

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-66-76>

Особенности и динамика остаточного опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема

А.Б. Винникова, И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, К.А. Никифорова, Ю.А. Цой, С.М. Куликов, С.Э. Старченко, С.А. Марьяина, В.Н. Двирнык, А.Б. Судариков, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анастасия Борисовна Винникова anastasiavinci@mail.ru

Введение. Минимальная остаточная болезнь (МОБ), выявленная методом иммунофенотипирования, – индикатор ответа на терапию и маркер рецидива при многих гематологических заболеваниях. Существуют единичные зарубежные публикации, посвященные оценке остаточной опухолевой популяции методом многоцветной проточной цитометрии при макроглобулинемии Вальденстрема (МВ). Особенностью МВ является инфильтрация костного мозга 2 опухолевыми популяциями из 1 опухолевого клона: клональными В-лимфоцитами и клональными плазматическими клетками. Изучить эти 2 aberrantные популяции стало возможным только с помощью метода проточной цитометрии. В 90 % случаев при МВ выявляется мутация L265P гена *MYD88*: она выступает диагностическим маркером и значительно реже встречается при других лимфомах.

Цель исследования – изучение особенностей остаточного опухолевого клона у пациентов с МВ, их взаимосвязи с вероятностью прогрессирования; оценка взаимосвязи между динамикой моноклонального иммуноглобулина М и МОБ-статусом, а также между наличием мутации *MYD88* в дебюте и скоростью редукции опухолевых популяций.

Материалы и методы. Пациентам в дебюте заболевания и на контрольных точках после индукции проводили иммунофенотипический анализ клеток костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии. Исследованы следующие антигены для В-клеток: поверхностные CD19, CD22, CD20, CD45, CD27, цитоплазматические антигены λ, κ иммуноглобулина М; для плазматических клеток: поверхностные CD38, CD138, CD27, CD45, CD81, CD19 и цитоплазматические антигены λ, κ иммуноглобулина М. Для анализа результатов использованы стандартные методы описательной статистики и графической визуализации. Для оценки динамики aberrantных популяций клеток использовали многофакторные статистические методы с учетом повторных измерений у одних и тех же участников. Такие же методы применяли для изучения ассоциации мутации гена *MYD88* с динамикой показателей.

Результаты. Выявлена гетерогенность остаточного опухолевого клона, который может быть представлен 3 вариантами опухолевых популяций: только aberrantными В-клетками; только aberrantными плазматическими клетками; популяциями В- и плазматических клеток. Наблюдалась разная скорость редукции остаточных aberrantных В- и плазматических клеток после окончания индукционной терапии: на 1-й месяц после лечения количество aberrantных В-клеток снижалось в 1,4 раза быстрее, чем плазматических клеток. Выявлен феномен длительного сохранения следовой секреции иммуноглобулина М после индукционной терапии даже у МОБ-негативных пациентов (70 % случаев). Отмечена взаимосвязь между наличием в дебюте заболевания мутации L265P гена *MYD88* и количеством остаточных В-клеток. У пациентов без мутации гена *MYD88* в дебюте заболевания на 1-й месяц после окончания индукции достигнут МОБ-негативный статус по В-клеткам. Взаимосвязи между наличием/отсутствием мутации гена *MYD88* с остаточной опухолевой популяцией плазматических клеток не обнаружено. У пациентов с МОБ-позитивным статусом в любом сочетании (только aberrantные В-клетки; только aberrantные плазматические клетки; популяции В- и плазматических клеток) вероятность прогрессирования выше, чем в группе с МОБ-негативным статусом.

Заключение. Использование метода многоцветной проточной цитометрии для определения остаточных опухолевых популяций В- и плазматических клеток дает дополнительную информацию о глубине ремиссии, скорости редукции опухолевых популяций и гетерогенности остаточного опухолевого клона.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, иммунофенотипирование, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Винникова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Особенности и динамика остаточного опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2026;21(1):66–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-66-76>

Characteristics and dynamics of the residual tumor clone determined by multicolor flow cytometry in Waldenstrom's macroglobulinemia

A.B. Vinnikova, I.V. Galtseva, A.E. Grachev, K.A. Nikiforova, Yu.A. Tsoy, S.M. Kulikov, S.E. Starchenko, S.A. Maryina, V.N. Dvirnyk, A.B. Sudarikov, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anastasiya Borisovna Vinnikova anastasiavinci@mail.ru

Background. Minimal residual disease (MRD), as determined by immunophenotyping, is an indicator of therapy response and a marker of relapse in many hematological diseases. There are some foreign publications devoted to the assessment of the residual tumor population using multicolor flow cytometry in Waldenstrom's macroglobulinemia (WM). A characteristic feature of WM is the infiltration of bone marrow by two tumor populations from one tumor clone: clonal B-lymphocytes and clonal plasma cells. The study of these two aberrant populations was only possible using flow cytometry. In 90 % of WM cases, the L265P mutation of the *MYD88* gene is detected: it is a diagnostic marker and is much less common in other lymphomas.

Aim. To investigate the residual tumor clone characteristics in WM patients, their correlation with progression, assess the relationship between the monoclonal immunoglobulin M dynamics and MRD status, as well as between the presence of the *MYD88* mutation at onset and the rate of tumor clone reduction.

Materials and methods. Patients underwent immunophenotypic analysis of bone marrow cells at disease onset and at follow-up time points post-induction using multicolor flow cytometry. The following antigens were investigated for B-cells: surface CD19, CD22, CD20, CD45, and CD27, as well as cytoplasmic λ and κ immunoglobulin M antigens. For plasma cells, the following were assessed: surface CD38, CD138, CD27, CD45, CD81, and CD19, along with cytoplasmic λ and κ immunoglobulin M antigens. Standard methods of descriptive statistics and graphical visualization were used to analyze the results. To evaluate the dynamics of aberrant cell populations, multivariate statistical methods were employed, accounting for repeated measures within the same participants. The same methods were applied to study the association of the *MYD88* gene mutation with the dynamics of these parameters.

Results. Heterogeneity of the residual tumor clone was revealed, which could be represented by three variants of tumor populations: only aberrant B cells; only aberrant plasma cells; and populations of B- and plasma cells. Different reduction rates of residual aberrant B- and plasma cells were observed after the end of induction therapy: in the 1st month after treatment, the number of aberrant B cells decreased 1.4 times faster than plasma cells. The long-term persistence phenomenon of trace immunoglobulin M secretion after induction therapy even in MRD-negative patients was revealed (70 % cases). A relationship was noted between the presence of L265P mutation of the *MYD88* gene at the disease onset and the number of residual B cells. In patients without a *MYD88* gene mutation at the disease onset, MRD-negative B-cell status was achieved by the first month after the end of induction. No relationship was found between the presence/absence of the *MYD88* gene mutation and the residual tumor plasma cell population. Patients with MRD-positive status in any combination (only aberrant B cells; only aberrant plasma cells; and populations of B- and plasma cells) demonstrated a higher probability of disease progression compared to the MRD-negative group.

Conclusion. The use of multicolor flow cytometry to detect residual neoplastic B-cell and plasma cell populations provides additional insights into the depth of remission, the rate of tumor cell reduction, and the heterogeneity of the residual malignant clone.

Keywords: Waldenstrom's macroglobulinemia, immunophenotyping, minimal residual disease

For citation: Vinnikova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Characteristics and dynamics of the residual tumor clone determined by multicolor flow cytometry in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(1):66–76. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-66-76>

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией лимфоцитов и плазматических клеток в костном мозге и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) M в крови [1, 2]. На долю МВ приходится до 2 % всех неходжкинских лимфом и 95 % лимфоплазмочитарных лимфом. Заболеваемость МВ составляет 3–7 случаев на 1 млн населения в год; средний возраст заболевших — примерно 65–70 лет, чаще болеют мужчины [3, 4]. Фактором риска развития заболевания является предшествующая моноклональная гаммапатия неутонченного значения [5, 6].

Основой патогенеза МВ считается опухолевая трансформация В-лимфоцитов, происходящая на этапе постгерминальной, антигензависимой дифференцировки. Клеточным субстратом заболевания являются В-лимфоциты, покинувшие герминальный центр, но не прошедшие полную дифференцировку в плазматические клетки или В-клетки памяти во вторичных лимфоидных органах. Опухолевая трансформация В-клеток происходит после рекомбинации генов *V(D)J*, но до процесса переключения классов Ig. Нарушение дифференцировки возникает после завершения соматической гипермутации в герминальном центре. В пользу этого свидетельствует наличие мутаций в генах

вариабельных участков Ig. Впоследствии опухолевый клон способен секретировать исключительно моноклональный IgM. Такое нарушение процесса созревания обуславливает характерную лимфоплазмочитарную морфологию и уникальные иммунофенотипические свойства опухоли по сравнению с множественной миеломой, которая развивается из плазматических клеток, завершивших переключение изотипа, и хроническим лимфоцитарным лейкозом, происходящим из наивных В-клеток, как подвергшихся, так и не подвергшихся соматической гипермутации [7–9].

Более чем у 90 % пациентов выявляется мутация L265P в гене, кодирующем белок MYD88, приводящая к аминокислотной замене лейцина на пролин позиции 265 молекулы белка [10]. Мутантный белок MYD88 опосредует активацию сигнального каскада ядерного фактора κВ через взаимодействие с киназой 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IRAK), и тирозинкиназы Брутона, что, в свою очередь, индуцирует перекрестную активацию пути JAK-STAT3. Это способствует выживанию, пролиферации и устойчивости к апоптозу злокачественных В-клеток [11]. Мутация L265P гена *MYD88*, выявляемая как в клональных В-клетках, так и в плазматических клетках, подтверждает их общее происхождение [10]. Примерно у 30–40 % пациентов с МВ выявляются мутации в гене *CXCR4* (хемокиновый рецептор типа 4), ассоциированные с процессами миграции и адгезии опухолевых клеток и обуславливающие худший ответ на некоторые виды терапии [12].

Наличие мутации L265P гена *MYD88* является диагностическим маркером МВ и позволяет отличить МВ от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, имеющих сходные клинико-морфологические проявления, такие как лимфома маргинальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз и IgM-секретирующая множественная миелома, при которых эта мутация либо отсутствует, либо выявляется крайне редко [13].

Для выявления цитогенетических аномалий применяют флуоресцентную гибридизацию *in situ*. В отличие от других лимфопролиферативных и плазматических дискразий, хромосомные транслокации не характерны для МВ, и только в 30–50 % случаев встречаются делеции локусов хромосомы 6: 6q21–24 [14–16].

Для поиска экстрамедуллярных опухолевых очагов применяют инструментальные методы исследования. Так, для визуализации метаболически активных опухолевых очагов выполняют позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с контрастированием (¹⁸F-фтордезоксиглюкозой); для определения распространенности лимфаденопатии, размеров печени и селезенки, уточнения возможного специфического поражения — компьютерную томографию/ультразвуковое исследование органов брюшной полости. С помощью компьютерной томографии органов грудной клетки оценивают состо-

яние легочной ткани, лимфатических узлов средостения [2, 17].

Для верификации диагноза МВ необходимо подтверждение инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, что осуществляется комплексно: не только морфологическим методом, но и иммунофенотипированием опухолевых клеток и иммуногистохимическим исследованием трепанобиоптата.

Имунофенотипирование с помощью многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) является основным методом диагностики большинства гематологических злокачественных новообразований [18]. Национальная комплексная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) подчеркивает высокую информативность этого метода для установления диагноза и мониторинга остаточных опухолевых популяций при МВ [5].

Несмотря на значительный прогресс в технологиях лабораторной диагностики, установление диагноза МВ остается сложной клинической задачей.

Особенностью МВ является то, что опухолевый клон представлен 2 популяциями: aberrантными В-лимфоцитами и aberrантными плазматическими клетками [19, 20]. Благодаря методу МПЦ возможно определить иммунофенотипическую характеристику 2 aberrантных популяций, что играет важную роль при дифференциальной диагностике с другими В-клеточными лимфомами [21]. Этот метод позволяет идентифицировать опухолевые В-клетки по экспрессии антигенов CD19, CD20, CD22, CD79a, CD25, CD27 и моноклонального специфического IgM и рестрикции внутриклеточных легких цепей Ig (нормальное соотношение κ/λ составляет 0,26–1,65). В отличие от хронического лимфоцитарного лейкоза и мантийноклеточной лимфомы, на В-опухолевых клетках МВ отсутствует экспрессия антигенов CD5 и CD10; в отличие от лимфомы маргинальной зоны — отсутствует экспрессия антигена CD305 (LAIR1); в отличие от волосатоклеточного лейкоза — не определяются антигены CD103, CD11c. Опухолевые плазматические клетки при МВ характеризуются экспрессией CD38, CD138, CD27, CD45, CD81, CD19, как и нормальные плазматические клетки, но с экспрессией цитоплазматического IgM и рестрицией легких цепей Ig κ/λ [12, 22].

Согласно рекомендациям NCCN, критерии противоопухолевого ответа при МВ основаны на регрессии клинической симптоматики заболевания, снижении концентрации моноклонального IgM в сыворотке крови, данных молекулярного исследования костного мозга на наличие мутаций гена *MYD88*, контроле размеров и распространения опухолевых очагов методом ПЭТ/КТ [1, 2]. Оценка глубины ремиссии и определение остаточного опухолевого клона могут дополнительно выполняться с помощью метода МПЦ [5].

Остаточные опухолевые клетки — минимальная остаточная болезнь (МОБ), которая представлена небольшим количеством опухолевых клеток, персистирующих

в костном мозге после терапии, и выявляется чувствительными методами, такими как полимеразная цепная реакция и МПЦ [23]. Чувствительность обнаружения (10^{-4} – 10^{-5}) обозначают величиной, равной минимальной доле остаточных опухолевых клеток, которую можно достоверно обнаружить в образце [24]. МОБ является суррогатным маркером химиочувствительности опухолевых клеток [25]. При многих гематологических заболеваниях доказана важность мониторинга МОБ как маркера, ассоциированного с риском рецидива и общей выживаемостью [26]. Роль МОБ в прогнозировании течения заболевания, оценке эффективности терапии подтверждается результатами исследований при острых лейкозах, множественной миеломе, лимфомах, в том числе выполненными в НМИЦ гематологии [21, 27–29]. Опубликованы единичные результаты зарубежных исследований, посвященных значимости мониторинга остаточного опухолевого клона при МВ, в которых продемонстрировано, что достижение МОБ-негативного статуса ассоциировано с улучшением клинических исходов [30–33]. Оценка персистирующего клона при МВ становится важным инструментом для прогнозирования и модификации терапии. Варианты терапии становятся более разнообразными и зависят от чувствительности опухоли к лечению, а суррогатным маркером химиочувствительности является МОБ.

Исследования МОБ при МВ с помощью метода МПЦ активно развиваются и представляют большой интерес для клинической медицины. Актуальным является изучение взаимосвязи между персистенцией остаточных опухолевых популяций и сохранением ответа на терапию.

Цель исследования – изучить особенности и динамику опухолевого клона с помощью МПЦ у пациентов с МВ, получивших лечение по протоколам, используемым в НМИЦ гематологии; изучить связь остаточных опухолевых популяций с вероятностью прогрессирования у пациентов с МВ.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное исследование включены 70 пациентов с установленным диагнозом МВ, получившие программную терапию с 2018 по 2025 г. в НМИЦ гематологии. Когорту составили 45 (65 %) мужчин и 25 (35 %) женщин с впервые диагностированной МВ; диагноз устанавливали в соответствии с международными критериями (2-IWWM (2nd International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, II Международный семинар по макроглобулинемии Вальденстрема) 2002 г.; NCCN 2025 г.). Возраст пациентов на момент диагностики варьировал от 23 до 77 лет, медиана возраста составила 57 лет. Терапию проводили по протоколам, разработанным в НМИЦ гематологии: R-ЕРОСН/R-ВАС с ибрутинибом, RBVD, а также по стандартным схемам RB, RDC; 23 пациентам выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Пациентам в дебюте заболевания и на 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48-й месяцы после индукции проводили иммунофенотипический анализ клеток костного мозга с помощью усовершенствованной методики определения популяций aberrантных В- и плазматических клеток методом МПЦ. Исследованы следующие антигены для В-клеток: поверхностные CD19, CD22, CD20, CD45, CD27, цитоплазматические антигены λ , κ IgM; для плазматических клеток: поверхностные CD38, CD138, CD27, CD45, CD81, CD19 и цитоплазматические антигены λ , κ IgM [9].

Проточную цитометрию выполняли на 13-цветных проточных цитометрах: CytoFLEX (Beckman Coulter) и Dx FLEX (Beckman Coulter). Материалом для исследования являлся аспират костного мозга с антикоагулянтом трикалийевым этилендиаминтетраацетатом замещенным. Анализ данных осуществляли в программе Kaluza 2.3 (Beckman Coulter, США). С помощью комбинации графиков прямого и бокового светорассеивания по физическим параметрам из исследования исключали события, не соответствующие клеткам. По графикам с каналами детекции прибора проводили настройку компенсаций.

Для анализа результатов использованы стандартные методы описательной статистики и графической визуализации. Для оценки динамики aberrантных популяций клеток использовали многофакторные статистические методы с учетом повторных измерений у одних и тех же участников. Те же методы применяли для изучения ассоциации мутации гена *MYD88* с динамикой показателей.

Все этапы статистической обработки и построения графиков выполняли с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Результаты

На основании наличия/отсутствия остаточных aberrантных В- и плазматических клеток пациенты были разделены на 4 группы: МОБ–/– (МОБ-негативный статус: не выявлены ни В-клетки, ни плазматические клетки); МОБ–/+ (отсутствие В-клеток, выявлены персистирующие плазматические клетки); МОБ+ /+ (выявлены персистирующие В-клетки и персистирующие плазматические клетки); МОБ+ /– (выявлены персистирующие В-клетки, не обнаружены плазматические клетки) (рис. 1).

У 66 пациентов оценен МОБ-статус при 1-м изменении – на 1-й месяц после окончания индукционной терапии. Больше половины пациентов (56 %; $n = 37$) достигли МОБ–/+: сохранились только плазматические клетки. МОБ-негативный статус по 2 популяциям достигнут у 24,3 % ($n = 16$) пациентов. У 18,2 % пациентов остались В- и плазматические клетки (МОБ+ /+). Реже всего встречалась персистенция только aberrантных В-клеток (МОБ+ /–) – у 1 (1,5 %) пациента (впоследствии выбыл из исследования) (см. рис. 1, а).

У 65 пациентов оценен МОБ-статус на момент последнего определения (с 12-го до 48-го месяца) после окончания индукционной терапии. Частота МОБ-/+ составила 53,84 % ($n = 35$); МОБ-/- – 23,08 % ($n = 15$); МОБ+/+ – 23,08 % ($n = 15$). У 3 пациентов зафиксированы изменения вариантов МОБ-статуса, обусловленные прогрессированием заболевания: 2 с МОБ-/+ и 1 с МОБ-/- перешли в группу МОБ+/+ (рис. 1, б).

На 1-й месяц после окончания индукционной терапии МОБ-негативный статус по 2 популяциям достигнут у 24 % ($n = 16$) пациентов.

Мы изучали динамику aberrантных В- и плазматических клеток путем сравнения их количества, выявленного методом МПЦ, в дебюте заболевания и на разных этапах после индукционной терапии. Основная редукция опухолевой массы В-клеток наблюдалась к 1-му месяцу после окончания индукционной терапии: популяция В-клеток статистически значимо снизилась на $3,36 \log_{10}$, что соответствует уменьшению в 2290 раз (примерно на 99,96 %; $p < 0,0001$) (рис. 2, а). Редукция aberrантных плазматических клеток происходила медленнее, чем aberrантных В-клеток: обнаружено статистически значимое снижение количества aberrантных плазматических клеток на $0,59 \log_{10}$, что соответствует уменьшению примерно в 3,85 раза (на 74 %) к 1-му месяцу после окончания индукционной терапии ($p < 0,0001$) (рис. 2, б). Основное снижение концентрации моноклонального IgM наблюдалось на 1-й месяц после окончания индукционной терапии ($p < 0,0001$) (рис. 2, в). Также подтверждена корреляция числа aberrантных плазматических клеток с концентрацией IgM в дебюте ($p = 0,01$; $R^2 = 0,12$) (рис. 2, г).

В литературе описан феномен сохранения циркуляции IgM в течение длительного времени при достижении МОБ-негативного статуса [9]. По данным нашего исследования, у 11 из 16 пациентов группы МОБ-/- сохранялась следовая секреция IgM (рис. 3). У пациентов с наличием опухолевых экстрамедуллярных очагов в дебюте заболевания после индукционной терапии подтверждена полная регрессия очагов с помощью лабораторных и инструментальных (ультразвуковое

исследование, компьютерная томография или ПЭТ/КТ) методов исследования.

У пациентов с МОБ+/+ сохранялась большая концентрация IgM в крови, чем у пациентов с МОБ-/+ на 1-й месяц после окончания терапии (рис. 4). У пациентов группы МОБ-/- на 1-й, 3-й месяцы отмечена самая низкая концентрация IgM – следовые значения. Поскольку статистически значимых различий в динамике концентрации IgM в зависимости от типов МОБ-позитивного статуса (МОБ-/+ , МОБ+/- , МОБ+/+) не выявлено ($p = 0,62$), данные пациенты объединены в одну группу – МОБ+ (см. рис. 4).

Выявлена статистически значимая разница в концентрации моноклонального IgM: у пациентов, которые достигли МОБ-/- после индукционной терапии, в дебюте заболевания концентрация моноклонального IgM была меньше, чем у пациентов с МОБ+ (МОБ-/+ , МОБ+/- , МОБ+/+) ($p = 0,04$) (рис. 5).

Мы исследовали взаимосвязь между наличием/отсутствием мутации гена *MYD88* в дебюте и скоростью уменьшения количества aberrантных В- и плазматических клеток к 1-му месяцу. У 50 (71 %) пациентов с мутацией гена *MYD88* в костном мозге наблюдалось большее количество остаточных В-клеток. Во всех случаях отсутствия мутации гена *MYD88* достигнут МОБ-негативный статус по В-клеткам (рис. 6, а). Взаимосвязи между наличием/отсутствием мутации гена *MYD88* и остаточной aberrантной популяцией плазматических клеток не выявлено (рис. 6, б).

Мы оценили МОБ-статус у 26 (52 %) пациентов с мутацией гена *MYD88*, которым проведена терапия ибрутинибосодержащими курсами (R-ЕРОСН/ R-ВАС с ибрутинибом). Из них МОБ-/- достигли 5 (19,3 %) больных; МОБ+/+ сохранялся у 2 (7,7 %); МОБ-/+ – у 19 (73 %). Также оценен МОБ-статус у 24 (48 %) пациентов с мутацией гена *MYD88*, которым не проводили терапию ибрутинибосодержащими курсами: МОБ-/- достигли 5 (21 %); МОБ-/+ сохранялся у 10 (41,6 %); МОБ+/+ – у 9 (37,4). Таким образом, МОБ+/+ чаще сохранялся у пациентов, не получавших ибрутинибосодержащие курсы.

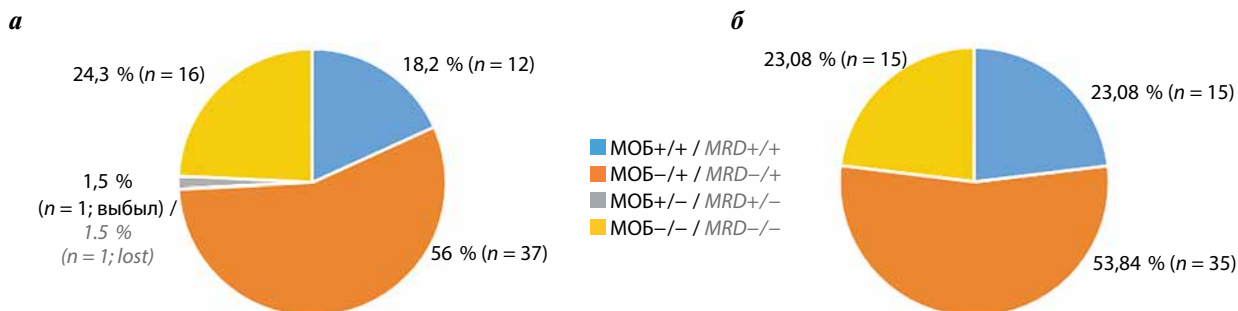


Рис. 1. Группы пациентов с наличием (+)/отсутствием (-) остаточных aberrантных В- и плазматических клеток: а – на 1-й месяц после терапии ($n = 66$); б – при последнем измерении ($n = 65$). МОБ – минимальная остаточная болезнь

Fig. 1. Groups of patients with (+)/without (-) residual aberrant B and plasma cells: а – at 1 month after therapy ($n = 66$); б – at the last measurement ($n = 65$). MRD – minimal residual disease

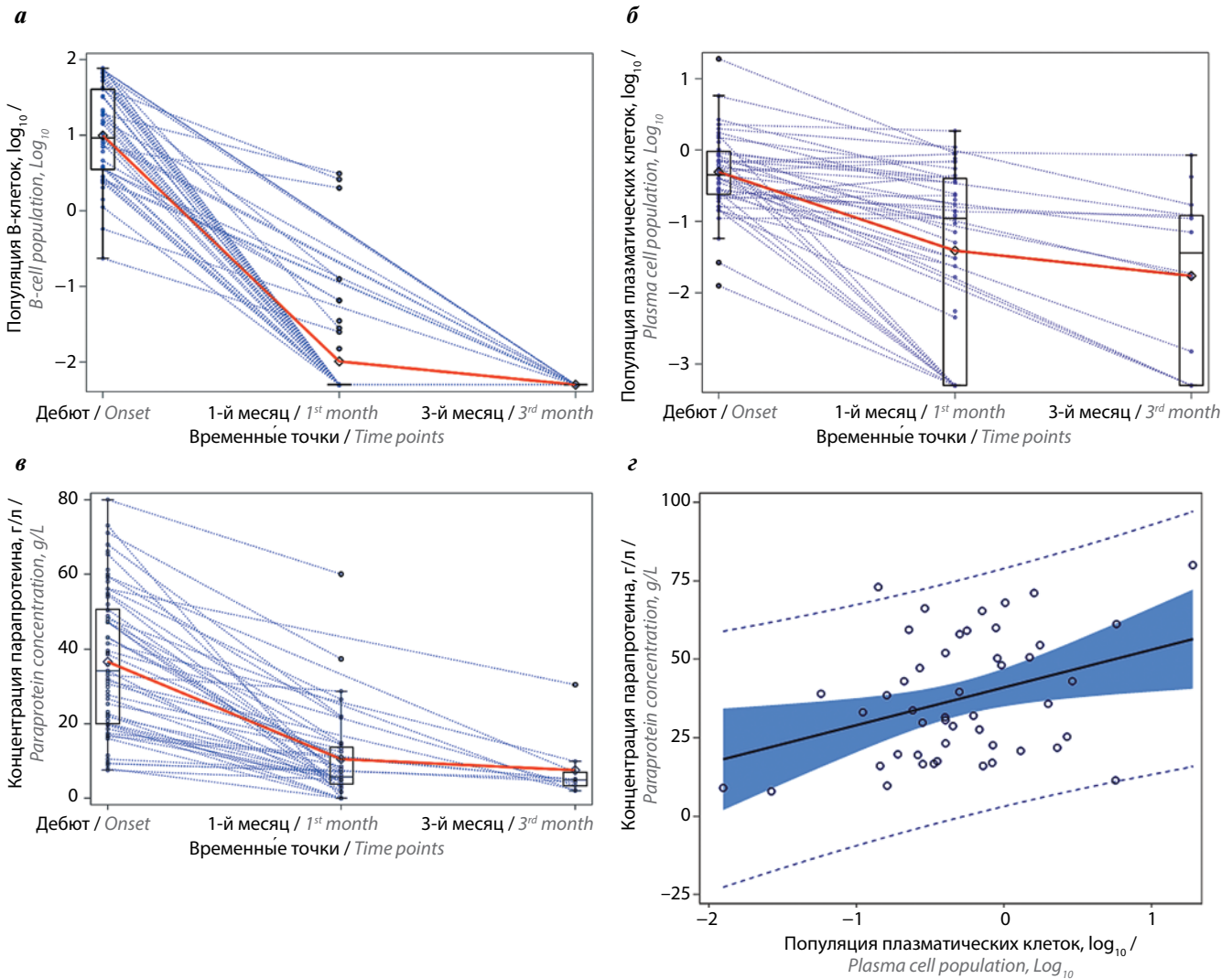


Рис. 2. Динамика aberrантной популяции В-клеток (а), плазматических клеток (б), концентрации парапротеина (в) с дебюта, на 1-й и 3-й месяцы после индукционной терапии у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема; связь концентрации парапротеина и количества плазматических клеток в дебюте заболевания (г)

Fig. 2. Aberrant population dynamics of B cells (a), plasma cells (б), paraprotein concentration (в) from the onset, in the 1st and 3rd months after induction therapy in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia; the correlation between paraprotein concentration and plasma cells count at the disease onset (г)

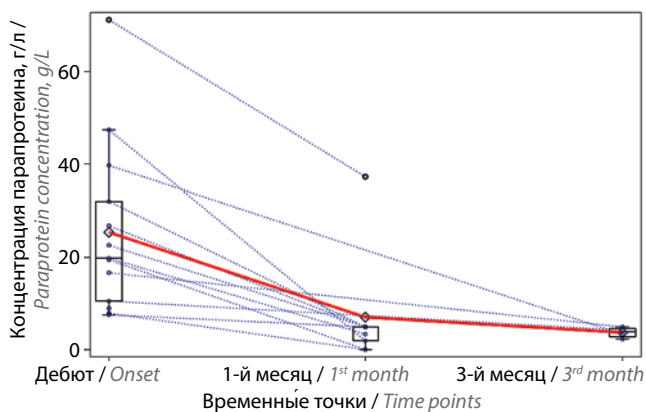


Рис. 3. Динамика концентрации иммуноглобулина М у пациентов с негативным статусом минимальной остаточной болезни с дебюта, на 1-й и 3-й месяцы после индукционной терапии

Fig. 3. Immunoglobulin M concentration dynamics in patients with negative minimal residual disease status from onset, at 1st and 3rd months after induction therapy

По результатам анализа установлена статистически значимая разница в вероятности прогрессирования у пациентов с МОБ—/— по 2 популяциям и МОБ-положительным статусом в 3 группах (МОБ—/+, МОБ +/—, МОБ+/+). Так, вероятность прогрессирования к 3-му году после 1-го измерения МОБ у пациентов с МОБ+/+ составила 17 % и возросла до 20 % к 4-му году. У пациентов с МОБ—/— прогрессирования заболевания не отмечено (рис. 7).

Обсуждение

В единичных зарубежных работах, посвященных оценке глубины ремиссии с помощью метода проточной цитометрии при МВ, изучалась как отдельно опухолевая популяция В-клеток, так и общая популяция остаточных aberrантных В- и плазматических клеток. Группа испанских авторов под руководством R. Garcia-Sanz исследовала МОБ у 42 пациентов с МВ и оценивала

количество только aberrантных В-клеток методом 4-цветной проточной цитометрии, но не учитывала количество aberrантных плазматических клеток. Среднее количество aberrантных В-клеток в костном мозге до начала терапии составило $17,8 \pm 12,1$ %; после терапии снизилось до $5,4 \pm 0,7$ %. Авторы обнаружили взаимосвязь между МОБ-статусом, длительностью ответа и медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП): у пациентов с МОБ-негативным статусом медиана ВБП составила 51 мес; с МОБ-положительным статусом – 13 мес. Трехлетняя ВБП пациентов с МОБ-негативным статусом составила 90 %, с МОБ-положительным – 10 % [29]. W. Xiong и соавт. оценивали общую популяцию aberrантных В-клеток и плазматических клеток методом 8-цветной проточной цитометрии. В исследование включены 108 пациентов, которые были разделены на группы с помощью шкалы стадирования IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia, Международная прогностическая шкала для макроглобулинемии Вальденстрема): 15 (13,9 %) пациентов были отнесены к группе низкого риска, 40 (37,0 %) – к группе среднего риска, 35 (32,4 %) – к группе высокого риска. Результаты исследования также подтвердили взаимосвязь между количеством оставшихся aberrантных В- и плазматических клеток и прогнозом заболевания: 6-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с МОБ-положительным статусом составила 20 %, с МОБ-негативным статусом – 60 % [30].

Значимость мониторинга оставшихся опухолевых В-клеток подтверждена в работе R. De Tute и соавт., в которой у 45,3 % пациентов с МОБ-положительным статусом после индукции результаты выживаемости были хуже: 3-летняя ВБП составила 69 %; у пациентов с МОБ-негативным статусом – 100 %. Авторы пришли к выводу, что мониторинг остаточных В-клеток тоже

может быть предиктором ответа на терапию, а не только контроль изменения секреции моноклонального IgM [31].

В работе F. H. Varakat и соавт. исследовались обе опухолевые популяции В- и плазматических клеток. Опухолевые плазматические клетки выявлялись у 39 из 41 пациента при повторном исследовании МОБ, и в 10 случаях персистенция плазматических клеток сохранялась до 50-го месяца наблюдения, в то время как В-клетки отсутствовали [34]. В исследовании J. Gustine и соавт. при полном исчезновении клональных В-клеток после иммунотерапии ритуксимабом в костном мозге оставались клональные плазматические клетки, сохранявшие мутацию L265P гена *MYD88* и секретирующие парапротеин [20]. Мы определяли остаточные опухолевые популяции В-клеток и плазматических клеток методом МПЦ в дебюте заболевания и в течение терапии. Каждая опухолевая популяция В-клеток и плазматических клеток в одной временной точке исследовалась по отдельности. Как и в исследовании F. H. Varakat и соавт., мы показали, что у 49 из 70 пациентов персистенция остаточных опухолевых плазматических клеток в костном мозге сохранялась дольше, чем персистенция остаточных опухолевых В-клеток.

В ряде исследований подтверждена значимость мутационного статуса *MYD88* как фактора прогноза при МВ. В проспективном исследовании M. Ferrante и соавт. определяли мутацию гена *MYD88* у 59 пациентов с помощью капельной цифровой полимеразной цепной реакции. После терапии МОБ-негативный статус (отсутствие мутации *MYD88*) достигнут у 30 % пациентов в костном мозге, у 89 % – в периферической крови и у 54 % – по результатам исследования свободно циркулирующей ДНК. У пациентов с МОБ-положительным статусом медиана снижения опухолевой

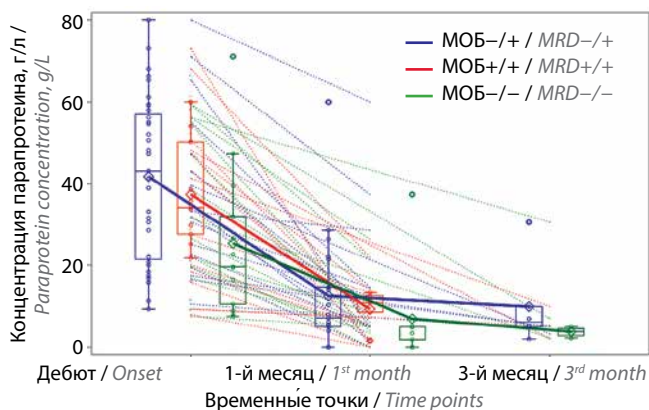


Рис. 4. Динамика концентрации иммуноглобулина М у пациентов в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ): МОБ-/+, МОБ+/+, МОБ-/– с дебюта, на 1-й и 3-й месяцы после индукционной терапии

Fig. 4. Immunoglobulin M concentration dynamics depending on the minimal residual disease (MRD) status: MRD-/+, MRD+/+, MRD-/– from the onset, in the 1st and 3rd months after induction therapy

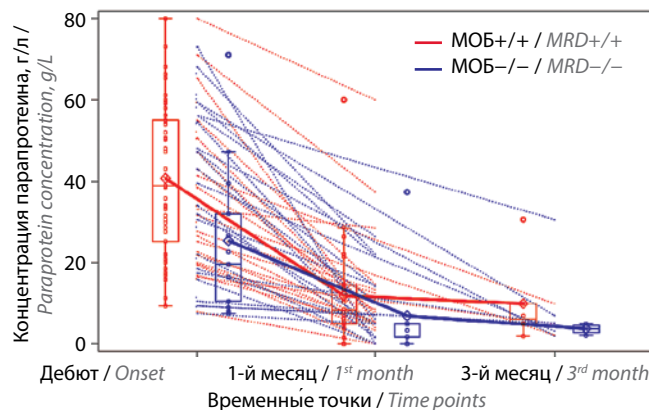


Рис. 5. Динамика концентрации иммуноглобулина М у пациентов со статусами минимальной остаточной болезни (МОБ) МОБ+/+, МОБ+/–, МОБ+/+ и МОБ-/– с дебюта, на 1-й и 3-й месяцы после индукционной терапии

Fig. 5. Immunoglobulin M concentration dynamics in patients with MRD+ (MRD-/+, MRD+/–, MRD+/+) and MRD-/– status from the onset, in the 1st and 3rd months after induction therapy

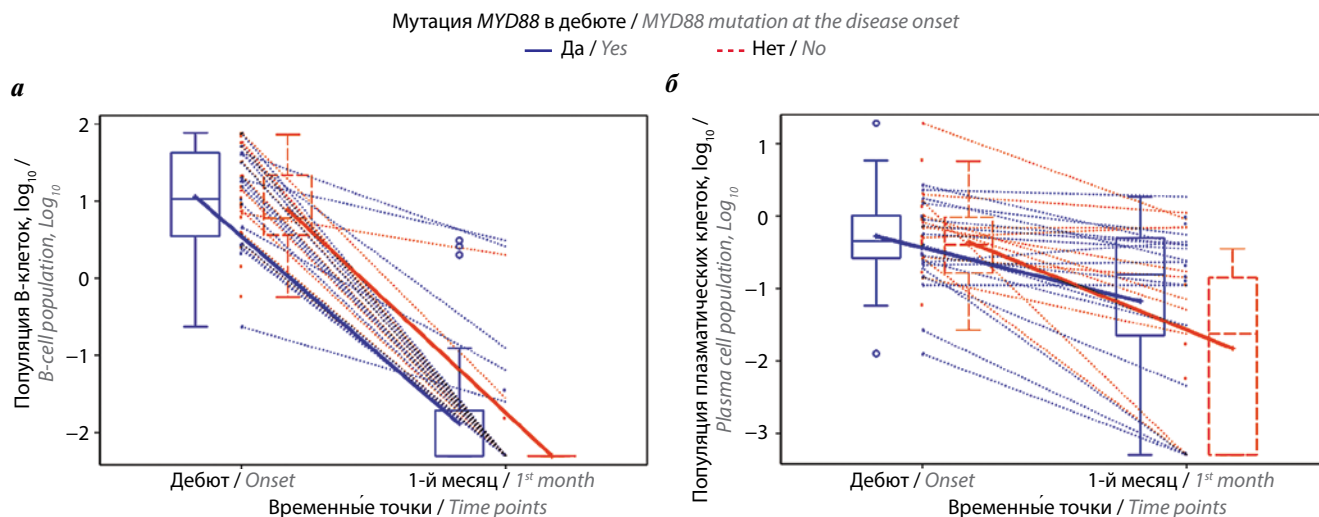
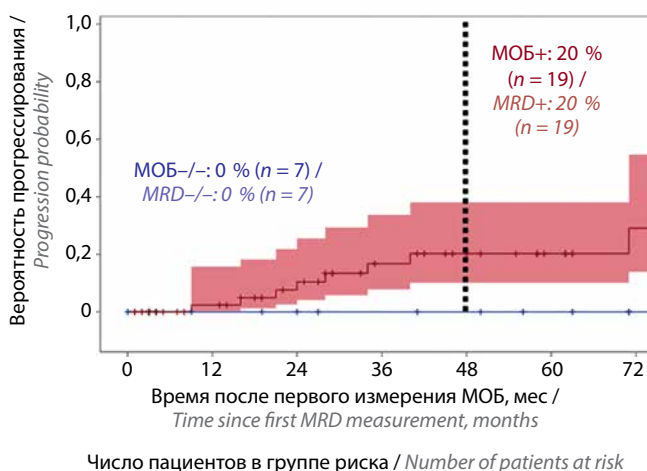


Рис. 6. Связь количества резидуальных В-клеток (а) и плазматических клеток (б) с наличием/отсутствием мутации MYD88 в дебюте заболевания
Fig. 6. Correlation of the residual B cells (a) and plasma cells (б) number with the MYD88 mutation presence/absence at the disease onset



	0	12	24	36	48	60	72
МОБ-/- / MRD-/-	16	11	10	8	7	5	1
МОБ+ / MRD+	50	41	33	24	19	13	8

Рис. 7. Вероятность прогрессирования заболевания у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (на 1-й месяц после окончания индукции) при статусах минимальной остаточной болезни (МОБ) МОБ-/- и МОБ+ (МОБ-/+ , МОБ+/- , МОБ+/+)
Fig. 7. Progression probability in patients with Waldenström's macroglobulinemia (at 1 month after the end of induction) with minimal residual disease (MRD) statuses MRD-/- and MRD+ (MRD-/+ , MRD+/- , MRD+/+)

нагрузки MYD88 составила 2 log в костном мозге и 1 log в свободно циркулирующей ДНК и образцах периферической крови. У пациентов с МОБ-негативным статусом 3-летняя ВВП составила 73 %, у пациентов с МОБ-позитивным статусом – 40 % [32]. По результатам нашего исследования у всех пациентов с отсутствием мутации гена MYD88 в дебюте заболевания достигнут МОБ-негативный статус по остаточным aberrантным В-клеткам, в то время как взаимосвязи между наличием/отсутствием мутации гена MYD88

и остаточной aberrантной популяцией плазматических клеток не выявлено.

Одной из особенностей течения МВ является феномен сохранения следовой секреции IgM у пациентов даже в период МОБ-негативной ремиссии. Это может быть связано как с остаточной популяцией опухолевых плазматических клеток в экстрамедуллярных очагах, так и с периодом полураспада патологического IgM. По данным С. Wijnands и соавт., период полураспада IgG составляет примерно 23 дня, IgA – 6 дней, IgM – 5 дней. Циркуляция IgG может сохраняться до 400-го дня, IgA – до 200-го дня, однако данных по IgM не представлено [9]. Мониторинг моноклональной секреции IgM проводится методом электрофореза в геле агарозы или капиллярного электрофореза с иммунным проявлением (иммунофиксация или иммуносубстракция). При низком уровне моноклонального парапρωтеина IgM в сыворотке крови (менее 5 г/л, следовая секреция) достоверно определить его количество невозможно из-за фона поликлональных иммуноглобулинов. Следовательно, когда обнаруживается концентрация IgM до 5 г/л, утверждать о наличии или полном отсутствии патологического белка не представляется возможным.

Таким образом, мы подтверждаем, что для оценки глубины ремиссии при МВ необходимо использовать все рекомендованные NCCN методы исследований с включением МПЦ для определения остаточных опухолевых популяций В- и плазматических клеток.

Заключение

Мы установили, что остаточный опухолевый клон при МВ может быть представлен 3 вариантами опухолевых популяций: только aberrантными В-клетками, только aberrантными плазматическими клетками, а также обеими aberrантными популяциями В- и плазматических клеток.

Скорость редукции aberrантных В-клеток на 1-й месяц после окончания индукционной терапии в 1,4 раза быстрее, чем плазматических.

У всех пациентов с отсутствием мутации гена *MYD88* в дебюте заболевания подтверждено отсутствие aberrантных В-клеток через 1 мес после завершения индукционной терапии. При этом взаимосвязи между наличием/отсутствием мутации гена *MYD88* и остаточной опухолевой популяцией плазматических клеток не обнаружено.

У 70 % пациентов с МОБ–/– выявлен феномен длительного сохранения следовой секреции IgM после индукционной терапии.

У пациентов с МОБ-позитивным статусом в любом сочетании (МОБ–/+, МОБ+/-, МОБ+/+) вероятность прогрессирования выше, чем в группе МОБ–/–.

Мы планируем продолжить исследование МОБ при МВ, а также оценку вероятности прогрессирования в зависимости от МОБ-статуса на большей когорте пациентов с более длительным сроком наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 5th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2022. 585 p.
2. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации РФ 2024. Waldenström's macroglobulinemia. Clinical guidelines of the Russian Federation 2024. (In Russ.).
3. McMaster M.L. The epidemiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023;60(2):65–72. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008
4. Castillo J.J., Olszewski A.J., Cronin A.M. et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 2014;123(25):3999–4000. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574871
5. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1D):e240001. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0001
6. Kapoor P., Paludo J., Ansell S.M. Waldenström macroglobulinemia: familial predisposition and the role of genomics in prognosis and treatment selection. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(3):16. DOI: 10.1007/s11864-016-0391-7
7. Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110–5. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082
8. Yu X., Li W., Deng Q. et al. *MYD88* L265P mutation in lymphoid malignancies. *Cancer Res* 2018;78(10):2457–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0215
9. Wijnands C., Noori S., Donk N.W.C.J.V. et al. Advances in minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2023;60(7):518–34. DOI: 10.1080/10408363.2023.2209652
10. Gascue A., Merino J., Paiva B. Flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(3):557–67. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.01.009
11. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. *MYD88* L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
12. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
13. Zanwar S., Le-Rademacher J., Durot E. et al. Simplified risk stratification model for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2024;42(21):2527–36. DOI: 10.1200/JCO.23.02066
14. Schop R.F., Kuehl W.M., Van Wier S.A. et al. Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002;15;100(8):2996–3001. DOI: 10.1182/blood.V100.8.2996
15. Askari E., Rodriguez S., Garcia-Sanz R. et al. Waldenström's macroglobulinemia: an exploration into the pathology and diagnosis of a complex B-cell malignancy. *J Blood Med* 2021;12:795–807. DOI: 10.2147/JBM.S267938
16. Kench J.G., Amin M.B., Berney D.M. et al. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology* 2022;81(4):447–58. DOI: 10.1111/his.14711
17. Robinson J.P., Ostafe R., Iyengar S.N. et al. Flow cytometry: the next revolution. *Cells* 2023;12(14):1875. DOI: 10.3390/cells12141875
18. Гальцева И.В., Цой Ю.А., Грачев А.Е. и др. Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(1):128–38. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
19. Гальцева И.В., Тсой Ю.А., Грачев А.Е. et al. Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):128–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
20. Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(2):104–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
21. Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. et al. Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):104–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
22. Gustine J., Meid K., Xu L. et al. To select or not to select? The role of B-cell selection in determining the *MYD88* mutation status in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;176(5):822–4. DOI: 10.1111/bjh.13996
23. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
24. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. et al. Minimal residual disease and B-cell subpopulation monitoring in acute B-lymphoblastic leukaemia patients treated on RALL-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
25. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). *Онкогематология* 2018;13(1):83–102. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102

- Lobanova T.I., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Minimal residual disease assesment in patients with acute myeloid leukemia by multicolour flow cytometry (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):83–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102
23. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
- Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults with acute leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
24. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):503–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
- Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M. et al. Technical aspects of minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in acute myeloid leukemia patients. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):503–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
25. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498
26. Björklund E., Mazur J., Söderhäll S. et al. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17(1):138–48. DOI: 10.1038/sj.leu.2402736
27. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
28. Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E. et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4(2):95–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)00981-1
29. García-Sanz R., Ocio E.M., del Carpio D. et al. Post-treatment bone marrow residual disease >5 % by flow cytometry is highly predictive of short progression-free and overall survival in patients with Waldenström’s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):168–71. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.040
30. Xiong W., Wang Z., Wang T. et al. Minimal residual disease status improved the response evaluation in patients with Waldenström’s macroglobulinemia. *Front Immunol* 2023;14:1171539. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171539
31. De Tute R., Rawstron A., D’Sa S. et al. Minimal residual disease (MRD) in Waldenström macroglobulinaemia (WM): impact on survival outcomes with rituximab-based therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(10):e310–1. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.510
32. Ferrante M., Drandi D., Zibellini S. et al. Prospective evaluation of minimal residual disease in Waldenström macroglobulinemia across different tissues and treatments: results of the “BIO-WM” trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 2023;142(Suppl 1):1621. DOI: 10.1182/blood-2023-181731
33. Sahota S.S., Forconi F., Ottensmeier C.H. et al. Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *Blood* 2002;100(4):1505–7.
34. Barakat F.H., Medeiros L.J., Wei E.X. et al. Residual monotypic plasma cells in patients with Waldenström macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011;135(3):365–73. DOI: 10.1309/AJCP15YFULCZHZVH

Вклад авторов

А.Б. Винникова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, С.А. Марьина, В.Н. Двирнык, А.Б. Судариков, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования;
К.А. Никифорова, Ю.А. Цой: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
С.М. Куликов, С.Э. Старченко: обработка данных.

Authors’ contributions

A.B. Vinnikova: research design development, review of publications on the article topic, article writing;
I.V. Galtseva, A.E. Grachev, S.A. Maryina, V.N. Dvirnyk, A.B. Sudarikov, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova: research design development;
K.A. Nikiforova, Yu.A. Tsoy: review of publications on the article topic, article writing;
S.M. Kulikov, S.E. Starchenko: data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Винникова / A.B. Vinnikova: <https://orcid.org/0000-0003-2876-4566>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
С.Э. Старченко / S.E. Starchenko: <https://orcid.org/0009-0009-0930-5699>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
С.А. Марьина / S.A. Maryina: <https://orcid.org/0000-0003-3116-6743>
В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>
Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

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