</i>	7 (2)	14 (2)	—
<i>ASXL1</i>	3,5 (1)	7 (1)	—
<i>EZH2</i>	3,5 (1)	—	8 (1)
<i>RUNX</i>	3,5 (1)	7 (1)	—
<i>SH2B3</i>	3,5 (1)	7 (1)	—
<i>ABL1</i>	3,5 (1)	7 (1)	—

зрения авторов данной работы, не совсем правильно, так как зачастую определяющим течение и исход заболевания является АГН, а не непосредственно мастоцитоз.

Наиболее значимым в полученных результатах является различие в частоте выявления дополнительных мутаций при продвинутых вариантах СМ в группе 1 (93 %) в отличие от индолентных вариантов в группе 2 (23 %). Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что дополнительные (не-*KIT*) мутации могут встречаться в 74–90 % случаев при продвинутых вариантах СМ и в 17 % — при индолентных вариантах [16, 22, 27].

Вовлеченные гены, а также частота выявления дополнительных мутаций в общей группе (*TET2* — 37 %, *SRSF2* — 22 %, *DNMT3A/STAG2* — по 19 %, *CBL* — 11 %, *SF3B1/NF1/PHF6* — по 7 %, *ASXL1/EZH2/RUNX/SH2B3/ABL1* — по 3,5 %) сходны с ранее описанными в литературе. Однако в большей части публикаций отражена частота встречаемости мутаций при продвинутых вариантах СМ. В исследовании A. Pardanani и соавт. с включением 150 пациентов частота выявления мутаций в группе СМ-АГН составила: *TET2* — 29 %, *ASXL1* — 17 %, *CBL* — 11 %. В исследовании G. Damaĳ и соавт., где также анализировались продвинутые варианты СМ, частота мутаций в *TET2*, *ASXL1* и *CBL* составила 27, 14 и 11 % соответственно [23, 25]. Однако в настоящем исследовании при оценке частоты встречаемости мутаций непосредственно в группе с продвинутыми вариантами СМ отмечена гораздо большая частота встречаемости описанных генов

в сравнении с указанными данными исследований (*TET2* — 71 %, *SRSF2* — 43 %, *STAG2* — 36 %, *DNMT3A* — 28 %, *CBL* — 21 %, *ASXL1* — 7 %).

Кроме того, при рассмотрении более детально группы 1 с продвинутыми вариантами СМ, как уже сказано выше, обращает внимание большое число вариантов АСМ, практически у всех пациентов имеются дополнительные мутации. Таким образом, мутации выявлены как при СМ-АГН, так и при АСМ. У 1 пациента, у которого не выявлено дополнительных мутаций, обращает внимание характер течения заболевания, в клинической картине которого преобладал синдром портальной гипертензии и фиброза печени без цитопений.

Отмечена довольно высокая частота мутаций в генах *TET2* (71 %) и *CBL* (21 %), но значительно меньшая частота в гене *ASXL1* (7 %) в группе продвинутых вариантов СМ, что, возможно, связано с чуть большим числом пациентов с АСМ, а не СМ-АГН. Такая высокая частота мутаций в гене *TET2*, возможно, требует более пристального внимания. Также важно отметить, что, несмотря на достаточно высокую частоту встречаемости мутаций в гене *CBL* (11 % в общей группе и 21 % в группе продвинутых вариантов СМ) как в больших выборках, так и в небольшой выборке текущего исследования, мутации в гене *CBL* не входят в ключевые прогностические шкалы.

При анализе группы с индолентными вариантами СМ были выявлены дополнительные (не-*KIT*) мутации лишь у 3 (23 %) пациентов — в генах *DNMT3A*, *EZH2*, *NF1*.

В ранее опубликованных работах показана значимость мутации в гене *DNMT3A* для ОВ и выживаемости без прогрессирования на большой группе ($n = 322$) пациентов с ИСМ при аллельной нагрузке $>30\%$ [27].

Двое из пациентов, у которых выявлены дополнительные мутации в группе 2, имели ТСМ. ТСМ характеризуется более активным течением в отличие от ИСМ. В частности, у 1 из 2 пациентов имели место клинически значимые спленомегалия и лимфаденопатия, потребовавшие назначения циторедуктивной терапии в отсутствие С-критериев. Таким образом, можно предположить, что наличие дополнительных мутаций при вялотекущих вариантах может определять более активное течение заболевания. Вероятно, более раннее выявление дополнительных мутаций при индолентных вариантах СМ поможет принимать более ранние решения о циторедуктивной и таргетной терапии.

Наличие мутации в гене *NFI* при СМ требует дальнейшего наблюдения. Есть данные о мутациях в гене *NFI* при остром миелобластном лейкозе [37, 38].

С учетом того, что 1 из 2 пациентов, у которого выявлена мутация *NFI*, имеет СМ-АГН (эссенциальная тромбоцитемия) с индолентно протекающим компонентом мастоцитоза, необходима оценка течения заболевания в динамике, особенно с акцентом на миелоидный компонент заболевания.

Мутации в гене *PHF6* также наблюдаются при остром миелобластном лейкозе (до 3%) и, по некоторым данным, ассоциированы с плохим прогнозом и низкой ОВ [39]. Сведений о значимости мутаций *PHF6* для СМ нет, однако есть отдельно описанные случаи с наличием мутаций в гене *PHF6*, что говорит о необходимости дальнейшего накопления данных [40].

В результате анализа получены расхождения по обнаружению мутации KITD816V. Эта мутация в результате NGS-исследования выявлена только у 13 (48%) пациентов, не выявлена у 14 (52%), что не соответствовало данным, полученным ранее методом аллель-специфичной ПЦР. У 4 пациентов, у которых ранее обнаруживалась KITD816V, уровень аллельной нагрузки составлял $<5\%$, что, возможно, объясняет то, что мутация не обнаружена методом NGS. Есть сведения о том, что чувствительность метода NGS при диагнос-

тике KITD816V составляет $1-5\%$ [24]. В настоящем исследовании порог определения составляет 5% , что, вероятно, объясняет отрицательный результат по KITD816V у данных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, возможно, аллель-специфичная ПЦР является более чувствительным методом для диагностики KITD816V при СМ, так как ее чувствительность составляет $0,01\%$ [24]. Кроме того, на основании полученных данных можно предположить, что целесообразно снижение порога обнаружения соматических мутаций при NGS до 1% , так как в случае таких маркерных мутаций, как KITD816V, это принципиально важно.

Мутация KITM541L, обнаруженная у пациента с ИСМ, у которого ранее не выявлена KITD816V, описана в литературе как встречающаяся при СМ у взрослых и детей с частотой $<3\%$ [12]. Ранее мутация KITM541L расценивалась как врожденная, а также была описана у здоровых родителей пациентов с СМ, что давало возможность предположить, что одной данной мутации недостаточно для развития СМ [41, 42]. Результаты исследования данных 19 пациентов с СМ и мутацией KITM541L показали однозначную связь этой мутации с СМ; также почти в 90% случаев данная мутация сочеталась с классической KITD816V [43]. В настоящем исследовании NGS-анализ помог в обнаружении мутации в гене *KIT*, отличной от KITD816V, что показывает диагностическую значимость NGS в случаях отрицательного KITD816V-статуса.

Заключение

Системный мастоцитоз — группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся многообразием молекулярных изменений, определяющих клинические проявления и характер течения болезни. Ранее авторы настоящей работы в большей степени обращали внимание на клинические аспекты данного заболевания [44]. Однако расширенное молекулярно-генетическое обследование пациентов с СМ с применением NGS может позволить спрогнозировать течение заболевания, а также помочь при решении вопроса о циторедуктивной терапии, особенно при вялотекущих вариантах СМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res* 2013;3(2):159–72.
- Valent P., Horny H.-P., Li C.Y. et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: WHO classification of tumours. 3rd edn. Vol. 3. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. Lyon, France: IARC Press, 2001. Pp. 291–302.
- Khoury J.D., Solary E., Abl O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
- Valent P., Akin C., Sperr W.R. et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu Rev Pathol* 2023;18:361–86. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic

- data. *Blood* 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
6. Pardanani A., Lim K.H., Lasho T.L. et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(18):3769–72. DOI: 10.1182/blood-2009-05-220145
7. Sperr W.R., Kundi M., Alvarez-Twose I. et al. 2019. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(12):e638–49. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8
8. Reiter A., George T.I., Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2020;135(16):1365–76. DOI: 10.1182/blood.2019000932
9. Pardanani A., Reichard K., Tefferi A. Advanced systemic mastocytosis-revised classification, new drugs and how we treat. *Br J Haematol* 2024;204(2):402–14. DOI: 10.1111/bjh.19245
10. Tan A., Westerman D., McArthur G.A. et al. Sensitive detection of KIT D816V in patients with mastocytosis. *Clin Chem* 2006;52(12):2250–7. DOI: 10.1373/clinchem.2006.068205
11. Bibi S., Langenfeld F., Jeanningros S. et al. Molecular defects in mastocytosis: *KIT* and beyond *KIT*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):239–62. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.009
12. Hoermann G., Sotlar K., Jawhar M. et al. Standards of genetic testing in the diagnosis and prognostication of systemic mastocytosis in 2022: recommendations of the EU-US cooperative group. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(8):1953–63. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.001
13. Longley B.J., Tyrrell L., Lu S.Z. et al. Somatic *c-KIT* activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996;12(3):312–4. DOI: 10.1038/ng0396-312
14. Jawhar M., Schwaab J., Hausmann D. et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the *SRSF2/ASXL1/RUNX1* gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016;30(12):2342–50. DOI: 10.1038/leu.2016.190
15. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S. et al. Additional mutations in *SRSF2*, *ASXL1* and/or *RUNX1* identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016;30(1):136–43. DOI: 10.1038/leu.2015.284
16. Pardanani A.D., Lasho T.L., Finke C. et al. *ASXL1* and *CBL* mutations are independently predictive of inferior survival in advanced systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2016;175(3):534–6. DOI: 10.1111/bjh.13865
17. Pardanani A., Shah S., Mannelli F. et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv* 2018;2(21):2964–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245
18. Jawhar M., Schwaab J., Álvarez-Twose I. et al. MARS: mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2846–56. DOI: 10.1200/JCO.19.00640
19. Muñoz-González J.I., Álvarez-Twose I., Jara-Acevedo M. et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol* 2021;8(3):e194–204. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30400-2
20. Arock M., Hoermann G., Sotlar K. et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: status 2022. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(6):1855–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.04.004
21. Tanasi I., Bonifacio M., Pizzolato M. et al. Familial occurrence of systemic and cutaneous mastocytosis in an adult multicenter series. *Br J Haematol* 2021;193(4):845–8. DOI: 10.1111/bjh.17405
22. Schwaab J., Schnittger S., Sotlar K. et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;122(14):2460–6. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496448
23. Pardanani A., Lasho T., Elala Y. et al. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol* 2016;91(9):888–93. DOI: 10.1002/ajh.24426
24. Chantran Y., Valent P., Arock M. *KIT* mutations and other genetic defects in mastocytosis: implications for disease pathology and targeted therapies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2023;43(4):651–64. DOI: 10.1016/j.iac.2023.04.008
25. Damaj G., Joris M., Chandesris O. et al. *ASXL1* but not *TET2* mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. *PLoS One* 2014;9(1):e85362. DOI: 10.1371/journal.pone.0085362
26. Muñoz-González J.I., Jara-Acevedo M., Álvarez-Twose I. et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis. *Blood Adv* 2018;2(21):2814–28. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020628
27. Muñoz-González J.I., Álvarez-Twose I., Jara-Acevedo M. et al. Frequency and prognostic impact of *KIT* and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. *Blood* 2019;134(5):456–68. DOI: 10.1182/blood.201886507
28. Buonomo A., Nucera E., Criscuolo M. Treatment of indolent and advanced systemic mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022040. DOI: 10.4084/MJHID.2022.040
29. Gotlib J., Kluijn-Nelemans H.C., George T.I. et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2530–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098
30. Jawhar M., Schwaab J., Naumann N. et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: *KIT* D816V and other molecular markers. *Blood* 2017;130(2):137–45. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764423
31. McLornan D.P., Czerw T., Damaj G. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Leukemia* 2024;38(4):699–711. DOI: 10.1038/s41375-024-02182-1
32. Lübke J., Christen D., Schwaab J. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis: a retrospective analysis of the DRST and GREM registries. *Leukemia* 2024;38(4):810–21. DOI: 10.1038/s41375-024-02186-x
33. Horny H.P., Akin C., Arber D. et al. Mastocytosis. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC Press, 2017. Pp. 62–69.
34. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002 43
35. Horak P., Griffith M., Danos A.M. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med* 2022;24(5):986–98. DOI: 10.1016/j.gim.2022.01.001
36. Schwaab J., Cabral do O Hartmann N., Naumann N. et al. Importance of adequate diagnostic workup for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(9):3121–7.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.005
37. Parkin B., Ouillet P., Wang Y. et al. NF1 inactivation in adult acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2010;16(16):4135–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2639
38. Boudry-Labis E., Roche-Lestienne C., Nibourel O. et al. Neurofibromatosis-1 gene deletions and mutations in *de novo* adult acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2013;88(4):306–11. DOI: 10.1002/ajh.23403
39. Huang K., Wang L., Zheng Y. et al. PHF6 mutation is associated with poor outcome in acute myeloid leukaemia. *Cancer Med* 2023;12(3):2795–804. DOI: 10.1002/cam4.5173
40. Cao L., Tong H., Liu X. et al. Eosinophilia in a patient with aggressive systemic mastocytosis harboring a *KIT* D816V mutation: a case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2023;11:2050313X231197322. DOI: 10.1177/2050313X231197322

41. Krüger S., Emig M., Lohse P. et al. The c-kit (CD117) sequence variation M541L, but not N564K, is frequent in the general population, and is not associated with CML in Caucasians. *Leukemia* 2006;20(2):354–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2404038
42. Rocha J., Luz Duarte M., Marques H. et al. Association of adult mastocytosis with M541L in the transmembrane domain of *KIT*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(9):1118–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03599.x
43. Aldama L.N.D., Karlins E., Sun X. et al. Prevalence and impact of the *KIT* M541L variant in patients with mastocytosis. *Oncotarget* 2024;15:521–31. DOI: 10.18632/oncotarget.28614
44. Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю., Неверова А.Л. и др. Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза в реальной клинической практике. *Онкогематология* 2023;18(4):78–89. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89
Shikhabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Neverova A.L. et al. Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):78–89. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89

Вклад авторов

Д.И. Шихбабаева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
Ю.Н. Кобзев: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;
А.Л. Неверова: анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
С.Г. Малахо, М.А. Молитвина: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
М.М. Панкрашкина, М.В. Черников: анализ и интерпретация данных;
В.В. Птушкин: окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

D.I. Shikhabaeva: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
Yu.N. Kobzev: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;
A.L. Neverova: data analysis and interpretation, article writing;
S.G. Malakho, M.A. Molitvina: data collection and processing, data analysis and interpretation;
M.M. Pankrashkina, M.V. Chernikov: data analysis and interpretation;
V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
Ю.Н. Кобзев / Yu.N. Kobzev: <https://orcid.org/0000-0001-7542-9272>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
С.Г. Малахо / S.G. Malakho: <https://orcid.org/0009-0001-6019-8704>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

Д.И. Шихбабаева, О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, В.В. Птушкин: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».

А.Л. Неверова: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

D.I. Shikhabaeva, O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina, V.V. Ptushkin: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.

A.L. Neverova: lecture fees from Novartis Pharma LLC.

The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Funding. The article was prepared based on the results of research carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.02.2025. Принята к публикации: 07.04.2025. Опубликовано онлайн: 19.05.2025.

Article submitted: 24.02.2025. Accepted for publication: 07.04.2025. Published online: 19.05.2025.